«ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ» АКЦИОНЕРЛІК ҚОҒАМЫ

ӘОЖ:615.451.16:582.736

Қолжазба құқығында

АМИРХАНОВА АКЕРКЕ ШИЫНКУЛОВНА

Тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) экстракты негізінде дәрілік құралдың фармацевтикалық негіздемесін жасау және клиникаға дейінгі зерттеулер жүргізу

6D074800 – Фармацевтикалық өндіріс технологиясы

Философия докторы (PhD)
дәрежесін алу үшін дайындалған диссертация

Ғылыми кеңесшілер:
Устенова Г.О., фарм.ғ.д.,
Садыкова Ш.С., м.ғ.к., доцент,
Шетелдік ғылыми кеңесші:
Miroslawa Krauze-Baranowska
prof. dr hab. n. farm

Қазақстан Республикасы
Алматы, 2018

	МАЗМҰНЫ	
	НОРМАТИВТІК СІЛТЕМЕЛЕР	4
	БЕЛГІЛЕУЛЕР МЕН ҚЫСҚАРТУЛАР	6
	КІРІСПЕ	8
1	**ТЫҚЫР КЕКІРЕ ДӘРІЛІК ӨСІМДІК ШИКІЗАТЫНЫҢ ҚАЗІРГІ ЗЕРТТЕУ ЖАҒДАЙЛАРЫ ЖӘНЕ ЗЕРТТЕУ БОЛАШАҒЫ**.....	12
1.1	Кекіре *Oxytropis* туысы өсімдіктерінің таралу ареалы.....	12
1.1.1	Кекіре *Oxytropis* туысы өсімдіктерінің химиялық құрамының зерттелуі.....	14
1.1.2	Кекіре *Oxytropis* туысы туысы өсімдіктерінің түрлерінің емдік фармакологиялық сипаттамалары.....	19
1.1.3	Тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) өсімдігінің гербар түрлері, химиялық құрамы.....	20
1.2	Биологиялық белсенді заттарды бөлу әдістері және көмірқышқылды экстракт технологиясы.....	24
1.3	Таблетканың өндірістік алу технологиясы	28
	Бірінші бөлім бойынша тұжырым.....	30
2	**ЗЕРТТЕУ МАТЕРИАЛДАРЫ ЖӘНЕ ЗЕРТТЕУ ӘДІСТЕРІ**	31
2.1	Зерттеу материалдары.....	31
2.2	Зерттеу әдістері	31
2.2.1	Тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) шөбінің анатомиялық сипаттарын және органографиялық зерттеу.....	32
2.2.2	Тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) шөбінің фармако-технологиялық, фармакогностикалық параметрлерін зерттеу ...	32
2.2.3	Тықыр кекіре **(***Oxytopis glabra* Lam.DC.) экстрактысының уыттылығын талдау.....	39
3	**ТӘЖІРИБЕЛІК БӨЛІМ** **ТЫҚЫР КЕКІРЕ (*OXYTROPIS GLABRA* LAM.DC.) ДӘРІЛІК ӨСІМДІК ШИКІЗАТЫН ЖИНАУ ЖӘНЕ КЕПТІРУ, САҚТАУ ТЕХНОЛОГИЯСЫ ЖӘНЕ ДӘРІЛІК ӨСІМДІК ШИКІЗАТЫН ТАЛДАУ**.....	44
3.1	Тықыр кекіре **(***Oxytopis glabra* Lam.DC.) дәрілік өсімдік шикізатын жинау.....	46
3.1.1	Тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) дәрілік өсімдік шөбінің фармакогностикалық талдау.....	47
3.1.2	Тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) өсімдік шикізатының технологиялық параметрлерін зерттеу.....	53
3.1.3	Тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) өсімдік шикізатының фитохимиялық зерттеу.....	56

3.1.4	Дәрілік өсімдік шикізатының жұқа қабатты хроматография әдісімен құрамын анықтау	58
3.2	Тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) өсімдік шикізатын стандарттау.....	61
3.2.1	Тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) өсімдік шикізатының тұрақтылығы және сақтау мерзімін зерттеу.....	64
3.3	Тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) өсімдік шикізаты негізінде тиімді экстракт түрін алу, технологиясын жасау.....	65
3.3.1	Тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) өсімдік шикізаты негізіндегі көмірқышқылды экстрактының сапа көрсеткіштерін талдау және стандарттау.....	78
3.3.2	Тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) өсімдік шикізаты негізіндегі көмірқышқылды экстрактының фракцияға бөлу арқылы фитохимиялық құрамын анықтау	79
3.3.3	Газды хромато-масс-спектрометрлік әдіспен заттардың тазалығын дәлелдеу.....	88
3.3.4	*Oxytropis glabra* Lam.DC.өсімдігінің жер үсті бөлігінен алынған экстракты құрамындағы изомукронулатол сандық анықталу әдістемесінің валидациясы.....	93
	Үшінші бөлім бойынша тұжырым	98
4	Тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) өсімдік шикізаты негізінде «Оксифаб» таблеткаларының фармацевтикалық негіздемесі.....	99
4.1	«Оксифаб» шартты атаудағы таблеткалардың құрамын және технологиясын жасау.....	99
4.2	«Оксифаб» таблеткаларының сапа көрсеткішін анықтау	103
4.2.1	«Оксифаб» таблеткаларының тұрақтылығын және сақтау мерзімін зерттеу.....	104
4.3	«Оксифаб» шартты атаудағы таблетканың технологиялық үрдісінің валидациясы	105
	Төртінші бөлім бойынша тұжырым	110
5	**ФИТОСУБСТАНЦИЯ ЖӘНЕ «ОКСИФАБ» ТАБЛЕТКАЛАРЫНЫҢ ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ БЕЛСЕНДІЛІКТЕРІ ЖӘНЕ УЫТТЫЛЫҒЫ БОЙЫНША КЛИНИКАҒА ДЕЙІНГІ ЗЕРТТЕУЛЕР ЖҮРГІЗУ**	111
5.1	Фитосубстанцияның уыттылығын зерттеу.....	111
5.2	«Оксифаб» шартты атаудағы таблеткалардың фармакологиялық эффективтілігін талдау.....	120
	Бесінші бөлім бойынша тұжырым	125
6	«Оксифаб» таблеткаларын өндірудің техника-экономикалық негіздемесі	126

	ҚОРЫТЫНДЫ.....	128
	ПАЙДАЛАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ	130
	ҚОСЫМШАЛАР.....	141

НОРМАТИВТІК СІЛТЕМЕЛЕР

Бұл диссертациялық жұмыста келесідей нормативтік құжаттарға сілтемелер қолданылған

ҚР МФ.А., 2008.Т.1	Қазақстан Республикасының Мемлекеттік Фармакопеясы
ҚР МФ.А., 2008.Т.2	Қазақстан Республикасының Мемлекеттік Фармакопеясы
ҚР МФ.А., 2014.Т.3	Қазақстан Республикасының Мемлекеттік Фармакопеясы
МЕМСТ 6.38-90	Құжаттар жүйесін бірегейлендіру. Ұйымдастыру-реттеушілік құжаттар сұлбасы. Құжаттарды рәсімдеуге қойылатын талаптар.
МЕМСТ 7.1-84	Ақпарат, кітапханалық және баспа ісі бойынша стандарттар жүйесі. Құжаттың библиографиялық сипатталуы. Жалпы талаптар мен құрастыру ережелері.
МЕМСТ 7.9-95 (ИСО 214-76)	Ақпарат, кітапханалық баспа ісі бойынша стандарттар жүйесі. Реферат және аннотация. Жалпы талаптар.
МЕМСТ 7.12-93	Ақпарат, кітапханалық және баспа ісі бойынша стандарттар жүйесі. Библиографиялық жазба. Орыс тіліндегі сөздерді қысқарту. Жалпы талаптар мен ережелер.
МЕМСТ 7.54-88	Ақпарат, кітапханалық және баспа ісі бойынша стандарттар жүйесі. Ғылыми-техникалық құжаттарда заттар мен материалдардың қасиеттері туралы сандық мәліметтерді келтіру. Жалпы талаптар.
МЕМСТ 8.417-81	Өлшеу бірыңғайлығын қамтамасыз етудің мемлекеттік жүйесі. Физикалық шамалардың бірліктері.
МЕМСТ 1770-74	Зертханалық өлшегіш шыны ыдыстар. Цилиндрлер, мензуркалар, колбалар, пробиркалар. Жалпы техникалық шарттар.
МЕМСТ 3885-73	Реактивтер мен аса таза заттар. Сынама алу, сұрыптау, қаптау және белгілеу.
МЕМСТ 4517-87	Реактивтер. Анализ барысында қолданылатын қосалқы реактивтер мен ерітінділерді дайындау әдістері.
МЕМСТ 6709-72	Тазартылған су.
МЕМСТ 13646-68	Дәл өлшеулер үшін шыны сынап термометрлері.
МЕМСТ 23932-90Е	Зертханалық шыны ыдыстар мен құрал-жабдықтар.
МЕМСТ 25336-82	Зертханалық шыны ыдыстар мен құрал-жабдықтар. Түрлері, негізгі көрсеткіштері мен өлшемдері.
МЕМСТ 29252-91	Зертханалық шыны ыдыстар. Бюреткалар. 4.1. Жалпы

	талаптар.
МЕМСТ 15.011-82	Өнімді жетілдіру және өндіріске қою жүйесі. Патентті зерттеулер жүргізу реті.
МЕМСТ 7625-86 Е	Этикеткалық қағаз. Техникалық шарттар
МЕМСТ 7933-89 Е	Тұтыну тарасына арналған картон. Жалпы техникалық шарттар
МЕМСТ 17768-90 Е	Дәрілік заттар. Орамдау, таңбалау, тасымалдау және сақтау
МЕМСТ 24104-88	Зертханалық жалпылама қолдануға арналған және үлгі таразылар. Жалпы техникалық шарттар
МЕМСТ 25336-82	Зертханалық шыны ыдыстар мен қондырғылар. Типтері, негізгі көрсеткіштері мен өлшемдері

БЕЛГІЛЕУЛЕР МЕН ҚЫСҚАРТУЛАР

ҚР МФ	Қазақстан Республикасы Мемлекеттік фармакопеясы
АНҚ	Аналитикалық нормативтік құжат
НҚ	Нормативтік құжат
МССТ	Мемлекеттік сапалық стандарт
СҰ	Стандарт ұйымы
GACP	Дәрілік өсімдіктерді тиістіс – тәжірибемен өсіру және жинау
ДӨШ	Дәрілік өсімдік шикізаты
ДЗ	Дәрілік заттар
ББЗ	Биологиялық белсенді заттар
O.	*Oxytropis*
CO_2	Көмірқышқылды экстракт
АКЭҚ	Ағынды көмірқышқыл газды экстракциялық қондырғы
ЖҚХ	Жұқа қабатты хроматография
ГСХ	Газ сұйықты хроматография
ТЭН	Техника – экономикалық негіздеме
ГХ	Газды хроматография
КХ	Колоналық хроматография
ГХ-МС	Газды хроматография – масс спектрофотометр
ҒЗИ	Ғылыми зерттеу институты
УД	Ультрадыбысты
Бк/кг	Беккерель/киллограмм
ДХМ	Дихлорметан
ЭтАц	Этилацетат
МеОН	Метанол
КЖ	Көмекші жұмыстар
ЛЭК	Локальды этикалық комиссия
ЖШС	Жауапкершілігі шектеулі серіктестік
ЕЫС	Ең ықтимал саны
КТБ	колония түзуші бірлік

КІРІСПЕ

Зерттеу жұмысының өзектілігі

Қазақстан Республикасының Президенті Н.Ә.Назарбаев отандық дәрілік құралдар жасау, өндіру мен өндіріске енгізу саласындағы жұмысты жандандыру және таяудағы жылдары Қазақстан Республикасының медицина мекемелері мен халқын дәрілік қамтамасыз етудегі отандық фармацевтік өнімнің үлесін 30 %-ға дейін жеткізуге тапсырма берді.

Қазақстан Республикасында фармацевтика өнеркәсібін фитохимиялық өндірісті дамыту арқылы жүзеге асыру орынды әрі экономикалық тиімді, мұның өзі, Республикада дәрілік өсімдіктердің бірегей шикізат базасы болуымен, химия, медицина мен фармация салаларында едәуір ғылыми-техникалық әлеует жинақталуымен және дәрілік препараттардың субстанцияларын отандық өндірушілердің дәрілік өсімдік шикізатын өңдеуге дәстүрлі түрде бағдарлануы болып табылады. Бұл ретте, отандық фармацевтика өнеркәсібін дамытудың негізгі басымдықтарының бірі - дәрілік өсімдік шикізатының негізінде бірегей отандық субстанцияларын және олардың негізінде дәрілік препараттарды жасау мен өндіріске енгізу болып табылды. Бүгінгі таңда елімізде 8000 мыңға жуық дәрілік препараттар тіркелген, олардың ішінде отандық үлес 30 %, құны жағынан 10 % құрайды [1, 2]. Фармацевтикалық нарықтың қалыптасқан импортқа тәуелділік жағдайында дәрілік қалып жасап шығару денсаулық сақтау жүйесінің басым бағыттарының бірі болып табылады. Фармацевтикалық нарық саласында дәрілік өсімдік шикізаты негізінде алынатын дәрілік қалып үлесінің артуына және ДДСҰ болжамы бойынша, алдағы он жылдықта дәрілік қалып 60 % дан астам бөлігі дәрілік өсімдіктерден алынатын өсмідіктекті дәрілерге тиесілі болады деген тұжырым бар [3, 4].

Отандық өндіріс үшін тәжірибелік маңызыдылығы жоғары дәрілік өсімдік шикізаттар үлесін қамтиды. Қазақстанда таралу ареалы ауқымды, табиғи жағдайда жабайы өсетін дәрілік өсімдіктер тобы бағалы шикізаттар көзі болып табылады. Құрамы бойынша биологиялық белсенді заттарға бай, ғылыми медицинада жүйелі түрде зерттелмеген болашақта зерттеуді қажет ететін дәрілік өсімдік ретінде *Fabaceae* туысы *Oxytropis* тұқымдасы өсімдігінің практикалық қызығушылық туғызады.

Осыған орай, отандық тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) өсімдігі созылмалы ауруларда, қабынуға қарсы стероидты емес, өсімдік тектес дәрілік құралдарды ұзақ уақыт бойы және педиатряда және гериатрияда қолдануға мүмкіндік береді.

Зерттеу жұмысының мақсаты: Тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) өсімдігінің экстракты негізінде ішке қолдануға арналған дәрілік құралдың технологиясын жасау, стандарттау және фармацевтикалық негіздемесі.

Зерттеу жұмысының міндеттері:

- тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) өсімдігінің шикізатын жинау және фармакогностикалық талдау жүргізу;
- тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) өсімдігінен экстрактысын зерттеу, технологиясын таңдау және стандарттау;
- таблетканың физико-химиялық, технологиялық қасиеттерін анықтау және стандарттау.
- алынған экстракт негізіндегі таблеткалық дәрілік құралдың фармацевтикалық негіздемесін жасау.
- көмірқышқылды экстрактының және таблеткалардың доклиникалық зерттеулерін жүргізу;
- тықыр кекіре экстракты негізінде алынған таблетканың өндірісін техника-экономикалық жағынан негіздеу.

Зерттеу жұмысының обьектісі: 2015-2016 жылы Алматы облысы Балқаш ауылындағы Береке ауылдық огругы аумағында, тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) шөбі болып табылады.

Зерттеу жұмысының әдістері: физикалық және физика-химиялық, фармакогностикалық, фармако-технологиялық, биологиялық және статистикалық әдістер.

Зерттеудің ғылыми жаңалығы:

Алғаш рет ҚР МФ талаптарына сай тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) шикізатынан алынған экстрактыға фитохимиялық талдау және стандарттау.

Алғаш рет тықыр кекіре дәрілік өсімдік шикізаты негізінде критикаға дейінгі көмірқышқылды экстракт алудың оңтайлы технологиясы жасалынып, ҚР МФ сәйкес стандрътталды. Зерттеудің жаңашылдығы тіркеу нөмірі №2018/01112 пайдалы модельге өтінім беру арқылы және СТ 27658-1910-ТОО-02-2017 стандарт ұйымына кіргізілумен расталды.

Алғаш рет тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) дәрілік өсімдік шикізаты негізінде критикаға дейінгі көмірқышқылды экстрактының химиялық құрамы зерттелініп, флавоноид кластарына (изомукронулатол) және терпеноидтар кластарына (стигмаст-7-ен-3-ол, α-амирин) жататын химиялық қосылыстар анықталынды.

Алғаш рет критикаға дейінгі көмірқышқылды экстракты және соның негізінде жасалынған «Оксифаб» шартты атаудағы таблетканың қабынуға қарсы, ауруды басатын, ыстықты түсіретін фармакологиялық белсенділіктері анықталынды.

Алғаш рет «Оксифаб» шартты атаумен таблеткалар құрамы жасалынды.

Диссертациялық жұмысты қорғауға ұсынылатын мәселелер:

- Тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) дәрілік өсімдік шикізатына фармакогностикалық талдау және химиялық құрамын зерттеу әдістері;

- Тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) дәрілік өсімдік шикізаты негізінде алынған критикаға дейінгі көмірқышқылды экстрактының химиялық құрамын зерттеу, экстракты негізінде алынған «Оксифаб» шартты атаудағы таблетканың фармацевтикалық негіздемесі;

- фитосубстанция уыттылығы бойынша доклиникаға зерттеулер нәтижелерімен, «Оксифаб» таблеткаларының фармакологиялық сипаттамалары.

Ғылыми жұмыстың тәжірибелік маңыздылығы:

Тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) дәрілік өсімдік шикізаты негізінде көмірқышқылды экстракты алынды.

Көмірқышқылды экстракт негізінде алынған «Оксифаб» шартты атаудағы таблетканың оңтайлы құрамы және технологиялық регламенті және аналитикалық нормативті құжаттары жасалынды.

Тәжірибелік фармацевтикалық өнеркәсібіне енгізу үшін жаңа дәрілік заттар түріндегі фитосубстанция және Оксифаб» шартты атаудағы таблеткаларға енгізу актілері ұсынылған.

Жұмыстың апробациясы

Диссертация тақырыбы бойынша орындалған зерттеулердің негізгі нәтижелері: «Халықаралық ғылыми-практикалық конференция «Клиническая фармация: международный опыт и особенности развития в здравоохранении Казахстана», (Алматы қ., 2015 ж.); «Приоритеты фармации и стоматологии – от теории к практике» сборник материалов IV научно – практической конференции с международным участием (Алматы қ., 2015 ж.); «Лекарственная флора казахстана в народной и научной медицине: сборник материалов II Республиканской научно-практической конференции, посвященной 65-летию Института фармации» (Алматы қ., 2015 ж.); International Scientific and Practical Conference “WORLD SCIENCE” (Дубай, 2016ж.); Управління якістю в фармації збірник наукових робіт х науково-практичної конференціїз міжнародною участю (НФау м. Харків, 2016 ж.); «Фармация және стоматологияның басымдықтары: теориядан тәжірибеге» VI халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференция (Алматы қ., 2017 ж.); Proceedings of the II International Scientific and Practical Conference (Варшава қ. Польша, 2017 ж.); Abstract of International Academic Conference (Куала-Лумпур қ. Малайзия, 2017 ж.); Международная студенческая научная конференция «Современные тренды развития индустрии туризма и сервиса в Республике Казахстан» (Алматы қ., 2018 ж.); «Акановские чтения: актуальные вопросы медицины и здравоохранения» IX международная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы общественного здравоохранения» V международной научно-практической конференции

студентов и молодых ученых «Наука и медицина: современный взгляд молодежи» (Алматы қ., 2018 ж.) тұжырымдалды.

Ғылыми бағдарламалар жоспарына сәйкес зерттеу міндеттерінің байланысы

Диссертациялық жұмыс «Қазақстан Республикасының денсаулық сақтау саласын дамытудың 2016 – 2019 жылдарға арналған «Денсаулық» мемлекеттік бағдарламасын іске асыру жөніндегі іс-шаралар жоспарын бекіту туралы» Қазақстан Республикасы Үкіметінің 2016 жылғы 16 наурыздағы № 143 қаулысына сәйкес және 14 желтоқсан 2014 жылғы Қазақстан Республикасының Президенті – Елбасы Н.Ә.Назарбаевтың «Қазақстан-2050» Стратегиясы қалыптасқан мемлекеттің жаңа саяси бағыты» атты Қазақстан халқына Жолдауы аясында орындалды. Бұл ғылыми зерттеу жұмыс фармацевтикалық өндірісті дамытуға, импортқа тәуелділікті төмендетуге және отандық өндірушілердің сыртқы нарыққа шығуына негізделген. Жалпы мемлекеттік бағдарламалар бағыттарын орындауға арналған С.Ж.Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университетінің фармация Мектебінің Дәрілер технологиясы және инженерді пәндер кафедрасының тақырыптық ғылыми жұмыс жоспарына сәйкес мемлекеттік тіркеу номері ҒТБ №0118РКИО240 аясында орындалды.

Жарияланымдар

Диссертациялық жұмыс нәтижелеріне байланысты 20 ғылыми жұмыс жарық көрді. Оның ішінде:

- Scopus және Web of Science дерекқор қатарына кіретін шетелдік журналында – 2 мақала;
- Қазақстан Республикасы Білім және Ғылым Министрлігі Білім және Ғылым саласындағы бақылау комитетінің ұсынған журналында – 7 мақала;
- Халықаралық конференциялар жинағында (Малайзия, БАӘ, Польша, Украина) – 6 басылым;
- Қазақстан Республикасы конференциялар жинағында – 6;
- пайдалы модельге патент -1;
- Clarivate Analytics ақпараттық базына кіретін Fitoterapia журанлына - 1 мақала ұсынылды.

Диссертация құрылымы: Диссертация кіріспе, әдеби шолу, тәжірибелік нәтижелерді талқылаудан, қорытынды, пайдаланылған әдебиеттер тізімінен, отандық және шетелдік авторлардың ғылыми еңбектері мен қосымшалардан тұрады. Диссертация материалдары компьютерлік терімнің 159 бетінен құралған. Диссертациялық жұмыс 51-кесте, 86-суретті қамтиды. Қолданылған әдебиеттер тізімі 143 атаудан тұрады.

1 ТЫҚЫР КЕКІРЕ ДӘРІЛІК ӨСІМДІК ШИКІЗАТЫНЫҢ ҚАЗІРГІ ЗЕРТТЕУ ЖАҒДАЙЛАРЫ ЖӘНЕ ЗЕРТТЕУ БОЛАШАҒЫ

1.1 Кекіре *Oxytropis* туысы өсімдіктерінің таралу ареалы

Fabaceae (Leguminosae) туысы – бұршақ тұқымдастарға жататын экономикалық маңызыдылығы жоғары, ежелден ауыл шаруашылығында азық ретінде қолданылатын, ал басқа түрлері сәндік өсімдіктер ретінде, тибет және халық медициналарында кеңінен қолданыс тапқан маңызды дәрілік өсімдік шикізаты болып табылады.

Fabaceae (Leguminosae) туысы түрлері бойынша ең көп таралыған, ал *Asteraceae* және *Orchidaceae* туыстарымен таралуы жағынан салыстырғанда үшінші алады. The Plant List ақпараттық желісіне сәйкес Fabaceae (Leguminosae) туысы 14000 - 17000 түрлері оның ішіне гүлді өсімдіктер Astragalus (2500 туысы және туыс түрлері) тұқымдасына сонымен қатар Indigofera (700 туысы және туыс түрлері) тұқымдасына, *Oxytropis* (600 туысы және туыс түрлері) тұқымдастары кіреді [5].

Fabaceae туысына жататын *Leguminosae* тұқымдасының ең маңызды түрі кекіре *Oxytropis* Сонымен қатар, кекіре «*Locoweed*» атауы бойынша да аталынады. *Oxytropis* туысы Солтүстік жарты шар арктикалық зоналарында 320 түрі немесе 378 түрі Солтүтік Евразия зоналарында анықталынған. Бұрынғы СССР бойынша 280 түрі соның ішінде 6 түр туыстары және 24 секциялары тіркелінген. Сібір үшін 119 түрі (Положий, 1994), алыс Шығыс үшін 55 түрі (Павлова, 1989), орта Азия үшін 166 түрі (Филимонова, 1983), тек Қазақстан үшін 124 түрі (Байтенов, 1961) анықталынған. Негізінен *Oxytropis* туысының ең көп таралған географиялық зонасында 153 түрі Орталық Азияда таралған (Грубов, 1998) және Монғолияның өзінде 92 түрі (Улзийхутаг, 2003), ал Рессейден тыс Маньчжуринде 16 түрі (Kitagawa, 1979), Жапонияда - 7 түрі (Ohwi, 1965), Европа үшін - 24 түрі (Васильченко, 1987), және Солтүстік Америка үшін 26 түрі (A provisional checklist, 1978). Бұрынғы СССР арктикалық зонасы үшін 32 түрі (Юрцев, 1986), Аляска географиялық зонасында 22 - түрі (Hulten, 1968) [6].

Соның ішінде елімізде 119 түрі оның ішінде 15 туыс секцияларына бөлгенде, 36 түрі (32,5%) эндемикалық болып, 10 түрі Қызыл кітапқа еңгізілген [7]. (*Oxytropis almaatensis Bajt, Oxytropis biloba, Oxytropis hystrix, Oxytropis karataviensis, Oxytropis niedzweckiana, Oxytropis subverticillaris, Oxytropis saurica, Oxytropis talassica, Oxytropis ugamica, Oxytropis echidna*) кекірелер, Солтүстік жарты шар арктикалық аймақтарында Солтүстік – Шығыс, орталық Азияда және Алтайда, оңтүстік Сібірде түрлері көптеп шоғырланған.

Oxytropis туысының биологиялық сипаттамасы бойынша көпжылдық шөптесін өсімдік, кейде жартылай бұталар немесе бұталар түрінде биіктігі 1 метрге дейін жетеді. Ал, жапырақтары кезектеспеген түрде орналасады. Олар жер бауырлаған түрде қарапайым немесе сирек шаштарымен ерекшелінеді.

Гүлдер шоғы шоғырланған немесе сопақ, жұмсақ болып келеді. Гүл тостағаншасы түтік немесе қоңырау тәрізді. Гүлдің тәжі үлкен немесе орташа өлшемді, әртүрлі түспен боялған болады. Қайықшасының соңғы бөлігінде сүйірленге өткір түрде болады. Гүл шоғының аталықтары екі жақты. Гүланалығы отырыңқы. Бұршағы ұзын, немесе ұзын-сызықты немесе шар тәрізді үрленген іш қабығы бойымен ашылады [8].

Oxytropis туысы қалыпты континенталық климаты орташа жылдық температурасы 15°С, ал жылдық жауын-шашын 400 мм-ден аз болатын зоналарда таралады. *Oxytropis* туысына жататын өсімдіктер таулы шабындықтар және дала, таулы қыраттарда арктикалық және альпілік тундраларда кең таралған және қоршаған өсу ортасына тез қалыптасып, шоғырланып өседі. *Oxytropis* туысының кейбір түрлері жануарлар үшін азықытық ретінде қолданылса, мал шаруашылығы үшін улы болып табылатындықтан «Locoweed» атымен аталынады [9].

Oxytropis туысы көптеген түрлері азықтық, балды, дәрілік және сәндік өсімдіктер түрінде тәжірибелік маңыздылығы бар дәрілік өсімдік шикізаты болып табылады. Дәстүрлі, тибеттік медицинада кеңінен қолданыс тапқан *Oxytropis* тұқымдасының биологиялық белсенді заттарға бай: флавоноидтар, фенолкарбон қышқылдары, алкалоидтар, кумариндер, сапониндердің көп мөлшерде болатындығы анықталынған [10].

Кекіре *Oxytropis* туыстарының Қазақстанда Республикасында өсетін түрлері:

1. Oxytropis almaatensis Bajt − Алматы кекіресі. Іле, Күнгей және Теріскей Алатауларда шалғынды және бұталы баурайларда өседі. Қызыл кітапқа еңген эндемик. Дәрілік өсімдік шикізаты ретінде жер үсті бөлігі алынады. Фенол қышқылдары және флавоноидты қосылыстар дәрілік өсімдік шикізатының құрамында бар. Халық медицинасында гипотензивті және коранарлық қантамырларды кеңейтуші ретінде қолданылады.

2. Oxytropis deflexa (Pall) DC. - Иілген кекіре. Алтайдың тау шатқалдары және өзен бойларында кездеседі. Дәрілік өсімдік шикізаты ретінде барлық вегетативті мүшелері қолданылады. Тритерпеноидты сапониндер, алкалоидтар, флавоноидтар дәрілік өсімдік шикізатының құрамына кіреді. Шығыс медицинасында интоксикация және септикопиемияда ауруды басатын ретінде қолданылады.

3. Oxytropis pilosa (L.)DC. - Түкті кекіре. Жоңғар Алатауынан Алтайдың таулы өңірлерінде, Орталық және солтүстік Қазақстанның далалы аймақтарында кездеседі. Дәрілік өсімдік шикізаты ретінде барлық вегетативті мүшелері қолданылады. Алкалоидтар, стероидтар, фенолкарбон қышқылдар, кумариндер, флавоноидты қосылыстар дәрілік өсімдік шикізатының құрамында кіреді. Халық медицинасында жүйке аурулары және қызуы көтерілгенде, гинекологиялық ауруларда қолданылады.

4. Oxytropis glandulosa Turc. - Безді кекіре. Шығыс сібір және Тянь – Шань таулы қыратты өңірлерінде құмды-тасты, шалғынды жерлерде

кезедеседі. Дәрілік өсімдік шикізатының химиялық құрамы бойынша сапониндер, кумариндер, флавоноидты қосылыстар жер үсті бөлігінде кездесетін болса, ал тамырында алкалоидтар 0,15 % жетеді, жер үсті бөлігінде алкалоидтар мөлшері 0,09-0,5%, фенол қышқылдары және олардың туындылары: п-кумар және ферул қышқылдары, флавоноидтар 0,21%: кемпферол, рамназин және олардың гликозидтті қосылыстар дәрілік өсімдік шикізатының құрамында кіреді. Тибет медицинасында - диуретикалық, жараны жазатын, антигельмитті, ал сулы-спиртті экстрактысы ыстықты төмендететін, гипотензивті, қаң тамырларын кеңейтетін, қабынуға қарсы фармакологиялық қасиеттер көрсетеді. Сирек кездесетін түр болғандықтан қорғауды қажет етеді.

5. *Oxytropis grandiflora (Pall.)DC.*− Үлкен гүлденген кекіре. Шығыс сібір және Тянь – Шань таулы қыратты өңірлерінде құмды-тасты жерлерде кездеседі. Дәрілік өсімдік шикізатының химиялық құрамы бойынша карденолидті және алкалоидты, кумаринді қосылыстар, флавоноидты қосылыстар 0,52% құрайды: кемпферол, кверцетин, мирицетин және олардың туындылары, рамнетин, рамназин құрайды. Жер үсті бөлігіндегі ББЗ флавоноидтар гипотензиялық және қаң тамырларын кеңейтетін фармакологиялық қасиеттер көрсетеді.

6. *Oxytropis immerse (Baker ex Aitsh) Bunge ex B. Fedtsch.* - Орта Азия: Сырдария, Тянь-Шань таулы қыраттар және мұздық морендерде кездеседі.

Дәрілік өсімдік шикізаты ретінде барлық вегетативті мүшелері қолданылады. Алкалоидтар, стероидтар, фенолкарбон қышқылдар, кумариндер, флавоноидты қосылыстар дәрілік өсімдік шикізатының құрамында кіреді. Халық медицинасында жүйке аурулары және қызуы көтерілгенде, гинекологиялық ауруларда қолданылады.

1.1.1 Кекіре *Oxytropis* туысы өсімдіктерінің химиялық құрамының зерттелуі

Oxytropis туысы түрлері 1960 ж. бастап зерттеле басталған. Зерттеу нәтижесінде 127 химиялық компоненттер олардың ішінде флавондар, алкалоидтар, сапониндер, линганоидты және басқа қосылыстар бөлініп алынды.

Oxytropis туысы түрлерінің негізгі химиялық компоненттері болып флавондар табылады. Негізгі агликонды қосылыстар ретінде апигенин, хризин, лютеолин, кемпферол, кверцетин, мирицетин, рамнетин, изорамнетин, рамназин және рамноцитрин болып табылды. Негізгі гликозилдер D-глюкоза, L-рамноза, D-галакотоза, L-арабиноза и D-ксилоза барлығы оттегі байланысы арқылы агликонмен байланысқан.

Соңғы он жылдықта 73 флавонды қосылыстар флавон және флавонды гликозид түрінде *O.bicolor, O. falcata, O. jordalii, O. varians, O. monticola* түрлерінен бөлініп, ал *O. falcata* түрінен 7-гидрокси-флавон [11, 12, 13],

(-)-7-метокси-екі гидрофлавон, 7-гидрокси-4′-метоксифлавон [14], пинокембрин [15], пиностробин [16], ликвиритигенин [17] бөлініп алынды. *O. falcata, O. pseudoglandulosa и O. Psammocharis* түрлерінен екі изофлавон:3',7-дигидрокси-2', 4'-диметоксиизофлавон [18], формононетин [19], 3',7-дигидрокси-2',4'-диметоксиизофлавана екі гидроизофлаваноны анықталынған [20].

1929 жылы *Oxytropis* туысы түрлерінің алкалоидты қосылыстарының улылықтары зерттеліне басталынды [21]. Зерттеу нәтижелері бойынша 25 алкалоидты қосылыстар соның ішінде хинолизидинді алкалоидтар: анагырин, термопсин, спартеина, метилцитисин, гидроксисикон, баптифолин [15, 16,17], индолизидин алкалоиды: гармин, хинолин алкалоиды: диктамнин, органикалық амил қосылыстары, морфин және т.б. алкалоидтар: N-бензоил-бета-фенилэтиламин, N-бензоил-2-ацетокси-фенилэтиламин, (-)-N-бензоил-2-гидрокси-2-фенилэтиламина, Окситрофалькатин А, Окситрофалькатин В, Окситрофалькатин С, Окситрофалькатин D, Окситрофалькатин Е, Окситрофалькатин F, Окситропин А, Окситропин В, Окситропин С, муриполизид А, 8-Метил-1-дигидроксииндолизидинтриол, 2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидон [18, 19, 20].

1974 жылы Совет үкіметінің ұйымы тритерпеноидты қосылыстарды бөліп алды. Соның ішінде алғаш рет *O. lanata* түрінен 24 қосылыс пентациклді және тертрациклді тритерпеноидты қосылыстар бөлініп алынды.

Кесте 1 − *O. lanata* түрінен бөлініп алынған тиртерпеноидты қосылыстар

Пентациклді тритерпеноидты қосылыстар	Әдебиеттер	Тетрациклді тритерпеноидты қосылыстар	Әдебиеттер
3-O-[-L-рамнопиранозил- (1→3) -β-D-глюкопиранозил (1→6) -β-D	[22]	Соясапогенол В	[27]
3-O- [-L-рамнопиранозил- (1→2-O-[-L рамнопиранозил-(1-β-D-арабинопиранозил(1→4)-β-D-глюкуронопиранозил] - соясапогенол В	[23]	Мириозид А	[28]
3-O-[β-D-глюкопиранозил (1→2)-β-Dглюкуронопиранозил]-соясапогенол В	[24]	Лупеол	[29.30]
3-O- [β-D-глюкопиранозил (1→2)-α-L - аминопьянозил(1→2)-β-D глюкопиранозил (1→4)-β-Dглюкуронопиранозил]-азукасапогенол Е	[25]	3-O-[β-D-глюкопиранозил (1 → 2)-β-D глюкопиранозил]- (20S, 24S)-9,19 циклоланостан-3β, 16β, 20,24,25-пентаол	[31]

Кесте 1- жалғасы

1	2	3	4
3-О-[β-D-глюкопиранозил (1 →2)-βглюкуронопиранозил] - азукасапогенол	[26]	3-О-[β-D глюкопиранозил (1→2)-β-D-глюкопиранозил] -25-О-a-L-рамнопиранозил-(20S, 24S) -3β, 16β	[32]
3-О- [β-D-глюкопиранозил (1→2) -β-D-глюкуронопиранозил]азуксапогенол метиловый эфир	[26]	Стигмастерин	[34]
3-О- [β-D-глюкопиранозил (1→2) -β-D-глюкуонопиранозил]азуксапогеноламид	[26]	23,24-дигидростигмастерол	[35]
Азукасапагенол	[27]	β-ситостерол	[35]
3-О-a-L-рамнопиранозил(1→2) -β-D-глюкопиопиранозил(1→4)-β-D глюкуронопиранозид-окситрогенол	[28]	Даукестерол	[35]
3-О- [a-L-рамнопиранозил (1→2)-β-D-глюкопиранозил(1→4)-β-D глюкуронопиранозил]-3β,22β,-4-тригидроксиолеан-12-ен қышқылы	[28]		
Олеан-13(18)-ен-2-а-хлор-3β,24-диол	[28]		

1990 жылы *O. glabra* түрінен 1,1,1,7,7,7-секстилор-2,6-дигидрокси-4-оенантон және тратриаконтан бөлініп алынған [33]. Кейінен *O. kansuensis* эфир-майлы бөлігінен цис-фарнезол, лаурин қышқылы, тетрадецилді қышқыл, 12-метилтетрадецилді қышқыл, 6,10,14-триметил-2-пентадекан және гексадеканды қышқылдар анықталынды [34]. *O. deflexa* түрінен лигнаноидты қосылыстар: Schisantherin A [35], ал *O. myriophylla* түрі фенолды гликозид лигустрин алынған [36]. *Oxytropis* туысынан басқа қосылыстар мелисенсинді және басқада амин қышқылдары кездесетіндігі айтылған [37]. *Oxytropis* туысына жататын *Oxytropis muricata (Pall.)DC.,* жер үсті бөлігінен 0,8% дейін алкалоид және 2,7% дейін көмірсулар, С, Р дәрумені қосылыстарын, *Oxytropis myriophylla (Pall.)DC.,* жер үсті бөлігінен 0,6% дейін флавоноидты қосылыстар (олардың арасында изофлавоноидтар), тритерпеноидтар (олардың арасында тритерпеноидты сапониндер), фитостериндер, сонымен қатар фенол қышқылдары және алифатты хлорлы құрылымды қосылыстар анықталынған. *Oxytropis oxiphylla* (Pall) DC. жер

үсті бөлігінен 0,8% дейін эфир майлары және таниндер бөлінген. *Oxytropis varlakovii Serg.,* жер үсті бөлігінен 4,4% дейін кумариндер, антрахиндер, цианогенді қосылыстар анықталынған.

Әртүрлі биологиялық белсенді заттар әсерінен *Oxytropis* туысы қабынуға қарсы, өт айдайтын, диуретик, антиартимиялық және ауруды басатын, қызуды түсіретін фармакологиялық әсерлер көрсететіндігі анықталынған. Яғни, ғылыми медицинада кеңінен қолданыс тапқан кекіре *Oxytropis* түрлері: сүйір жапырақты кекіре (*Oxytropis oxiphylla* (Pall) DC.), домалақ басты кекіре (*Oxytropis strobilacea)* фармацевтикалық өңдіріс үшін келешегі бар дәрілік өсімдік шикізаты болып отыр. Тибет медицинасының трактатында «Чжуд-ши» аты бойынша «қара жолбарыс еті» немесе «ақ жолбарыс еті» деп сүйектердің бітісіп қалпына келуде және жараны жазуда қолданылады. «Чжуд-ши» - «Вайдурья-онбо» трактатының түсіндіруі бойынша сүйір жапырақты кекіре (*Oxytropis oxiphylla* (Pall) DC.) жеке түрде және күрделі шөптер қоспасына кіріп қабынуға қарсы, шемен (*денеге сарысу пайда болғаннан туындайтын ауру*), көкбауыр ауруларында, сүйек кемігі және «гнийан» (бұл топқа тибеттік медицина бойынша өткір жұқпалы аурлар: перитонит, менингит, сібір жарасы, тырысқақ, шешек, туляремия) кең қолданыста болғаны жазылған [38]. Санкт-Петербург мемлекеттік химия-фармацевтикалық академия кафедраларының зерттеулері бойынша *Oxytropis oxiphylla* (Pall) DC. дәрілік өсімдік шикізатының фитохимиялық құрамы, алкалоидтар, сапониндер, флавоноидтар, кумариндер, фенол және аминқышқылдары, ситостериндер яғни биологиялық белсенді заттары 2 - кестеде көрсетілген. *Oxytropis oxiphylla* (Pall) DC. айқын белсенділігін анықтау мақсатында әртүрлі экстракт үлгілері және экстрагенттерді қолдана отырып, толықтай фитохимиялық талдаулар жасалынды және фармакологиялық бағалаулар жүргізілді [39].

Кесте 2 − *Oxytropis oxiphylla* (Pall) DC. түрінен бөлініп алынған тиртерпеноидты қосылыстар

№ р/с	Үлгі	Химиялық құрамы	Фармакологиялық белсенділігі
1	2	3	4
	40 % этанол еріткішіндегі экстракт үлгісі	Флавоноидтар: -рамнетиннің-3-0-β-D-глюкопиранозиді; -изорамнетиннің-3-0-α-D-глюкопиранозиді; -кверцетиннің-3-0-β-D-глюкопиранозиді.	LD_{50} 7800 мг/кг; антигипоксидті:

Кесте 2 - жалғасы

1	2	3	4
1		Аминқышқылдары: -аспаргин қышқылы, аланин, аргинин, аспаргин,валин, гистидин, глицин, глутамин, глутаминді қышқыл, лейцин, лизин, метионин, пролин, цистеин Фенолқышқалдары: -п-оксибензой; хлороген қышқылы Сапониндер	Қабынуға қарсы: Экссудация Пролиферация Депрессиялық әрекеттер
2	70 % этанол еріткішіндегі экстракт үлгісі	Флавоноидтар: -кверцетиннің-3-0-β-D-глюкопиранозиді; -кемпферол, изорамнетин; рамнетин; кверцетин; рамназин. Аминқышқылдары: - аргинин, аспаргин, аспаргин қышқылы, глицин, треонин, триптофан, фенил-аланин. Фенолқышқалдары: -п-оксибензой; хлорогенді Кумариндер	LD_{50} 4800 мг/кг; Антигипоксидті: қабынуға қарсы: экссудация пролиферация депрессиялық әрекеттер
3	96 % этанол еріткішіндегі экстракт үлгісі	Флавоноидтар: -кемпферол, изорамнетин; рамнетин; кверцетин; рамназин. Аминқышқылдары: -гистидин, глутаминді қышқыл, аргинин аспаргин, аспаргин қышқылы, глицин, фенилаланин. Фенолқышқалдары: -п-оксибензой; хлорогенді. Алкалоид: 2-фенил-изоиндол-1,3-дион	LD_{50} 2800 мг/кг; Антигипоксидті: қабынуға қарсы: экссудация пролиферация анальгетик депрессиялық әрекеттер
4	Полиэкстракт	Барлық ББЗ	LD_{50} 3800 мг/кг Полифункционалды
5	*Oxytropis oxiphylla (Pall) DC.* шөбі	Барлық ББЗ	Полифункционалды

Oxytropis oxiphylla (Pall) DC. жер үсті бөлігінен экстракт алынып, биологиялық белсенді зат флавоноидтар қосылысы негізінде «Оксофил» препараты алынған. Бұл препарат фармакологиялық әсері бойынша: ринит (мұрынның шырышты қабаттарының қабынуында), антигипокситті, анальгетикалық, қабынуға қарсы және зақымданған жасушаларды қалпына келтіруі бойынша кең спектірде қолданылады [40]

1.1.2 Кекіре *Oxytropis* туысы өсімдіктері түрлерінің фармакологиялық сипаттамалары

Дәрілік өсімдік шикізаты негізінде кекіре *Oxytropis* туысына жататын ең маңызды өкілдеріне: терапевтикалық әсері - диуретиктер - *Oxytropis glabra (Lam.)DC., Oxytropis lanata (Pall.)DC., Oxytropis leptophylla (Pall.)DC., Oxytropis muricata (Pall.)DC., Oxytropis myriophylla (Pall.)DC., Oxytropis stukovii Palib.,* жер үсті бөлігі *Oxytropis glandulosa Turcz, Oxytropis vararovii,* антельминтикалық гельминттерге қарсы – *Oxytropis muricata (Pall.)DC., Oxytropis stukovii,* жер үсті бөлігі *Oxytropis glandulosa Turcz., Oxytropis myriophylla (Pall.)DC.,* жер асты бөлігі *Oxytropis muricata,* жараны жазатын – *Oxytropis glandulosa Turcz, Oxytropis muricata, Oxytropis stukovii,* жапырақ, гүлі *Oxytropis myriophylla (Pall.)DC.,* жер үсті бөлігі *Oxytropis varkovii,* детоксикациялық – *Oxytropis deflexa (Pall.)DC., Oxytropis muricata, Oxytropis sylvatica (Pall)DC.,* жапырақ, гүлі *Oxytropis myriophylla (Pall.)DC.,* ыстықты түсіретін – *Oxytropis glabra (Lam.)DC., Oxytropis lanata (Pall.)DC., Oxytropis leptophylla (Pall.)DC.,* жапырақ, гүлі (бірге) *Oxytropis lanata (Pall.)DC.,* өт айдайтын – *Oxytropis muricata,* қабынуға қарсы – *Oxytropis myriophylla,* сепсис кезінде - *Oxytropis deflexa (Pall.)DC., Oxytropis myriophylla (Pall.)DC., Oxytropis sylvatica (Pall)DC.,* сібір жарасы, қабынуға қарсы, тұмау ауруларында – жапырақ, гүлі (бірге) *Oxytropis myriophylla (Pall.)DC., жұқпалы ауруларда – Oxytropis stukovii, Oxytropis varlakovii, қышыма бөртпе – Oxytropis muricata,* паразитті тері ауруларында - *Oxytropis stukovii;* ұрпақты болу аурулар жүйесі: әйелдер ауруларында – *Oxytropis muricata, Oxytropis pilosa (L.)DC.;* жүйке аурулар жүйесінде – *Oxytropis pilosa (L.)DC.,* радикулитте – *Oxytropis uralensis (L.)DC.; жүрек қаңтамырлар аурулар жүйесінде – Oxytropis campanulata Vass.,Oxytropis glabra (Lam.)DC., Oxytropis grandiflora(Pall.)DC.,Oxytropis lanata (Pall.)DC., Oxytropis muricata, Oxytropis myriophylla, міс ауруларында – Oxytropis deflexa (Pall.)DC., Oxytropis myriophylla (Pall.)DC., Oxytropis sylvatica, Oxytropis varlakovii,* асцит және ісікте – *Oxytropis glabra (Lam.)DC., Oxytropis oxyphylla, Oxytropis stukovii, безгек ауруларында – Oxytropis pilosa;* психикалық аурулар: ұйқысыздықта – *Oxytropis uralensis;* тірек-қимыл аппаратының аурулары: сүйек аурулары; жарақаттар: сынған кезде; тыныс алу жүйесінің аурулары – *Oxytropis myriophylla (Pall.)DC.,* гүлі және жапырағы қолданылады.

Тәжірибе жүзінен сулы-спиртті экстрактылары *Oxytropis campanulata Vassilcz.,* жер үсті бөлігі *Oxytropis glandulosa Turcz, флавоноидты қосылысы бар Oxytropis lanata (Pall.)DC.,* алкалоидты қосылыстары бар *Oxytropis setosa, Oxytropis komarovii Vassilcz.,* жер үсті бөлігінен жаңа галенді препараттар антигипертензивті қасиеттерге ие болса, ал *Oxytropis komarovii Vassilcz.* сулы-спиртті экстрактылары және *Oxytropis setosa* түріндегі алкалоидтар кардиотоникалық әсер көрсетеді. *Oxytropis turczaninovii түріндегі (изоиндол туындылары)* алкалоидтар (Яковлев, Блинова, 1995*), экстракт* (Соловьева 1997*),* полиэкстракт *Oxytropis oxyphylla* (Лесиовская,

Бахтина, Коноплева, 1996*), Oxytropis deflexa, Oxytropis glandulosa, Oxytropis lanata, Oxytropis longirostra DC., Oxytropis myriophylla (Pall.)DC., Oxytropis strobilacea Bunge, Oxytropis sylvatica* түрлерінің тұндырмалары және экстрактылары анальгетикалық әсерлер көрсетеді. *Oxytropis myriophylla (Pall.)DC., Oxytropis oxyphylla, Oxytropis strobilacea Bunge, Oxytropis sylvatica* түрлерінің флавоноидты қосылыстары (Яковлев, Блинова, 1995*)* антиоксиданты қасиеттерімен сипатталады [41].

1.1.3 Тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) өсімдігінің гербар түрлері, химиялық құрамы

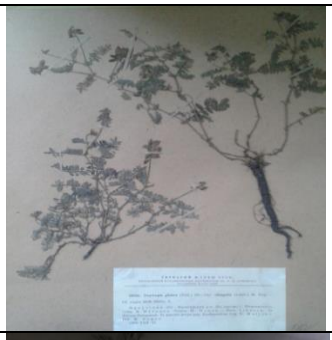
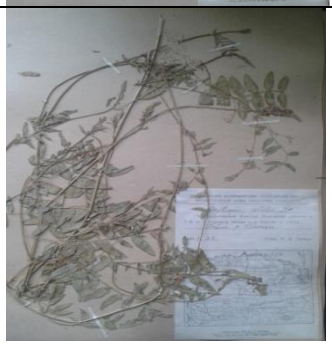
Қазақстан Республикасы флорасы мәліметіне сәйкес тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) еліміздің барлық облыстарында құмды тасты жерлерінде кездесетіндігі көрсетілген [Флора Казахстана т. Алма-Ата, 1961 с.333-334]. Тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.). *Fabaceae* отбасына жататын, елімізде 119 түрі Абдулина С.А. Қазақстанның түтікті өсімдіктерінің тізімі еңбегінде көрсетілген [42].

Сурет 1 - Тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) өсімдігі

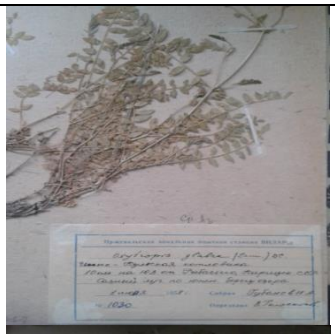
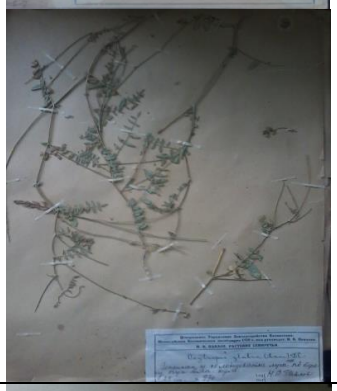
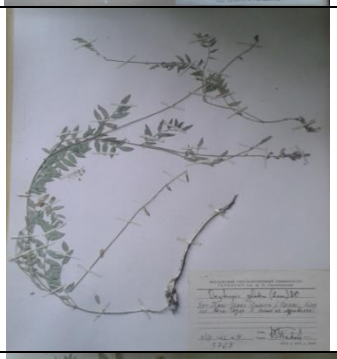
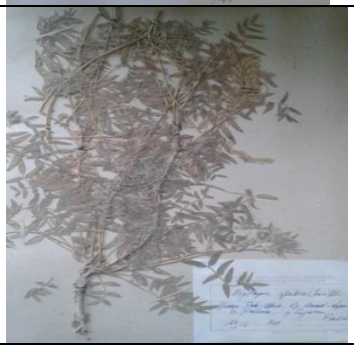
Тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) – көпжылдық, биіктігі 25-100 см шөптесін өсімдік, сабақтары бірнеше, жасыл қалемшелі, жалаң, жапырағының ұзындығы 5-15 см, жапырақтарының саны 5-9 қосақтасып, ланцетті, ұзындығы 10-25 мм және ені 3-7 мм орналасады. Гүлшоғырының ұзындығы 5-12 см, сирек түктенген; флаг ұзындығы 7-8 мм; гүлшоғыры қайықша түрінде ұзындығы 5-6 мм күрделі гүлділер тұқымдасына жатады. Орта Азияда, Батыс және Шығыс Сібірде, Моңғолияда кездеседі. Қазақстанда шөлді аймақтар мен биік тау басынан басқа жерлердегі шалғындарда, өзен бойларында өседі [43].

Тықыр кекіре *Oxytropis glabra* Lam.DC. дәрілік өсімдік шикізаты ҚР ҒжБМ РММ «Ботаника институты және фитоинтродукция» институты қорынан 10 гербарлы үлгілері 3 – кестеде көрсетілген.

Кесте 3 - Ботаника институты және фитоинтродукция институтындағы (1908-1956 жж.). аралығындағы гербарлы қорындағы *Oxytropis glabra* Lam.DC. жиналынған орны

№	Жиналған орны	Жиналған уақыты	Гербар қорынан алынған мәліметтер	Коллекторлар
1	2	3	4	5
1	Иркутск облысы, Балаган ауданы, округ. Шербакова шабындық	12.08.1908 ж.		Н. Мальцев
2	Талды-Қорған уезі, Қаратал және Мартам-Кум	18.07. 1928 ж.		В.И. Смирнов
3	Балқаш-Алатау, Лепсі және Басқан-Күл көлінің орташа бағыты бойынша Шығыс Балқаш аймағы	29.07.1934ж.		И.А. Лимчевский О.А. Лимчевский
4	Жоңғар Алатауы, өзені арасында Самарқан жазығы, Басқанқұл және Ақсу	25.06.1934 ж.		И.И. Рубцов

Кесте 3 - жалғасы

1	2	3	4	5
5	Ыстықкөл бассейні, Рябалыдан 10 км-ге дейін, Қырғыз ССР	01.08.1938 ж.		А. Рубанок
6	Шығыс Балқаш, Аграман тауы Құрғақ 710 шатқалда жоғары	24.06.1960 ж.		З.И. Полдучин
8	Ыстық көлдің жағасында құмды жағасы	08.07.1948 ж.		Н.И. Рубцов
9	Батыс Тянь-Шань, Чатқал өзенінің аңғары Жаңа-Тараз ауылы	03.08.1962 ж.		В. Палов
10	Ыстық көлдің Тянь-Шань орталығы	23.08.1986 ж.		Б. Байтенов

Осылайша, гербарий қорының талдауы коллекциялардың, географиялық орнын, жиналу уақытын және коллекторларды анықтауға мүмкіндік берді [44].

Моңғолияда жергілікті Zuimacao (ішкі Моңғолия) немесе mabanchang (Ningxia провинциясында) ретінде белгілі Oxytropis glabra Lam.DC ресми формакопеяда ресми дәрілік препарат ретінде тіркелген [45]. Тықыр кекіренің химиялық құрамын зерттеу алғаш рет сапонинді қосылыстардың анықталуымен басталған. H. Lu, S.S.Wang, B.Y.Zhao жұмыстарында алғаш рет тритерпеноидтардың екі жаңа қосылыстарын бөліп алған: 3-0-[-β-D-глюкопиранозил (1-2) -β-D-глюкуронопиронозил] азукисапогенол метил эфирі, 3-0- [- β-D-глюкопиранозил (1-2)-β-D-глюкуронопиронозил] азукисапогенол амид [46]. J. Chem жұмыстарында *Oxytropis glabra* Lam.DC. химиялық құрмының алкалоидты қосылыстарын зерттей келе индолизидинді алкалоидтар (свейнсонин және азот оксиді свейнсонин), хинолизидин алкалоидтары (анагрин, терсопсин, лупинин, н-метилцитисин), пиперидинді алкалоидтар (2,2,6,6 – тетраметил - 4-пиперидон) ЖҚХ және ГС-МС физика-химиялық әдістерін қолданып анықтады [47].

Бұл алкалоидтар Oxytropis туыстарынанда анықталынған: Oxytropis ochrocephala, Oxytropis Kansuensis, Variablilis, A. Strictus. алкалоид (SW-swainsonine) - лизосомалық α-манносидаза және гольджи α-манносидаз белсенділігін тежеп, α-манносидаза ингибиторы ол олигосахаридтердің жиналуына және жасушаның вакуумдауына алып келеді [48].

Кесте 4 - *Oxytropis glabra* Lam.DC химиялық құрамдары бойынша БАЗ зерттелуі

Oxytropis glabra Lam.DC. анықталынған химиялық компоненттер	Экстракция түрлері	Анықталынған әдіс түрі	Әдеб.
1	2	3	
Тритерпеноидты сапониндер: 3-O - [- β-D глюкопиранозил(1-2) - [- β-D глюкопиранозил азукисапогенол метил эфирі 3-O - [- β-D глюкопиранозил(1-2) - [- β-D глюкопиранозил азукисапогенол амиді	75% спиртті экстракт (этил спирті)	ЖҚХ	[49]

Кесте 4 - жалғасы

1	2	3	4
Флавоноидтар: Кверцетин	Ультрадыбыстық экстракция: 1: 15 г | мл 100% метанол ультрадыбыстық экстракция 90 мин, ультрадыбыстық қуаты 800 Вт, температурасы 4500С.	ЖЭСХ	[49]
Алкалоидтар	95% этанол экстрактысы содан кейін су фракциясы хлороформ, этилацетат және н-бутанолмен біртіндеп экстракция процесі жүреді.	ЖҚХ	[51]

Oxytropis glabra Lam.DC-тың биохимиялық жұмыстарына арналған соңғы зерттеулер негізінен оның антиоксидантты және еркін радикалды қалдықтарын жинау, жүрек-қан тамырларының қорғауы, жүректің ишемиялық ауруларының алдын алу, миокардтың ишемияларының-реперфузияның алдын алу, қабынуға қарсы, аллергияға қарсы, вирус және тыныштық, ісікке қарсы іс-әрекеттер, онкологиялық аурулардың алдын алу. Сондай-ақ созылмалы бронхит, жүректің ишемиялық ауруы және жоғары қан қысымын емдеу үшін де қолдануға болады.

1.2 Биологиялық белсенді заттарды бөлу әдістері және көмірқышқылды экстракт алу технологиясы

Дәрілік өсімдіктерді емдік мақсатта пайдалану бұрыннан белгілі. Адамдар ғасырлар бойы әртүрлі өсімдіктерді қолдана отырып, ішінен тиімділерін таңдап алып отырған. Алғашқы дәстүрлі (үнді және тибет) медицинасы толықтай осы дәрілік өсімдіктерден алынған дәрілерге негізделген. Емдік препараттар биологиялық белсенді және соған сәйкес заттардың қосындысы түрінде кептіріліп жасалған. XIX ғасырдан бастап көптеген өсімдіктерді белсенді заттар алу мақсатында зерттей бастады. Дәрілік өсімдіктердің көбісі дерлік 1850 - 1950 жж. зерттеліп, фармакопеяға енгізілді. Бірақта Эрлиханың химиотерапия туралы теориясының дамуы дәрілік заттарды бөліп алуда үлкен маңызды орын атқарды, осы саладағы зерттеулер күрт көбейді және адам мен жануарлар ауруларын емдеу үшін жаңа дәрілер алынды [49].

XX ғасырдың 70 ж. фитохимияға деген қызығушылықтың төмендігіне қарамастан, дамыған елдерде дәрілік заттардың 50% табиғи өнімдерден жасалынды. Қазіргі уақытта синтетикалық дәрілердің жанама әсерлерінен

асқынулар туындаған кезде, медицина қайтадан қазіргі ғылымның дамуына сүйене отырып, «шөппен емдеуге» көшіп отыр.

Дәрілік өсімдіктердің синтетикалық дәрілерден айырмашылығы, емдеу ауқымы кең, емдеу кезінде жеңіл әсер етеді, құрамында науқас жақсы көтеретін биологиялық белсенді заттарі (ББЗ) бар. Өсімдіктер ас қорытуға көмектесетін, жасушаның протоплазмасының тіршілік көзі болатын, жүйке жүйесі медиаторларын байланыстыратын, ферменттік белсенділікті жоғарылататын компонентерге (дәрумендер, макро- және микроэлементтер, ферменттер, т.б.) бай. Олар ұлпалардың өткізгіштігі мен иілгіштігін жақсартады, организмнен улы заттарды шығаруға көмектеседі. Дәрілік өсімдіктерді қолданудың жағымсыз жақтары жоқ немесе жанама әсері аз және тез жойылады; оларды ұзақ уақыт қолдануға болады, созылмалы ауруларда қолдану үшін де ыңғайлы [50].

Ресми дәрілік заттардың каталогында экстракты препараттар қысқартылған түрде берілсе де, көптеген фирмалар фитохимиялық препапараттар шығарады. Экстракты препараттың өндірісінде жетекші орынды Германия, АҚШ, Польша, Үндістан, Венгрия, Франция, Қытай, Ұлыбритания және Жапония елдері алады. Бұрын синтетикалық дәрілер шығаратын фирмалар қазір фитохимия өндірісімен айналысатын болған.

Әлемнің жетекші фитохимиялық фирмалары ретінде сербиялық Галеника; немістік Мадаус, Дегусса АГ, Наттерманн, Хель; үнділік Хималайя; швейцарлық Сандоз; американдық Ели Лили; италияндық Бономелли СпА, Инверни Делла Беффа СпА; француздық Тинксирол және т.б. фирмалар жатады [51].

Экстрактты препараттардың даму тарихы ертеден келе жатыр. Ең бірінші жануар мен өсімдіктерден шикізаттар бөлініп алынды. Экстракты препараттардың дамуына елеулі үлес қосқандар Авиценна, римдік дәрігер және фармацевт Клавдий Гален, алхимик Раймонд Луллий және т.б. болды.

«Гален препараттары» - б.з. 131-201 ж.ж. өмір сүрген атақты рим дәрігері және фармацевті Клавдий Галеннің препараттарына Парацельс қолданған тарихи термин. Гален препараттарын дәрілік өсімдіктердің жеке тобы ретінде қарастыру керек, себебі олар жеке химиялық заттар болып табылмайды, керісінше бірнеше заттардың кешені. Олардан бөлінетін заттар кешені таза химиялық заттардың әсерінен әлде қайда басқаша әсер етеді. Сондықтан гален препараттарының әсері, оның құрамындағы биологиялық белсенді заттардың не көбеюіне, не азаюына немесе түрін өзгертуіне негізделген.

XIX ғасырдың соңында жаңа галендер деп аталатын жаңа фитопрепараттар пайда болды. Бұл топтың алғашқы препараты Германияда жасалған, жүрек гликозидтерінің құрамына кіретін дигипурат болды. Жаңа гален препараттары дәрілік өсімдіктерден алынған, толықтай немесе жартылай ілеспе заттардан босатылған және барынша таза препарат атауы бар заттардың адам организміне өзіндік әсері болады. Құрамындағы

заттардан терең тазарту-олардың тұрақтылығын көтереді, ілеспе заттардың әсерін жояды, оларды иньекция түрінде қолдануға мүмкіндік береді. Жиынтық заттардан биологиялық белсенді заттарды компоненттерді бөлу кезінде жеке препараттарды алуға болады.

XX ғасырдың ортасында КСРО-да жеке препараттарды өндіру өндірісі ұйымдастырылды. Жеке алкалоидтар, жүрек гликозидтері және т.б. препараттардың таралуы кең етек алды.

Сонымен, экстракты препараттар шикізаты мен құрамы жөнінен 3 топқа бөлуге болады:

1) жиынтық (гален) препараттар;
2) барынша тазартылған препараттар (жаңа гален);
3) жеке заттардың препараттары

Соңғы жылдары ғалымдар препараттардың тағы бір тобын – кешенді препараттар косплексін шығаруда. Олардың құрамында өсімдіктерден алынған биологиялық белсенді заттар бар.

Фитопрепараттарды өндіру фармацевтикалық өндіріс орындарының арнайы цехтарында, ал дәріхана жағдайында тек сулы түрлері (тұнбалар мен қайнатпалар) дайындалады. Фитопрепараттар өндірісі шикізат түріне, компоненттердің құрамына, ілеспе заттардың болуына, ортақ химиялық белгілері, биологиялық белсенді заттарына да байланысты. Бұл факторлар экстракты препараттардың алу технологиясын анықтайды. Экстаркты преапараттардың алу қарапайым және заманауи технологиялар бойынша алынады. ББЗ бөлу тиімділігін арттыру үшін, экстаргенттің турбулентті ағыны негізінде экстракциялау, тербелу, шикізат қабатынан сұйықтың өту пульсациясы, ультрадыбысты пайдалану, материалды электрлік өндеу және т.б. әдістер арқылы жүгізеді. Экстракциялық препараттарды өндіру технологиясында заманауи әдістер қарастырылып енгізілуде. Сондай заманауи технологиялардың бірі көмірқішқышқылды экстракция болып табылады.

Көмірқышқылды экстракция Экстракциялаудің тиімді әдістерінің бірі сұйытылған газдармен: көмірқышқыл газы, пропан, бутан, сұйық аммиак, хладондар (көмірсутектердің хлорфтортуындылары) және т.б. Сұйытылған көмірқышқыл газы эфирлі және майлы гидрофобты заттарды бөліп алуда қолданылады. Гидрофильді заттар сұйытылған газбен жақсы экстракциаланып, жоғары диэлектрлік өткізгішке ие болады. Сұйытылған газбен экстракциялау қысым қатысында экстрагент ұшып кетеді, ал экстрактивті зат таза күйінде қалады. Экстрагент ретінде бөлме температурасынан қайнау температурасы төмен, сұйытылған бутан, пропан, азот, аммиак, көмірқышқыл газы, хладондар (фреондар), және т.б., бағалы заттардың қасиеттері және олардың шығымы булану кезінде өзгермейді, олар бөлме температурасында ұшып кетеді. Дәстүрлі әдістерге қарағанда сұйытылған газбен әсер етуші заттарды бөліп алу шығымы 88-98% сандық шығымға жетеді.

Қазіргі уақытта хладонды қолдану технологиясы арқылы келесідей препараттар: шырғанақ майы, итмұрын майы, каротолин, аромелин, сорбилин және т.б. өндіріс үшін арнайы экстракциялық қондырғылар құрастырылған.

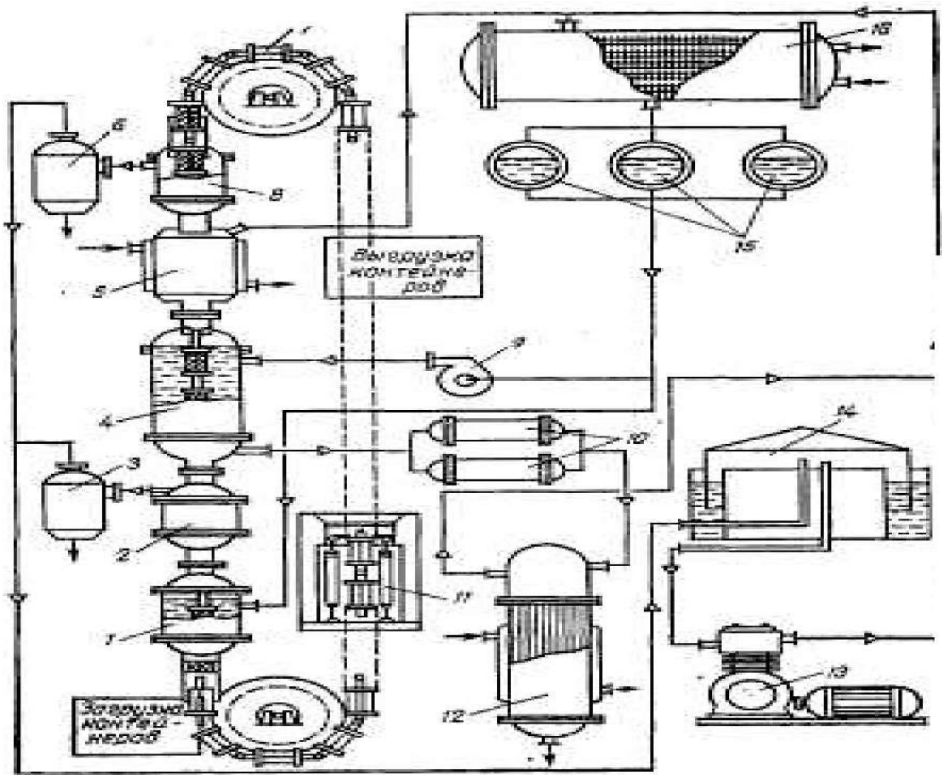
Бұл қондырғы тұйықталған жүйеден тұрады: экстракторлар (1); газ шығаратын баллон (2); қысымды көлем (3), деңгей көрсеткішімен жабдықталған манометр және қорғанғыш клапан, қарайтын фонар (4) экстрагент пен шикізаттың араласуын бақылау үшін; (5) экстрактыны тазалау үшін көлемді фильтр; көрсеткіш денгейі бар буландырғыш манометр (6), денгей көрсеткішімен жабдықталған манометр және қорғанғыш клапан (7); конденсаторды суыту үшін түтікше өткізгіштер және арматуралар (8).

Қазіргі уақытта шикізатты экстракциялау сұйытылған көмірқышқыл газы CO_2 экстракцисына (критикаға дейінгі), бөлме температурасында (28 °С жоғары емес) және қысымы 6,6 - 7,0 МПа үздіксіз экстракция қондырғысына негізделеді.

Экстракциялық қондырғының негізгі элементтері болып көлденең орналасқан колонка, ол бірнеше ретпен қосылған камералардан тұрады: камера 1 - сұйық CO_2 шикізатты сулау, камера 2 - қысымның төмендеуі - шикізатты бұзу үшін; экстрактор 4, буландрғыш 5 - шроттан CO_2 бөліп алу; камера 3 - қалған еріткіштен шротты бөліп алу және қысымның төмендеуі.

Колона ішінде төменнен жоғары үздіксіз шикізат контейнерлері қозғалады. Алдын ала ұсақталынған өсімдік шикізаты торлы корзинаға салынып, оны контейнерге орналастырады. Ең соңғысы камера 1 ге түседі, онда сұйық көмірқышқыл газымен сіңіру жүреді. Қанықтырлған шикізат камера 2 ауыстырылады, онда қысымның төмендеуі жүргізіледі. Сұйытылған газ қысымның күрт өзгеруі нәтижесінде шикізатта агрегаттық күйін тез өзгертіп, сұйықтық қайнайды, осының есебінен пропеллент аэрозол тәрізді шикізатты ұсақ бөлшектерге бөледі. CO_2 буы циклон 3 арқылы шығарылады.

Осындай жолмен ұсақталынған шикізат экстракторға аусытырлады, онда шикізат пен қарсы ағынды еріткіш бір-бірімен араласып жинағышта 15 түседі. Алынған сығынды фильтр 10 арқылы өтіп дистиллятор 12 түседі, ол жақтан булар конденсаторға 16 түсіп, экстракт периодты түрде төменгі вентиль арқылы іріктеледі. Өнделген өсімдік шикізаты экстракциядан кейін камера 5 түседі, онда шроттан сұйытылған CO_2 газының булануы жүреді. Шротта қалған CO_2 циклон 6 арқылы коденсатор 16 лақытрылады, онда сұйықтыққа қайта айналып материалға қайта түседі [52].



Сурет 2 - Шикізаттың сұйытылған CO_2 газымен үздіксіз экстракциялау қондырғысының сызбанұсқасы

Өсімдік шикізатын экстракциялау үшін батарея перколяторларын өзара жалғастыру арқылы қолдануға болады. Экстракциялау ұсақталынған шикізаттан басталады, онда шикізат эксцельсиор немесе дезинтегратор ұсақтағышы арқылы ұсақталып немесе вальцты, шарлы ұсақтағыш аспап арқылы жүзеге асады. Құрғақ өсімдік шикізатын экстракторға салып, герметизациялап, баллоннан сұйық көмірқышқыл газының қысымын 6,0-7,0 МПа туғызып, жоғары жағынан 3-6 көлемде сұйық көмірқышқыл газы беріледі. Шикізат құрамындағы әсер етуші затқа және шикізат қасиетіне байланысты бөлме температурасында 15 минут бойы 1,5-3 сағат тұндырылады. Сығындыны фильтрден өткізіп, буландырғышқа түсіреді, бөлме температурасында экстрагент буланады [52, 53, 54].

1.3 Таблетканың өндірістік алу технологиясы

Қазіргі таңда фармацевтикалық нарықта қатты дәрілік қалыптар үлесі 70% құрайды. Оларға: таблеткалар, ұнтақтар, капсулалар, драже, түйіршіктер, брикеттер, дәрілік жинақтар, пеллет, липосомалар, микрокапсулалар, дәрілік қарандаштар, медициналық губкалар жатады [55].

Таблеткалар алыну жолына байланысты екі түрге жіктеледі: пресстеу және тритурациялық – таблеткалық массаны алу әдісі. Пресстеу арқылы алынған таблеткалардың массалары және өлшемдері, пішіндері әртүрлі болады. Олардың беттері тегіс, үгілуге бейім емес, беріктіліктері жоғары

болуы қажет. Пішіндері бойынша ең көп таралған дөңгелек пішінді тегіс немесе дөңес таблеткалы дәрілік қалыптар. Таблеткалардың өлшемдері 3 – 25 мм диаметрде ауысып тұрады. Фармацевтикалық рынокта диаметрі 7 – 14 мм таблеткалар көптеп шығарылады [56]. Таблеткалар қолдану түріне байланысты: ауыз қуысы арқылы қолдануға арналған, сублингвальды, инъекциялық ерітінділер және имплантацияға қолдану үшін, шаю және жууға арналған ерітінділерді дайындау үшін, қынаптық және тікішектік болып бөлінеді [57].

Дәрілік қалып таблеткалардың артықшылықтарына төмендегі белгілерін жатқызуға болады [58]:

- дәрілік заттың дәлдікпен дозалануы;
- тасымалдауға және сақтауға, шығаруға ыңғайлығы;
- престелінген қалыпта дәрілік заттардың ұзақ сақталуы;
- сезімталдық және қоршаған ортаның әсерлеріне тұрақты болу үшін – қабықпен қапталу мүмкіншілігі;
- дәрілік заттардың органолептикалық қасиеттерін бүркеу үшін;
- дәрілік заттардың физика-химиялық қасиеттері бойынша басқа дәрілік заттармен сәйкессіздігінің үйлесімділігі;
- дәрілік заттың әсерінің ұзақтығы;
- көп қабатты таблеткалар үшін бірнеше дәрілік заттың бір реттілікпен сіңуін қадағалау;
- дәрілік қалыпты қолдану және шығару кезіндегі қателіктерді ескеру мүмкіншілігі.

Таблеткалардың кемшіліктеріне:

- таблеткадағы дәрілік заттар әсерінің ұзақ уақытта болуы;
- тұлғаның ес түссіз кезінде ағзаға енгізудің мүмкіншілігінің жоқ болуы;
- дәрілік қалыптың «цементтелу» эффектісінің әсерінен ыдырау уақытының үлкен болуы;
- дәрілік заттардың жоғары концентарцияда асқазан ішек жолдары шырышты қабатының бұзады;
- ересек адамдардың және балалардың қиын қабылдануы.

Қазіргі уақытта таблеткаларды алу үшін үш әдіс қолданылады: тура престеу, алдын-ала ылғалды түйіршікті престеу, құрғақ түйіршіктеу.

Тура престеу – әртүрлі технологиялық параметрлердің жиынтығы, ол таблеткалық массаның технологиялық қасиеттерін жетілдіреді. Түйіршіктеу сатысындағы себілгіштігін және престелуін оңайлатады. Бұл әдіспен алынған таблеткаларда дәрілік заттар жақсылап араластырып, қажетті қосымша заттарды қосып, таблеткалық машинада таблеттейді [59].

Қазіргі уақытта фармацевтикалық өндірісте өте кең таралған әдістердің бірі ылғалды түйіршіктеу арқылы қатты дәрілік қалыптар алу болып табылады. Аталынған әдіс бойынша таблеткалық массаға сұйықтық қосу немесе байланыстырушы заттарсыз, түйіршіктің түзілуін реттеуге арналынған. Бұл әдістің келесідей ерекшеліктері бар:

- себілу және престеуді жақсартады;
- таблеткалық массаның біркелкілігін қамтамасыз етеді;
- шаңды фракцияның мөлшерін төмендетеді;
- ұнтақтардың бір-біріне жабысуының алдын алады;
- ұнтақтардың гидрофильділігін көтереді.

Ылғалды түйіршіктеудің кемшіліктері болып, өндіріс уақытының ұзақ болуы, көп сатылардың болуына байланысты өндірістік шығынның жоғарылығы және дәрілік заттың ылғалдылығы және температураға төзімділігіне байланысты аталынған әдісті қолданыла алмайды [60].

Қатты дәрілік заттардың (70-80%) құрамында белсенді заттардан басқа қосымша заттардың да мөлшері көп болады. Таблеткалық масса белгілі бір технологиялық қасиет көрсетуіне көмекші заттардың алатын орны ерекше. Қосымша заттар дәрілік препараттың терапевтикалық пайдасын жоғарылатады. Сол себепті жағымсыз әсері мен дозалануы аз мөлшерде болып, терапевтикалық белсенділігі жоғары таблеткаланған препарат алуда қосымша заттарды қосу ғылыми негізделген маңызды әдістердің бірі болып табылады [61].

Бірінші бөлім бойынша тұжырым

Ғылыми мақалалар және ақпарттық дерекқорлар, әдебиеттік шолу негізінде *Oxytropis* туыстарының әлем бойынша және Қазақстанда өсетін түрлерінің жалпы таралуы мен ботаникалық сипаттамасы және фитохимиялық талдаулары, фармакологиялық белсенділіктері ауқымды түрде қарастырылды. Және сонымен қатар ҒжБМ РММ «Ботаника институты және фитоинтродукция» институтында (1908-1956 жж.). аралығындағы тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) дәрілік өсімдігінің гербар үлгілері ұсынылды. Қазақстан Республикасында *Oxytropis* туыстарының 119 түрі оның ішінде 15 туыс секцияларына бөлгенде, 36 түрі (32,5%) эндемикалық болып, 10 түрі Қызыл кітапқа еңгізілгені анықталынды. *Oxytropis* туысына жататын тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) дәрілік өсімдік шикізаты ежелден қытай, бурят, тибет, халық медициналарында көптеп қолданылғаны және қытайда ертеден зерттелініп келе жатқаны жайлы мәліметтер жасалынған.

Алынған ауқымды мәліметтерге сәйкес тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) дәрілік өсімдігінің фитохимиялық құрамын, биологиялық белсенділіктерін болжай келе, елімізде жан-жақты зерттеуге түрткі болатын объект ретінде алынды. Аталынған объектіден оңтайлы құрамды экстракт алуға және оның негізінде дәрілік құрал жасауға түрткі болады.

2. ЗЕРТТЕУ МАТЕРИАЛДАРЫ ЖӘНЕ ЗЕРТТЕУ ӘДІСТЕРІ

2.1 Зерттеу материалдары

Зерттеу жұмысының нысаны болып 2015-2016 жылдардың тамыз айында Алматы облысы Балқаш ауылындағы Береке ауылдық округы аумағында өсетін тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) шөбінің гүлдену кезіндегі өсімдік шикізаты болып табылды. Дәрілік өсімдік шикізатының идентификациясы Қазақстан Республикасының мемлекеттік мекемесі «Ботаника және фитониринг институтында» жүргізілді. Анықтаманың тіркеу нөмірі № 01-04/259 (Қосымша А).

Сурет 3 - *Oxytropis glabra* Lam.DC. сыртқы түрі

Сурет 4 - *Oxytropis glabra* Lam.DC. гербар үлгісі

2.2 Зерттеу әдістері

Тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) шикізаттарын жинау және дайындауы Алматы облысы Балқаш ауылындағы Береке ауылдық округы аумағында Дәрілік заттарды жинаудың тәжірибесіне (GACP) талаптарына сәйкес жүргізілді.

Дәрілік өсімдік шикізатын дайындау гүлдену фазасы кезінде шілде-тамыз айларында жүргізілді. Тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) дәрілік өсімдік шикізаты жер бауырлап өсетіндіктен жерден 10-15 см қолмен жинап, бөгде шөптер және топырақтың қатты бөлшектерінен қоқыс, шаң жәндіктерінен толығымен тексеріліп, регламенттелінген уақыт 8.00 - 10.00 сағат аралығында жиналынды. Шөпті кептіру «Фито Аромат» ЖШС өндіріс ұйымында, қоршаған ортаның 28 ± 5^0C температурасында, 10-15 см қабаттап төсеп кептіру процесі жүргізілді. Кептіру процесі кезінде дәрілік өсімдік шикізаты жиі-жиі ауыстырып, отырылды. Шикізат толығымен кепкеннен кейін 5 кг-нан крафт-қағаздан дайындалған қаптарға салынып, шикізаттың

атын көрсетіп этикетке жабыстырып, дайындалу орнын, жиналу уақыты мен салмағы көрсетіліп безендірілді [62].

2.2.1 Тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) шөбінің анатомиялық сипаттарын және органографиялық зерттеу әдістері

Тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) шөбінің морфологиялық топтарын тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) жер үсті бөлігі жаңадан кептірілген шөптесін өсімдік (сабақтары жапырақтарымен, гүлдері, жетілген және жетілмеген тұқымдары) ҚР МФ I том сәйкес шөп деп аталынады. Сабақтарының және жапырақтарының, гүлдері мен тұқымдарының сыртқы ерекшеліктерін сипаттау луппа көмегімен жүзеге асырылды. Кептірілген шикізаттың түсін күндізгі жарықта қарау арқылы анықталынды, ал иісі – ұнтақтау кезінде; дәмі-шөптің қайнатпасының дәмін көру арқылы жүзеге асырылды [63].

2.2.2 Тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) шөбінің фармако-технологиялық фармакогностикалық параметрлерін әдістері

ДӨШ ұсақталу дәрежесін анықтау. ҚР МФ, I том «Дәрілік өсімдік шикізатының ұсақталу дәрежесін анықтау» мақаласына сәйкес жүргізілді [63].

ДӨШ бөгде қосапларды анықтау. Бөгде қоспаларды анықтау ҚР МФ, I том, 2.8.2. мақаласына сәйкес анықталады. ДӨШ зеңнің және қамба зиянкестерінің жұқпасынан таза болғаны дұрыс. Шикізаттағы бөгде қоспалардың болуы көзбен қарау және ұлғайтқыш әйнек (6х) көмегімен тексеріледі. Егерде бар болған жағдайда бөгде қоспаларды бөліп алып жалпы массасын пайызбен есептеп шығарады.

ДӨШ ауыр металлдарды анықтау. ҚР МФ, I том, 2.8.23. I,II атомды-абсорбциялық спектрофотометрия әдісін пайдалану арқылы жасалынды [63].

ДӨШ радионуклидтерді анықтау. ҚР Ұлттық экономика Министрлігінің бекітілген 2017 жылдың 27 ақпанындағы №155 бұйрықтың «Радиациялық қауіпсіздікті қамтамассыз етуге санитарлы-эпидемиологиялық талаптардың» гигиеналық нормативтері талаптарына сәйкес болуы қажет [63,64,65] .

ДӨШ меншікті салмақты анықтау әдістемесі. Құрғақ ұсақталған шикізаттың абсолютті массасының оның көлеміне қатынасы. 5 г (дәлдік өлшемі) ұсақталған шикізатты 100 мл көлемдік пикнометрге орналастырып, тазартылған судың 2/3 көлемімен құйып, 1,5-2 сағат бойы қайнап тұрған сулы моншада ұстайды, шикізат құрамынан ауаны толық бөліп шығару үшін периодты (үздіксіз) түрде араластырады. Кейін пикнометрді 20^0С температураға дейін мұздатып, белгісіне дейін тазартылған сумен келтіріп, пикнометрді шикізатты және суды өлшейді. Алдын-ала пикнометр мен судың массасын өлшейді [66].

Меншікті массасын (d_n) теңдеу бойынша есептейді, өлшем бірлігі г/см^3:

$$d_n = \frac{P \cdot d_ж}{P + G - F},$$

мұнда: P - құрғақ ұсақталынған шикізаттың абсолютті массасы, г;

G - пикнометр және судың массасы, г;

F - пикнометрдің сумен және шикізатпен массасы, г;

$d_ж$ - судың меншікті салмағы, г/см^3 ($d_ж$ = 0,9982 г/см^3).

ДӨШ көлемдік салмағын анықтау әдістемесі. Ұсақталынбаған шикізаттың табиғи немесе оның барлық көлеміне қатынасы, оған капиллярлар және ауамен толтырылған кеңістік жатады. Ұсақталынмаған массасы 10 г шикізатты 100 мл өлшегіш цилиндрге салып, үстінен 50 мл су құйып, тез араластырып түзілген көлемін анықтайды. Алдын-ала өлшегіш цилиндр мен судың көлемі өлшеніп алынады, содан кейін шикізат салынғаннан кейінгі көлемін өлшеп, көлем айырмашылығын табады. Көлемдік салмағы (d_o) төмендегідей формуламен есептейді, г/см^3:

$$d_0 = \frac{P_0}{V_0},$$

мұнда: P_0 –ылғалдығы бар ұсақталынбаған шикізаттың массасы, г;

V_0 – шикізаттың алатын көлемі, см^3.

ДӨШ себілу салмағын анықтау әдістемесі. Ұсақталынған шикізат массасының табиғи ылғалдылығы бар шикізаттың толық көлемі, оған бөлшектердің тесіктері және олардың арасындағы бос кеңістік жатады. Өлшегіш цилиндрге ұсақталынған шикізатты салып, шикізатты аздап сілкіп тегістейді және оның алатын көлемін анықтайды. Содан кейін шикізатты өлшеп, себілу салмағын формуламен есптейді, г/см^3:

$$d_н = \frac{P_н}{V_н},$$

мұнда: $P_н$ - ылғалдығы бар ұсақталынбаған шикізаттың массасы, г;

$V_н$ –шикізаттың алатын көлемі, см^3.

ДӨШ кеуектілігін анықтау әдістемесі. Шикізат бөлшектерінің бос шамасымен және көлемді массасының меншікті массамен айырмасының меншікті салмаққа қатынасымен ерекшелінеді.

Кеуектілігі ($П_с$) төмендегі формуламен өрнектеледі:

$$П_с = \frac{d_у - d_о}{d_у},$$

мұнда: $d_у$ – шикізаттың меншікті массасы, г/см^3;

d_0 – шикізаттың көлемдік массасы, г/см^3.

*ДӨШ бөлектілігін анықтау әдістемесі. Ө*сімдік шикізатындағы бөлшектер арасындағы бос шамалармен, көлемдік және себілу салмақтарының айырымдарының көлемдік салмаққа қатынасымен ерешелінеді.

Бөлектілік (П) келесі теңдеумен есептелінді:

$$П = \frac{d_0 - d_н}{d_0},$$

мұнда: d_0 – шикізаттың көлемдік массасы, г/см^3;

$d_н$ – шикізаттың себілу массасы, г/см^3.

ДӨШ қабаттың бос көлемін анықтау әдістемесі. Бірлік шикізат қабатында болатын бос меншікті көлемге және меншікті, себілу салмағының айырымдарының меншікті салмаққа қатынасымен ерекшелінеді. Қабаттың бос көлемін (V) келесі теңдеулермен еспетейді:

$$V = \frac{d_y - d_Н}{d_y},$$

мұнда: d_y – шикізаттың меншікті массасы, г/см^3;

$d_н$ – шикізаттың себілу массасы, г/см^3.

ДӨШ экстрагентті жұту коэффициентін анықтау әдістемесі. Еріткіш мөлшерімен ерекшеленеді, яғни жасушааралық тесіктер, вакуольдер, шикізаттағы ауалы кеңістік шроттан бөлініп шықпайды. Экстрагентті жұту коэффициенті көлемдердің айырмы бойынша есептеледі. Ол шикізатты экстрагентпен көлемі мен экстракциялаудан кейінгі көлем айырмасының, алынған шрот сығындысының көлеміне бөлгенге тең болады. Экстрагенттің жұту коэффициенті келесі формуламен есептелінді мл/г:

$$K = \frac{V_п - V_з}{P},$$

мұнда: $V_п$ – шикізатты экстракциялаған көлемі, мл;

$V_з$ – шикізатты сыққаннан кейінгі алатын көлемі, мл;

Р – құрғақ ұсақталған шикізаттың абсолютті массасы, г.

ДӨШ экстрактивті заттарды анықтау әдістемесі. Экстрактивті заттарды шикізаттан су және этанолдың өсу концентрациялары бойынша бөліп шығарады. Ұсақталған массасы 1 г шикізатты көлемі 200-250 мл болатын конусты колбаға салып, үстінен 50 мл су және этанолдың әртүрлі концентрацияларын құйып, колбаны жауып (0.01 г дәлдікпен) массасын өлшеп 1 сағатқа қалдырады. Содан кейін кері тоңазытқышпен жалғастырып, сулы моншада 2 сағат бойы қайнатады. Бөлме температурасында суытып, массасын өлшеп экстрагент шығымын қайта толтырып, араластырып құрғақ сүзгі қағазында сүзеді. Алынған ерітіндіден 25 мл фильтратты тамшуырмен алып, алдын-ала 100-105 ^{0}С температурада қыздырып, тұрақты массаға келтірілген диамтері 7-9 см болатын фарфорлы чашкаға құйып, сулы моншада құрғақ зат қалғанша қыздырады. Содан кейін чашкадағы қалған қалдықты 100-105 ^{0}С температурада қайтадан тұрақты масса болғанша қыздырады және жылдам кальций хлориді бар эксикаторда 30 минут бойы ұстап массасын өлшейді.

Экстрактивті заттардың мөлшерін абсолютті құрғақ шикізатты массаның сәйкес төмендегідей теңдеумен есептейді:

$$X = \frac{m * 200 * 100}{m_1 * (100 - W)}$$

мұнда: m – құрғақ қалдықтың массасы, г;

m_1 – шикізат массасы, г;

W – кептіру кезіндегі шығым массасы, %.

Кептіру кезіндегі масса шығынын анықтау әдістемесі. Кептіргендегі массалар шығыны ҚР МФ I том, 2.8.32. фармакопеялық әдістемеге сай анықталынды.

Жалпы күлді анықтау әдістемесі. Жалпы күлділік ҚР МФ I том, 2.4.16. мақаласына сай анықталынды.

Хлорсутек қышқылында ерімейтін күлді анқытау әдістемесі. HCL қышқылында ерімейтін күлді анықтау ҚР МФ I том, 2.8.1. мақаласына сай анықталынды.

Жұқа қабатты хроматография әдісімен идентификациялау. ҚР МФ I том, 2.2.27. мақаласына сай анықталынды.

ЖҚХ үшін әртүрлі пластинкалар қолданылды:

- Silica gel 60 F_{254} маркалы пластинка, өлшемі 20×20 см (Germany);
- TLC cellulose маркалы пластинка, өлшемі 10×10 см (Germany);
- HPLTC silica gel 60 DIOL F_{254} S маркалы пластинка, өлшемі 10×10 см (Germany);
- HPLTC silica gel 60 RP – 18W маркалы пластинка, өлшемі 10×20 см (Germany) аналитикалық пластинка түрлері пайдаланылды.

Еріткіш жүйелер немесе қозғалмалы фазалар ретінде:

- хлороформ Р:метанол Р:сірке қышқылы - (30:20:2, *v/v/v);*
- сірке қышқылы Р:хлорсулы қышқыл Р:су Р - (5:3:82, *v/v/v);*
- хороформ Р:гексан Р:этил ацетат Р - (34:4, *v/v/v*);
- бутанол Р:метанол Р:су Р - (300:50:50, *v/v/v*).

Дақтарды болжау 254 нм және 366 нм (толқын ұзындығы қысқа және ұзын диапазон аралығында) УК сәулемен 2% $AlCl_3$ реагент ерітіндісімен шашырату арқылы іске асырылады.

Колонкалы хроматография (КХ). ҚР МФ I том, 2.2.27. мақаласына сай анықталынды.

Жылжымайтын фаза ретінде келесі сорбент қолданылды:

-Sephadex LH -20 (Sigma Aldrich) бөлшектердің мөлшері 0,1 мм (China).

Элюенттер ретінде келесілер қолданылды:

-Гексан Р, дихлорметан Р, этилацетат Р, метанол Р барлық элюенттер алынған жерін көрсету керек.

Газды хроматография/ масс спектрометр (ГХ/МС). ҚР МФ I том, 2.2.28. мақаласына сай ДӨШ және соның негізндегі фитосубстанциялардың химиялық құрамын анықтауға пайдаланылды.

GC/MS/5973 келесі параметрлер бойынша жүзеге асырылды :

Инжектор: 1 мл Inlets (буландырғыш) 473,15 К Split режимінде рұқсат етілген қатынасы 135:1;

Колонка: HP - 5 MS 5 Phenil Methyl Siloxane;

Капилляр: 30,0 mm × 250 mm × 0,25 mm;

Ағын: 0,5 мл/ мин (He) гелий;

Температура: 313,15 К 288,15 К/мин - 483,15 К 278,15 К/мин 553,15К;

Ұсталу уақыты: 10 мин - 45,33 мин.

*ДӨШ аминқышқылды анықтау әдістемес*і [63].

Зерттелінетін шикізаттың 1г-дағы бос және байланысқан аминқышқылдарын анықтау үшін аргон ағыны астында 105^0С температурада 24 сағат бойы ампулада 5 мл, 6н тұз қышқылында гидролиздейді. 1 атмосфера қысымда және $40\text{-}50^0$С температурада роторлық буландырғышта құрғақ масса алғанша үш рет алынған гидролизатты кептіреді. Түзілген қалдықты 5 мл сульфоцил қышқылында ерітеді. Центрифугирлеу 5 минут бойы 1500 ай/мин минутына айналымнан кейін қалған сұйықтықты ион-алмастырғыш Даукс 50 Н-8 шайыры орналасқан колонка арқылы 200-400 мин жылдамдықпен секундына 1 тамшы өткізеді. Содан кейін алынған шайырды 1-2 мл деионизирленген сумен және 2 мл 0,5 н сірке қышқылымен шайып, содан кейін рН деиониз сумен бейттарап ортаға жеткізеді.

Аминқышқылдарын элюирлеу үшін колонка арқылы 3 мл 6 н NH_4OH ерітіндісін секундына 2 тамшы жылдамдықпен өткізіледі. Элюатты дөңгелек түпті колбаға деионизбен бірге жинайды. Содан кейін температурада $40\text{-}50^0$С және қысымы 1 атмосферада дөңгелек түпті колбадағы массаны роторлы кептіргіш қондырғыда құрғақ болғанша кептіреді. Кептіріліген массаға жаңадан дайындалған 1 тамшы 1.5 % $SnCl_2$ ерітіндісін және 1 тамшы 2,2-диметоксипропан, 1-2 тамшы пропанолдың тұз қышқылына қанықкан ерітінділерін қосып, 110^0С қыздырып, 20 минут бойы осы температураны ұстап тұрады, содан кейін алынған массаны роторлы кептіргіш қондырғыда қайта кептіреді.

Келесі сатыда колбадағы массаға 1 мл жаңадан дайындалған ацелирлеуші реагентті (1 көлем сірке қышқылының ангидриді, 2 көлем триэтиламин, 5 көлем ацетон) қосып 1,5-2 мин уақыт аралығында 60 ^{0}С температураға дейін қыздырады. Содан кейін алынған массаны қайтадан роторлы кептіргіш қондырғыда кептіріп, колбаға 2 мл этилацетат және 1 мл NaCl қанықкан ерітіндісін қосады. Колбадағы массаны жақысылап араластырып, сұйықтық екі қабатқа бөлінеді де жоары бөлігіндегі этилацетат газды хромматография әдісі үшін талдауға алынады. Газды-сұйықты хромматограмма «Карло-Эрба-4200» (Италия-США) қондырғысында жүзеге асырылды.

Хроматографиялау жағдайы:

- жалынды-ионизацияланатын детектор температурасы – 300 ^{0}C
- буландырғыш температурасы– 250 ^{0}C
- колонкалардың бастапқы температурасы – 110 ^{0}C
- колонкалардың соңғы температурасы – 250 ^{0}C
- колонка температурасының бағдарлау жылдамдығы: минутына 110 ^{0}C дан 185 ^{0}C – 6 ^{0}C дейін; минутына 185 ^{0}C дейін 250 ^{0}C – 32 ^{0}C. Колонканың температурасы 250^{0}C жеткен кезде барлық амин қышқылдарының толығымен бөлініп шығуы сақталуы қажет.

Аминқышқылдарын бөлу үшін тот баспайтын болаттан жасалынған, өлшемі 400 ден 3 мм, полярлы қоспамен 0,31% карбовакс, 20 м, 0,28% силар және хромасорбтағы WA-W-120-140 меш 0,06% лексанмен толтырылған қолонка қолданылады. Altex P.S. фирманың стандарты бойынша хромматограммаларды жалпы есептеу жүргізілді.

ДӨШ майлы қышқылдарды анықтау әдістемесі. Зерттелінетін үлгінің 1 көлемін 20 рет хлороформ және метанол (2:1) 5 минут бойы экстрагирлейді. Содан кейін, жаңа экстракт алғанша массаны сүзгіден өткізіп, кейін 30-40 ^{0}C сулы моншада дөңгелек түпті колбада роторлы кептіргіш қондырғыда құрғақ масса алғанша кептіреді. Кейін колбаға 10 мл метанол және 2-3 тамшы хлорлы ацетилен қосып, 60-70 ^{0}C температурада 30 минут бойы арнайы жүйеде метилдейді. Кейінен метанолды роторлы кептіргіш қондырғыда кептіріп, үлгіні 5 мл гексан ерітіндісімен экстрагирлеп, газды хромматограммаға еңгізеді.

Хроматографиялау жағдайы:

-инжектор температурасы -188 ^{0}C;

-детектор температурасы - 230 ^{0}C;

-пеш температурасы - 188 ^{0}C;

-талдау уақыты - 1 сағ.

Колонканың құрамы: целиттегі – 545 полиэтиленгликольадипинат (20%)

Қондырғы – «Карло-Эрбо-4200» (США,Италия).

*ДӨШ микробиологиялық тазалығын анықтау***.** Микробиологиялық тазалығын ҚР МФ I том, 2.6.12 және 2 том, 2.6.13 талаптарына сәйкес жүргізілді.

Экстрактының түрлі микробтарға белсенділігін анықтау [63,64,65]. Экстрактының микробқа қарсы әсерінің тиімділігін (белсенділігін) санды диффузия әдісімен зерттелді.

Экстрактының микробқа қарсы әсерінің тиімділігін бағалау үшін Американдық типтік микроорганизмдер жиынтығының (АТСС) *E.coli* ATCC25922, *S.aureus* ATCC6538, *P.aeruginosa* ATCC27853, *C. albicans* ATCC10231 тест – культуралары қолданылды. Экстрактыны зерттеу бақылау тест- культураларымен жасанды түрде контаминациялау арқылы жүргізілді.

Жасанды түрде контаминациялау үшін 28 – 37 °С термостатта 18-20 сағат аралығында өсірілген тест- культураларынан суспензия дайындалды.

Тест-культуралар суспензиясын дайындау: Эксперимент жасау үшін тәуліктік (18 сағ.) тест – культуралары мен 0,9% натрий хлориді ерітіндісін пайдалана отырып, жеке – жеке E.coli, S. aureus, C. albicans және P. aeruginosa культураларыннан суспензия дайындап, оларды стандартты 0,5 бірлікке жеткіздік (0,5 McFarland). Осы стандарт 0,5 бірлікте - шартты түрде 1,0 мл ерітіндіде $1,5x10^8$ бактериялық клеткаларға сәйкес келеді.

Стерильді Петри табақшасына 20,0 мл-дан қоректік агары құйылды. Агар қабатының қалыңдығы анықтаудың нәтижелеріне әсер етеді, сондықтан қоректік ортаны көрсетілген мөлшерде қатаң сақтау керек. Қоректік орталар ретінде Сабуро ортасы мен Мюллера Хинтон ортасы қолданылды. Қоректі орталардың үстіне газон әдісімен стандарты ластанған тест- культуралары егілді.

Петри табақшаларды 30 минут бойы бөлме температурасында ұстап, содан кейін агар ортасына (d = 6 мм) үнгіршек (лунка) бұрғыланды, үнгіршектері: ортасынан 25,0 мм және оның шетінен 20,0 мм болатындай бір-бірінен тең қашықтықта орналасты.

Үнгіршіктерді зерттелетін бактерияға қарсы экстрактпен толтырып, оларды 30 минут бөлме температурасында қалдырып, сосын табақшаларды аудармай термостатқа $28\text{-}37^0$С температурада 24-48 сағат қойылды.

Инкубациялау уақытынан кейін, микробтық өсудің тежелу аймақтарын милиметрлік өлшеуіштермен, соның ішінде ұңгіршектің диаметрі өлшенді. Тежелген аймақтардың көлеміне сәйкес антибактериалды және фунгицидтік заттардың микробқа қарсы әрекеттері бағаланады.

Мұнда 15,0мм-ге дейінгі аймақ сынақ микробтың төмен сезгіштігі, 16,0-25,0 мм - айқын, шамамен 25,0 мм-ден жоғары аймақ - жоғары сезімталдықты білдіреді.

- McFarland бойынша бактериялар лайлылығының стандарттары (0,5 McFarland)

- «AG Medical Company HiMedia Kazakhstan» компаниясының қоректік орталары:

- 0,85% физ. ерітінді;
- 1% глюкозды сорпасы;
- қоректік агары;
- қоректік сорпасы;
- эндо агары;
- ТСА (ЖСА) агары;
- Сабуро агары;
- АТСС тест-культуралары;

ДӨШ макроскопиялық және микроскопияық зерттеу әдістемесі [67, 68]. Микроскопиялық зерттеу Страсбургер-Флеминг әдісі бойынша 1:1:1

қатынасында 70% спирт, глицерин, су қоспасында сақталынған өсімдік препаратына жүргізілді.

Анатомиялық препараттар ТОС-2 микротомы және қолдан дайындалынды. Анатомиялық препарттардың қалыңдығы 10-15 мкм құрады. Анатомиялық кесінді суреттер МС 300 (Micros, Австрия) миркоскопымен және CAM V400/1.3M (iProbe, Япония) видеокамерасымен жасалынды. ДӨШ сыртқы белгілерін сипаттау үшін ҚР МФ 1 том талаптарына сәйкес орындалды.

2.2.3 Тықыр кекіре (Oxytropis glabra Lam.DC.) экстрактысының уыттылығын талдау

Зерттелінетін фитосубстанцияның уыттылығын зерттеу С.Ж. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ, Б. Атчабаев атындағы іргелі және қолданбалы ғылыми зерттеу институты виварисында 14 күн карантин режимінде ұсталынған дені сау жыныстық тұрғыда толық жетілген, салмағы 210-240 г егеуқұйрықтардың аталықтарына жүргізілді. Жануарларға жүргізілген барлық зерттеулер жергілікті этикалық комиссия мүшелерінің келісімімен жүргізілді. Тәжірибе жүргізу үшін зерттеуге алынған тышқандарды 5 топқа бөлінді: 1 топ бақыланатын топ, қалған 4 топ тәжірибелі топ болды. Бақылау тобы тазартылған су ішті.

Зерттелуге алынған жануараларды өлтіру хлороформ қолдану арқылы наркоздың көмегімен жүргізілді. Іш қуыстарын ашу Б.Атчабаров атындағы ҒЗИ зертханасында жалпы қабылданған әдістемелерге сәйкес және «Руководства по проведению доклинических исследований лекарственных средств» атты А.Н.Миронова әдістемелік нұсқаулығына сәйкес жүргізілді.

Бірінші топ зерттелуші топтарына жедел, өткір, созылмалы уыттылықтар бойынша зерттеу жұмыстары жүргізілді.

Жануараларға аш қарынға бір реттілікпен асқазан зонды арқылы 500 мг, 1000 мг, 2000 мг, 5000 мг көмірқышқылды қою экстракты еңгізіліп отырылды. Іш қуыстарын ашу барысында макроскопиялық өзгерістердің болмағандығы анықталынды. Өкпе, бауыр, бүйрек, асқазан бөліктері 10 % бейтарап формалин ерітінідісіне салынды. Жоғары спирт концентарциясында зерттеу жұмыстары жүргізілді. Зерттеуге алынған препарат ортасын гематоксилин-эозинмен стандартты әдісі бойынша боялды.

Тәжірибені зерттеудің дизайны.

1. Жедел уыттылық жыныстық тұрғыда толық пісіп-жетілген егеуқұйрықтың аталықтары (массасы 210-240 г), оларға ашқарынға пероралды субстанция ерітіндісі, субстанцияға шаққанда 500 мг, 1000 мг, 2000 мг, 5000 мг/кг дозада беріледі.

Жедел уыттылықты зерттеу алдында егеуқұйрықты фиксациялау келесідей жүзеге асады: оң қолын арқасы арқылы табанына жақындатып, үлкен саусақпен сол жақ алдыңғы аяғын ұстаймыз. Егеуқұйрықты ұстау күші оның қарсыласу күшіне сәйкес болуы қажет. Егеуқұйрықтың алдыңғы

аяқтарын қиылыстырамыз, бұл егеуқұйрықтың тістеуінен сақтайтыны 6 – кестеде келтірілген.

Кесте 6 – Жедел уыттылықты зерттеу үшін субстанция дозасымен қажетті жыныстық тұрғыда толық пісіп-жетілген егеуқұйрықтың аталықтар саны

1-топ субстанция 500 мг/кг	2- топ субстанция 1000 мг/кг	3- топ субстанция 2000 мг/кг	4-топ субстанция 5000мг/кг	5-топ Салыстырмалы препарат «Инсти түйіршік» қабылданған топ	6-топ Бақылаушы топ	Зерттеуге қажетті егеуқұй-рықтар саны
6	6	6	6	6	6	36

Эксперименттен бұрын жануарлар виварийдің қалыпты рационында екі апталық карантиннен өтеді.

2. Өткір уыттылық жыныстық тұрғыда толық пісіп-жетілген егеуқұйрықтың аталықтары (массасы 210-240 г), оларға ашқарынға пероралды субстанция ерітіндісі, субстанцияға шаққанда 500 мг, 1000 мг, 2000 мг, 5000 мг/кг дозада беріледі.

Өткір уыттылықты зерттеу алдында егеуқұйрықты фиксациялау келесідей жүзеге асады: оң қолын арқасы арқылы табанына жақындатып, үлкен саусақпен сол жақ алдыңғы аяғын ұстаймыз. Егеуқұйрықты ұстау күші оның қарсыласу күшіне сәйкес болуы қажет. Егеуқұйрықтың алдыңғы аяқтарын қиылыстырамыз, бұл егеуқұйрықтың тістеуінен сақтайтыны 7 – кестеде келтірілген.

Кесте 7 – Өткір уыттылықты зерттеу үшін субстанция дозасымен қажетті жыныстық тұрғыда толық пісіп-жетілген егеуқұйрықтың аталықтар саны

1-топ субстанция 500 мг/кг	2- топ субстанция 1000 мг/кг	3- топ субстанция 2000 мг/кг	4-топ субстанция 5000мг/кг	5-топ Салыстырмалы препарат «Инсти түйіршік» қабылданған топ	6-топ Бақылаушы топ	Зерттеуге қажетті егеуқұй-рықтар саны
6	6	6	6	6	6	36

Эксперименттен бұрын жануарлар виварийдің қалыпты рационында екі апталық карантиннен өтеді.

3. Созылмалы уыттылық 3-4 апта бойы жыныстық тұрғыда толық пісіп-жетілген егеуқұйрықтың аталықтары (массасы 210-240 г), 5 топқа 6 түйірден бөлнеді. Препарат бір ретпен пероральды түрде енгізіледі. Жануарларға енгізілетін фармакологиялық заттардың мөлшері, әсер ететін заттарға шаққанда жануарлар массасының бірлігіне сәйкес есептеледі. Барлық препараттар пероралды субстанция ерітіндісі, субстанцияға шаққанда 500 мг, 1000 мг, 2000 мг, 5000 мг/кг дозада беріледі.

Созылмалы уыттылықты зерттеу алдында егеуқұйрықты фиксациялау келесідей жүзеге асады: оң қолын арқасы арқылы табанына жақындатып, үлкен саусақпен сол жақ алдыңғы аяғын ұстаймыз. Егеуқұйрықты ұстау күші оның қарсыласу күшіне сәйкес болуы қажет. Егеуқұйрықтың алдыңғы аяқтарын қиылыстырамыз, бұл егеуқұйрықтың тістеуінен сақтайтыны 8 – кестеде келтірілген.

Кесте 8 – Созылмалы уыттылықты зерттеу үшін субстанция дозасымен жыныстық тұрғыда толық пісіп-жетілген егеуқұйрықтың аталықтар саны

1-топ субстанция 500 мг/кг	2- топ субстанция 1000 мг/кг	3- топ субстанция 2000 мг/кг	4-топ субстанция 5000мг/кг	5-топ Салыстырмалы препарат «Инсти түйіршік» қабылданған топ	6-топ Бақылаушы топ	Зерттеуге қажетті егеуқұйрықтар саны
6	6	6	6	6	6	36

Клиникалық интоксикацияны бақылау субстанцияны енгізгеннен кейін 2 сағат бойы және күнделікті жұмыс уақытының соңында жүргізіледі. Осы кезеңде жануардың (жиілігі мен тыныс тереңдігі, ұйқышылдық, қималдау реакциялары, құлағының және құйрықтың цианозы, құрысулардың болуы, су мен жем тұтынуы, дене салмағын өзгертуі, зәр шығаруын, фекальды салмақтың консистенциясы мен саны, тактильге реакцияларын, ауырсыну, жарық және дыбысқа ынтасы т.б.). Өткір уыттылықты жануарларға зерттеу 2 аптадан аспауы қажет және зерттеудің бірінші күні сыналынған жануар үздіксіз бақылануы қажет [69].

2.Тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) көмірқышқылды экстракты қосылған таблетканың фармакологиялық белсенділігінің қабынуға қарсы әсерін зерттеу.

Егеуқұйрықтың табандарының каррагенинді ісігі.

Тәжірибені зерттеудің дизайны. Зерттеу алдында егеуқұйрықты фиксациялау келесідей жүзеге асады: оң қолын арқасы арқылы табанына жақындатып, үлкен саусақпен сол жақ алдыңғы аяғын ұстаймыз.

Егеуқұйрықты ұстау күші оның қарсыласу күшіне сәйкес болуы қажет.Егеуқұйрықтың алдыңғы аяқтарын қиылыстырамыз, бұл егеуқұйрықтың тістеуінен сақтайды.

Зерттеу каррагенин иньекциясы арқылы жедел экссудативті қабыну моделіне массасы 210-240 г жыныстық тұрғыда толық пісіп-жетілген егеуқұйрықтың аталықтарының циклооксигеназды жүйесіне әсер ету арқылы жүргізілді. Жедел каррагенинді ісікті егеуқұйрықтың артқы аяқтарына 0,1 мл каррагенинніің 1% ерітіндісін апоневроз астына субплантарлы жолмен енгізу арқылы шақырады. Тәжірибе төмендегі 9 - кестеде келтіргендей бойынша бөлінеді: зерттеуге алынған жануарлар 3 тәжірибелік топтарға бөлінді: 1 топ – бақылау жануарлары (патология), 2 топ - салыстырмалы препаратты қабылдаған жануарлар (Инсти түйіршік), 3 топ - тықыр кекіре көмірқышқылды CO_2 экстракты қосылған таблетка. Қабыну процесінің айқындалуын 3 сағаттан кейін жараланған табанының көлеміне қарап, механикалық онкометр көмегімен анықтаймыз. Зерттелінетін көмірқышқылды CO_2 – экстракты қосылған таблетканы каррагенинді жасамастан бұрын 1 сағат алдын пероралды түрде енгіземіз. Салыстырмалы препаратты (Инсти түйіршік) қабылдайтын аталық егеуқұйрықтар тобына да пероралды түрде 87,5 мг/5 мл дозада енгіземіз. Қабынуға қарсы әсерді ісіктің төмендеуімен, бақлаушы топқа қарағанда пайыздық үлеспен көрсетеді [69].

Кесте 9 - Қабынуға қарсы әсерді зерттеу

Қабынуға қарсы әсер	1-топ бақылау тобы	2- топ көмірқышқылды CO_2 – экстракты қосылған таблетка	3-топ салыстырмалы препарат- Инсти түйірші	Зерттеуге қажетті егеуқұйрық саны
	6	6	6	18

3. Тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) көмірқышқылды CO_2 – экстракты қосылған таблетканың фармакологиялық белсенділінің анальгетик әсерін анықтау.

Егеуқұйрықтың сірке қышқылынан туындаған құрысуы. Зерттеу алдында егеуқұйрықты фиксациялау келесідей жүзеге асады: оң қолын арқасы арқылы табанына жақындатып, үлкен саусақпен сол жақ алдыңғы аяғын ұстаймыз. Егеуқұйрықты ұстау күші оның қарсыласу күшіне сәйкес болуы қажет. Егеуқұйрықтың алдыңғы аяқтарын қиылыстырамыз, бұл егеуқұйрықтың тістеуінен сақтайды. Массасы 210-240 г жыныстық тұрғыда толық пісіп-жетілген егеуқұйрықтың аталықтарына спецификалық ауырсыну реакциясын «құрысу» зерттеу (жануарларға тән қимыл-қозғалыстар: құрсақ бұлшықеттерінің жиырылуы, олардың босаңсуы, артқы аяқтарының созылуы мен арқаның иілуі кезектесіп қайталанады) 1% сірке қышқылы 0,5 мл/100 г дене массасына құрсақ арқылы енгізеді. Инекция арқылы енгізгеннен кейін 15 минуттан кейін құрысу санын санайды. Тәжірибе төмендегі 10 - кестеде

бойынша жүргізілді: зерттеуге алынған жануарлар 3 тәжірибе топтарына бөлінді. 1 топ – бақылау жануарлары (патология), 2 топ - салыстырмалы препаратты (Инсти түйіршік) пероролды түрде 87,5 мг/5 мл дозасында қабылдаған жануарлар, 3 топ - тықыр кекіре көмірқышқылды экстракты қосылған таблетка [69].

Бақылаушы топқа қарағанда құрысу санын төмендеуімен анальгетик эффектісі бағаланады.

Кесте 10 - Анальгетик әсерін зерттеу

Анальгетик әсері	1-топ бақылау тобы	2-топ көмірқышқылды CO_2 – экстракты қосылған таблетка	3-топ салыстырмалы препарат-Инсти түйіршік	зерттеуге қажетті егеқұйрықтың саны
	6	6	6	18

4.Тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) көмірқышқылды CO_2 – экстракты қосылған таблетканың фармакологиялық белсенділінің ыстықты төмендететін әсерін анықтау.

Егеуқұйрықтың дрожжды лихорадкасы. Зерттеу алдында егеуқұйрықты фиксациялау келесідей жүзеге асады: оң қолын арқасы арқылы табанына жақындатып, үлкен саусақпен сол жақ алдыңғы аяғын ұстаймыз. Егеуқұйрықты ұстау күші оның қарсыласу күшіне сәйкес болуы қажет. Егеуқұйрықтың алдыңғы аяқтарын қиылыстырамыз, бұл егеуқұйрықтың тістеуінен сақтайды.

Лихорадтты реакцияны массасы 210-240 г жыныстық тұрғыда толық пісіп-жетілген егеуқұйрықтың аталықтарының тері астына 0,2 мл 20%-нан ашытқысының суспензиясын енгізу арқылы шақырады. Ректальды температураны электротермометр көмегімен пирогенді енгізбес бұрын өлшейді Ыстықты төмендету әсері зерттелінетін затты (көмірқышқылды CO_2 – экстракты қосылған таблетканы) 2 сағаттан кейін және салыстырмалы препарат (Инсти) 8,75мг/0,5 мл дозасында пероралды енгізгеннен кейін гипертермияның төмендеуі арқылы дәлелденеді. 7 сағаттан соң эффекітінің динамикасы тіркеледі. Зерттелуге алынған егеуқұйрықтың бөлу 11- кестеде келтірілген.

Кесте 11 - Ыстықты төмендететін әсерін зерттеу

Ыстықты төмендететін әсері	1-топ бақылау тобы	2-топ көмірқышқылды CO_2 – экстракты қосылған таблетка	3-топ салыстырмалы препарат-Инсти түйіршік	зерттеуге қажетті егеуқұйрықтың саны
	6	6	6	18

ТӘЖІРИБЕЛІК БӨЛІМ

3 ТЫҚЫР КЕКІРЕ (*OXYTROPIS GLABRA* LAM.DC.) ДӘРІЛІК ӨСІМДІК ШИКІЗАТЫНЫҢ ФАРМАКОГНОСТИКАЛЫҚ ЖӘНЕ ФАРМАКОТЕХНОЛОГИЯЛЫҚ ЗЕРТТЕУ

3.1 Тықыр кекіре (*Oxytopis glabra* Lam.DC.) дәрілік өсімдік шикізатын жинау

Зерттеу жұмысының нысаны болып 2015-2016 жылдардың тамыз айында Алматы облысы Балқаш ауылындағы Береке ауылдық огругы аумағында өсетін тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) шөбінің гүлдену кезіндегі өсімдік шикізаты болып табылды. Дәрілік өсімдік шикізатының идентификациясы Қазақстан Республикасының РММ «Ботаника және фитониринг институтында» жүргізілді және тіркеу нөмірі № 01-04/259 (Қосымша А).

2016 жылдың 16 тамыз айында «Ботаника және фитоинтродукция» институтының өсімдіктер ресурсы кафедрасының меңгерушісі Гемеджиева Надежда Геннадиевна басшылығымен Балқаш ауданы, Бура ауылы, Аққөл орман шаруашылығына экпедиция ұйымдастырылды. Экпедиция барысында тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.*DC.)* шөбін 5 – суретте көрсетілгендей, Бура ауылының негізгі жол аймағынан, Іле өзенінің сол жақ жағалауынан 4,5-5 км, теңіз деңгейінен H=367 м, N $44^0$54'51.38", E $075^0$55'16.41" 5 «Ботаника және фитоинтродукция» институтының маманы және Аққөл орман шаруашылығының меңгерушісі (Рамазанова М., Молдақұлов М.) басшылығымен гүлдеу уақыты кезіндегі тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) дәрілік өсімдік шикізаты жиналынды [70].

Сурет 5 - Балқаш ауданы, Бура ауылы Іле өзенінің оң жақ жағалауы

Балхаш ауданының климаты ең суық ай қаңтар (ауаның орташа температурасы -25^0C), ең ыстық шілде (ауаның орташа температурасы

+25^{0}С). Қыс мезгілі 4-4,5 айға созылады. Жаз мезгілі ыстық құрғақ мамыр айының екінші жартысынан басталып, 120 - 130 күндерге созылады. Жаз мезгілінде құрғақшылық байқалып, температура +35^{0}С, +40^{0}С жетеді, ал топырақ +50 ^{0}С, +60 ^{0}С қызады [71].

Қазақстан Республикасы флорасы мәліметіне сәйкес тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) еліміздің барлық облыстарында құмды тасты жерлерінде кездесетіндігі және Алматы облысы Шонжы ауылдық округі аумағында таралу ареалы 6 – суретте көрсетілген.

Сурет 6 - Алматы облысы Шонжы ауылдық округі аумағында таралу ареалы (қызыл белгімен көрсетілген *Oxytropis glabra* Lam.DC. шөбі).

Дәрілік өсімдік шикізатын дайындау гүлдену фазасы кезінде шілде-тамыз айларында жүргізілді. Тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) ДӨШ жер бауырлап өсетіндіктен жерден 10-15 см қолмен жинап, бөгде шөптер және топырақтың қатты бөлшектерінен қоқыс, шаң жәндіктерінен толығымен тксеріліп, регламенттелінген уақыт 8.00-10.00 сағат аралығында жиналынды. Шөпті кептіру «Фито Аромат» ЖШС өндіріс ұйымында, қоршаған ортаның 28±5^{0}С температурасында, 10-15 см қабаттап төсеп кептіру процесі жүргізілді. Кептіру процесі кезінде ДӨШ жиі-жиі ауыстырып, отырылды. Шикізат толығымен кепкеннен кейін 5 кг-нан крафт-қағаздан дайындалған қаптарға салынып, шикізаттың атын көрсетіп этикетке жабыстырып, дайындалу орнын, жиналу уақыты мен салмағы көрсетіліп безендірілді. Тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) дәрілік өсімдік шикізатының гербар үлгілері 7, 8, 9 –суреттерде көрсетілген.

а) б)

Сурет 7 - Тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) тұқымының сыртқы түрі (а), тұқымның гербар үлгісі (б)

а) б)

Сурет 8 - Тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) гүлінің сыртқы түрі (а), гүлінің гербар үлгісі (б)

Дәрілік заттарды жинаудың тәжірибесіне (GACP) талаптарына сәйкес жүргізілді. Тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) дәрілік өсімдік шикізатын дайындау және кептіру технологиялық сызбасы құрасытырылды 9 – суретте келтірілген.

Сурет 9 - Тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) дәрілік өсімдік шикізатын дайындау және кептірудің технологиялық сызбасы

3.1.1 Тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) дәрілік өсімдік шөбінің фармакогностикалық талдау

Тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) дәрілік өсімдік шөбінің жер үсті бөлігінің морфологиялық ерекшеліктері:

Сабақтары. Сабақтарының биіктігі 5-70 см биіктіктегі өсімдік. Сабақтары жұқа,серпімді немесе көтерілген, көп тармақталған, тығыз ақ түкті, кейде қара түсті түктер қоспасы болады. Бөбежапырақтар сирек түкті, жетіліп тұрған, соңғы жақтары ланцетті-үшкір болып келеді 10 – суретте келтітірлген.

а)

б)

Сурет 10 – Тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) шөбінің морфологиялық ерекшеліктері (вегетативті бөлік - сабақ)

Жапырақ. Жапырақтарының ұзындығы 2-10 см, 4-12 мм ұзындығы, 2-4 мм ені, қысқа шыбықтары осьтерінен кіші, ойық тәрізді, сирек түктенген, 7-12 жұптанған жапырақтар, жұмыртқа тәрізді-созылған немесе ланцетті, сирек түктенген 11 – суретте көрсетілген [72].

а)

б)

Сурет 11 – Тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) шөбінің морфологиялық ерекшеліктері (вегетативті бөлік - жапырақ)

Гүлсидамы. Гүлсидамы сирек ақшыл түкті, кей жерлерінде қара түктер гүлдену кезінде көрінеді 12 – суретте келтірлген.

.

а)

б)

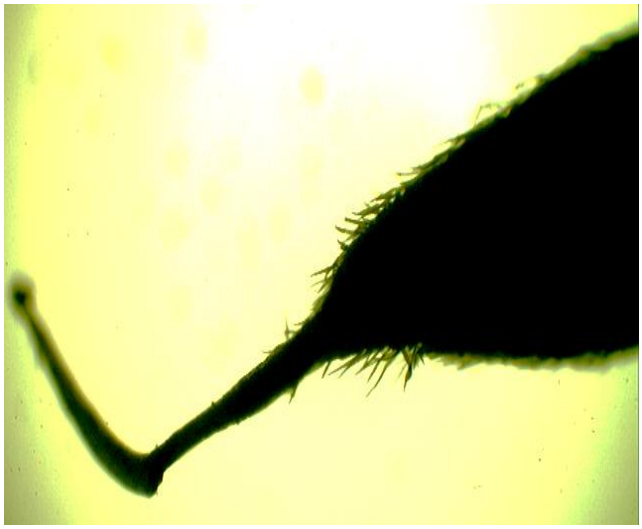
Сурет 12 - Тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) шөбінің морфологиялық ерекшеліктері (вегетативті бөлік – гүлсидамы)

Гүлдері. Гүлдер көпгүлділер шоғынан тұрады. Ілмешек *(гүлдің тап түбіндегі кішкентай жапырақтар)* аласа, сирек түктенген 13 – суретте көрсетілген. Гүл тостағаншасы қоңырау тәрізді, 3,5-5 мм ұзындығы, қысқа қара немесе ақ түкті, гүлдер қабырғасы ланцетті-сызықты, гүл тәжі көгілдір, флаг 6-8 (10) мм ұзындығы, пластикасы домалақ-қайтымды-жұмыртқа тәрізді, аздап жоғары бөлігі көтерінкі шұнқырлы, күлте жапырақтары қайықша тәрізді, ұзындығы 6 мм,ал қысқа күлте жапырақтарының ұзындығы 0,3-0,5мм, өткірленіп сүйір болып аяқталады. 10-12 дән ұрықтары болады [72].

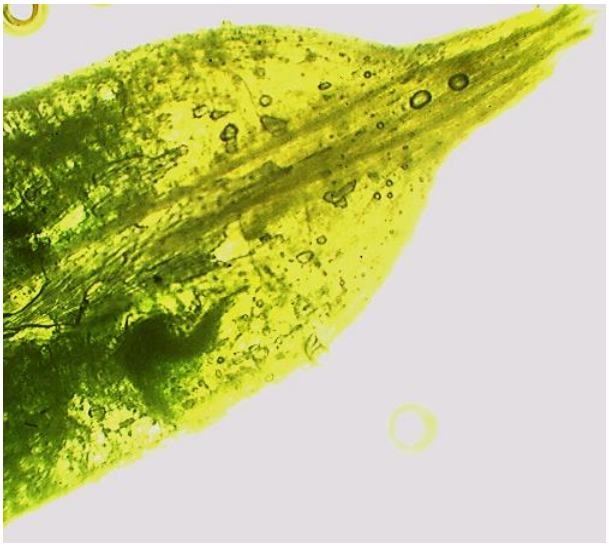
Сурет 13 - Тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) шөбінің морфологиялық ерекшеліктері (вегетативті бөлік – гүлі)

Тұқымы. Бұршақтар қатты-желім тәрізді, ұзын, ұзындығы 10-14 (20) мм, қысқа, 1-1,5 мм, ұзындығы, аяғы, жүнді, ұшында қысқа шил тәріздес

мұрынға тарылған, құрсақ жағынан кең-борозды, бір жақты, қысқа, қысылған, қара және ақ түкті.

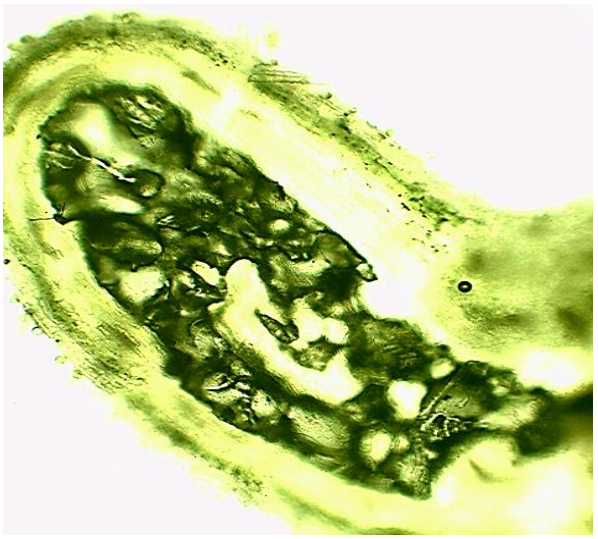


Сурет 14 - біз тәрізді мұрынды тұқымның жоғары түрі



Сурет 15 - Тұқымның іш бөлігінің ұшы

Сурет 16 - тұқым қабығы және тұқымының орталық микрофотографиясы



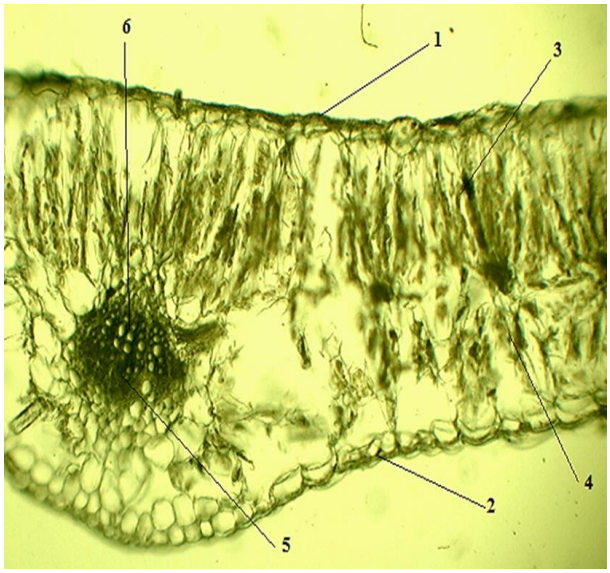
Сурет 18 - тұқымның бойлық бөлімі (эндосперма) ортасында және тұқым айналасындағы қабырға

Тұқымдар - ұзындығы шамамен 2 мм, тегіс, қоңыр, жұмыртқа-бүйрек тәрізді 15, 16, 17, 18 – суреттерде көрсетілген.

Жапырақ пластинкасы. Жапырақ пластинкасы сыртынан эпидермиспен жабылған, оның жасушалары бір-бірімен тығыз тұйықталған және бір қатарға орналасады . Эпидермистің сыртқы қабырғалары кутикуланың жұқа қабатымен жабылған. Жоғарғы эпидермис

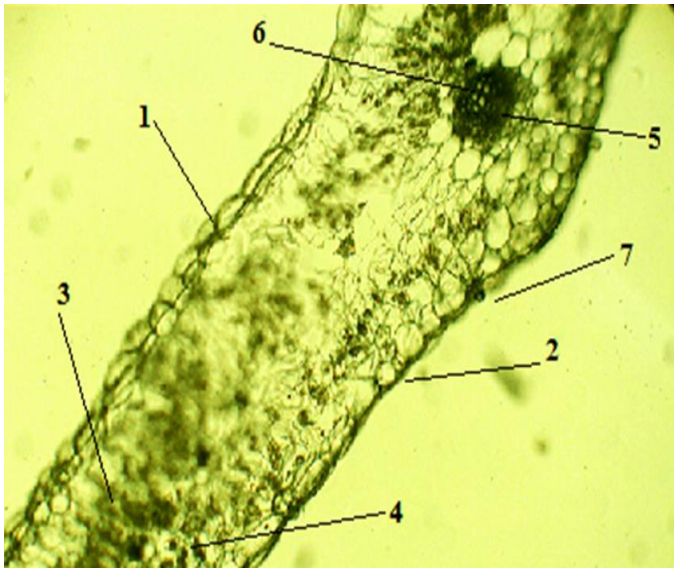
жасушаларының қалыңдығы төменгі эпидермис жасушаларының қалыңдығынан едәуір асып түседі. Трихомалар қарапайым және безді. Трихомалар жоғарғы эпидермиспен салыстырғанда төменгі эпидермисте басым. Эпидерманың екі қабатының арасында мезофилл, жапырақтың жұмсағын құрайтын негізгі ассимиляциялаушы ұлпа. *Oxytropis glabra* Lam.DC.мезофилл палисадты (бағаналы) және кеуекті ұлпаға бөлінеді**.**

Колоннаның мезофиллі жоғарғы эпидермисті біріктіреді. Ол хлорофилге бай ұзын жасушалардың екі қатарынан қабыққа перпендикуляр орналасады. Бағаналық және кеуек тін мезофиллдың шекарасы айқын көрінеді. Жапырақтың төменгі бөлігіне жақын жатқан кеуекті ұлпаның түзілмеген пішіндегі еркін реттелген жасушалардың бірнеше қабаттарынан тұрады. Устица арқылы жасушааралық кеңістіктің жақсы дамыған жүйесі атмосфералық ауамен байланысады. Бағаналы мезофиллінің жасушалары хлоропласттардың анағұрлым аз болуын қамтамасыз етеді, сондықтан жапырақтың төменгі жағы үстіңгі жағынан қарағанда ақшыл болып келеді. Жапырақтың өткізгіштік камбийге бай емес, олар коллатеральды жабық. Ксилема жапырақтың үстіңгі жағына бағытталған, ал флоема төменгі жағына бағытталған. Ірі өткізгіш механикалық ұлпамен - склеренхимамен жақсы қамтылған, ал кішігірім - қабатпен паренхималы жасушалармен қоршалған 19, 20 – суреттерде көрсетілген [72].



1 – жоғарғы эпидермис, 2 – төменгі эпидермис, 3 – палисадты мезофилл, 4 – кеуекті мезофилл, 5 – флоэма, 6 – ксилема

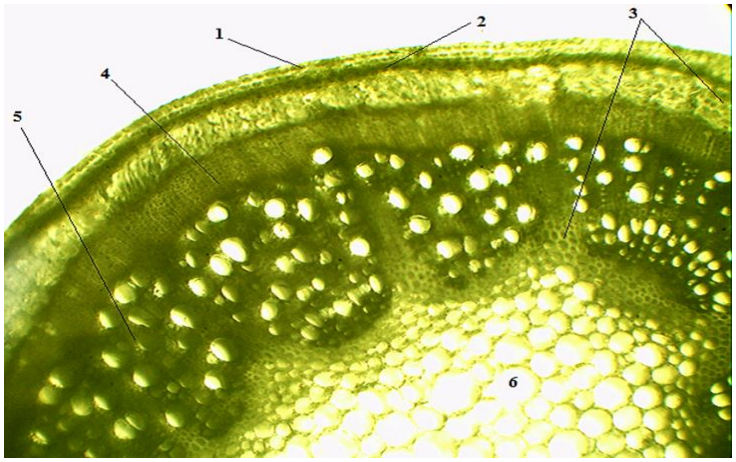
Сурет 19 – Тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) жапырақ пластинкасының анатомиялық құрылысы



1 – жоғарғы эпидермис, 2 – төменгі эпидермис, 3 – палисадты мезофилл, 4 – кеуекті мезофилл, 5 – флоэма, 6 – ксилема, **7** – трихома

Сурет 20 – Тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) жапырақ пластинкасының анатомиялық құрылысы

Сабақтың анатомиялық құрылысы. Сабақты көлденең қимада кескен кезде эпидермальды жасушалардың екі қабатымен қапталынған, олардың жасушалары ұзын сопақ немесе ұзын дөңгелек болып келеді.



1 – эпидермис, 2 – қабығы, 3 – склеренхима, 4 – флоэма, 5 – ксилема, 6 – жасушаның өзекті паренхимиясы

Сурет 21 - Тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) сабақ пластинкасының анатомиялық құрылысы

Эпидермис астында паренхима және колленхиманың 3 - 4 қабатынан тұратын бастапқы қабықтың жасушаларының қабаттарынан тұрады 21 – суретте көрсетілген. Эпидермис астында біріншілік қабықта нүктелердің қосындылары кездеседі. Орталық цилиндрді жағалай коллатеральды ашық өткізгіштер болады. Өткізгіштерде ксилема және флоэма арасындағы камбий орналасады, флоэманың үстінде склеренхима, 3 - 4 қабаттан жасшалардан тұрады. Өткізгіш механикалық ұлпалардың үздіксіз қабаты өткізгіштер үстінде байқалады. Өткізгіш айналасын склеренхима жасушаларының үздіксіз қабатынан тұрады. Соның ішінде склеренхима түйіндер арасында, атап айтқанда, перифериде ксилем тамырларының шеткі бөлігінде табылады. Бір үлкен өткізгіш жинағында 15 -тен 30-ға дейін болады. Генеративті тармақтың орталық бөлімінде паренхималы жасушаның өзегі орналасқан. Орталық цилиндрдің паренхимасы 12-ден асты ұяшық жасушаны құрайды [72].

3.1.2 Тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) өсімдік шикізатының технологиялық параметрлерін зерттеу

Тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) дәрілік өсімдік шикізаттың технологиялық параметрлері: ұсақталуы, меншікті салмағы, көлемдік және себілу салмақтары, бөлектілік, қабаттың бос көлемі, экстрагентті жұту коэффициентін анықтау төмендегі кестелерде көрсетілген. Алынған нәтижелер *Oxytropis glabra* Lam.DC. экстрактын алу өндірісі технологиялық сызбасында қолданылады [73].

Кесте 12 - Дәрілік өсімдік шикізатының технологиялық параметрлерін анықтау

№ р/р	Меншікті салмағы, $d_у$ (г/см^3)	Көлемдік салмағы, d_0 (г/см^3)	Себілу салмағы, $d_н$ (г/см^3)	Кеуектілік, (г/см^3)	Бөлектілік, (г/см^3)	Шикізат қабатының бос көлемі (г/см^3)
1	2	3	4	5	6	7
Гүлдер	1.247	1.000	0.909	0.220	0.091	0.271
	1.247	1.000	0.909	0.220	0.091	0.271
	1.247	1.000	0.909	0.220	0.091	0.271
Σ	1.247	1.000	0.909	0.220	0.091	0.271
Жапырақтар	1.008	0.833	0.769	0.181	0.076	0.244
	1.007	0.833	0.769	0.181	0.076	0.244
	1.008	0.833	0.769	0.181	0.076	0.244

Кесте 12 - жалғасы

Σ	1.008	0.833	0.769	0.181	0.076	0.244
Сабақтар	1,848	0.909	0.833	0,508	0.083	0.549
	1,848	0.909	0.833	0,508	0.083	0.549
	1,848	0.909	0.833	0,508	0.083	0.549
Σ	1,848	0.909	0.833	0,508	0.083	0.549
Тамырлар	1,331	1.000	0.833	0,248	0.167	0.374
	1,331	1.000	0.833	0,248	0.167	0.374
	1,331	1.000	0.833	0,248	0.167	0.374
Σ	1,331	1.000	0.833	0,248	0.167	0.374

12 - кестедедегі көрсетілген мәндерге қарап, келесідей тұжырым жасауға болады. Меншікті салмақтың мәні М.П. Королькова мәліметтері бойынша көрсетілген мәнлерге(1,00-1,58 г/см^3) кіріп тұрғандықтан алынған мәндерді дұрыс деп қарастыруға болады. Ал, көлемдік және себілу салмақтарының мәні дәрілік өсімдік шикізатының ұсақталу дәрежесіне және нығыздалуына сәйкес әртүрлі шаманы көрсететіні В.Д. Пономарев жұмыстарында айтылған. Кеуектілігі және бөлектілігі дәрілік өсімдік шикізатының ісіну үрдісі кезінде бөлектілігі төмендейді, ал кеуектілік шикізаттың сіңіруіне сәйкес әртүрлі мәндерге ие болады [73].

Кесте 13 - Дәрілік өсімдік шикізатының жұту коэффициентін анықтау

№	№1, Х (мл/г)	№2, Х (мл/г)	№3, Х (мл/г)	Σ, Х (мл/г)
Гулі	2	2	2	2
Жапырағы	1,2	1,6	1,8	1,53
Сабағы	2,2	2,4	2,6	2,4
Тамыры	2,6	2	2,4	2,33

13 – кетедегі алынған мәндер бойынша тықыр кекіре дәрілік өсімдік шикізатының жұту коэффициенті шикізаттың ұсақталу дәрежесіне тікелей тәуелді болады. Неғұрлым ұсақталу дәрежесі үлкен болса жұту коэффициентіде соғұрлым жоғары болады.

Кесте 14 - Дәрілік өсімдік шикізатының экстрактивті заттарын анықтау

Еріткіштер	Концентрация түрлері	№ 1, гүлдер (%)	№ 2, жапырақтар (%)	№ 3, сабақтар (%)	№4, тамырлар (%)
Тазартылған су		62,4	59,8	59,5	62.4
Этил спирті	30%	77,5	62,2	62,4	57.5
	50%	97,3	59,4	59,4	83.4
	70%	83.4	83,5	62,3	97.3
	96%	57.4	62,3	59,8	77.6

14 - кестедегі мәліметтер бойынша тықыр кекіре дәрілік өсімдігінен экстрактивті заттарды бөліп алу үшін тиімді еріткіштің концентрацияларына сәйкес бөлінген экстрактивті заттардың пайыздық үлестері көрсетілген. Гүлдер: 50% этил спиртінде бөлініп шығатын экстрактивті заттар мөлшері - 97,3%, жапырақтар: 70% этил спиртінде бөлініп шығатын экстрактивті заттар мөлшері - 83,5%, сабақтар: 30% этил спиртінде бөлініп шығатын экстрактивті заттар мөлшері - 62,4%, тамырлар: 70% этил спиртінде бөлініп шығатын экстрактивті заттар мөлшері - 97,3%.

Кесте 15 - Тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) дәрілік өсімдік шикізатының сандық көрсеткіштері

Үлгі №	Кептіру кезіндегі массалар шығымы	Жалпы күлділігі	10% тұз қышқылында ерімейтін күлділігі
1	5	7,4	0,08824
2	2	7,3	0,09126
3	4	7,3	0,091
Ескеру* Арнайы мақалаларда келтірілген бойынша кептіру кезіндегі массалар шығымы 10,0 %, ал жалпы күлділік 12,0 %, 10 % тұз қышқылында ерімейтін күлділігі 1,0 % аспауы қажет.			

Алынған зерттеу үлгілерінің нәтижелері толығымен ҚР МФ талаптарына сай жүргізіліп, арнайы мақалаларда көрсетілген шекті нормалардан шықпағандағы анықталынды.

Дәрілік өсімдік шикізаттарының барлық түрлеріне радионуклидтер мөлшерін бақылау маңызды болып табылады 16 – кестеде келтірлген. Тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) дәрілік өсімдік шикізатының үш үлгісіндегі

радионуклидтер мөлшерлері төмендегі кестеде көрсетілген. Сонымен қатар, тықыр кекіре дәрілік өсімдік шикізатының жарамдылық сапасын анықтау мақсатында улы элементтер қатарына да зерттеулер жүргізілді [74].

Кесте 16 - Үлгілердегі радионуклидтер анықтау кестесі

Радионуклидтер атауы, Бк/кг	НҚ бойынша рұқсат берілетін дәрежесі Бк/кг	Үлгілерді өлшеу нәтижелері		
		1	2	3
1	2	3	4	5
Цезий - 137	400	<27,6	<54,5	<68
Стронций -90	200	<11,34	<63,2	<97
Улы элементтер атауы, мг/кг				
Қорғасын	6,0	0,112	0,233	0,254
Кадмий	1,0	-	0,007	0,029
Күшән	0,5	-	-	-
Сынап	0,1	-	-	-

Жасалынған сынамалар келесідей НҚ бойынша: МЕМСТ Р 51301-99; МЕМСТ Р 26930-86; МЕМСТ Р 26927-86; МЕМСТ Р 32161-2013; МЕМСТ 32161-2013 жасалынды. Үш үлгіден алынған шамалар НҚ бойынша рұқсат берілетін дәрежеден аспайтыны анықталынған [74].

3.1.3 Тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) өсімдік шикізатының фитохимиялық зерттеу

Тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) өсімдік шикізаты жер үсті бөлігінің амин қышқылдарының сандық құрамы 17 - кестеде талдау жүргізу «Карло-Эрба-4200» газды хромматография көмегімен ҚР Тағамтану академиясының сынама зертханасында жасалынды.

Кесте 17 - Тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) жер үсті бөлігінің аминқышқылдарының химиялық құрамы

№	ББЗ атаулары	Мөлшері, мг/100г (шөптің массасы)	Мөлшері, %
1	2	3	4
1	Аланин	725	8,64
2	Глицин	348	4,14

Кесте 17 - жалғасы

3	Лейцин	368	4,38
1	2	3	4
4	Изолейцин	350	4,17
5	Валин	286	3,41
6	Глютамин қышқылы	2340	27,9
7	Треонин	266	3,17
8	Пролин	453	5,40
9	Метионин	38	0,81
10	Серин	310	3,69
11	Аспаргин қышқылы	1188	14,2
12	Цистин	44	0,52
13	Оксипролин	1	0,01
14	Фенилаланин	346	4,12
15	Тирозин	375	4,47
16	Гистидин	215	2,56
17	Орнитин	1	0,01
18	Аргинин	406	4,84
20	Лизин	202	2,40
21	Триптофан	95	1,13

17 - кестеде көрсетілген нәтижелер бойынша тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) жер үсті бөлігінің аминқышқылдық құрамын талдау барысында 20 аминқышқылы анықталынып, алмасатын аминқышқылдары: 27,9 % - глутамин қышқылы, 14,2% - аспаргин қышқылы, 8,64 % - аланин, 4,84% - аргинин, 4,14% - глицин, 5,40% - пролин, 3,69% - серин. Ал алмаспайтын аминқышқылдар қатарынан: 2,56% - гитидин, 4,17% - изолейцин, 4,38% - лейцин, 2,40% - лизин, 4,12% - фенилаланин, 3,17% - треонин, 3,41% - валин, 1,13% - триптофан мөлшерлері жоғары болды.

Дәрілік өсімдік шикізатының май қышқылды құрамын анықтау. Тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) өсімдік шикізаты жер үсті бөлігінің май қышқылды сандық құрамы 18 – кестеде көрсетілген бойынша талдау жүргізу «Карло-Эрба-4200» газды хромматография көмегімен ҚР Тағамтану академиясының сынама зертханасында жасалынды.

Кесте 18 - Тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) жер үсті бөлігінің май қышқылдарының химиялық құрамы

№	Қышқыл тізбегінің ұзындығы	Май қышқылдарының аты	Мөлшері, %
1	$C_{14:0}$	Миристин	0,6
2	$C_{15:0}$	Пентадекан	1,1
3	$C_{16:0}$	Пальмитин	6,3
4	$C_{16:1}$	Пальмитолин	0,3
5	$C_{18:0}$	Стеарин	3,4
6	$C_{18:1}$	Олеин	37,3
7	$C_{18:2}$	Линоль	50,5
8	$C_{18:3}$	Линолен	0,5

Кестеде көрсетілген нәтижелер бойынша тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) жер үсті бөлігінің май қышқылдарының құрамын талдау барысында 8 май қышқылы анықталынды: 50,5% - линоль, 37,3% - олиен, 6,3% - пальмитин, 3,4% - стеарин адам ағзасына маңызы бар май қышқылдарының мөлшерлері жоғары болды.

3.1.4 Дәрілік өсімдік шикізатының жұқа қабатты хроматография әдісімен құрамын анықтау

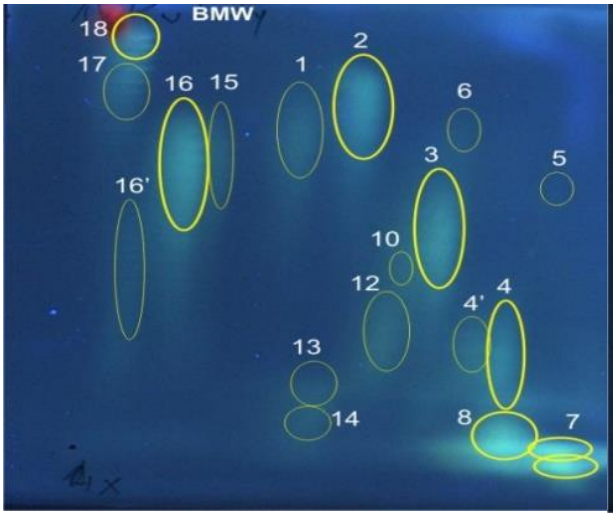
Тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) өсімдік шикізаты жер үсті бөлігінің құрамын анықтау үшін, алдын-ала кептірілген тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) вегетативті бөліктері: гүлі – 5 г, жапырақ-5 г, сабағы-5 г, тамыры-5 г шикізаттарын өлшеп алып, хлороформ еріткіші қатысында 144 сағ. аралықта 100 ^{0}С температурада қайнатылып, экстракциялау процесі жүрді. Содан кейін шикізатты метанол ерітіндісінде 120 сағ. аралықта 100 ^{0}С температурада қайнатып, алынған экстрактыны роторлы кептіру қондырғысында буландырып, қалған қалдық мөлшері 50 мл құрады [75].

ЖҚХ талдау әдісінің нәтижесі бойынша тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) өсімдік шикізатының гүл, жапырағы, сабағы вегетативті бөліктерінде флавоноидты қосыластардың болатындығы анықталынды, ал тамырында ешқандай ББЗ анықталмады.

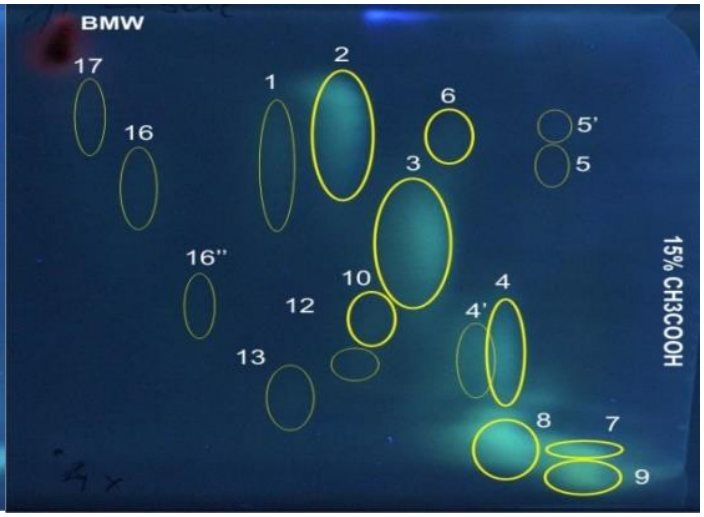
ЖҚХ талдау әдісіндегі пластинка: TLC cellulose

қозғалмалы фаза ретінде: P_1.Бутанол:метанол:су – 300:50:50, P_2. 15% CH_3COOH

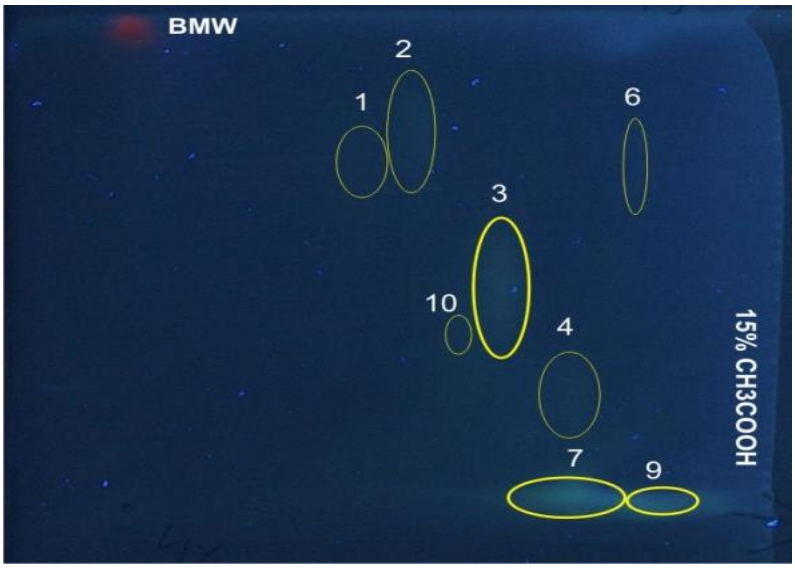
ЖҚХ талдау нәтижесі бойынша алынған бөлінген флавоноидтар хромматограммасын келесі 22, 23, 24 - суреттерден көруге болады. ЖҚХ Visualizer (Camag) қондырғысы көмегімен 366 нм толқын ұзындығында 18, 17, 10 ақшыл қоңыр түсті дақтарды көруімізге болады.



Сурет 22 - Тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) гүлінің ЖҚХ бөлінуінің бейне-денситограммасы. Б:М:С (300:50:50, *v/v/v*), CH_3COOH (15%), 2 % $AlCl_3$, УК *l* = 366 нм)



Сурет 23 - Тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) жапырағының ЖҚХ бөлінуінің бейне-денситограммасы. Б:М:С (300:50:50, *v/v/v*), CH_3COOH (15%), 2 % $AlCl_3$, УК *l* = 366 нм)



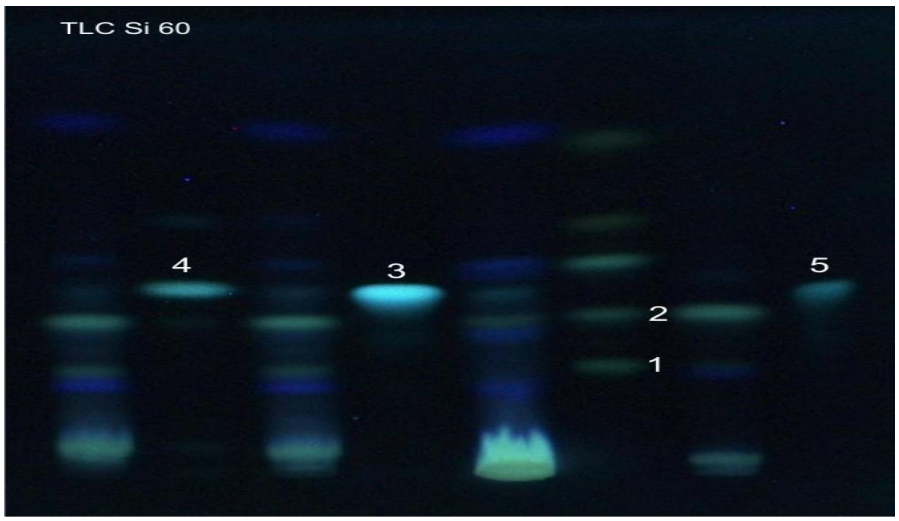
Сурет 24 - Тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) сабағының ЖҚХ бөлінуінің бейне-денситограммасы. Б:М:С (300:50:50, *v/v/v*), CH_3COOH (15%), 2 % $AlCl_3$, УК *l* = 366 нм)

Кесте 19 - Тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) флавоноидты агликондардың гүлі, жапырағы, сабағында ұсталу уақытын уақыттары

№	Сурет 21 гүлі		Сурет 22 жапырағы		Сурет 23 сабағы	
R_f	15% CH_3COOH	Б:М:С	15% CH_3COOH	Б:М:С	15% CH_3COOH	Б:М:С
	0,35	0,77	0,32	0.63	0.68	0.34
2	0,51	0,75	0,5	0.75	0.72	0.35
3	0,57	0,46	0,61	0.47	0.43	0.215
4	0,71	0,22	0,69	0.20	0.20	0.1
4^1	0,63	0,19	0,57	0.21	-	-
5	0,77	0,55	0,07; (5^1) 0.75	0.63;(5^1) 0.77	0.13	0.65
6	0,61	0,67	0.58	0.70	0.61	0.3
7	0,71	0,51	0.67	0.54	0.64	0.32
8	0,65	1,0	0.69	0.14	-	-
9	0,80	1	0.79	-	0.46	0.23
10	0,63	0,38	0.48	0.34	0.64	0.32
11	-	-	-	-	-	-
12	0,50	0,24	0.46	0.23	-	-
13	0,36	0,103	0.34	0.94	-	-
14	0,34	0,25	-	-	-	-
15	0,21	0,58	-	-	-	-
16	0,14	0,63	0.11	0.66	-	-
17	0,39	0,81	0.19	0.29	-	-
18	0,65	0,89	0.38	0.79	-	-

Зерттеудің нәтижелері бойынша таңдалған қозғалмалы фаза: бутанол-метанол-су еріткіш жүйесі (300:50:50) және 15% сірке қышқылын пайдалану экстрактыдан компоненттерін оңтайлы бөлуге болатындығын дәлелдейді.

Қозғалмалы фаза: гексан: этилацетат: формин қышқылы (12:8:2,6, *v/v/v*) пайдаланып, ЖҚХ силикагельді жақсы нәтижеге қол жеткізді. Құмырсқа қышқылдың концентрациясының 2,6%-дық концентрациясы мен қозғалмалы фазамен 10 минутта қанықтырылғанда ЖХҚ бөліну тиімділігін арттырды 25 – суретте келтірілген. Стандарттар спектрі мен экстракты үлгілері арасында жақсы корреляция (R> 0.995) болғанын көрсетеді.



Сурет 25 - Тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) сабағының ЖҚХ бөлінуінің бейне-денситограммасы.((silica gel 60 F_{254}, гексан/этил ацетат/құмырсқа қышқылы (60:40:1.3, *v/v/v*), 2% $AlCl_3$, UV *l* = 366 нм) *Oxytropis glabra* Lam.DC метанол экстрактысы: A. метанол экстрактысы; B. нарингеннің стандарты; C. метанол экстрактысы; D. кемпферол стандарты; E. метанол экстрактысы; F. Микс III (леккокортина, генеалалина, апгиенина, лутолин); G. метанол экстрактысы; H. изорамнетин стандарты

Жоғарыдағы суреттегі экстрактылардың стандартты ертінділерімен салыстырғанда ашық-жасыл, ашық-сары-жасыл болып келетін дақтар байқалды. Ол дегеніміз 1. лютеолин (ашық-сары-жасыл); 2. апигенин (ашық-жасыл); 3. кемпферол (ашық-жасыл); 4. нарингенин (ашық-жасыл); 5. изорамнетин (ашық-жасыл).

Тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) өсімдік шикізаты гүлінде, жапырағында және жер үсті бөлігінде лютеолин, апигенин, изорамнетин флавоноидты қосылыстары болатындығы стандарт үлгілерімен бір сызықта жатуына байланысты осы қосылыстардың бар болатындығы дәлелденеді.

Тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) өсімдік шикізатының зерттеу жұмысын жалғастыруда тек жер үсті бөлігін комплексті түрде қолданылған тиімді болатындығы анықталынды [75].

3.2 Тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) өсімдік шикізатын стандарттау

Тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) өсімдік шикізатының ҚР МФ қойылатын талаптарына сәкес АНҚ дайындалынды. Сапа көрсеткіштері келесі 20 - кестеде ұсынылған.

Кесте 20 - Тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) өсімдік шикізатының сапа көрсеткіші (спецификация качества)

Сапа көрсеткіштері	Ауытқу нормалары	Зерттеу тәсілдері
1	2	3
Сипаты	Кептірілген дәрілік өсімдік шикізатының жер үсті бөлігі: биіктігі биіктігі 25 - 100 см шөптесін өсімдік, сабақтары бірнеше, жасыл қалемшелі, жалаң, жапырағының ұзындығы 5-15 см, жапырақтарының саны 5-9 қосақтасып, ланцетті, ұзындығы 10-25 мм және ені 3 - 7 мм орналасады. Гүлшоғырының ұзындығы 5 - 12 см, сирек түктенген; флаг ұзындығы 7 - 8 мм; гүлшоғыры қайықша түрінде ұзындығы 5-6 мм бұршақ тұқымдасына жатады.	Сыртқы келбеті ҚР МФ I том «Шөптер» жалпы мақаласына сәйкес
Идентификациясы А. Макроскопия	*Сабақ.* 5 - 70 см биіктіктегі өсімдік. Сабақтары жұқа,серпімді немесе көтерілген, көп тармақталған, тығыз ақ түкті, кейде қара түсті түктер қоспасы болады. Бөбежапырақтар сирек түкті, жетіліп тұрған, соңғы жақтары ланцетті - үшкір болып келеді. *Жапырақ.* Жапырақтарының ұзындығы 2 - 10 см, 4 - 12 мм ұзындығы, 2 - 4 мм ені, қысқа шыбықтары осьтерінен кіші, ойық тәрізді, сирек түктенген, 7 - 12 жұптанған жапырақтар, жұмыртқа тәрізді-созылған немесе ланцетті, сирек түктенген. *Гүлдері.* Гүлдер көпгүлділер шоғынан тұрады. Гүл тостағаншасы қоңырау тәрізді, 3,5-5 мм ұзындығы, қысқа қара немесе ақ түкті, гүлдер қабырғасы ланцетті-сызықты, гүл тәжі көгілдір, флаг 6-8 (10) мм ұзындығы, пластикасы домалақ-қайтымды-жұмыртқа тәрізді, аздап жоғары бөлігі көтерінкі шұңқырлы, күлте жапырақтары қайықша тәрізді, ұзындығы 6 мм, ал қысқа күлте жапырақтарының үзындығы 0,3-0,5 мм, өткірленіп сүйір болып аяқталады. 10-12 дән ұрықтары болады.	ҚР АНҚ сәйкес

Кесте 20 - жалғасы

1	2	3
В. Микроскопия	Гүлі, жапырағы және сабақтары ұсақтағаннан кейін диаметрі 6 мм болатын елеуіштен өтуі қажет. Ұсақталынған шикізат түсі ақшыл жасыл, өзіне тән иісі және дәмі ашты. Жапырақ пластинкасы сыртынан эпидермиспен жабылған, оның жасушалары бір-бірімен тығыз тұйықталған және бір қатарға орналасады. Эпидермистің сыртқы қабырғалары кутикуланың жұқа қабатымен жабылған. Жоғарғы эпидермис жасушаларының қалыңдығы төменгі эпидермис жасушаларының қалыңдығынан едәуір асып түседі. Трихомалар қарапайым және безді. Трихомалар жоғарғы эпидермиспен салыстырғанда төменгі эпидермисте басым. Сабақты көлденең қимада кескен кезде эпидермальды жасушалардың екі қабатымен қапталынған, олардың жасушалары ұзын сопақ немесе ұзын дөңгелек болып келеді.	ҚР МФ 1 том, 2.8.3
С. Гистохимиялық реакция - флавоноид	мл 2% алюминий хлориді ерітінсдісін қосқанда сары-жасыл түске боялады.	ҚР АНҚ сәйкес
Бөгде қоспалар	*Шикізаттың тұтас бөлігі:* -қарайған және қызарған шикізат бөліктері - 10,0% артық емес -қалыңдығы 2 мм болатын сабақ бөліктері - 1% артық емес -органикалық қоспалар - 1% артық емес -минералды қоспалар - 1% артық емес *Ұсақталынған шикізат бөлігі:* -қарайған және қызарған шикізат бөліктері - 10,0% артық емес - тесіктер өлшемі 0,2 мм болатын елеуіштен өтетін бөлшектер - 1% артық емес -органикалық қоспалар - 1% артық емес -минералды қоспалар - 1% артық емес	ҚР МФ 1 том, 2.8.2
Кептіргендегі массалар шығыны	7,0% артық емес	ҚР МФ 1 том, 2.2.32
Жалпы күл	10,0% артық емес	ҚР МФ 1 том, 2.4.16

Кесте 20 - жалғасы

1	2	3
10% хлорлы сутегі қышқылында ерімейтін күл	10,0% артық емес	ҚР МФ 1 том, 2.8.1
Сульфатты күл	7,0% артық емес	ҚР МФ 1 том, 2.4.14
Микробиологиялық тазалығы	Дәрілік өсімдік шикізаты ҚР МФ 1 том, 5.1.4, 4А категрисына сәйкес болуы қажет. Өмірге бейімді аэробты микроорганизмдердің жалпы саны: 1 г 10^7 бактериялар және 10^5 саңырауқұлақтан артық емес-1г 10^2 *Escherichia coli* артық емес	ҚР МФ 1 том, 2.6.12, т. 2.6.2.13
Сандық анқтау: Флавоноид (изомукронулатолға есептелгенде)	1,25% кем емес	ҚР МФ 1 том, 2.2.28
Радионуклидтер	Мемлекеттің ұйымның талаптарына сәйкес	АНҚ сәйкес
Ауыр металдар	Мемлекеттің ұйымның талаптарына сәйкес	АНҚ сәйкес
Қаптау	Шикізатты 5 кг және 10 кг үш қабатпен қапталынған крафт-қағаздан жасалынған қаптарға буып, түйеді.	АНҚ сәйкес
Таңбалау	Орамдаудың бекітілген нұсқасын қараңыз	АНҚ сәйкес
Тасымалдау	МЕСТ 17768-90Е талаптарына сай	МЕСТ 17768-90Е
Сақтау	Күннің тікедей түсуден қорғалған, температурасы 25^0С аспайтын желдетілген жерде сақталуы тиіс	АНҚ сәйкес
Сақтау мерзімі	2 жыл	АНҚ сәйкес
Фармакологиялық әсері	Қабынуға қарсы, ауруды басатын, ыстықты төмендетін әсерлері	АНҚ сәйкес

3.2.1 Тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) өсімдік шикізатының тұрақтылығы және сақтау мерзімін зерттеу

Дәрілік өсімдік шикізатының тұрақтылығын зерттеу барысында ұзаө мерзімді зерттеулерге (Long-term Real time testing) келесідей шарттарды қамтиды: температура (25±5)^{0}С, салыстырмалы ылғалдылық (65±5) %. Ұзақ мерзімді зерттеулерді жүргізу шарттары мүмкін болатын сақтау шарттарына максималды келтірілген.

Қаптау материалы полиэтиленді қабық ДӨШ тікелей жансады, қаптау материалы нормативті құжаттың талаптарына сәйкес келеді және герметикалық жағдайын қамтамасыз етеді.

Біріншілік қаптауға МЕСТ 7625-86Е таңбалауға сәйкес келетін этикеткалық қағаздан жасалынған этикеткаларды жапсырады.

Тұрақтылықты зерттеуде сериялар үлгілерінің бақылау периодтылығы: 16.08.2016, 26.08.2016 және 04.09.2016 құрайды: «Микробиологиялық тазалық» көрсеткіштері тұрақтылығын зерттеу жұмысының басында және соңында жүзеге асырылады. Тұрақтылықты зерттеудің бүкіл мерзімінде – 24 ай бойы температурасы (25±5)^{0}С, салыстырмалы ылғалдылық (65±5) % болатын тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) өсімдік шикізатының біріншілік қаптамасында құрамының уақыт аралығында, оның сандыө және сапалыө сипаттамалары және микробиологиялық тазалығы регламенттелген норма шегінде болатындығын көрсетті. Қаптама шикізатты сыртқы әсерлерден сенімді қорғайды, сақтау процессі кезінде бөгде қоспалар анықталмағандықтан, бұл фармакопеялық талаптарға сай болатындығын көрсетеді. Тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) өсімдік шикізатының тұрақтылығы ұзақ мерзімді зерттеулерінің негізінде қайта бақылау мерзімі жүргізілді және ол - 2 жылға бекітілді. Зерттеулерді жүргізу барысында регламенттелген зерттелінетін сапа көрсеткіштеріне сай келетіндігі анықталынды (Қосымша Ә).

3.3 Тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) өсімдік шикізаты негізінде тиімді экстракт түрін алу, технологиясын жасау

Тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) өсімдік шикізаты негізінде таңдамалы дәстүрлі және заманауи экстракт түрлері алынды. Таңдалмалы классикалық: Циркуляциялық экстракция - Сокслет және перколятор (ыстық экстракция), заманауи: ультрадыбыс әсерімен және критикаға дейінгі көмірқышқылды экстрактылары алынды.

1. Циркуляциялық экстракция – Сокслет бойынша экстракт алу технологиясы. Бұл әдіс көп ретті оңай ұшатын экстрагент көмегімен экстракциялауге негізделген. Экстракциялық қондырғы үздіксіз тұйықталған циклді автоматталған Сокслет аппаратының шарты бойынша жұмыс жасайды.

Тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) өсімдік шикізатынан 5г өлшеніп алынып, 70 мл 90% этил спирті ерітіндісін қосып, 6 сағат бойы Сокслет қондырғысында қайнатылды. Межелі уақыт болғаннан кейін алынған сұйық экстрактыны роторлы кептіргіш қондырығысында қоюлау экстракт алынғанша кептірілді.

2. Ультрадыбыс әсерімен экстракциялау бойынша экстракт алу технологиясы. Экстракциялау үдерісін жоғарлатуда ультрадыбысты тербелуді қолдану тиімдірек. Мұнда экстракциялау үдерісін жылдамдату және әсер етуші заттардың толық сығындалуын қамтамасыз ету үшін қолданылады.

Экстракциялау кезінде УД көзін экстрактордағы өнделетін ортаға салады. Пайда болған ультрадыбысты толқындар негізінде ауыспалы қысым, кавитация және «дыбысты жел» туындау арқылы шикізаттың сулануы мен жасушадағы заттардың еруі жылдамдайды, экстрагенттің шекаралас диффузиялық қабатында трубулентті және құйынды ағымдар пайда болады. Өсімдік материалы ішіндегі және диффузия қабатындағы молекулалық диффузияға ауысады, бұл масса алмасу үдерістерін қарқындатады. Кавитаияның пайда болуы жасушанын бұзылуына алып келеді. Бұзылған ұлпалар мен жасушадан экстрактивті заттардың жуылуы есебінен экстракциялау үдерісі жылдамдайды.

УД пайдалану тиімділігі үдеріс параметрлеріне байланысты: ультрадыбысты шағылудың жалғасуы және интенсивтілігі; экстрагентті таңдау (этанолдың жоғары концентрациясында сулы спирт қоспасын алу, ол ультратолқын өрісінде тотығу - тотықсыздану үдерістерін ингибирлейді); шикізат пен экстрагент қатынасы (қатты фазаның концентрациясы – 10% аспауы қажет, 1:10); экстрагент температурасы (30-60°С-тан аспайтын температура ұсталып отыруы нұсқау етіледі); бөліну уақыты (шикізатты экстракциялау 40 минут бойы жүргізу ұсынылады, үдерістің ұзақтылығы әсер етуші заттардың шығымын көтермейді бірақтан олардың тұрақтылығына әсер етеді).

Экстракциялаудің тиімді жилігі болып 21-22 КГц табылады, жилікті жоғарылату ББЗ шығымын төмендетеді. Дәрілік өсімдік шикізатының көпшілігі үшін ультрадыбысты 1,5-2,2 • 10 Вт/м қарқындығы қолайлы болып табылады.

Тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) өсімдік шикізатынан 5 г өлшеніп алынып, 50 мл 90% этил спирті ерітіндісін қосып, 1,5 сағат бойы, сыйымдылығы 2,8 л УД (ПСБ Галс, Москва) қондырғысында қайнатылды. Межелі уақыт болғаннан кейін алынған сұйық экстрактыны роторлы кептіргіш қондырығысында қоюлау экстракт алынғанша кептірілді.

УД экстракциялау процесі кезінде жасуша бұзылуы салдарынан көптеген балласты заттарға толы болады.

Әдістің кемшілігі ретінде ультратолқынды өндеу, қызмет ететін затқа әсері үлкен болады. Сонымен қатар, ультрадыбысты тербелу: кавитацияға, молекуланың иондауына, ББЗ қасиеттерінң бұзылуын, олардың терапевтикалық белсенділігін төмендетеді [76].

3. Перколятор (ыстық экстракция) әдісімен экстракт алу технологиясы. Су немесе сулы ерітінділерімен экстракциялау. Ыстық тай экстракциялау «перколятор» деп аталатын қондырғыда жүзеге асады. Өсімдік шикізаттарын немесе олардың бөліктері белгілі бір дәрежеде ұнтақталғаннан кейін, ыстық сумен толтырылған перколаторға қойылады, қақпақ жабылады және жағдайға байланысты құрылғы белгілі әдістердің бірі бойынша қызады. Белгіленген уақыттан кейін, төменгі кранды ашып, сулы экстрактыны алуға болады.Қажеттілігіне байланысты экстракцияны қайталауға болады [77].

Тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) өсімдік шикізатынан 5 г өлшеніп алынып, 50 мл су ерітіндісін қосып, 1,5 сағат бойы, ыстықтай экстракциялау қондырғысында қайнатылды. Межелі уақыт болғаннан кейін алынған сұйық экстрактыны роторлы кептіргіш қондырығысында қоюлау экстракт алынғанша кептірілді.

Кесте 21 - Тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) өсімдік шикізаты негізінде алынған әртүрлі экстракт түрлерінің салыстырмалы химилық құрамдары бойынша ББЗ

ЦЭ-Сокслет			Ультрадыбысты			Перколятор		
ББЗ, құрамы	%	Фарм. бел-гі	ББЗ, құрамы	%	Фарм. бел-гі	ББЗ, құрамы	%	Фарм. бел-гі
левоглюкосенон	0,49	бактерияға қ.	2-метокси-фуран	0,53	қабынуға қ.	бензен ацетиальдегид	9,36	микробқа қ.
Фурнаеол	0,40	микробқа қ.	1,2,4-триметил бензен	0.53	микробқа қ.	Левоглюкосенон	0,35	бактерияға қ.
2-пиролидон	1,57	зеңге қ.	гмелинол	0.38	антиоксидант	6,10,14-триметил-пентадеканон -2	0,49	микробқа қ.
6,10,14-триметил-пентадеканон -2	0,58	микробқа қ.	3,7,11,15-тетраметил-2-гексадекен-1-ол	2.83	қабынуға қ.	3,7,11,15-тетраметил-2-гексадекен-1-ол	3,27	қабынуға қ.
гексадекан қышқылының этил эфирі	1,36	антиоксидант, гемолитик	2-гексадекан қышқылы	10,89	антиоксидант, гемолитик	2-гексадекан қышқылы	11,2	антиоксидант, гемолитик

4. Критикаға дейінгі көмірқышқылды экстракт алу технологиясы. Соңғы экстракциялаудың заманауи әдістерінің бірі – ол көмірқышқылды экстракциялау жылдары әдісі. Сұйытылған көмірқышқыл газы эфирлі және майлы гидрофобты заттарды бөліп алуда қолданылады. Гидрофильді заттар сұйытылған газбен жақсы экстракцияланып, жоғары диэлектрлік өткізгішке ие болады. Сұйытылған газбен экстракциялау қысым қатысында экстрагент ұшып, ал экстрактивті зат таза күйінде қалады [78].

Көмірқышқылды экстракцияның технологиясы – бұл шикізатты көмірқышқыл газымен өңдеп, жоғары концентрацияда әртүрлі биологиялық

белсенді заттарды таза күйінде бөліп алуға мүмкіншілік беретін экстракциялау әдісінің оңтайландырылған жолы. Көмірқышқылды экстракц иялау әдісін дәстүрлі әдістермен салыстырғанда бірқатар ерекшеліктері бар:

- экстракциялау әдісінің тиімділігі және экологиялық тазалығы;
- биологиялық белсенді заттарды бөліп алуда таңдамалылығы;
- терең экстракциялау үрдісін жүргізу арқылы жоғары мөлшерде биологиялық белсенді заттарды бөлуі.

Көмірқышқылды экстрактылар құрамы бойынша өте бағалы. Онда басқа заттармен қатар, липовитоминдер (каратиноидтар, провитаминдер Е, F, D, K) гормоналды шырындар (фитогармондар), ащы заттардан (шайырлар) тұрады. Көмірқышқылды экстрактылар тасымалдауға ыңғайлы, сақтауға тұрақты толық мөлшердегі концентрат болып табылады [79].

Көмірқышқылды экстрактыны алу әдісі, алдын – ала кептірілген, ұсақталу дәрежесі 1-3 мм болатын тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) шикізатын пайдалану арқылы жүзеге асты. Көмірқышқылды экстракциялау үрдісі келесідей параметрлерде орындалды: температура 22^0С және жұмыс қысымы 65 атмосферада, экстракциялау уақыты 18 сағат бойы, көмірқышқылды қондырғыда (КЭАҚ) 5л, мекеме стандартына сәйкес СТ 27658-1910-ЖШС-02-2011 критикаға дейінгі жағдайда, ал экстрагент – сұйытылған көмірқышқылы ГОСТ 8050-85. Қолданылған шикізаттың массасы 2500 г болды [87].

Экстрагенттің әртүрлі параметрлерінде экстракциялау үрдістері жүргізілді. Жанасу кеңістігін ұлғайту үшін сұйытылған көмірқышқылды экстракциялау үрдісі жүзеге асырылады, ал шикізат КДУ - 2 ұсақтағышта диметрі 1-3 мм ұсақталынды (Қосымша В).

Кесте 22 - Әртүрлі параметрдегі алынған экстрактының нәтижелері

Алынған үлгілер	Экстрактының параметрлері				Экстракт-ының шығымы, г (%)
	Экстракциялық масса, г	Жұмыс қысымы, атмосфера	Экстракция үрдісінің температур-асы, ^{0}С	Экстракция-ның жүру уақыты, сағ.	
№1	2500	65	22	18	13 (0,52)
№2	2300	60	20	16	11 (0,47)
№3	2000	56	19	14	7 (0,35)

Зерттеу нәтижесі бойынша тықыр кекіре көмірқышқылды экстрактылардың №1, №2, №3 технологиялық көрсеткіші шығымы және химиялық құрамы бойынша оптималды параметрі болып №1 экстракция үлгісі болатындығы анықталынды. Алынған №1 көмірқышқылды экстрактының химиялық құрамын ГХ-МС хроматографиялау нәтижесінде анықталған қосылыстар келесі 23 - кестеде келтірілді.

Жер үсті бөлігінен алынған *Oxytropis glabra* Lam.DC. экстрактысын зерттеу мақсатында газды хромато-масс-спектрометрия әдісімен талдау жүргізілді. Экстрактының 0,5г метанол ерітіндісінде (2 мл) ерітіліп, газды хроматографтың сынаманы енгізетін құрылғысына енгізілді. Хроматографиялау параметрлері жоғарыда көрсетілген әдістемеге сәйкес орнатылды. *Oxytropis glabra* Lam.DC. экстрактысын хроматографиялау нәтижесінде -суретте көрсетілген хроматограмма алынды. Хроматограмманы талдау барысында 31 химиялық қосылыс анықталып, олардың жартылай сандық мөлшері есептелді (Кесте 23).

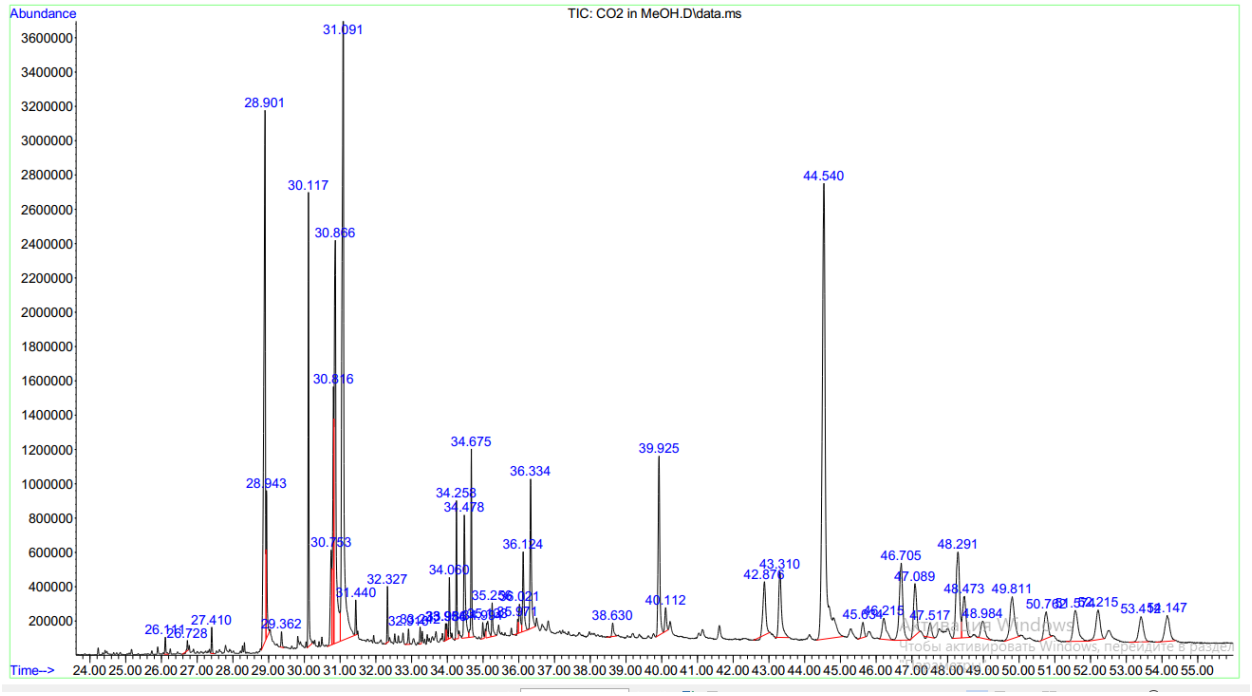
Кесте 23 - *Oxytropis glabra* Lam.DC. көмірқышқылды экстрактысын хроматографиялау нәтижесінде анықталған қосылыстар

№	Ұсталу уақыты	Химиялық компонент аты	Мөлшері,%
1	7.269	2,3-буттидиол	0.77
2	26.112	5,6,7,7a-тетрагидро-4,4,7a-триметил, 2 (4H) -бензофуран-1	0.18
3	26.729	тетрадекан қышқылы	0.06
4	27.411	6,10,14-триметил, 2-пентадеканон	0.25
5	28.903	н-гексадекан қышқылы	8.94
6	28.944	гексадекан қышқылының этил эфирі	1.49
7	29.362	5,5,8a-триэтилдекан-1-он	0.17
8	30.120	Фитол	3.95
9	30.754	олеин қышқылы	1.50
10	30,819	октадекан қышқылы	2,99
11	30,866	9,12-октадекан қышқылы (Z,Z)-	8,18
12	31.089	9,12,15- октадекан қышқылы, (Z,Z)-	13.85
13	31.442	азулен [4,5-β] фуран-2 (3H) -он, 3a, 4,6a, 7,8,9,9a, 9b-октагидро-6-метил1,3,9-бис (метилен) -, [3aS-(3α, 6a, 9a, 9b)	0.35
14	33.239	4,4 '- (1-метилэтилиден) бис фенол	0.16
15	34.673	екі (2-пропилпентил) күрделі эфирдің фталь қышқылы	1.81
16	34.479	2-гидрокси-1- (гидроксиметил) этил эфирінің гексадекан қышқылы	2.07
17	33,986	циклогексилметилдедецил эфирінің адипин қышқылы	0,19
18	35,972	Сквален	0,44
19	34,673	екі (2-пропилпентил) күрделі эфирдің фталь қышқылы	1,81
20	36,336	линолен қышқылы	2,24

Кесте 23 - жалғасы

21	39,926	3,4-дигидро-3- (2-гидрокси-3,4-диметоксифенил) - 2Н-1-бензопиран-7-ол (изомукронулатол)	3,27
1	2	3	4
22	40,114	витамин Е	0,42
23	42,875	α-эргостенол	1,57
24	43,310	Стигмастерин	1,57
25	44,538	стигмаст-7-ен-3-ол	16,51
26	46,706	β-амирин	2,95
27	47.088	9,19- циклоланост-24-ен-3-ол	1.72
28	48.475	α-амирин	1.53
29	52.212	Тараксастерол	1.41
30	53.410	A'-неогаммасер-22(29)-ен-3-ол, (3.beta., 21.beta.)-ацетат	1.25
31	54.145	Нор-22 (29) -ен-3β-ол	1.32

Oxytropis glabra Lam.DC. өсімдігінің жер үсті бөлігінен алынған экстрактыны зерттеу нәтижесінде 31 қосылыс анықталды, олардың ішінде органикалық қышқылдар, терпинойдтар, стероидтар, флавоноидтар және т.б. класстарға жататын органикалық қосылыстар анықталды. Экстрактының құрамында, мөлшері 3,4-дигидро-3- (2-гидрокси-3,4-диметоксифенил) - 2Н-1-бензопиран-7-ол (изомукронулатол) – 3,27 % болып табылды. Талданған *Oxytropis glabra* Lam.DC. өсімдігінің жер үсті бөлігінен алынған экстракт тазартылмаған болғандықтан басқа да қосылыстарды анықтау мүмкін болмады. Алайда фракциялардан бөлініп алынған барлық маңызды заттардың құрамы мен тазалығы хроматографиялық және масс спектромерлік әдістермен дәлелденді.



Сурет 26 - ГХ-МС қондырғысында талданған көмірқышқылды экстрактысының хроматограммасы

Тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) жер үсті бөлігіне оңтайлы экстракция процесі - көмірқышқылды экстракт болып табылды.

Тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) қою экстрактысының микробиологиялық тазалығы және микробқа қарсы белсенділіктері С.Ж.Асфендияров атындағы ҚазҰМУ-нің ғылыми клинико-диагностикалық зертханасында жүргізілді.

Дәрілік заттың микробиологиялық тазалығын зерттеу:

Дәрілік препараттарды зерттеу үшін классикалық микробиологиялық әдістемелер қолданылды. Олардың микробиологиялық тазалығын анықтау, микробқа қарсы әсерінің тиімділігін (белсенділігін) анықтау сапалы және санды әдістері бойынша зерттелді.

Дәрілік сынамаларды тазалығын бағалау үшін сапалы әдісі бойынша микроорганизмдердің болуын анықтау, нақты микробтың өсуін есепке алу үшін дифференциалды-диагностикалық қоректік ортаға егілуі болып табылады.

Санды әдіс бойынша зерттеуге алынған сынамаларды қоректік орталарына егіп, өскен калониялары саналды. Сандық әдістің принципі: бұл 1,0г немесе 1,0мл зерттелетін материалдағы микроорганизмдердің колония түзуші бірлік (КОЕ) санымен анықтау болып табылады.

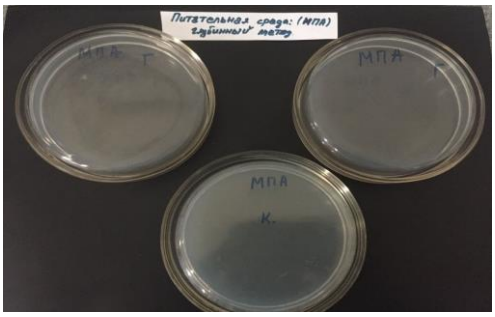
Зерттеу аэробты жағдайларда өсе алатын мезофильді бактериялар мен саңырауқұлақтарға сандық зерттеу жүргізуге мүмкіндік береді.

Жалпы микроб санын анықтау үшін Петри табақшаларында терең әдісі, беткейлік әдісі бойынша себулер (егулер) жүргізілді.

Бірінші кезеңде зерттелетін сынаманың 10,0 грамын 100,0 мл физ. ерітіндісінде ерітіп, тест үлгісін сынамаға дайындап алынды.

Терең әдісі бойынша зерттеу:

Зерттеу үшін дайындалған тест үлгіні 1,0мл-ді диаметрі 90,0 мм стерильді Петри табақшасына құйып, оның үстіне ерітілген және 42,5 ± 2,5°С дейін салқындатылған қоректік агарды 15-20 мл-ден құйып, табақшаны біркелкі деңгейде араластырылды. Біраз уақыт бөлме температурасында ұстап қатырылды. Алынған нәтиже төмендегі 27- суретте көрсетілген.



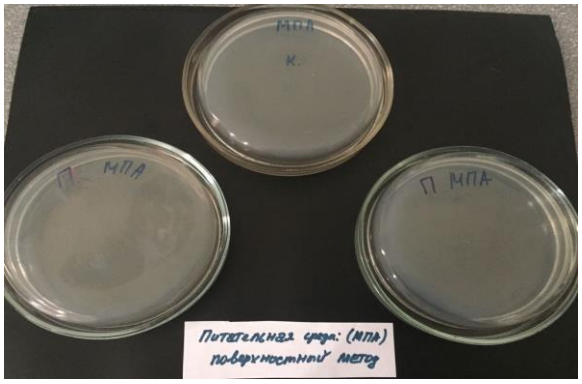
Сурет 27 - Терең әдісі бойынша *Oxytropis glabra* Lam.DC. экстрактысының микробиологиялық тазалығы

Беткейлік әдіс бойынша зерттеу:

Ерітілген 42,5±2,5^0 С дейін суытылған қоректік агарды 15-20 мл –ден диаметрі 90,0мм Петри табақшаларына құйылып, кептірілді.

Зерттелетін тест үлгіні 0,1мл-ден тамызып шпательмен біркелкі етіп егілді, кептірілді.

Барлық табақшаларды төңкеріп 30^0 С-тан 35^0 С температурадағы (20^{0}С 25^{0}С дейін саңырауқұлақтар үшін) термостаттарға қойылды. Алынған нәтижелер төмендегі 28 – суретте көрсетілген.



Сурет 28 – Беткейлік әдісі бойынша *Oxytropis glabra* Lam.DC. экстрактысының микробиологиялық тазалығы

Егулерге күнделікті бақылау жүргізілді. Колония санау 48-72 сағат (алдын-ала қорытынды) және 5-ші күні (қорытынды нәтижесі) жүргізілді. Зерттеу нәтижелері 24-кестеде көрсетілген:

Кесте 24 - Түрлі егіс әдістері бойынша КТБ (КОЕ) саны

Зерттелетін Үлгі	Егу әдістері	
	Терең	Беткейлік
жалпы аэробты мезофильді бактериялар		
Тықыр кекіре (Oxytropis glabra Lam.PC) көмірқышқылды қою экстрактісі	0	0
Саңырауқұлақтар		
Тықыр кекіре (Oxytropis glabra Lam.PC) көмірқышқылды қою экстрактісі	0	0

Ең ықтимал сан әдісі (ЕЫС):

Зерттелетін сынама ерітінді ретінде дайындалады, өсіру суспензиясын 1:10, 1:100, 1:1000 есебінде әр қайсысы үш пробиркадан сұйылтылады. Осылай үш сұйылту үшін тоғыз пробирка пайдаланылды сурет 29.

Егілген сынамаларды 30^0 С температурада 5 тәулік бойы инкубацияланды. Күнделікті пробиркадағы өсімдерді қадағалап отырылды, өскен өсінділер бақыланды. Сынақ бойынша төртінші пробиркадағы қоректі орта таза және өспеу қажет. 1,0гр дәрілік заттан микроорганизмдердің ең ықтимал санына сәйкес келетін нәтижесі 25 -кестеде көрсетілген:

Кесте 25 - Ең ықтимал саны (ЕЫС)

Дәрілік зат	Өсуі бар әрбір қатардағы пробиркалардың саны			1,0гр-дағы ЕЫС
	Пробиркадағы препараттын саны г (мл)			
	0,1	0,01	0,001	
Тықыр кекіре (Oxytropis glabra Lam.PC) көмірқышқылды қою экстрактісі	0	0	0	<3

Зерттелетін дәрілік экстрактысынан нақты микроорганизм түрлерінің бөлінуін анықтау:

Инкубациялық кезеңнен соң өскен өсінділер қаралды. Сынама нәтижесінде зерттелген материалдарда Enterobacteriaceae (E.coli, Salmonella,

Shigella және басқада шарты патогенді микроорганизмдер) тұқымдастарына жататын бактериялары, St. aureus, Candida және Ps. aeruginosa бактериялары табылған жоқ.

Зерттеу нәтижесінде тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) көмірқышқылды қою экстрактысы «Микробиологиялық тазалық» сапа индексі бойынша ҚР МФ (5.1.4.3В санатындағы) дәрі-дәрмектерге қойылатын талаптарға сәйкес келетіндігі анықталынды.

Тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) қою экстрактысының түрлі микробтарға қарсы белсенділігін анықтау

Экстрактінің микробқа қарсы әсерінің тиімділігін (белсенділігін) *санды диффузия әдісімен* зерттелді.

Диффузия әдісі-микробқа қарсы белсенділігін анықтау олардың микроорганизмдердің өсуін тежеуге қабілетіне негізделген. Анықтау тығыз қоректік ортаға агардың диффузиясы арқылы тест культураларының өсуі тоқталған (тежелген) аймақтарының өлшемдерін салыстыру арқылы жүзеге асырылады.

Экстрактының микробқа қарсы әсерінің тиімділігін бағалау үшін Американдық типтік микроорганизмдер жиынтығының (ATCC) E.coli ATCC25922, S.aureus ATCC6538, P.aeruginosa ATCC27853, C. albicans ATCC10231 тест – культуралары қолданылды. Экстрактыны зерттеу бақылау тест- культураларымен жасанды түрде контаминациялау арқылы жүргізілді.

Жасанды түрде контаминациялау үшін 28 - 37°С термостатта 18-20 сағат аралығында өсірілген тест- культураларынан суспензия дайындалды.

Тест-культуралар суспензиясын дайындау:

Эксперимент жасау үшін тәуліктік (18 сағ.) тест – культуралары мен 0,9% натрий хлориді ерітіндісін пайдалана отырып, жеке – жеке E.coli, S. aureus, C. albicans және P. aeruginosa культураларыннан суспензия дайындап, оларды стандартты 0,5 бірлікке жеткіздік (0,5 McFarland). Осы стандарт 0,5 бірлікте - шартты түрде 1,0мл ерітіндіде $1,5x10^8$ бактериялық клеткаларға сәйкес келеді.

Стерильді Петри табақшасына 20,0 мл-дан қоректік агары құйылды. Агар қабатының қалыңдығы анықтаудың нәтижелеріне әсер етеді, сондықтан қоректік ортаны көрсетілген мөлшерде қатаң сақтау керек. Қоректік орталар ретінде Сабуро ортасы мен Мюллера Хинтон ортасы қолданылды. Қоректі орталардың үстіне газон әдісімен стандарты ластанған тест- культуралары егілді.

Петри табақшаларды 30 минут бойы бөлме температурасында ұстап, содан кейін агар ортасына (d = 6 мм) үнгіршек (лунка) бұрғыланды, үнгіршектері: ортасынан 25,0 мм және оның шетінен 20,0 мм болатындай бір-бірінен тең қашықтықта орналасты.

Үнгіршіктерді зерттелетін бактерияға қарсы экстрактпен толтырып, оларды 30 минут бөлме температурасында қалдырып, сосын табақшаларды аудармай термостатқа 28-37^{0}С температурада 24-48 сағат қойылды.

Инкубациялау уақытынан кейін, микробтық өсудің тежелу аймақтарын милиметрлік өлшеуіштермен, соның ішінде ұңгіршектің диаметрі өлшенді. Тежелген аймақтардың көлеміне сәйкес антибактериалды және фунгицидтік заттардың микробқа қарсы әрекеттері бағаланады [80].

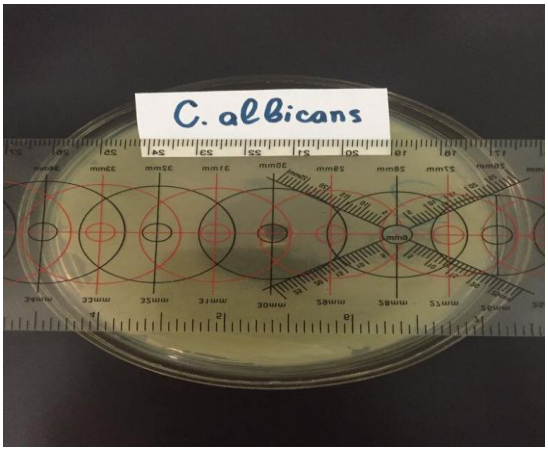
Мұнда 15,0мм-ге дейінгі аймақ сынақ микробтың төмен сезгіштігі, 16,0-25,0 мм - айқын, шамамен 25,0 мм-ден жоғары аймақ - жоғары сезімталдықты білдіреді.

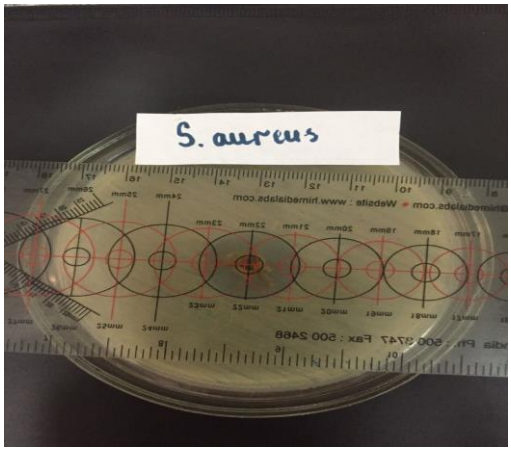
Дәрілік препараттардың микробқа қарсы әсерінің тиімділігін зерттеу нәтижелері 26 - кестеде көрсетілген.

Кесте 26 - Экстрактының микробқа қарсы әсер ету белсенділігі

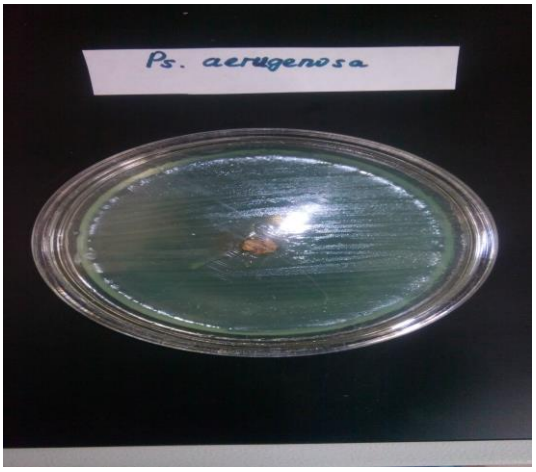
№	Зерттелінетін нысана	Өсімнің тежелу аймағы/мм			
		E. coli ATCC 25922	S. aureus ATCC6538	P.aeruginosa ATCC 27853	C. albicans ATCC10231
1	көмірқышқылды қою экстрактысы	30,0 мм	22,0мм	0	30,0мм

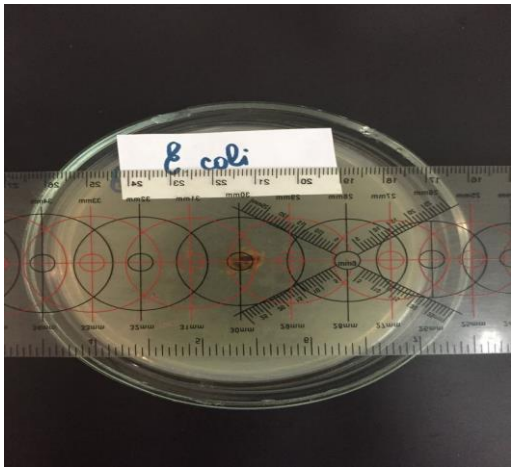
Экстрактының антимикробтық әсерін агарға диффузия арқылы in vitro жағдайында зерттелді. Алынған мәліметтерге сәйкес, зерттелген экстракты грам-позитивті метициллинге төзімді S. aureus және грам-теріс бета-лактамаза кеңейтілген спектрін шығаратын E. coli микроорганизмдермен айқын микробқа қарсы белсенділікке және ашытқы тәріздес саңырауқұлақтар инфекциясының бір түрі C. albicans белсенділігіне ие екендігін көрсетті. Ал, керісінше ферменттелмейтін грам-теріс (НГОБ) P.aeruginosa және жоқ 29, 30 суреттер.





Сурет 29- Санды диффузия әдісі бойынша *Oxytropis glabra* Lam.DC. экстрактысының микробиологиялық белсенділігі



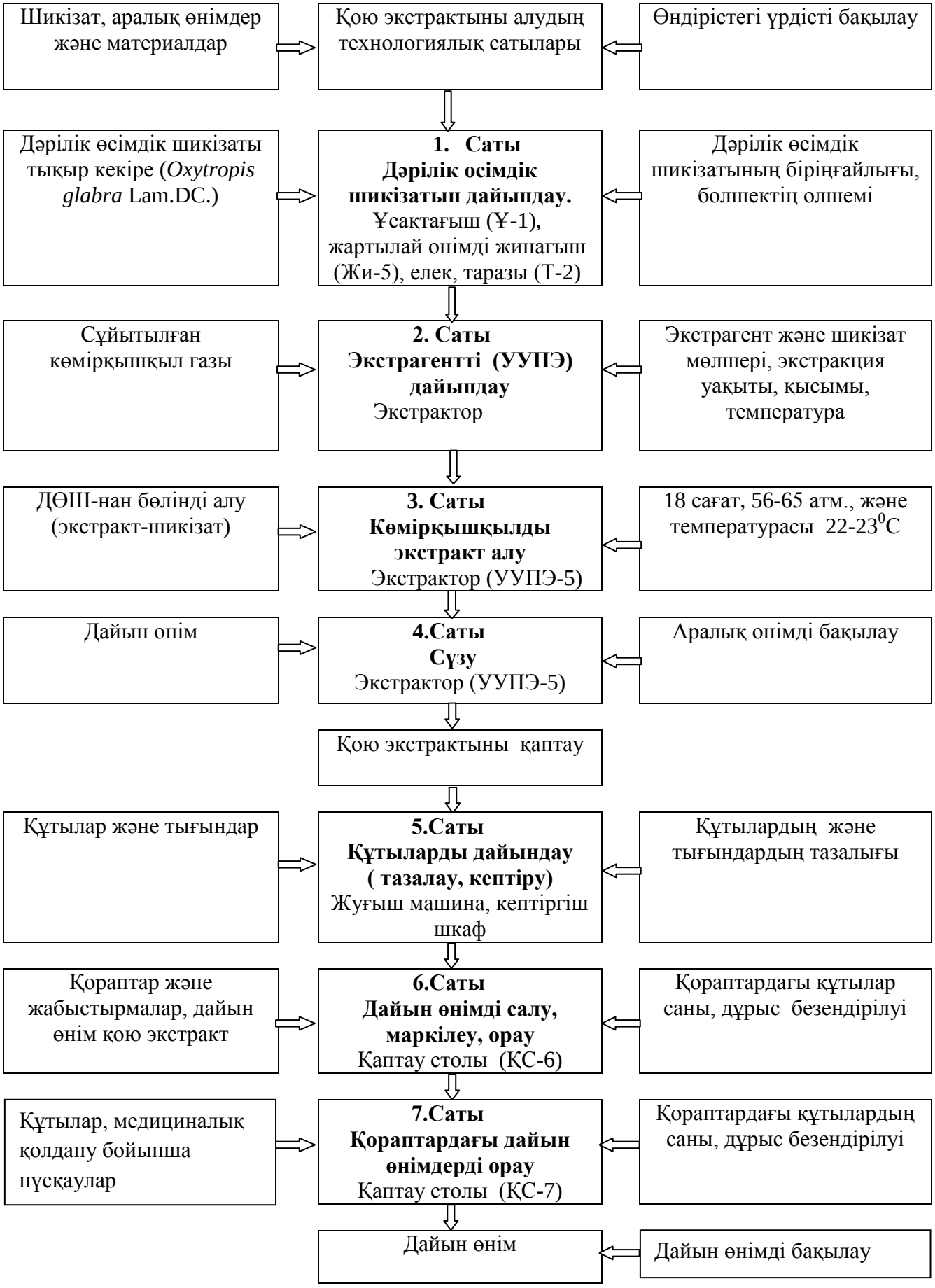


Сурет 30- Санды диффузия әдісі бойынша *Oxytropis glabra* Lam.DC. экстрактысының микробиологиялық белсенділігі

Экстрактының антимикробтық әсерін агарға диффузия арқылы in vitro жағдайында зерттеу барысында грам-позитивті метициллинге төзімді *Staphylococcus aureus* және грам-теріс бета-лактамаза кеңейтілген спектрін шығаратын *Escherichia coli* микроорганизмдермен айқын микробқа қарсы белсенділікке ие екендігін көрсетті. Ал, керісінше ферменттелмейтін грам-теріс (НГОБ) *Pseudomonos aeruginosa* және ашытқы тәріздес саңырауқұлақтар инфекциясының бір түрі *Candida albicans* белсенділігі жоқ болатындығы анықталынды.

Критикаға дейінгі тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC) жер үсті бөлігінен алынған қою экстрактысын алудың технологиялық сызбасы құрастырылды [81]. Технологиялық сызба алты негізгі сатылардан тұрады:

1. Саты: Дәрілік өсімдік шикізатын дайындау. Дәрілік өсімдік шикізатының біріңғайлығы, бөлшектің өлшемі.
2. Саты: Экстрагентті (УУПЭ) дайындау. Экстрагент және шикізат мөлшері, экстракция уақыты, қысымы, температура.
3. Саты: Көмірқышқылды экстракт алу. Экстракциялау уақыты 18 сағат, 56-65 атм., және температурасы 22-23^{0}С
4. Саты: Сүзу. Аралық өнімді бақылау.
5. Саты Құтыларды дайындау (тазалау, кептіру). Құтылардың және тығындардың тазалығы.
6. Саты Дайын өнімді салу, маркілеу орау. Қораптардағы құтылар саны және дұрыс безендірілуі.
7. Саты Қораптардағы дайын өнімдерді орау. Қораптардағы құтылар саны және дұрыс безендірілуі.



Сурет 31 - Критикаға дейінгі тықыр кекіре (Oxytropis glabra Lam.DC) жер үсті бөлігінен алынған қою экстрактысын алудың технологиялық сызбасы

3.3.1 Тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) өсімдік шикізаты негізіндегі көмірқышқылды экстрактының сапа көрсеткіштерін жасау және стандарттау

ҚР МФ және ҚР заңнамасына сәйкес 754 бұйрық жобасымен АНҚ дайындалды (Қосымша Ж, З). ҚР АНҚ енгізілген бөлімдер бойынша көмірқышқылды қою экстрактының сапасының көрсеткіштері 27 - кестеде көрсетілді.

Кесте 27 - Тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) өсімдік шикізаты негізіндегі көмірқышқылды экстрактының сапа көрсеткіші

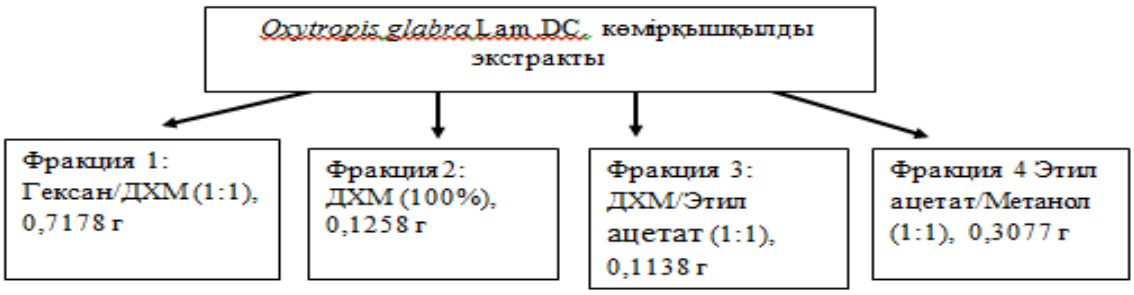
Сапа көрсеткіштері	Ауытқу нормалары	Зерттеу тәсілдері
1	2	3
Сипаттамасы	Өзіне тән иісі бар, қою қоңыр-жасыл түсті.	ҚР МФ 1 том, 2.8.8.
Ерігіштігі	96 % этил спиртінде Р және күнбағыс майында ериді.	ҚР МФ 1 том, 1.4
Идентификация изомукронулатол стигмаст7-ен-3-ол α-Amyrin	ұсталу уақыты -39,926, 3,27 % ұсталу уақыты -44,538, 16,51% ұсталу уақыты - 44,538, 1,53%	АНҚ сәйкес
Микробиологиялық тазалығы	Экстракт ҚР МФ 1 том, 5.1.4, 3В категория талаптарына сәйкес болуы қажет. Өмірге бейім аэробты микроорганизмдердің жалпы саны: 1 г 10^7 бактерий және 10^5 саңырауқұлақтан артық емес -1 г 10^2 *Escherichia coli* артық емес	ҚР МФ 1 том, 2.6.12 және ҚР МФ 1 том, 2.6.13
Кептірген кездегі масса шығыны	25% көп емес	ҚР МФ 1 том, 2.8.17
Ауыр металдар	0,01% (1 00 ppm) көп емес	ҚР МФ 1 том, 2.4.8, А әдіс
Сандық анықтау изомукронулатол	3,27 % кем емес	ҚР МФ 1 том, 2.2.28
Қаптау	Шыны құтыларға 1 кг нан салынады.	МЕСТ 5717-91
Таңбалау	Орамдаудың бекітілген макетін қараңыз	АНҚ сәйкес
Тасымалдау	МЕСТ 17768-90 сәйкес	МЕСТ 17768-90
Сақтау	Температрасы 25^0С аспайтын жерде, күннің тікелей түсуінен сақтау қажет.	АНҚ сәйкес
Сақтау мерзімі	2 жыл	АНҚ сәйкес
Негізгі фармакологиялық әсері	Қабынуға қарсы, ауруды басатын, ыстықты түсіретін әсері	

3.3.2 Тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) өсімдік шикізаты негізіндегі көмірқышқылды экстрактының фракцияға бөлу арқылы фитохимиялық құрамын анықтау

Тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) өсімдік шикізаты негізіндегі көмірқышқылды экстрактыны ГХ-МС әдісі арқылы химиялық құрамдарына талдаулар жүргізілді кесте 28, 29, 30, 31.

Сыналатын 1г көмірқышқылды экстрактыны гексан Р ерітіндісімен ерітіп, Sephadex LH-20 сорбенттін қолдану арқылы колоналық хромматография жүргізіліп, 4 фракция бөлініп алынды.

1. Фракция Fr 1- (0,70 г): Гексан/ДХМ (1:1)
2. Фракция Fr 2- (0,136 г):ДХМ (100%)
3. Фракция Fr 3- (0,1138г):ДХМ/Этил ацетат (1:1)
4. Фракция Fr 4 - (0,012 г): Этил ацетат/Метанол (1:1)



Сурет 32 - Тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) көмірқышқылды экстрактысын фракцияларға бөлу

Кесте 28 - Тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) өсімдік шикізаты негізіндегі көмірқышқылды экстрактының фракция Гексан/DCM (1:1) алынған нәтижелері.

№	Химиялық компонентаты	PubChem CID дерекқоры бойынша нөмірі	Ұсталу уақыты	Мөл, %	Химиялық компонент табиғаты	Фармакологиялық белсенділігі	Әдеб.
1	2	3	4	5	6	7	8
1	додекан қышқылының этил эфирі	110-38-3	24,881	0,22	лаурин қыш.ң этил эфирі	антибактериалды антивирустық, антиоксидантты, кандицид	[82]

Кесте 28 – жалғасы

2	9,12-октадекан қышқылы (Z,Z)- метил эфирі	112-63-0	35,906	0,13	май қышқылының этил эфирі	антиангиогенді, ісікке қарсы	[83]
3	3,7,11,15-тертраметил-1-гексадекин -3-ол	150-86-7	36,563	0,15	майлы спирттер	рак ауруларында, микробқа қарсы, қабынуға қарсы, диуретикалық, антиоксидант	[84]
4	9,12,15-октадекан қышқылы (Z,Z,Z)	301-00-8	37,981	5,57	стеарин қышқылы	антибактериалды, зеңге қарсы	[85]
5	н-тетракозанола-1	506-51-4	42,704	0,32	n-алканон қышқылы	антибактериалды	[86]
6	октакозанол	557-61-9	45,705	0,32	май спирті	герпес инфекциялары, тері аурулары, паркинсон ауруы, амиотрофиялық склерозы (ALS, Lou Gehrig's ауруы), жоғары холестерин және атеросклероз	[87]
7	Тетратриаконтан	14167-59-0	49,768	2,63	н-алкен	антибактериалды, зеңге қарсы	[88]
8	Фитол ацетат	10236-16-5	54,113	1,74	дитерпен	рак ауруларында, қабынуға қарсы гипохолестеринді, нематиді, антиартрит, гепатопротективті	[89]
9	эвкалиптол	470-82-6	9,873	0,10	оттегі бар монотерпендер	қабынуға қарсы, микробқа және цитотоксикалық, ісікке қарсы	[90]

Кесте 28 – жалғасы

1	2	3	4	5	6	7	8
10	α-бисабол	515-69-5	28,109	0,26	сесквитерпенді спирт	қабынуға қарсы, анальгетик, антибиотик және рак ауруына қарсы	[91]
11	тетрадекан қышқылы	544-63-8	29,148	0,61	меристил спирті	ларвицидті және репеллент белсенділігі	[92]
12	тетрадекан қышқылы этил эфирі	124-06-1	29,285	0,14	меристил спирті	қабынуға қарсы	[93]
13	н-гексадекан қышқылы	57-10-3	33,353	14,8	карбон қышқылы	қабынуға қарсы, антибактериалды	[94]
14	фитол	150-86-7	35,725	5,43	дитерпен спирті	антиоксидант, қабынуға қарсы антиартрит, гепатопротективті антиорганикалық	[95]
15	3,7,11,15-тетраметил, 1-гексадекан-3-ол (изофитол)	505-32-8	35,868	0,25	линалолдың үшіншілік спирті	антиоксицептив және антиоксидант	[96]
16	Олеин қышқылы	112-80-1	37,446	42,4	май қышқылы	ісікке қарсы	[97]
17	19-метил-эйкозаноат метил	95799-86-3	40,465	0,25	-	анальгетик, антиасматикалық, қабынуға қарсы, ыстықты түсіретін	[98]

Кесте 28 – жалғасы

1	2	3	4	5	6	7	8
18	бис (2-этилексил) фталат	117-81-7	44,582	5,47	-	коронарлық жүрек ауруы, атеросклероз, қан қысымы	[99]
19	лупеол ацетат	1617-68-1	51,505	0,75	лупан үш терпені	иммун тапшылығы вирусы (анти-ВИЧ), анти-канцерогенді, тұмауға қарсы, қабынуға қарсы, иммуномодулярлық, гепатопротектор, гипоксиялық, аллергияға қарсы, туберкулезге қарсы, ісік, антивирустық, афидифуга, цитотоксикалық, гиполипемиялық, детоксикант (детоксикация құралы), адапогендік және антиоксидант	[100]
20	γ- токоферол	54-28-4	51,781	0,22	Витамин Е топтары	антиоксидант; радикалды акцептор, ісікке қарсы	[101]
21	витамин Е	59-02-9	52,855	0,97	-	антиоксидант, микробқа қарсы, қабынуға қарсы	[102]

Гексан/ДХМ (1:1) фракциясында барлығы 21 биологиялық белсенді заттар бөлініп, олардың PubChem дерекқоры бойынша нөмірлері және ғылыми мақалалар негізінде әрбір компоненттердің фармакологиялық белсенділіктері қарастырылды. Кестеде келтіріліген биологиялық белсенді заттар ішінен пайыздық мөлшері ең жоғары қосылыстар: 9,12,15-октадекан қышқылы (Z,Z,Z) - 5,57%, н-гексадекан қышқылы - 14,8%, фитол-5,43%, олеин қышқылы-42,4%, бис (2-этилексил) фталат -5,47 % құрады.

Кесте 29 - Тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) өсімдік шикізаты негізіндегі көмірқышқылды экстрактының фракция DCM (100 %) алынған нәтижелері.

№	Химиялық компонент аты	PubChem CID дерекқоры бойынша нөмірі	RT	Мөл, %	Химиялық компонент табиғаты	Фармакологиялық белсенділігі	Әдеб.
1	дигидро-5-пентил-2 (3Н) - фуранон	104-61-0	22,173	0,17	γ-нанолактан	антиоксидант	[103]
2	4-(2,2,6-триметил-7-оксабицикло [4.1.0] гепт-1-ил)-3-бутен-2-он	23267-57-4	24,014	0,16	β-иононды эпоксид	антибактериалды антивирустық, антиоксидантты, кандицид,	[104]
3	диметилфталат	131-11-3	24,988	0,27	Фталь қышқылының метил эфирі	ісікке қарсы	[105]
4	кедрол	77-53-2	26,783	0,43	сезкитерпенді алкоголь	антисептикалық, қабынуға қарсы	[106]
5	дигидрооктандиол	17092-92-1	27,24	1,25	флавоноид/кумарин	микробқа қарсы	[107]
6	октагидро-4а-фенил-, транс-2 (1Н) - нафталинона	611743	42,192	4,08	-	қабынуға қарсы, микробқа қарсы	[108]
7	хамазулен	529-05-5	30,775	0,38	Сесквитерпен	қабынуға қарсы	[109]
8	кампестерол	474-62-4	43,716	13,4	фитостерол	анти-гипертониялы, эпилепсияға қарсы, қабынуға қарсы	[110]
9	стигмастерол	83-48-7	44,212	12,4	стероид	анти-гипертониялы, эпилепсияға қарсы, қабынуға қарсы	[111]

Кесте 29 - жалғасы

1	2	3	4	5	6	7	8
10	γ- ситостерол	79-63-0	45,546	33,8	тетрациклді тритерпеноид	анти-гипертониялы, эпилепсияға қарсы, қабынуға қарсы	[112]
11	5,6,7,7a-тетрагидро-4,4,7a-триметил-, (R)-2(4H)-бензофуранон		27,248	0,47	моноциклді тритерпеноид	антопелеуші, немататид	[113]
12	α-амирин	638-95-9	45,697	5,28	пентациклді тритерпеноид	қабынуға қарсы, антибактериалды	[114]
13	β-амирин	638-95-9	47,746	6,52	пентациклді тритерпеноид	қабынуға қарсы, антибактериалды	[115]
14	(3β)-9,19-циклоланост-24-ен-3-ол	129660864	47,403	1,25	стерол	қабынуға қарсы, антибактериалды	[116]
15	лупеол	545-47-1	49,247	3,00	тритерпеноид	қабынуға қарсы, антибактериалды	[117]
16	винбарбитал	125-42-8	49,556	0,48	-	гипноздық, анальгетиктер	[118]
17	ситостенон	1058-61-3	50,704	1,82	стероид	гипогликемия	[119]
18	α-токоферол	7559-04-8	52,89	8,36	α-токоферол	антиоксидант	[120]
19	эргостерол (витамин D)	57-87-4	54,735	0,18	стерол	ренопротекция	[121]

Кесте 29 - жалғасы

20	глицерил линоленат	75685-85-7	42,935	0,19	этил эфирінің линол қышқылы	гипохолестеролемиялық, нематиидті, антиартрит, гепатопротивтік антиаррогендік гипохолестероэмиялық, 5-α-редуктазинибидитор антигистаминикалық, антикоронарлық	[122]
21	глицерил 2-олеит	3443-84-3	43,114	0,34	полиэфирді май қышқылы	гипохолестериндік,	[123]
22	а-хомохолест-4а-ен-3-он	14015300	46,67	3,58	стероид	микробқа қарсы, диуретикалық, қабынуға қарсы	[124]
23	Спинастерон	21159864	47,996	4,02	стероид	вирусқа қарсы, антибактериалды, қабынуға қарсы, иммунорегуляциялық, антиоксидантық, антиоритарлы, антигипертензивті және гипогликемиялық	[125]
24	α1-ситостерол	474-40-8	50,426	3,00	стероид	микробқа қарсы диуретикалық, қабынуға қарсы	[126]

Дихлор метан (100 %) фракциясында барлығы 24 биологиялық белсенді заттар бөлініп, олардың PubChem дерекқоры бойынша нөмірлері

және ғылыми мақалалар негізінде әрбір компоненттердің фармакологиялық белсенділіктері қарастырылды. Кестеде келтіріліген ББЗ ішінен пайыздық мөлшері ең жоғары қосылыстар: γ- ситостерол -33,8%, стигмастерол-12,4%, кампестерол-13,4%,
α-амирин- 5,28%, β-амирин-6,52%, 2(1H)-напталенон, октагидро-4а-фенил-транс-4,08%, -1,35%, 9,19-циклоланост-24-ен-3-ол, (3β)-1,25%, лупеол-3,0%, α-токоферол-8,36%, а-гомохолест-4а-ен-3-он-3,58%, спинастерон-4,02%, α1-ситостерол-3,0% құрады.

Кесте 30 - Тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) өсімдік шикізаты негізіндегі көмірқышқылды экстрактының фракция ДХМ/Этил ацетат (1:1) алынған нәтижелері

№	Химиялық компонент аты	PubChem CID дерекқоры бойынша нөмірі	RT	Мөл, %	Химиялық компонент табиғаты	Фармакологиялық белсенділігі	Әдеб.
1	этосуксимид	77-67-8	19,623	0,05	этосуксимид	антиконвульсан	[127]
2	вербенон	80-57-9	23,915	0,04	4-терпиненол	микробқа қарсы	[128]
3	цис-11-эйкозан қышқылы	5561-99-9	37,715	0,69	омега-9 май қышқылы	антициксер адам ағзасындағы төменгі тығыздығы жоғары липопротеиндердің деңгейін арттырады	[129]
4	Ахиллицин	101324773	42,187	1,51	сесквитерпен	ісікке қарсы	[130]
5	6-α (H)-сантониндион	1618-78-6	49,314	1,12	β-сантонин	антипиретикалық, қабынуға қарсы, анальгетиктер	[131]
6	3-гидрокси-β-дамаскон	5366075	8,109	0,29	каратениод	ферменттер және қабынуға қарсы	[132]

Кесте 30 - жалғасы

1	2	3	4	5	6	7	8
7	4-гидрокси-β-ионон	5363700	15,541	0,07	каратеноид	қабынуға қарсы	[133]
8	3-изопропенил-2-метилциклогексил ацетат	469873	19,307	0,24	-	микробқа қарсы	[134]
9	арборескин	6831-14-7	25,408	0,28	сесквитерпен	ісікке қарсы	[135]
10	олеамид	301-02-0	27,181	0,17	май қышқылы	қабынуға қарсы	[136]
11	изомукронулатол	52250-35-8	40,427	1,56	флавоноид	қабынуға қарсы	[137]

ДХМ/Этил ацетат (1:1) фракциясында барлығы 11 биологиялық белсенді заттар бөлініп, олардың PubChem дерекқоры бойынша Cas нөмірлері және ғылыми мақалалар негізінде әрбір компоненттердің фармакологиялық белсенділіктері қарастырылды. Кестеде келтіріліген ББЗ ішінен пайыздық мөлшері ең жоғары қосылыстар: ахиллицин -1,51%, 6-α(H)-сантониндиол-1,12%, цис-11-эйкозан қышқылы-0,69%, 3-гидрокси-β-дамакосан-0,29%, изомукронулатол-1,56% құрады.

Кесте 31 - Тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) өсімдік шикізаты негізіндегі көмірқышқылды экстрактының фракция Этил ацетат/метанол (1:1) алынған нәтижелері

№	Name of compound	Cas number/ PubChem CID	RT	Peak Area	Compound Nature	Activity	Әдеб.
1	азулен	275-51-4	16,557	0,36	нафтален изомері	ісікке қарсы	[138]
2	гексаметилциклооктасилоксан	556-68-3	21,515	0,63	-	бактерияға қарсы, антигенді.	[139]
3	3,7,11,15-тетраметил-2-гексадекен-1-ол	150-86-7	29,024	0,49	терпенді спирт	қабынуға қарсы, микробқа қарсы	[140]

Кесте 31 - жалғасы

4	5,5,8a-триметил-3,5,6,7,8,8а-гексагидро-2Н-хромен	580068	32,863	10,4	-	HIF1 альфа ингибиторы, HMG CoA редуктазы белсенділігін басады, 5 альфа редуктазы-реагент	[141]
5	Циклододеканси локсан-этил тетракозаметил	18919-94-3	34,767	1,55	-	гепато-қорғаныс, антиспиматодтық, антиревматикалық, антивирустық, асқазанның ауруы, жүрек айнуы және өт қабынның инфекциясы	[142]

Этил ацетат/метанол фракциясында барлығы 5 биологиялық белсенді заттар бөлініп, олардың PubChem дерекқоры бойынша нөмірлері және ғылыми мақалалар негізінде әрбір компоненттердің фармакологиялық белсенділіктері қарастырылды. Кестеде келтіріліген ББЗ ішінен пайыздық мөлшері ең жоғары қосылыстар: 5,5,8а-триметил-3,5,6,7,8,8а-гексагидро-2Н-хромен-10,4%, Циклододеканси локсан-этил тетракозаметил -1,55% құрады.

3.3.4 Газды хромато-масс-спектрометрлік әдіспен заттың тазалығын дәлелдеу

Тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) көмірқышқылды экстрактысының бірінші фракциясынан бөлініп алынған таза заттың құрамы мен құрылымын анықтау үшін газды хромато-масс-спектрометрлі ГХ/МС әдіс қолданылды. Зерттеу жұмыстарын екі каналды, Agilent 5975C масс-спектрометрімен жабдықталған Agilent 7890A газ хроматографын қолданып жүргізілді. Бұл қондырғы әл-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық университетінің Физика-химиялық зерттеу және талдау орталығының «Биосфера экологиясы» зертханасында орнатылған.

Барлық хроматографиялық жүйенің жұмысын басқару үшін Agilent MSD ChemStation (E.02.02.1431 версиялы) программалық жабдықталу

қолданылды. Алынған масс-спектрлерді талдау үшін Wiley 8th edition және NIST'08 (жинақтағы спектрлердің жалпы саны 550 мыңға жуық) масс-спектрлер жинақтары қолданылды.

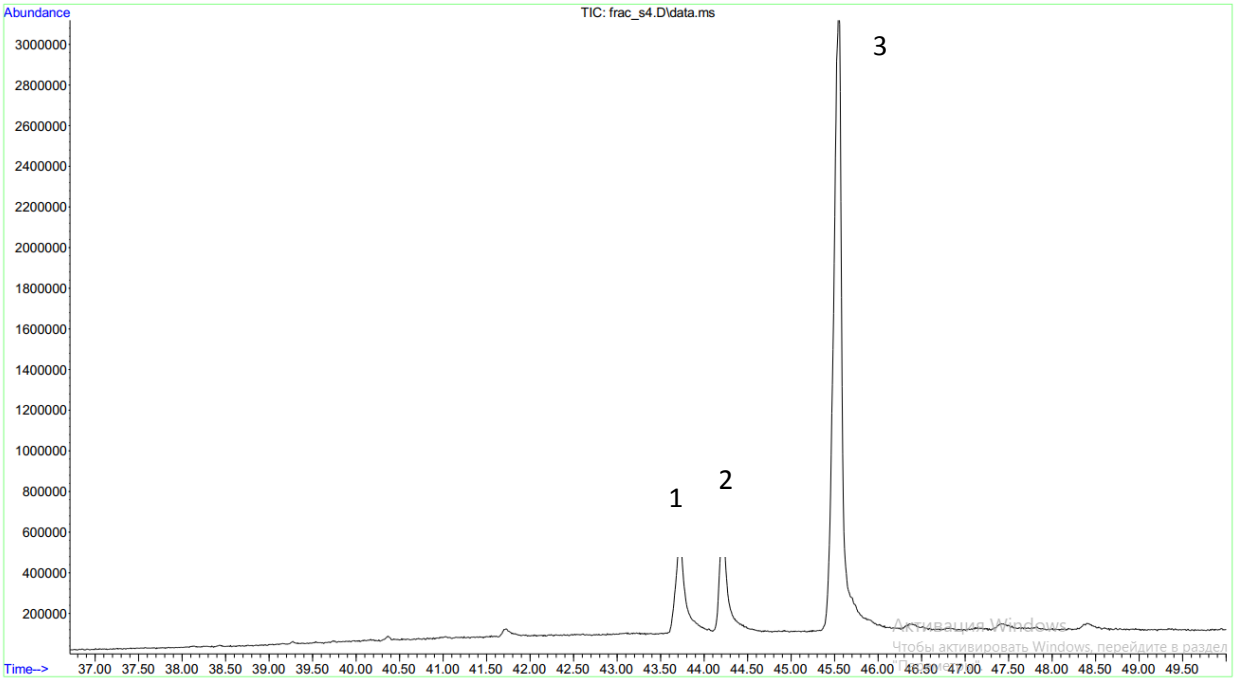
Бөлініп алынған заттың құрамын ГХ/МС әдісімен анықтаудағы талдау шарттары: үлгі көлемі 2 мкл, үлгіні енгізу температурасы 250 ^{0}C, ағынды бөлусіз жағдайында жүргізілді.

Бөлініп алған заттың құрамын ГХ/МС әдісімен анықтау үшін ішкі ұзындығы 30 м, ішкі диаметрі 0,25 мм және жабын қалыңдығы 0,25 мкм болатын DB-35MS (Agilent, США) капиллярлы колонкада, газ–тасымалдағыш гелий 1,0 мл/мин бірқалыпты жылдамдықты ағынды режимде беріліп отырды.

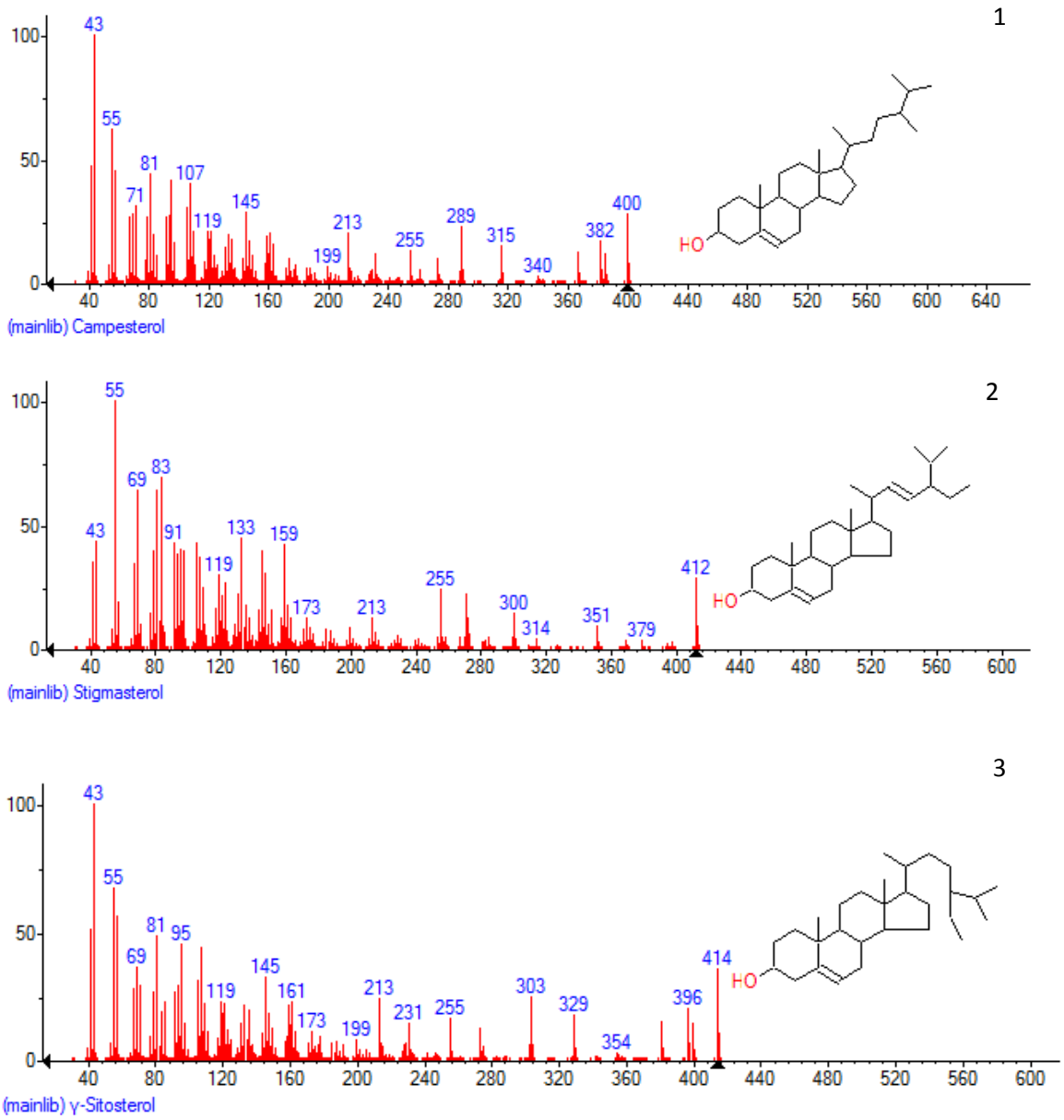
Колонка термостатының температурасы 50°C (0 мин ұстау) температураға 300°C дейін, қыздыру жылдамдығы 10°C/мин (5 мин ұстау) дейін жабдықталды. Детектрлеуді SCAN m/z 34-750 жағдайында жүргізеді.

ГХ-МС әдісмен анализденген Тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) 1-ші фракциясынан бөлінген заттың хроматограммасы 9 суретте көрсетілген.

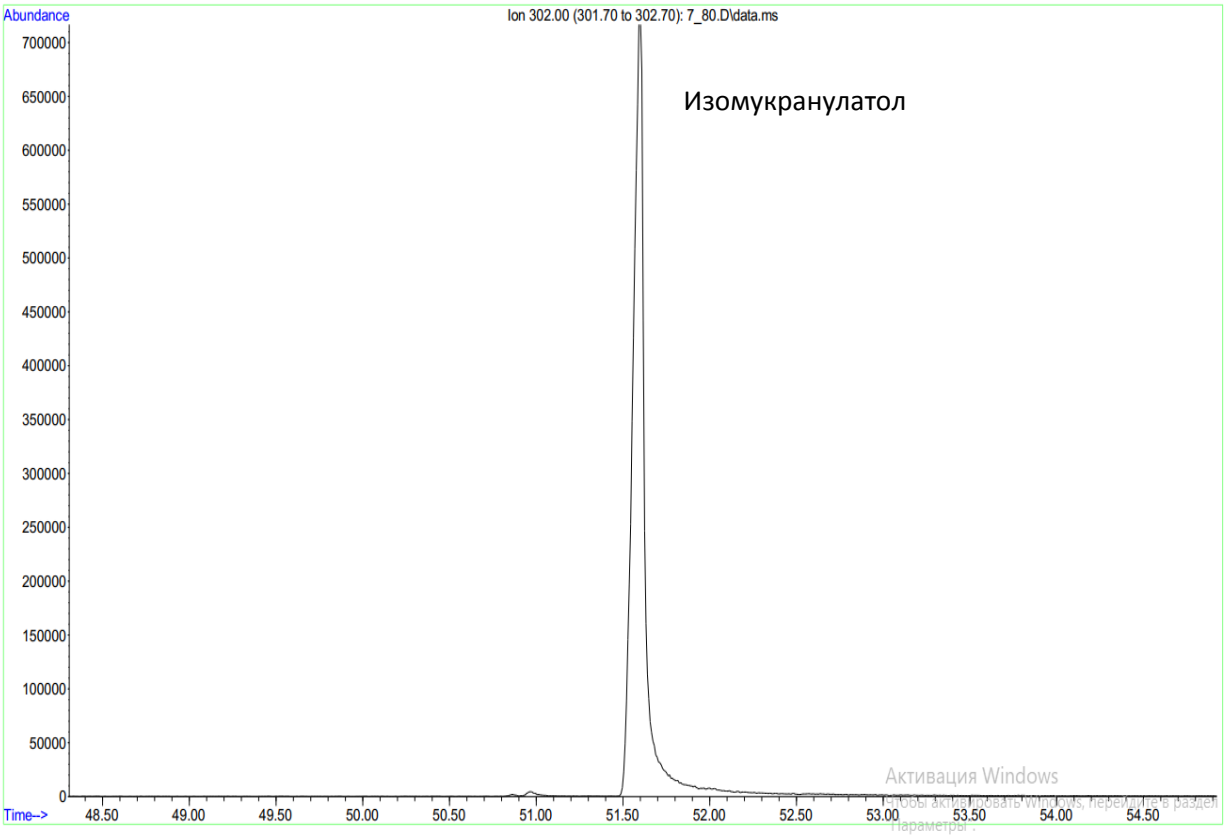
Газды хромато-масс-спектрометрлік әдіспен заттың тазалығынан бөлек, бөлінген заттың масс-спектірін түсіріп, оны Wiley 8th edition және NIST'08 базасы арқылы анықтауға болады. 9-шы суретте көрсетілген хроматограммадағы заттың масс-спектірін NIST базасындағы спектірлермен салыстырылған масс-спектірі 33-ші суретте көрсетілген.



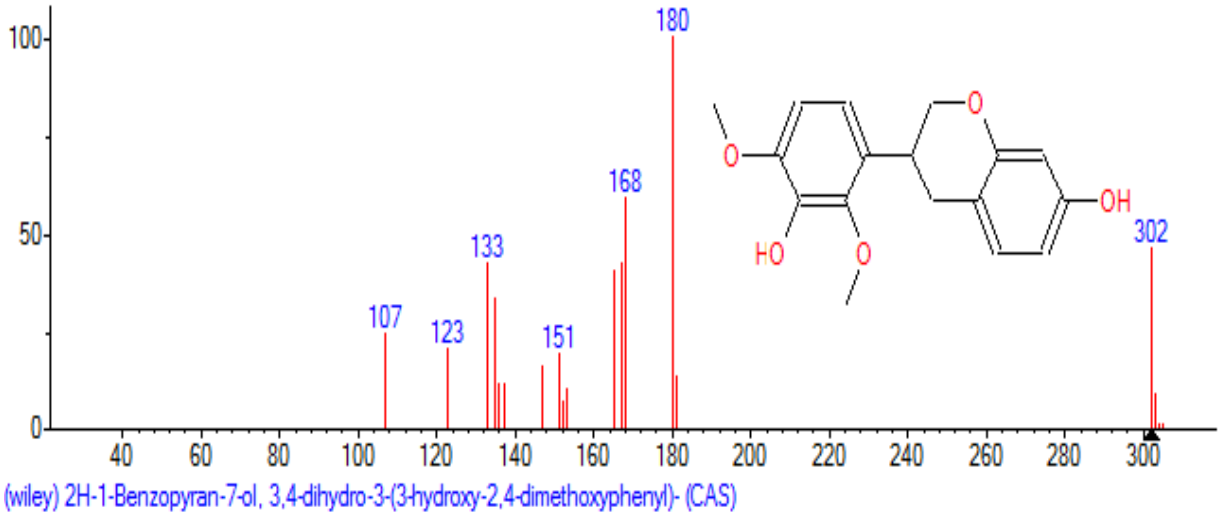
Сурет 33 - ГХ-МС-да анализденген көмірқышқылды экстрактының *2*-ші фракциясынан бөлінген заттардың хроматограммасы (1-*кампестерол – 43,716* мин, 2-*стигмастерол* – 44,212 мин, 3- *γ- ситостерол* – 45,546 мин)



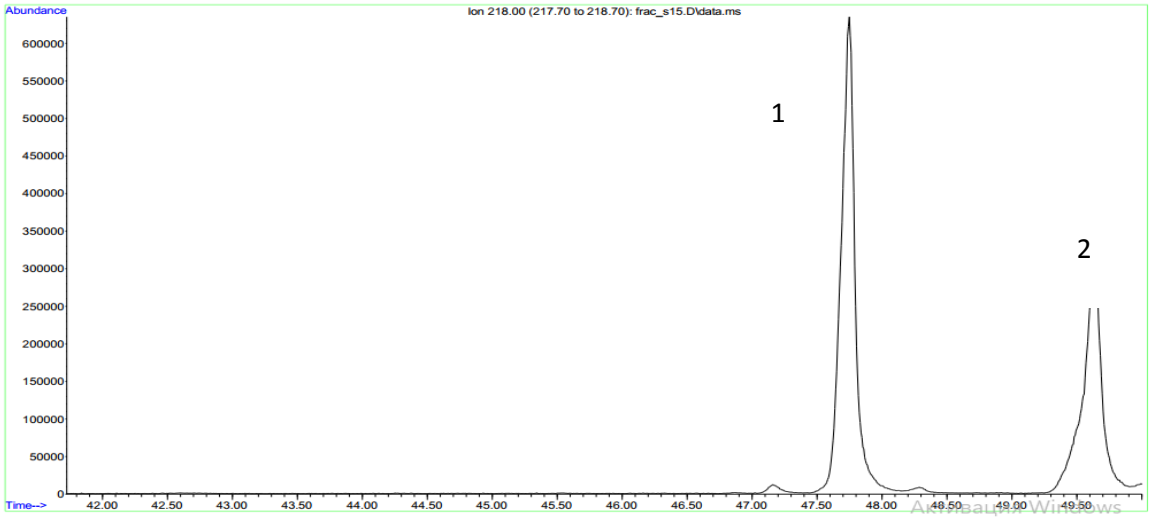
Сурет 34 - 1-*кампестерол* 2-*стигмастерол*, 3- *γ- ситостерол* масс – спектірлері



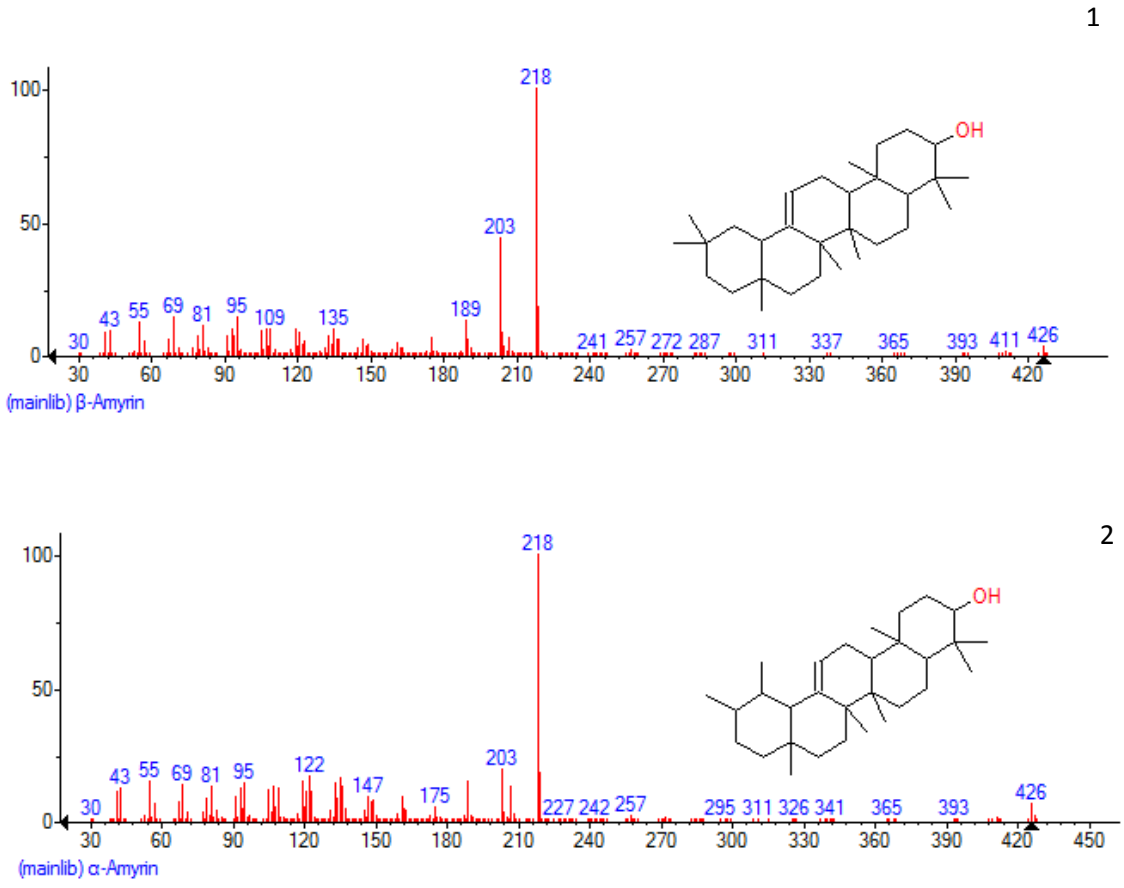
Сурет 35 - ГХ-МС-да анализденген *Oxytropis glabra* Lam.DC. 4-ші фракциясынан бөлінген заттың хроматограммасы (*Изамукранулатол* – 40,427мин)



Сурет 36 - *Изомукранулатол* масс – спектірі



Сурет 37 - ГХ-МС-да анализденген *Oxytropis glabra* Lam.DC. 1-ші фракциясынан бөлінген заттардың хроматограммасы (1- *β- амирин* – 47,746 мин, 2- *α-амирин* – 45,697)



Сурет 38 - *β- амирин*, 2- *α-амирин* масс – спектірлері

Oxytropis glabra Lam.DC. көмірқышқылды экстрактысының бірінші фракциясынан бөлініп алынған таза заттың құрамы мен құрылымын зерттеу барысында тазалығы изомукронулатол 98% анықталды.

3.3.4. *Oxytropis glabra* Lam.DC.өсімдігінің жер үсті бөлігінен алынған экстракты құрамындағы изомукронулатол сандық анықталу әдістемесінің валидациясы

Изомукронулатол сандық анықталуы екі каналды, Agilent 5975C масс-спектрометрімен жабдықталған Agilent 7890A газ хроматографында жүргізілді.

1,0 мкл зерттелуші ерітінді мен салыстыру ерітіндісін ауспалы газды хроматографта массөспектрометрлік детектормен хроматографтайды, әрбірінен 5 хроматограммадан кем емес көлемде, келесі шарттарда алады:

- Капилярлы колонка ұзындығы 30 м, ішкі диаметрі 0,25 мм және жабын қалыңдығы 0,25 мкм болатын DB-35MS (Agilent, США) немесе аналогиялық
- Газ – тасымалдағыш (гелий маркасы «А») 1,0 мл/мин бірқалыпты жылдамдықты ағынды режимде (орташа сызықты жылдамдық 36 см/с) беріліп отырды
- Колонка термостатының температурасы 50°С (10 мин ұстау) температурадан 300 °С (20 мин ұстау) дейін, қыздыру жылдамдығы 10 °С/мин
- Масс–спектрометрлі детектордың квадруполь және ион көзі температуралары сәйкесінше, 150 °С және 230 °С
- Еріткіштің ұсталу уақыты 9 мин, сынаманы талдау уақыты 55 мин.
- Буландырғыштың температурасы 250 °С.

Валидация дәлдігі аналитикалық әдіспен бағалауда маңызды критерилердің біріне жатады. Валидацияның өзара байланысқан жүйесінің сипаттамасына – спецификация, хроматографиялық жүйе жарамдылығы, сызықтығы, дұрыстығы және қайта құрылуы жатады.

Oxytropis glabra Lam.DC. экстрактысының 3-ші фракциясындағы изомукронулатолдың (Х) пайыздық көрсеткіші келесі формула бойынша есептелінеді:

$$X = \frac{S_1 . m_0 . 25 . P . 100}{S_0 . m_1 . 25 . 100}$$

Бұл жердегі S_1-зетелуші ерітіндінің хроматограммасынан алынған изомукронулатол шыңының орташа көрсеткіші.

m_0- изомукронулатолдың стандартты үлгінің массасы, г

m_1 - *Oxytropis glabra* Lam.DC. экстрактысының 3-ші фракциясынның массасы, г

Р – изомукронулатолдың стандартты үлгісіндегі изомукронулатолдың пайызбен көрсетілген құрамы.

Зерттеу нәтижесі «Хроматографиялық жүйе жарамдылығын тексеру» тестінің талаптары орындалған жағдайда ғана шынай деп саналады.

Тек қана келесі шарттар орындалған жағдайда ғана хроматографиялық жүйе жарамды болып саналады:

– изомукронулатолдың СҮ хроматограммасын эхинопсинның СҮ шыңы бойынша есептелген аналитикалықколонка тиімділігі 300000 теориялық тәрелкеден кем емес болу тиіс.

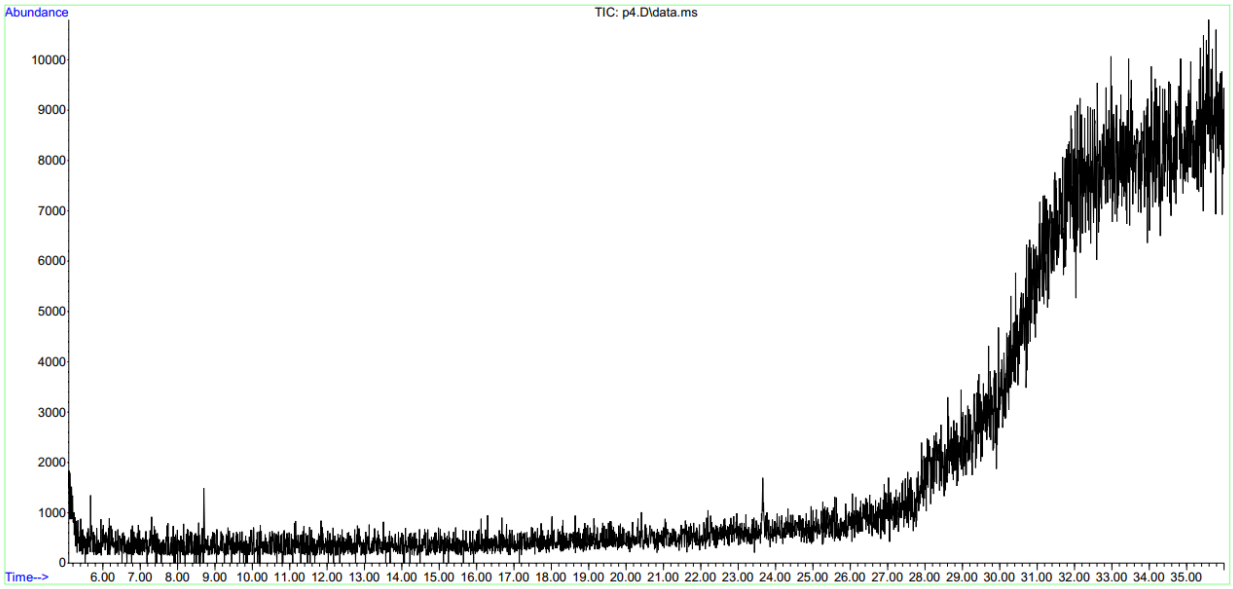
– изомукронулатолдың СҮ хроматограммасын эхинопсинның СҮ алаңдар шыңы бойынша есептелген салыстрмалы стандартты ауытқуы 2% жоғары болмауы тиіс.

– изомукронулатолдың СҮ шыңы үшін есептелген шың ассиметриясының коэффиценті эхинопсинның СҮ хроматограммасы үшін 2% аспауы керек.

Үлгіні дайындау:

№1 Ерітінді. 0,5 г шамасында эхинопсинді СҮ сыйымдылығы 25 мл колбаға саламыз, ерітінді көлемі Р белгісіне жеткенге дейін 96%-тік этил спиртін құямыз. Ерітіндіні араластырғаннан кейін 1,0 мкл бөлігін хроматографқа енгіземіз.

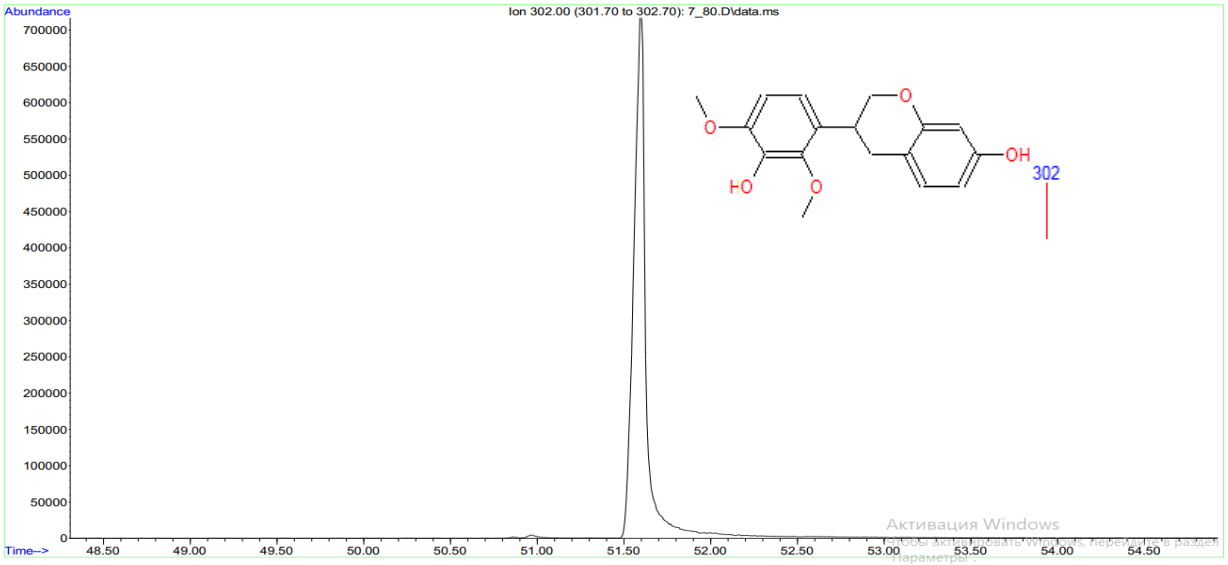
Әдістің спецификалығы изомукронулатолдың сандық құрамын жанама заттар мен туыстас қосылыстар болған жағдайда да шынайы анықтауға негізделген. Сынаманы дайындау мен бөлу процесінде сынама, жанама заттар және туыс қосылыстар шыңы әсер етуші затты анықтауға кедергі жасамайтындай етіп оптмизацияланған. Изомукронулатолдың индентификациясы масс-спектрометрлік детектормен, яғни Wiley 8th edition және NIST’08 (жинақтағы спектрлердің жалпы саны 550 мыңға жуық) библиотекасымен және де изомукронулатол стандартты үлгісі мен талданатын компоненттің ұсталу уақытымен сәйкес келетіндігі далелденген.



Сурет 39 - Үлгілердің спецификалық әдісін растайтын хроматограммасы

Хроматографиялық колонка сенімділігі, шыңдарды бөлу деңгейі, шың алаңының салыстырмалы ауытқуының көрсеткіші, шың асимметриясының коэффиценті хроматографиялық жүйе сенімділігін қамтамасыз ететін негізгі параметірлер болып табылады.

Хроматографиялық жүйе жарамдылығын тексеру үшін №1 ерітінді қолданылады. Хроматографиялық жүйе параметірлерінің есебі *Oxytropis glabra* Lam.DC. экстрактысына талдау шартында алынған изомукронулатол шыңы үшін жүргізіледі.



Сурет 40 - СҮ Изомукранулатол хроматограммасы (№1 ерітінді)

Хроматографиялық колонка тиімділігі изомукронулатол шыңы бойынша 300000 теоретикалық тәрелкеден кем емес.Ұсынылған шарттағы қоспа компоненттерін бөлу рұқсат етілетін шекте, яғни шың алаңдарының салыстырмалы стандартты ауытқуы 1,0 % -дан төмен болып табылады 32 - кесте.

Кесте 32 - Хроматографиялық жүйе жарамдылығы

Сынама №	Хроматографиялық колонка тиімділігі, т.т.	Шың алаңының салыстырмалы стандартты ауытқуы %	Шың ассиметриясының коэффиценті	Эхинопсиннің жанама қоспалар шыңдарын бөлу деңгейі
1	328341	0.37	1,21	1,31
2	326685		1,18	1,32
3	328725		1,19	1,33
4	327648		1,20	1,32
5	329816		1,21	1,33

Әдістің сызықты тәуелділігі сыналатын үлгідегі заттар саны өсу (азаю) кезінде, хроматограммадағы шың алаңының артуы (төмендеуі) пропорциональдылығын көрсетеді.

Берілген әдіс нәтижесінің сызықтылығы мен аналитикалық аймағы, *Oxytropis glabra* Lam.DC. экстрактысының изомукронулатол құрамынан 70-110% интервалында концентрацияның 5 деңгейінде 5 үлгідегі сынама сандық талдау нәтижесінде алынған экстрактыны статистикалық өңдеу арқылы алынған.

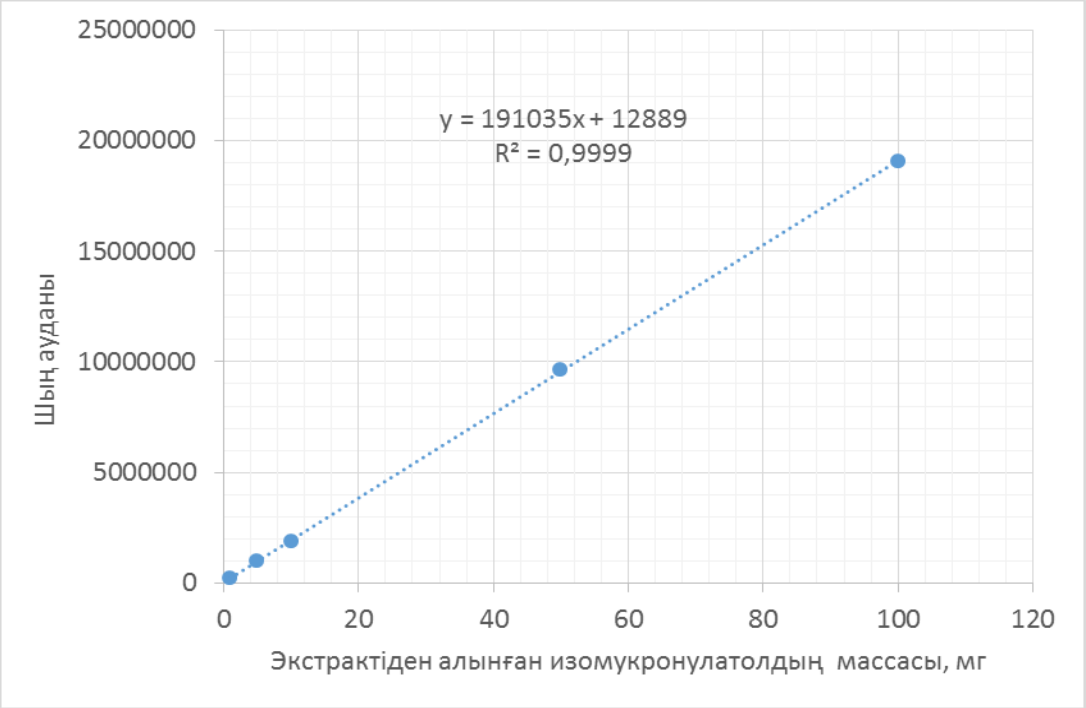
Аналитикалық белгілердің (шың алаңының шартты бірлігі) талданатын заттарға тәуелділігі (граммен) 14 суретте графикалық көрсетілген.

Сызықты тәуелділігі регрессия теңдеуі мен сипатталған: y=bx+a, бұнда

b - еңкею бұрышының тангенісі;

a - тіке сызықты y осьімен қиылысу нүктесі.

Изомукронулатол үшін калибірлік тәуелділігі келесі теңдеумен сипатталады: y=191035x+12889, ал сызықтық корреляция жоғары коэффицентпен сипатталады (R^2=0.9999).



Сурет 41 - Экстрактыдан алынған изомукронулатолдың шың ауданы мен массасының тәуелділігі

Әдістің дұрыстығы әдістің жүйелі қателіктерін көрсетеді және талданылатын үлгінің нақты өлшенген санының регенерациясының пайызы ретінде көрсетіледі. Берілген әдістің дұрыстылығы 5 аналитикалық концентрацияларды үш рет қайталау үшін изомукронулатол стандартты үлгісін пайдалана отырып, Берілген әдістің дұрыстылығы 5 аналитикалық концентрацияларды үш рет қайталау үшін изомукронулатол стандартты үлгісін пайдалана отырып, №14 суреттегі ерітіндінің талдау нәтижесі бойынша анықталады. Көрсетілген деректерге сәйкес бұл әдістің қанағаттанарлық нақтылыққа ие. Изомукронулатол үшін регенерацияның орташа пайызы 104,2% анықталған деректер 92,2-115,3 % интервалына орналасқан.

Кесте 33 - Изомукронулатол сандық анықталу әдісінің дұрыстығын бағалау

Oxytropis glabra Lam.DC. экстрактысындағы изомукронулатол, %	Изомукронулатол массасы, г	Табылған массасы*,г	Регенерация *, %
70	0.00097	0.00101	104.1
80	0.00085	0.00098	115.3
90	0.00103	0.00106	102.9
100	0.00112	0.00119	106.3
110	0.00094	0.00087	92.6
* 3 анықтаманың орташасы			

Әдістің аналитикалық қайта жаңғыртылуы көп рет қолдану кезінде жеке анықтау нәтижесінің сәйкес келу деңгейі бойынша талдау сенімділігін сипаттайды (34-кесте).

Кесте 34 - Изомукронулатолды сандық анықтау әдісінің қайта жаңғыртылуын бағалау

Oxytropis glabra Lam.DC. экстрактысындағы изомукронулатол сандық анықтау әдісінің метрологиялық сипаттамасы (P=0,95)	
Таңдау нұсқалары X_1, мг	7,21; 7,22; 7,23; 7,23; 7,18; 7,21
Таңдама көлемі, n	6
Таңдаманың орташа көрсеткіші, $X_{орташа}$	7,21
Стандартты ауытқу, S	0,0015
Стьюдент критериі, t (P,f)	2,572
Сенімді интервалдың жартылай ені, $\Delta X_{орташа}$	± 0,018
Салыстырмалы қателігі, Δ, %	0,26

34-ші кестеде көрсетілген қайта жаңғыру параметірлері бойынша берілген әдістің қайта жаңғыруы жақсы деген қорытынды жасауға болады. Орташа нәтижені анықтаудың қателігі изомукронулатол үшін 0,26 %-ды құрайды.

Үшінші бөлім бойынша тұжырым

Диссертациялық жұмыстың үшінші бөлімінде *Oxytropis glabra* Lam.DC. дәрілік өсімдік шикізатын жинау, кептіру және сақтау технологиясын жасалды.

Дәрілік өсімдік шикізаты Балқаш ауданы, Бура ауылының негізгі жол аймағынан, Іле өзенінің сол жақ жағалауынан 4,5-5 км, теңіз деңгейінен, координатасы - H=367 м, N $44^0$54'51.38", E $075^0$55'16.41" тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) гүлдеу уақыты кезінде жиналып, Қазақстан Республикасының РММ «Ботаника және фитониринг институтында» *Oxytropis glabra* Lam.DC. дәрілік өсімдігі екенін растайтын анықтама (тіркеу нөмірі № 01-04/259) алынды. *Oxytropis glabra* Lam.DC. дәрілік өсімдік шикізатына фармакогностикалық зерттеулер жүргізілді. *Oxytropis glabra* Lam.DC. вегетативті органдарының фитохимиялық құрамдарын салыстыра келе, вегетативті орган тамырында ешқандай биологиялық белсенді заттардың болмайтындығы расталды. ҚР МФ талаптарына және 2009 жылғы 19 қарашадағы №754 «Дәрілік заттардың сапасын бақылау және олардың қауіпсіздігі бойынша нормативтік-техникалық құжатты дайындау, бекіту және сараптау ережесін бекіту туралы» бұйырығына сәйкес дәрілік өсімдік шикізатының және соның негізінде алынған көмірқышқылды экстрактының сапа көрсеткіштері анықталынып, тұрақтылық мерзімдері зерттелінді

4 «ОКСИФАБ» ШАРТТЫ АТАУДАҒЫ ҰНТАҚТЫҢ ФАРМАКО-ТЕХНОЛОГИЯЛЫҚ ЗЕРТТЕУЛЕРІ

4.1 «Оксифаб» шартты атаудағы таблеткалардың құрамын және технологиясын жасау

Тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC) қою экстрактысының физика – химиялық және фармако-технологиялық қасиеттеріне сәйкес ылғалды түйіршіктеу әдісі таңдалып алынды. Төменде келтірілген кестеде белсенді субстанция және қосымша толықтарғыш заттардың массалары мен пайыздық үлестері келтіріліген. Белсенді субстанция негізінде фармакотеориялық тұрғыдан алты үлгі құрастырылып, осы таңдалынған құрам бойынша алты үлгі жасалынды. «Оксифаб» шартты атаудағы таблетканың құрамы негізігі тықыр кекіре көмірқышқылды экстрактысы және қосымша заттар: толықтырғыш ретінде 80 маркалы лактоза моногидрат (DFE Pharma, Үндістан),102 маркалы микрокристалды целлюлоза (DFE Pharma, Үндістан), коллидон 90 және VA 64 (IMCo Pharma, Германия) және олардың құрамдары келесі 35 - кестеде көрсетілген.

Кесте 35 – Толықтырғыштардың технологиялық қасиеттері

Толықтыр-ғыш	Фракционды құрамы, %					Үйілген масса, г/м^3	Себілгіш-тігі, г/м^3	Нығыз-далуы, г
	>1,0 мм	1,0-0,5 мм	0,5-0,25 мм	0,25-0,1 мм	< 0,1 мм			
Лактоза моногидраты 80	0,5	18,6	60,1	7,6	10,3	670±25	5,58 ± 0,5	10,2±0,5
МКЦ 102	6,5	58,5	22,3	2,1	45,2	650±25	5,5± 0,25	10,4±0,5
Колидон	-	35,0	6,0	15,2	20,1	315±10	4,2± 0,5	8,0±0,8
Лактоза моногидраты 80+МКЦ 102	9,5	61,3	25,4	0,6	0,4	690±10	5,30 ± 0,5	7,01±0,5
Лактоза моногидраты 80+МКЦ 102+коллидон 90	9,6	60,1	17,5	6,0	65,0	640±25	4,2± 0,52	8,0±0,83

Құрамдары әртүрлі толықтырғыштардың фармако-технологиялық көрсеткіштеріне сәйкес келесідей зерттеулер жасалды: фракционды құрам, себілгіштік, үйілген масса, нығыздалуы. Алынған нәтижелерге байланысты экспенциен тердің оңтайлы құрамы алынды: лактоза моногидраты 80+МКЦ 102+коллидон 90, құрамында аз мөлшерде шаң тәрізді фракция болады, бірақтанда айтарлықтай деңгейде себілгіш, үйілген массасымен және нығыздалуымен сипатталады.

Көмірқышқылды қою экстрактысы 96 % спирт ерітіндісінде және өсімдік майында жақсы ериді, ал сулы-спиртті ерітінділерде аз ериді, тазартылған суда нашар ериді. Соңдықтанда ылғалдандырғыш ретінде 96 % спирт Р ерітіндісі қолданылып, жартылай өнімді дайындаудың уақытын оңтайландыратын жоғары ұшқыштығына негізделеді 36- кесте.

Кесте 36 - Түйіршіктердегі массаның құрамы

Түйіршіктердегі массаның құрамы	Ылғалдандырғыштар	Түйіршіктің көлемдік фракция 02-3,0 мм,%	Себілгіштігі	Нығыздалғыштығы
Тықыр кекіре көмірқышқылды қою экстрактысы: Лактоза моногидрат МКЦ 102	**96% этил спирті + 0,5% коллидон 90**	**89±3**	**8,1±0,4**	**8,6±0,4**
	90% этил спирті + 0,5% коллидон 90	85±3	7,9±0,3	7,5±0,2
	96% этил спирті + 1% коллидон 90	87±3	8,5±0,4	8,7±0,2
	96% этил спирті	79±3	6,5±0,2	7,1±0,2
	96% этил спирті +су	86±3	8,2±0,1	8,5±0,3

«Оксифаб» таблеткаларының аралық өнімі түйіршіктердің тиімді ылғалдындырғышы болып 96% этил спирті + 0,5% коллидон 90 қолданылып, алынған түйіршіктердің фармако-технологиялық қасиеттерін көрсетті. Түйіршіктердің басқа түрлерінің себілгіштігінің төмен болуы, қажет етілген таблетканы пресстелгіштігі мен беріктігіне әсер етеді. Сырғанатқыш және антифракционды заттар магний стеараты, аэросилқолданылды. Байланыстырушы компонент ретінде МКЦ 102, толықтырғыштар ретінде Лактоза моногидрат, сорбитол компоненттері қолданылады 37 - кесте.

Кесте 37 - «Оксифаб» шартты атаудағы таблеткалардың құрамын және технологиясын жасау

Құрамына кіретін ингридиенттер атаулары	Құрамы, мг					
	1	**2**	3	4	5	6
Тықыр кекіре көмірқышқылды қою экстрактысы	25	**25**	25	25	25	25
Лактоза моногидрат	100	**100**	100	100	100	100
Сорбитол	190	**186**	186	185	186	185
МКЦ 102	296	**300**	280	295	300	300
Коллидон 90	35	**10**	35	35	15	35

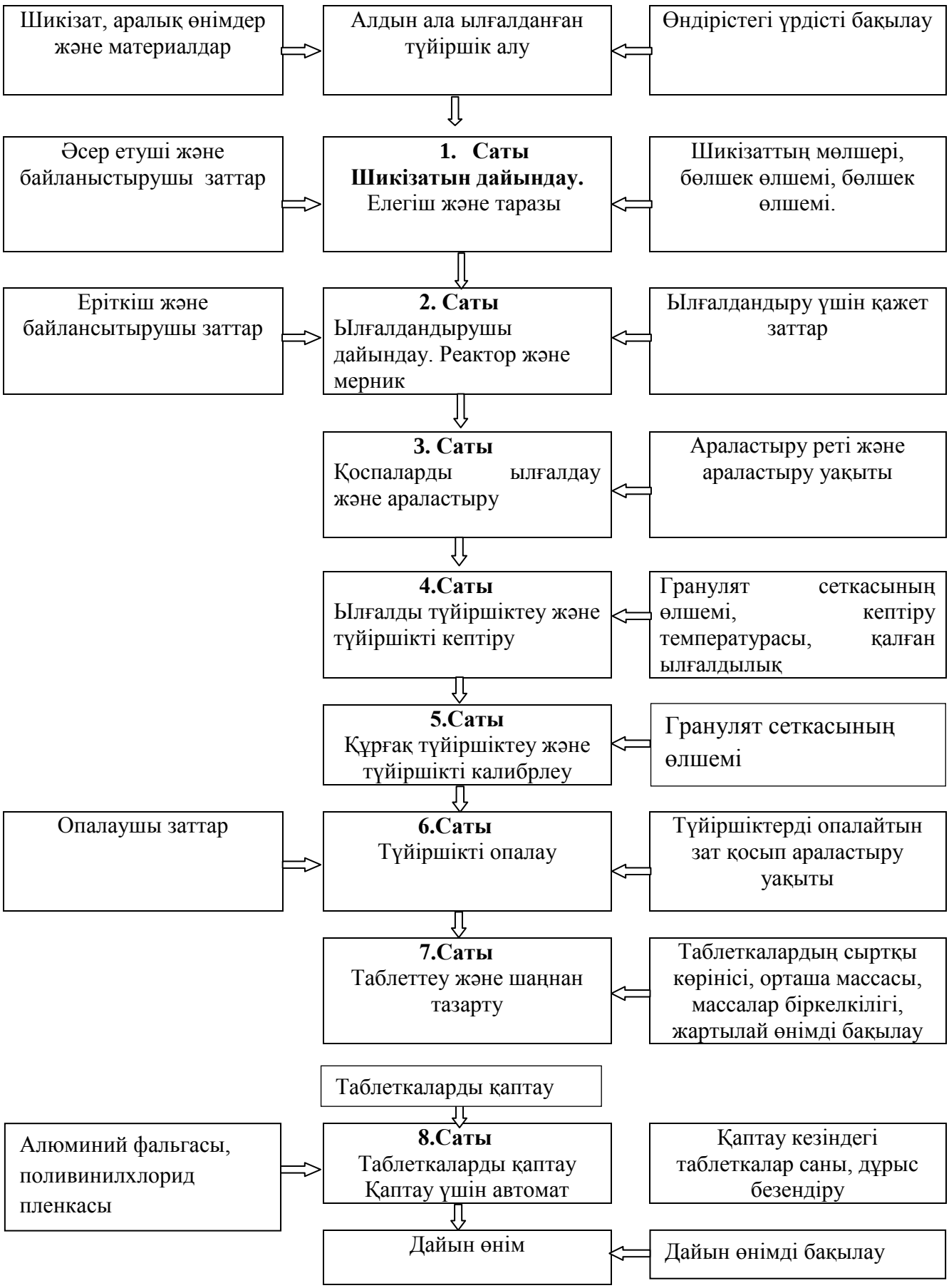
Кесте 37 - жалғасы

1	2	**3**	4	5	6	7
Коллидон VA 64	10	**35**	35	26	35	20
Натрийдің глюкалат крахмалы	35	**25**	30	25	30	26
Аэросил	4,5	**4,5**	4,5	4,5	4,5	4,5
Магний стеарат	4,5	**4,5**	4,5	4,5	4,5	4,5
Жалпы массасы	700	**700**	700	700	700	700

«Оксифаб» таблеткаларының технологиялық үрдісі келесідей технологиялық сатылардан тұрады: шикізатты дайындау, ылғалдандырушыны дайындау, араластыру, ылғалдандыру, кептіру, түйіршіктеу, опалау, таблеттеу, шаңсыздандыру, орамдау.

Құрастырылған модельдер ішінен оңтайлы болып №2 үлгісі таңдалынып алынды. Бұл мольдің аралық өнім түйіршіктері фармако-технологиялық сипаттамалардың параметрлері бойынша, таблетканың ыдырау уақыты 11 минуттан аспады. Алынған таблеткалар дөңгелек дөнес пішінді, түсі ақшыл-сары, өзіне тән иісі және дәмі бар. Таблеткалардың орташа массасы 0,725±5%.

«Оксифаб» таблеткаларының алудың технологиялық сызбасы келесі 42 суретте көрсетілген.



Сурет 42 - «Оксифаб» таблеткаларының алудың технологиялық сызбасы

Таблеткалық массадағы ылғалдандыру сатысы 30±5 айналым/мин жағдайында 30 минут бойы этил спиртін тықыр кекіре көмірқышқылды экстрактысымен араластыру арқылы жүргізілді. Араластыру нәтижесінде алынған ерітінді тұтқыр біртекті болды. Араластыру үрдісі кезінде МКЦ межеленген мөлшерін салып, араластыруды жалғастырады. Нәтижесінде алынған ылғалды түйіршікті 50±2 ^{0}C температурада 1 сағат бойы түйіршіктелген массаны үздіксіз араластыра отырып кептіреді. Уақыт өткен соң алынған құрғақ түйіршікті массаның ылғалдылығы анықтайды. Түйіршікті массаның ылғалдылығы - 1,95% болды. Кейін кептірілген түйіршікті массаны 2 мм гранулятордан өткізіп, араластырғышта 30±5 айналым/мин 20 минут бойы араластырып, магний стеаратын қосып, опалайды. Дайын болған таблеткалық массаны таблет прессте жылдамдығы 20 айналым/мин, таблеттеу күші 20 кН жағдайында таблеттейді. Алынған таблеткалар шаңнан тазартылып, орамдау қондырғыларында қапталады. «Оксифаб» шартты атаудағы дайын таблеткаларын алу «ДЗӨ ЖАНАФАРМ» ЖШС өндірістік орнында акт ретінде енгізілді (Қосымша Г, Ғ).

4.2 «Оксифаб» таблеткаларының сапа көрсеткішін анықтау

«Оксифаб» таблеткаларының кейбір сапа көрсеткішін анықтау ҚР МФ талаптарына сәйкес сипаттамасы, орташа массасы және біркелкі массасы, ыдырағыштығы, микробиологиялық тазалығы, қаптау, тасымалдау анықталынды 38 - кесте.

Кесте 38 - «Оксифаб» таблеткаларының сапа көрсеткішін анықтау

Сапа көрсеткіштері	Ауытқу нормалары	Сынақ әдістері
1	2	3
Сипаттамасы	Таблеткалар тегіс шеңбер тәрізді, дөнес. Түсі ақшыл– сарыға дейін, өзіне тән иісі және дәмі бар	ҚР МФ I, т. 1.1 «Таблеткалар» мақаласы
Идентификациясы -изомукронулатол -9,12,15 октадекан қышқылы, (Z,Z)	ұсталу уақыты – 22,46, 0,25 % ұсталу уақыты – 27,44, 4,71 %	ҚР МФ I, т. 2.2.28
Орташа массасы және біркелкі массасы	0, 725±5%.	ҚР МФ I, т. 2.9.5
Ыдырағыштығы	Тазартылған суда 15 мин көп емес	ҚР МФ I, т. 2.9.1
Сандық анықтау	0,18мг - 0,25 мг	ҚР МФ I, т. 2.2.28
Еруі	45 минутта ішінде 75 % - дан кем емес	ҚР МФ I, т. 2.9.3

Кесте 38 - жалғасы

1	2	3
Микробиологиялық тазалығы	Препарат ҚР МФ I, т. 5.1.4, 3А категориясында көрсетілген талаптарға сай болуы қажет.	ҚР МФ I, т. 2.6.12 және 2,2.96.13
Қаптау	Ұяшықсыз контурлы қаптама	АНҚ сәйкес
Таңбалау	Орамдаудың бекітілген макетін қараңыз	АНҚ сәйкес
Тасымалдау	МЕСТ 17768-90 сәйкес	МЕСТ 17768-90
Сақтау	Күн түсуден қорғалған , температура 25^0С аспайтын жерде	АНҚ сәйкес
Сақтау мерзімі	Шартты түрде 2 жыл	АНҚ сәйкес
Негізгі фармакологиялық әсері	Қабынуға қарсы, ауруды басатын, ысытықты түсіретін әсерлері	

4.2.1 «Оксифаб» таблеткаларының тұрақтылығын және сақтау мерзімін зерттеу.

Тұрақтылықты зерттеу жағдайы: 20 ± 2 °С, температурасында, қалыпты ылғалдылық (RH) (60±5) % жағдайында жүргізілді. Дәрілік препаратты сақтау арнайы жүзеге асыру орамасында жасалды (ТУ 9572-037-11624078-99 бойынша герметикалық жақсы жабылатын пластмасса контейнер). Үлгілерді зерттеу және бақылау мерзімдері: 0, 3, 6, ай. «Оксифаб» таблеткаларының тұрақтылығын зерттеу ЖШС Жанафарм өндірістік базасында алынған үш тәжірибелік-өндірістік сериялар арқылы жүргізілді (Қосымша Й).

Кесте 39 - «Оксифаб» таблеткаларының тұрақтылығына зерттеудің тәжірибе-өндірістік сериялары

Серия №	Сериянның көлемі	Шығарылған күні	Зерттеуге ұсынылған уақыты (айлармен)
01020418	300	Сәуір 2018	0, 3, 6
02020418	300	Сәуір 2018	0, 3, 6
03020418	300	Сәуір 2018	0, 3, 6

4.3 «Оксифаб» шартты атаудағы таблетканың технологиялық үрдісінің валидациясы

Таблеткалау сатысы барысында технологиялық үрдістің валидациясын жүргізудың мақсаты пилоттық масштабта «Оксифаб» шартты атаудағы таблетканың өндірісі процесінің қайта нақты қайталанатынын растайтын деректерді алу және GMP талаптарына сәйкес сапалы өнімдерді шығаруға кепілдік беру болды. Валидация үрдісі үш қатар дайындалған серияларға «Оксифаб» салмағы 700 мг жүргізілді. Бұны іске асыру үшін критикалық көрсеткіштер таңдалып алынды. Оларға зерттеу нәтижелері негізіндегі жарамдылық критерийлері жатады.

Валидацияға «Оксифаб» таблеткаларының үш серияда жасалған енгізілді. Олар: 01020418, 02020418, 03020418 сериялары. Таблетка құрамы ретінде келесі заттар алынды: лоратадин субстанциясы, лактоза моногидраты, сорбитол, МКЦ 102, коллидон 90, коллидон VA 64, натрийдің глюкалат крахмалы, аэросил, магний стеараты.

Бір кг таблеткалық масса жасау үшін қолданылған белсенді зат пен қосымша заттардың мөлшері 40 - кестеде берілген.

Кесте 40 - «Оксифаб» шартты атаудағы таблетканың оңтайлы құрамы

№	Таблетканың құрамы	Таблеткадағы сандық мөлшері, мг	Таблеткадағы сандық мөлшері, г	Таблеткадағы сандық мөлшері, %	Шекті мөлшері, %
1	Тықыр кекіре көмірқышқылды қою экстрактысы	25	0,025	3,57	-
2	Лактоза моногидрат	100	0,1	14,3	-
3	Сорбитол	196	0,196	28	-
4	МКЦ 102	300	0,3	42,8	-
5	Коллидон 90	10	0,01	1,43	2-4
6	Коллидон VA 64	35	0,035	5	7-10
7	Натрийдің глюкалат крахмалы	25	0,025	3,5	0,5-4,0
8	Аэросил	4,5	0,0045	0,64	10
9	Магний стеарат	4,5	0,0045	0,64	1
	Жалпы массасы	700	0,7	100	

Дайындалған таблеткалық массаға технологиялық сынамалар жүргізілді. Олар: үйілгендегі тығыздық, сілкуден кейінгі тығыздық, аққыштығы, сыну бұрышы 41 - кесте.

Кесте 41 - Таблеткалық массаның үйілгендегі тығыздығы

Серия	Түйіршіктің масса	Нақты нәтижелер						
		V_0, мл	V_{500}, мл	V_{1250}, мл	V_{2500}, мл	ρ_0, г/мл	$\rho_к$, г/мл	$\rho_0/\rho_к$
01020418	100,00 г	163 163 163	154 154 154	150 150 150	149 149 149	0,61 0,61 0,61	0,64 0,64 0,64	0,95 0,95 0,95
02020418		163 163 163	153 154 153	149 150 149	148 149 148	0,61 0,61 0,61	0,65 0,64 0,65	0,94 0,95 0,94
03020418		163 163 163	153 154 155	149 150 148	148 149 148	0,61 0,61 0,61	0,65 0,64 0,64	0,94 0,95 0,95
мұндағы (V – көлем; ρ – тығыздық), коэффициент Гаусса - 1,08, болу керек шегі: 1,1-1,3.								

Жоғарыда келтірілген 42 - кесте нәтижелерінде алынған көрсеткіштер талаптарға сай болды. Зерттеу кезінде үш сынамадан алынып, оның орта мәні келтірілді.

Кесте 42 – Таблеткалық массаның аққыштығы

Серия	Өлшенді	Нақты нәтижелер		
		Диаметр 25 мм, г/секунд	Диаметр 15 мм, г/секунд	Диаметр 10 мм, г/секунд
01020418	100,00 г	8	12	14,5
02020418		7	11,5	14
03020418		8	12	14,2

Зерттеу кезінде үш сынамадан алынып, оның орта мәні келтірілді.Таблеткалық массаға жүргізілген зерттеулердің бірі сыну бұрышы 100 г таблеткалық массаның мөлшерінде болды 43 - кесте.

Кесте 43 – Таблеткалық массаның сыну бұрышы

Серия	Өлшенді	Нақты нәтижелер, °		
		1	2	3
01020418	100,00 г	33	34	33
02020418		33	33	33
03020418		33	34	33

Зерттеу кезінде үш сынамадан алынып, оның орта мәні келтірілді. Алынған нәтижелер бойынша сыну бұрышы сынамасының көрсеткіштері таблеткалық массаны жақсы аққыш дегенді нақтылайды.

Кесте 44 – Таблеткалық массаның технологиялық көрсеткіштері

Бақылау көрсеткіштері	Жарамдылық критерийлері
Сипаттамасы	Сары ұнтақ
Органолептикалық қасиеттері	Иісті
Құрам біркелкілігі	85 нан 115 % дейін
Кептіру кезіндегі салмақ жоғалту	1,25 % дан аспау керек

Валидациялық сериялардыжүргізуге арналған барлық қосымша заттар мен белсенді зат үш серияда да нәтижелердің әртүрлілігі мен сәйкессіздігін тудырмау үшін бір партиядан алынып отырды 45, 46, 47 – кестелер.

Кесте 45 - Таблеткалық массаның біркелкілігі және фармако-технологиялық параметрлері

Серия: 01020418						
Престеу күші, кН	Күш № 1		Күш №2		Күш № 3	
1	2		3		4	
Таблеткалар тегіс шеңбер тәрізді, дөнес. Түсі ақшыл-сарыға дейін, өзіне тән иісі мен дәмі бар. Диаметр 13 мм ±0,2	150 МРа		200 МРа		250 МРа	
Таблетканың орташа массасын бақылау: Бір таблетка: 700 мг 20 таблетка: 14 г ±5% (0,7 г – 0,723 г)	702	Сәйкес	700	Сәйкес	699	Сәйкес
	702	Сәйкес	701	Сәйкес	700	Сәйкес
	703	Сәйкес	701	Сәйкес	701	Сәйкес
	703	Сәйкес	700	Сәйкес	699	Сәйкес
	701	Сәйкес	700	Сәйкес	700	Сәйкес
	700	Сәйкес	700	Сәйкес	701	Сәйкес
	703	Сәйкес	701	Сәйкес	700	Сәйкес
	702	Сәйкес	702	Сәйкес	701	Сәйкес
	702	Сәйкес	700	Сәйкес	700	Сәйкес
	700	Сәйкес	700	Сәйкес	700	Сәйкес
Орташа мәні:	701,8		700,5		700,1	

Кесте 45 - жалғасы

1	2	3	4
Таблетканың ыдырағыштығы: 15 мин дейін	12	11	13
Таблетканың беріктігін бақылау : 100-120 N кем емес	110	100	115
Таблетканың үгітілуге тұрақтылығы: 1% артық емес	0,15	0,15	0,15
Таблетканың биіктігін бқылау:	5,37	5,4	5,38

Кесте 46 - Таблеткалық массаның біркелкілігі және фармако-технологиялық параметрлері

Серия: 02020418						
Престеу күші, кН	Күш № 1		Күш №2		Күш № 3	
1	2					
Таблеткалар тегіс шеңбер тәрізді, дөнес. Түсі ақшыл-сарыға дейін, өзіне тән иісі мен дәмі бар. Диаметр 13 мм ±0,2	150 МРа		200 МРа		250 МРа	
Таблетканың орташа массасын бақылау: Бір таблетка: 700 мг 20 таблетка: 14 г ±5% (0,7 г – 0,723 г)	701	Сәйкес	701	Сәйкес	700	Сәйкес
	702	Сәйкес	700	Сәйкес	701	Сәйкес
	702	Сәйкес	701	Сәйкес	701	Сәйкес
	701	Сәйкес	701	Сәйкес	699	Сәйкес
	701	Сәйкес	700	Сәйкес	700	Сәйкес
	702	Сәйкес	701	Сәйкес	701	Сәйкес
	701	Сәйкес	701	Сәйкес	701	Сәйкес
	702	Сәйкес	701	Сәйкес	701	Сәйкес
	702	Сәйкес	702	Сәйкес	700	Сәйкес
	700	Сәйкес	700	Сәйкес	700	Сәйкес
Орташа мәні:	700,8		701,5		701,1	

Кесте 46 - жалғасы

1	2	3	4
Таблетканың ыдырағыштығы: 15 мин дейін	12	12	12
Таблетканың беріктігін бақылау : 100-120 N кем емес	100	110	115
Таблетканың үгітілуге тұрақтылығы: 1% артық емес	0,14	0,15	0,15
Таблетканың биіктігін бқылау:	5,38	5,4	5,38

Кесте 47 - Таблеткалық массаның біркелкілігі және фармако-технологиялық параметрлері

Серия: 03020418						
Престеу күші, кН	Күш № 1		Күш №2		Күш № 3	
1	2		3		4	
Таблеткалар тегіс шеңбер тәрізді, дөнес. Түсі ақшыл-сарыға дейін, өзіне тән иісі мен дәмі бар. Диаметр 13 мм ±0,2	150 МРа		200 МРа		250 МРа	
Таблетканың орташа массасын бақылау: Бір таблетка: 700 мг 20 таблетка: 14 г ±5% (0,7 г – 0,723 г)	701	Сәйкес	701	Сәйкес	700	Сәйкес
	702	Сәйкес	700	Сәйкес	701	Сәйкес
	701	Сәйкес	701	Сәйкес	702	Сәйкес
	701	Сәйкес	701	Сәйкес	700	Сәйкес
	701	Сәйкес	700	Сәйкес	700	Сәйкес
	701	Сәйкес	701	Сәйкес	701	Сәйкес
	701	Сәйкес	701	Сәйкес	701	Сәйкес
	701	Сәйкес	701	Сәйкес	701	Сәйкес
	701	Сәйкес	701	Сәйкес	700	Сәйкес
	700	Сәйкес	701	Сәйкес	700	Сәйкес
Орташа мәні:	700,8		701,0		701,1	

Кесте 47 - жалғасы

1	2	3	4
Таблетканың ыдырағыштығы: 15 мин дейін	13	12	12
Таблетканың беріктігін бақылау : 100-120 N кем емес	110	110	115
Таблетканың үгітілуге тұрақтылығы: 1% артық емес	0,15	0,14	0,15
Таблетканың биіктігін бқылау:	5,38	5,4	5,38

Төртінші бөлім бойынша тұжырым

Тықыр кекіре көмірқышқылды экстракты негізінде алынған таблетканың оңтайлы құрамы мен ұтымды технологиясы жасалынып, ҚР МФ талаптарына сәйкес сапа көрсеткіштері анықталынды. ЖШС «ДЗӨ Жанафарм» өндіріс орнында «Оксифаб» шартты атаудағы таблеткалардың тұрақтылығын зерттелініп, тәжірибелік-өндірістік сериялар алынды. Алынған үлгілердің технологиялық үрдістеріне валидация жүргізілді.

5 ФИТОСУБСТАНЦИЯ ЖӘНЕ «ОКСИФАБ» ТАБЛЕТКАЛАРЫНЫҢ ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ БЕЛСЕНДІЛІКТЕРІ ЖӘНЕ УЫТТЫЛЫҒЫ БОЙЫНША КЛИНИКАҒА ДЕЙІНГІ ЗЕРТТЕУЛЕР ЖҮРГІЗУ

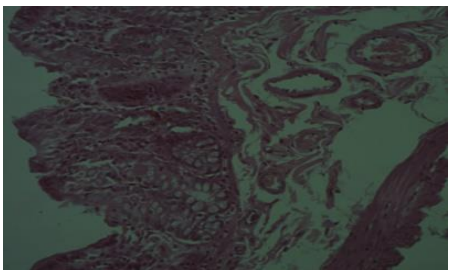
5.1 Фитосубстанцияның уыттылығын зерттеу

Зерттелінетін фитосубстанцияның уыттылығын зерттеу С.Ж. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ, Б.Атчабаев атындағы іргелі және қолданбалы ғылыми зерттеу институты виварияcында 14 күн карантин режимінде ұсталынған дені сау жыныстық тұрғыда толық жетілген, салмағы 210-240 г егеуқұйрықтардың аталықтарына жүргізілді. Жануарларға жүргізілген барлық зерттеулер жергілікті этикалық комиссия мүшелерінің келісімімен жүргізілді. (Қосымша И). Тәжірибе жүргізу үшін зерттеуге алынған тышқандарды 5 топқа бөлінді: 1 топ бақыланатын топ, қалған 4 топ тәжірибелі топ болды. Бақылау тобы тазартылған су ішті.

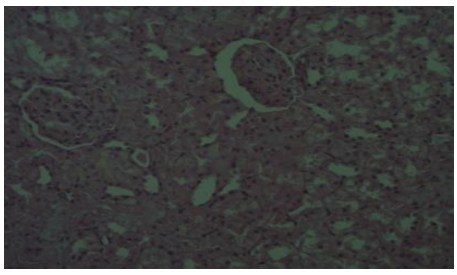
Зерттелуге алынған жануараларды өлтіру хлороформ эфирін қолдану арқылы наркоздың көмегімен жүргізілді. Іш қуыстарын ашу Б.Атчабаров атындағы ҒЗИ зертханасында жалпы қабылданған әдістемелерге сәйкес жүргізілді.

Бірінші топ зерттелуші топтарына өткір, созылмалы, хроникалық уыттылықтар бойынша зерттеу жұмыстары жүргізілді. Жануараларға аш қарынға бір реттілікпен асқазан зонды арқылы 500 мг, 1000 мг, 2000 мг, 5000 мг көмірқышқылды қою экстракты еңгізіліп отырылды. Іш қуыстарын ашу барысында макроскопиялық өзгерістердің болмағандығы анықталынды. Өкпе, бауыр, бүйрек, асқазан бөліктері 10% бейтарап формалин ерітінідісіне салынды. Жоғары спирт концентарциясында зерттеу жұмыстары жүргізілді. Зерттеуге алынған препарат ортасын гематоксилин-эозинмен сатндартты әдісі бойынша боялды [143].

Жедел уыттылығын зерттеу. 500 мг дозасында көмірқышқылды қою экстрактының жедел уыттылығын зерттеудің микроскопиялық зерттеу нәтижелері.

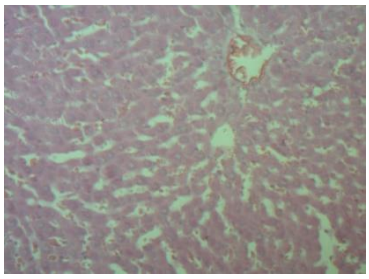


Сурет 43 - Асқазанның қалыпты гистологиялық құрылымы ×200 НЕ

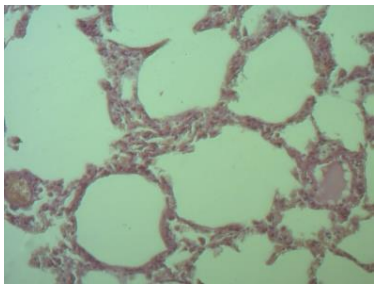


Сурет 44 - Бауырдың гистологилық құрылымы ×200 НЕ

Асқазанның қалыпты гистологиялық құрылымы сақталынған, қабырғаларының ісіну ошақтары және тамырлардың қанға толуы байқалады . Эпителийде бездердің және циотплазмада шағын вакуолдердің болуы 43 – суретте көрсетілген . Бауырдың гистологилық құрылымы сақталынған, қыртыс және шар тәрізді қабаттар нақты анықталынған. Шумақшалар және тамырдың ілмектері сұйықтықтар әсерінен тарылған. Тамырлардың қанға толығуы анықталады 44 – суретте көрсетілген.



Сурет 45 - Бүйрек тіндерінің қалыпты гистологиялық құрылымы ×200 НЕ

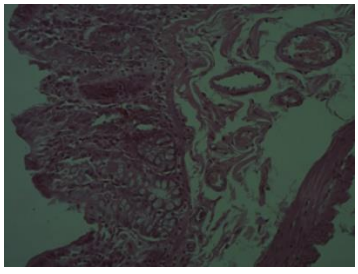


Сурет 46 - Өкпе тіндерінің қалыпты гистологиялық құрылымы ×200 НЕ

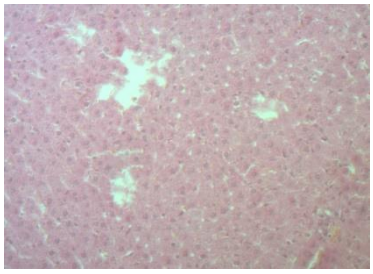
Бүйрек құрылымы бұзылмаған. Цитоплазмадағы бөлек гепатоциттер шағын вакуолдар мен эозипофизиялық үйінділер бар, ядро сақталынған. Тамырлардың қанға толуы нәтижесінде ішкі жартылай кеуекті қуыстар кеңейген 45-суретте көрсетілген [137].

Өкпе тіндерінің гистологиялық құрылымы сақталынған. Өкпе тамырларының қанға толуы нәтижесінде альвеолалар анықталынған 46-суретте көрсетілген.

1000 мг дозасында көмірқышқылды қою экстрактының өткір уыттылығын зерттеудің микроскопиялық зерттеу нәтижелері.

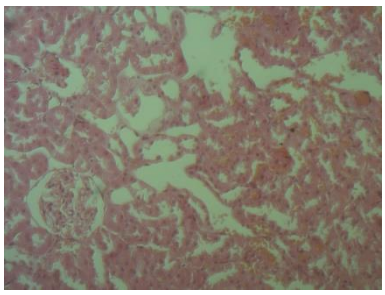


Сурет 47 - Асқазанның қалыпты гистологиялық құрылымы ×200 Н.

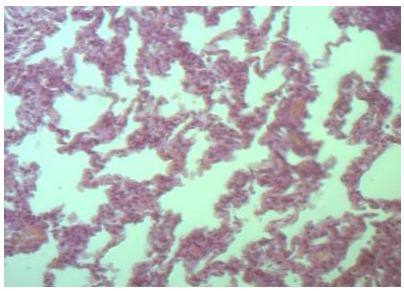


Сурет 48 - Бауырдың гистологилық құрылымы ×200 НЕ

Бауыр өзінің гистологиялық құрылымын сақтаған. Әрбір жерлерінде первиаскулярлы ісіну байқалады (Сурет 48).



Сурет 49 - Бүйрек тіңдерінің қалыпты гистологиялық құрылымы ×200 НЕ

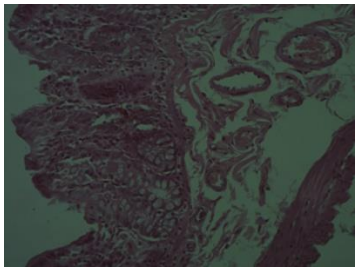


Сурет 50 - Өкпе тіндерінің қалыпты гистологиялық құрылымы ×200 НЕ

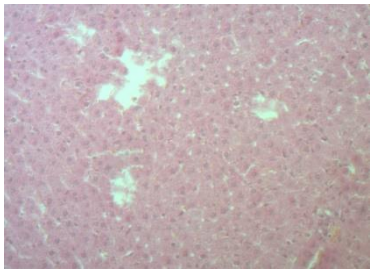
Бүйректерде бірінші кезектегі түтікшелердің ішінде ісік байқалған және эпителий тегістелген (Сурет 49).

Өкпе өзінің гистологиялық құрылымын сақтаған. Альвеоаралық тамырларда қанға толығуы анықталынады (Сурет 50).

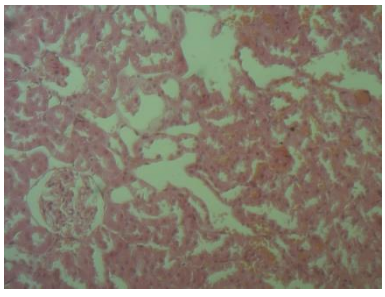
2000 мг дозасында көмірқышқылды қою экстрактының өткір уыттылығын зерттеудің микроскопиялық зерттеу нәтижелері.



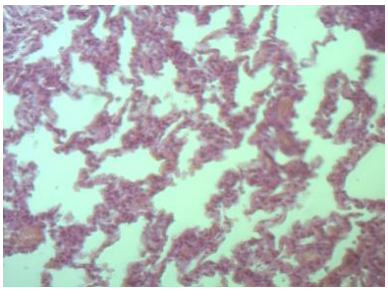
Сурет 51 - Асқазанның қалыпты гистологиялық құрылымы ×200 Н



Сурет 52 - Бауырдың гистологилық құрылымы ×200 НЕ



Сурет 53 - Бүйрек тіңдерінің қалыпты гистологиялық құрылымы ×200 НЕ



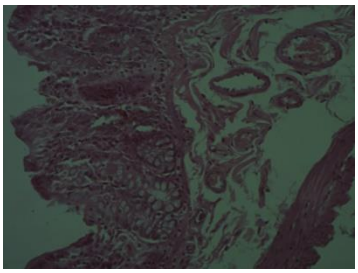
Сурет 54 - Өкпе тіндерінің қалыпты гистологиялық құрылымы ×200 НЕ

Бүйректерде бірінші кезектегі түтікшелердің ішінде ісік байқалған және эпителий тегістелген (Сурет 53).

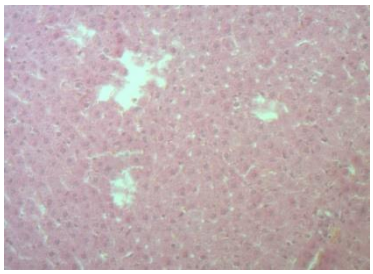
Бауыр өзінің гистологиялық құрылымын сақтаған. Әрбір жерлерінде первиаскулярлы ісіну байқалады (Сурет 52).

Өкпе өзінің гистологиялық құрылымын сақтаған. Альвеоаралық тамырларда қанға толығуы анықталынады (Сурет 53).

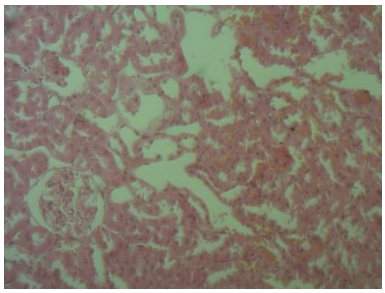
5000 мг дозасында көмірқышқылды қою экстрактының өткір уыттылығын зерттеудің микроскопиялық зерттеу нәтижелері.



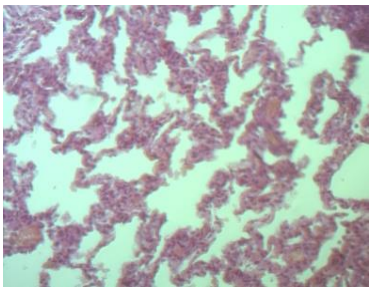
Сурет 54 - Асқазанның қалыпты гистологиялық құрылымы ×200 Н



Сурет 55 - Бауырдың гистологилық құрылымы ×200 НЕ



Сурет 56 - Бүйрек тіндерінің қалыпты гистологиялық құрылымы ×200 НЕ



Сурет 57 - Өкпе тіндерінің қалыпты гистологиялық құрылымы ×200 НЕ

Бауыр өзінің гистологиялық құрылымын сақтаған. Әрбір жерлерінде первиаскулярлы ісіну байқалады (Сурет 55).

Бүйректерде бірінші кезектегі түтікшелердің ішінде ісік байқалған және эпителий тегістелген (Сурет 56).

Өкпе өзінің гистологиялық құрылымын сақтаған. Альвеоаралық тамырларда қанға толығуы анықталынады (Сурет 57).

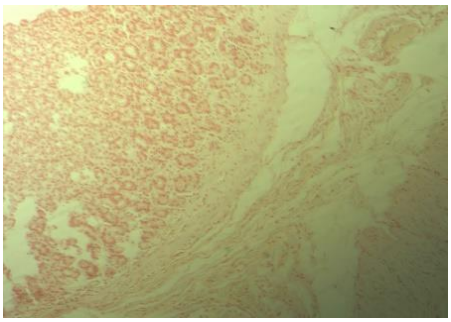
Осылайша, топтың жедел уыттылық морфологиялық өзгерістерін анықтау бойынша жүргізілген зерттеуі тіндердің ісінуі, тамырлардың толықтығы және жеке жасушалардың гидропиялық дистрофиясы сипатталды. Сонымен қатар, 2000 мг, 5000 мг дозадағы экстракты берілген егеуқұйрықтардың бүйрегінде бар бүйректерде нефрогидроздың белгісі байқалды.

Өткір уыттылығын зерттеу. Өткір уыттылық жыныстық тұрғыда толық пісіп-жетілген егеуқұйрықтың аталықтары (массасы 210 - 240 г), оларға ашқарынға пероралды субстанция ерітіндісі, субстанцияға шаққанда 500, 1000 2000 және 5000 мг/кг дозаларда берілді.

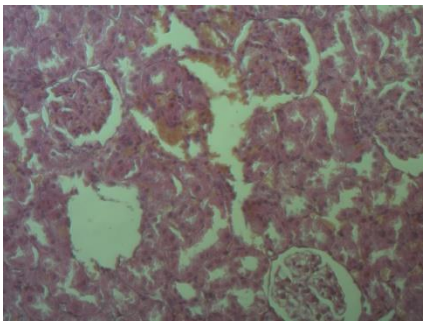
Өткір уыттылықты зерттеу алдында егеуқұйрықты фиксациялау келесідей жүзеге асады: оң қолын арқасы арқылы табанына жақындатып, үлкен саусақпен сол жақ алдыңғы аяғын ұстаймыз. Егеуқұйрықты ұстау күші оның қарсыласу күшіне сәйкес болуы қажет. Егеуқұйрықтың алдыңғы аяқтарын қиылыстырамыз, бұл егеуқұйрықтың тістеуінен сақтайды.

Эксперименттен бұрын жануарлар виваридің қалыпты рационында екі апталық карантиннен өтеді.

500 мг дозасында көмірқышқылды қою экстрактының өткір уыттылығын зерттеудің микроскопиялық зерттеу нәтижелері



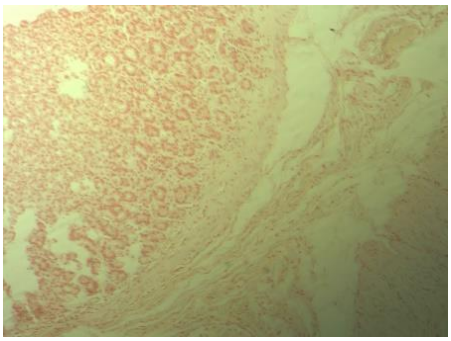
Сурет 58 - Асқазанның қалыпты гистологиялық құрылымы ×200 НЕ



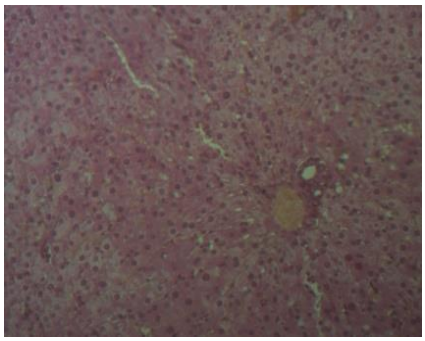
Сурет 59 - Бүйректің қалыпты гистологиялық құрылымы ×200 Н.

Асқазанның қалыпты гистологиялық құрылымы сақталынған, асқазан қабырғаларының ісіну ошақтары анықталынды (Сурет 58).

Бүйрек қалыпты гистологиялық құрылымы сақталынған, паренхимид қан ошақтары бар, ісіну салдарынан бүйрек тініндері кеңейген (Сурет 59).



Сурет 60 - Өкпенің қалыпты гистологиялық құрылымы ×200 НЕ

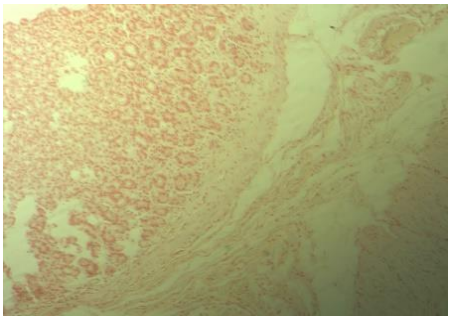


Сурет 61 - Бауырдың қалыпты гистологиялық құрылымы ×200 НЕ

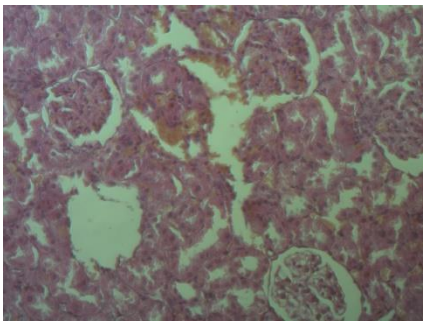
Өкпенің қалыпты гистологиялық құрылымы сақталынған, альвеолярлық тамырларда қан толығулары байқалады (Сурет 60).

Бауырдың қалыпты гистологиялық құрылымы сақталынған. Бауыр тіндерінің тамрларында қанның толығуы байқалады (Сурет 61).

1000 мг дозасында көмірқышқылды қою экстрактының өткір уыттылығын зерттеудің микроскопиялық зерттеу нәтижелері



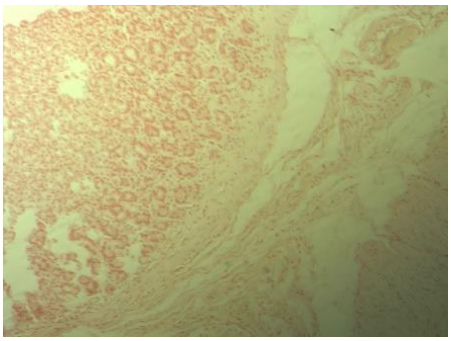
Сурет 62 - Асқазанның қалыпты гистологиялық құрылымы ×200 НЕ



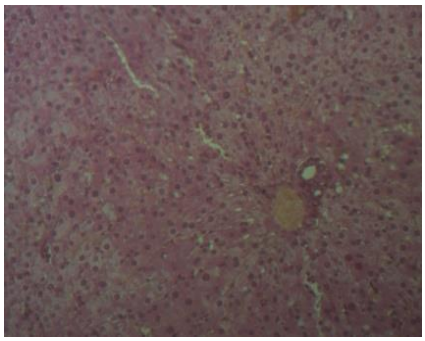
Сурет 63 - Бүйректің қалыпты гистологиялық құрылымы ×200 Н.

Асқазанның қалыпты гистологиялық құрылымы сақталынған, асқазан қабырғаларының ісіну ошақтары анықталынды (Сурет 62).

Бүйрек қалыпты гистологиялық құрылымы сақталынған, паренхимид қан ошақтары бар, ісіну салдарынан бүйрек тініндері кеңейген(Сурет 63).



Сурет 64 - Өкпенің қалыпты гистологиялық құрылымы ×200 НЕ

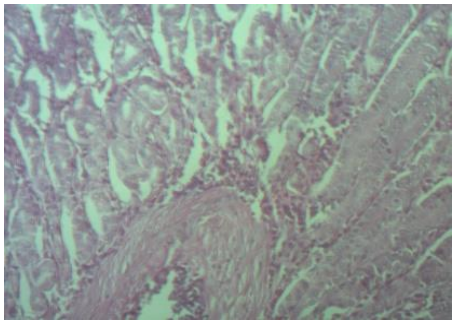


Сурет 65 - Бауырдың қалыпты гистологиялық құрылымы ×200 НЕ

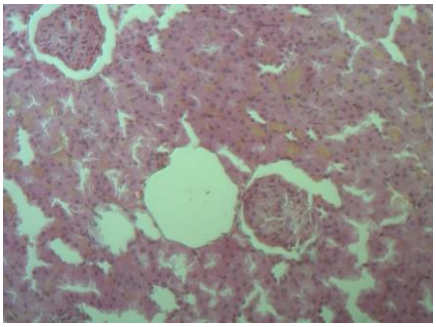
Өкпенің қалыпты гистологиялық құрылымы сақталынған, альвеолярлық тамырларда қан толығулары байқалады (Сурет 64).

Бауырдың қалыпты гистологиялық құрылымы сақталынған. Бауыр тіндерінің тамрларында қанның толығуы байқалады (Сурет 65).

2000 мг дозасында көмірқышқылды қою экстрактының өткір уыттылығын зерттеудің микроскопиялық зерттеу нәтижелері келесідей болды:



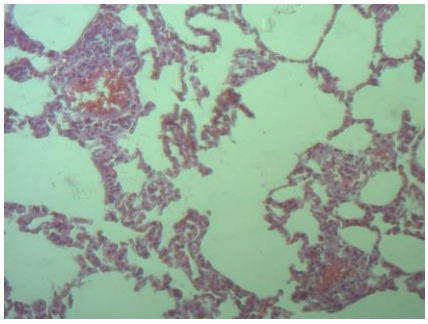
Сурет 66 - Асқазанның қалыпты гистологиялық құрылымы ×200 НЕ



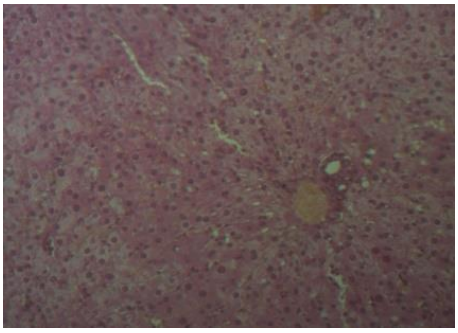
Сурет 67 - Бүйректің қалыпты гистологиялық құрылымы ×200 НЕ

Асқазанның гистологиялық құрылымы сақталынған. Асқазанның қабырғасы ісіну ошақтары анық, эпителийдің мембрана аймағында дөңгелек жасуша инфильтрациясымен белгіленеді (Сурет 66).

Бүйректің гистологиялық құрылымы сақталынған. Бүйректің паренхимасы мен стромасының ісінуі байқалады (Сурет 67).



Сурет 68 - Өкпенің қалыпты гистологиялық құрылымы ×200 НЕ

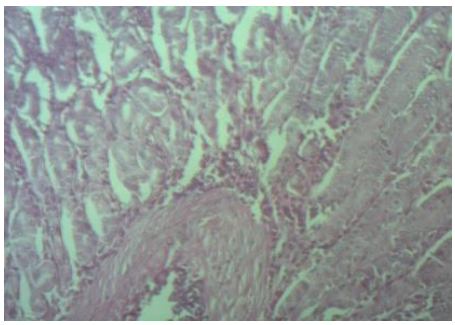


Сурет 69 - Бауырдың қалыпты гистологиялық құрылымы ×200 НЕ.

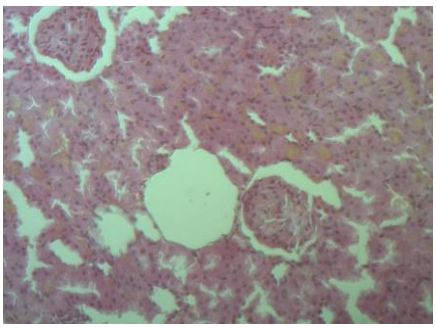
Өкпенің макроскопиялық суреті бойынша өкпе тамырларының қанға толығуымен ерекшеленді. Өкпенің қалыпты гистологиялық құрылымы сақталынған (Сурет 68).

Бауырдың қалыпты гистологиялық құрылымы сақталынған, бірақтан бауыр тамырларының қанға толығуымен ерекшеленді (Сурет 69).

5000 мг дозасында көмірқышқылды қою экстрактының өткір уыттылығын зерттеудің микроскопиялық зерттеу нәтижелері келесідей болды:



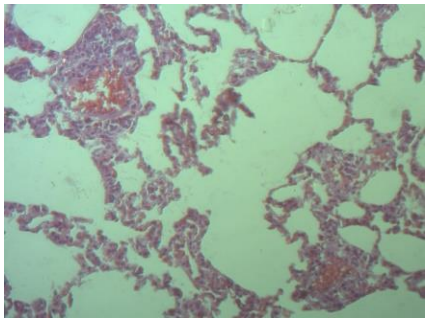
Сурет 70 - Асқазанның қалыпты гистологиялық құрылымы ×200 НЕ



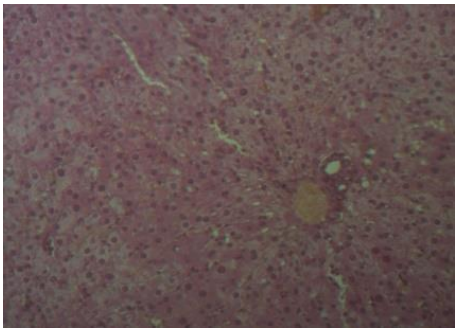
Сурет 71- Бүйректің қалыпты гистологиялық құрылымы ×200 НЕ

Асқазанның гистологиялық құрылымы сақталынған. Асқазанның қабырғасы ісіну ошақтары анық, эпителийдің мембрана аймағында дөңгелек жасуша инфильтрациясымен белгіленеді (Сурет 70).

Бүйректің гистологиялық құрылымы сақталынған. Бүйректің паренхимасы мен стромасының ісінуі байқалады (Сурет 71).



Сурет 72 - Өкпенің қалыпты гистологиялық құрылымы ×200 НЕ



Сурет 73 - Бауырдың қалыпты гистологиялық құрылымы ×200 НЕ.

Өкпенің макроскопиялық суреті бойынша өкпе тамырларының қанға толығуымен ерекшеленді. Өкпенің қалыпты гистологиялық құрылымы сақталынған (Сурет 72).

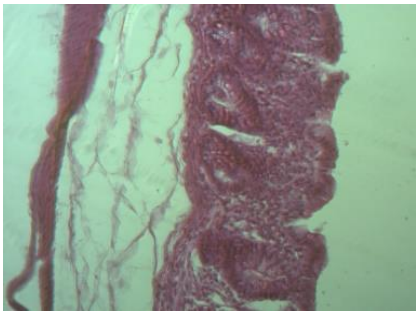
Бауырдың қалыпты гистологиялық құрылымы сақталынған, бірақтан бауыр тамырларының қанға толығуымен ерекшеленді (Сурет 73).

Өткір уыттылықтың нәтижесі бойынша микроскопиялық зерттеу кезінде экстрактының әртүрлі дозаларын асқазан, бауыр, бүйрек, өкпе жасушаларына экстрактының уыттылығын зерттеу нәтижесі бойынша айқын ісік анықталынды. Асқазан қабырғасының қабынуы анықталды, ал бүйректе нефрогидроз белгісі байқалды.

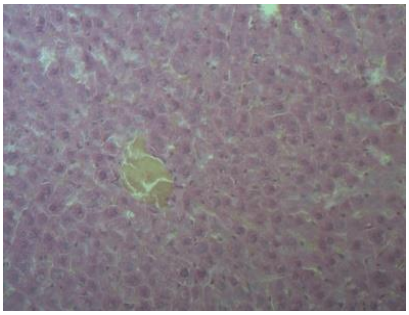
Созылмалы уыттылығын зерттеу. Созылмалы уыттылық 3-4 апта бойы жыныстық тұрғыда толық пісіп-жетілген егеуқұйрықтың аталықтары (массасы 210-240 г), 5 топқа 6 штуктан бөлнеді. Препарат бір ретпен пероральды түрде енгізіледі. Жануарларға енгізілетін фармакологиялық заттардың мөлшері, әсер ететін заттарға шаққанда жануарлар массасының бірлігіне сәйкес есептеледі. Барлық препараттар пероралды субстанция ерітіндісі, субстанцияға шаққанда 500, 1000, 2000 және 5000 мг/кг дозада беріледі.

Созылмалы уыттылықты зерттеу алдында егеуқұйрықты фиксациялау келесідей жүзеге асады: оң қолын арқасы арқылы табанына жақындатып, үлкен саусақпен сол жақ алдыңғы аяғын ұстаймыз. Егеуқұйрықты ұстау күші оның қарсыласу күшіне сәйкес болуы қажет. Егеуқұйрықтың алдыңғы аяқтарын қиылыстырамыз, бұл егеуқұйрықтың тістеуінен сақтайды.

500, 1000, 2000 мг және 5000 мг дозалардағы экстрактыларды бергеннен кейін, жануарлар бір айдан кейін өлтірілді. Ашылғаннан кейін көрінетін өзгерістер органдарының ешқандай макроскопиялық өзгерістері анықталмады.



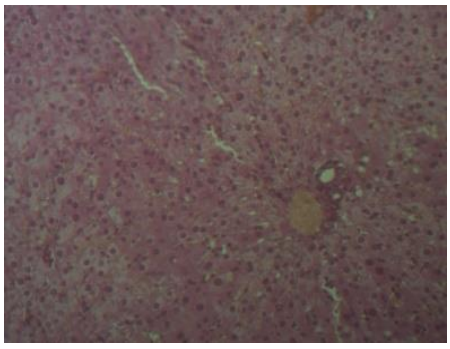
Сурет 74 - Асқазанның қалыпты гистологиялық құрылымы ×200 НЕ

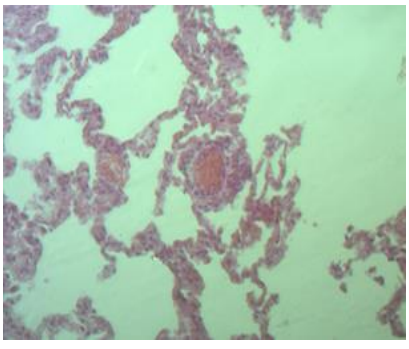


Сурет 75 - Бүйректің қалыпты гистологиялық құрылымы ×200 НЕ

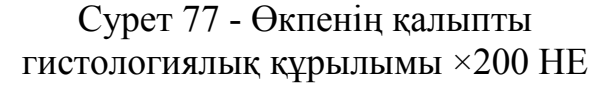
Асқазанның қалыпты гистологиялық құрылымы сақталынған. Асқазанның қабырғасы ісікке байланысты қалыңдатылған (Сурет 74).

Бүйректе жекелеген түтікшелердің эпителийінің гидрофикалық деградациясымен нефрохидроздың көрінісі байқалды (Сурет 75).





Сурет 76 - Бауырдың қалыпты гистологиялық құрылымы ×200 НЕ



Сурет 77 - Өкпенің қалыпты гистологиялық құрылымы ×200 НЕ

Микрокопиялық зерттеу барысында бауырдың құрылымы сақталынған, алайда тамырларының қанға толығу ошағы байқалады (Сурет 76). Өкпенің қалыпты гистологиялық құрылымы сақталған, тамырларының қанға толығу ошағы байқалады (Сурет 77).

Созылмалы уыттылықтың нәтижесі эксперименталды жануарлардың ішкі органдарының күрделі микроскопиялық морфологиялық зерттеулері келесі қорытынды жасауға мүмкіндік берді. 500 мг-5000мг экстрактымен жедел және өткір, созылмалы уыттылықтарды зерттеу барысында жасуша қан тамырларының қанға толығуымен сипатталды. Экстрактының дозасын жоғарылату кезінде жоғарыда көрсетілген өзгерістерге, неврогидрозға, жеке органдардың эпителийінің гидропиялық дистрофиясына қосымша морфологиялық өзгерістер байқалды.

5.2 «Оксифаб» шартты атаудағы таблеткалардың фармакологиялық эффективтілігін талдау

Егеуқұйрықтың табандарының каррагенинді ісігі. Тәжірибені зерттеудің дизайны. Зерттеу алдында егеуқұйрықты фиксациялау келесідей жүзеге асады: оң қолын арқасы арқылы табанына жақындатып, үлкен саусақпен сол жақ алдыңғы аяғын ұстаймыз. Егеуқұйрықты ұстау күші оның қарсыласу күшіне сәйкес болуы қажет. Егеуқұйрықтың алдыңғы аяқтарын қиылыстырамыз, бұл егеуқұйрықтың тістеуінен сақтайды.

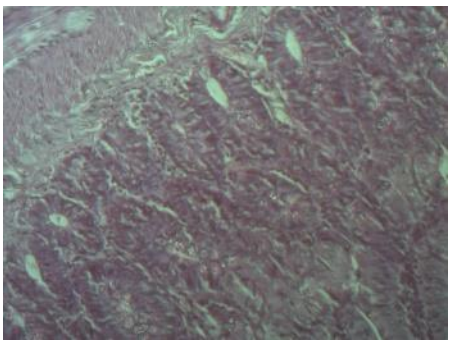
Зерттеу каррагенин иньекциясы арқылы жедел экссудативті қабыну моделіне массасы 210-240 г жыныстық тұрғыда толық пісіп-жетілген егеуқұйрықтың аталықтарының циклооксигеназды жүйесіне әсер ету арқылы жүргізілді. Жедел каррагенинді ісікті егеуқұйрықтың артқы аяқтарына 0,1 мл каррагениннің 1% ерітіндісін апоневроз астына субплантарлы жолмен енгізу арқылы шақырады. Тәжірибе төмендегі сызба бойынша жүргізіледі: зерттеуге алынған жануарлар 3 тәжірибелік топтарға бөлінді: 1 топ – бақылау жануарлары (патология), 2 топ - салыстырмалы препаратты қабылдаған жануарлар (Инсти түйіршік), 3 топ - тықыр кекіре көмірқышқылды экстракты қосылған таблетка. Қабыну процесінің айқындалуын 3 сағаттан кейін жараланған табанының көлеміне қарап, механикалық онкометр көмегімен анықтаймыз. Зерттелінетін көмірқышқылды CO_2 – экстракты қосылған таблетканы каррагенинді жасамастан бұрын 1 сағат алдын пероралды түрде енгіземіз. Салыстырмалы препаратты (Инсти түйіршік) қабылдайтын аталық егеуқұйрықтар тобына да пероралды түрде 87,5 мг/5 мл дозада енгіземіз.

Қабынуға қарсы әрекет (Жергілікті пайдалану) таблеканың қабынуға қарсы белсенділігі «табанының ісінуі» әдісімен егеуқұйрықтар өлтірілді. Ішкі органдардың миркосопиялық зерттеулер нәтижелері бойынша көрінетін өзгерістер байқалмады 48 - кесте.

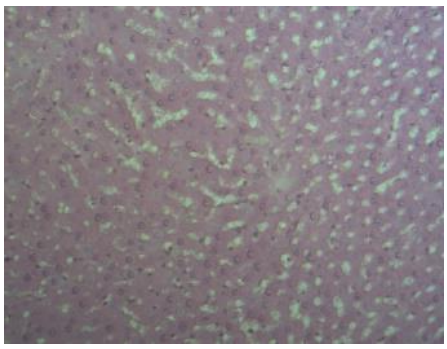
Кесте 48 - Тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) көмірқышқылды экстракты қосылған таблетканың қабынуға қарсы әсерін бақылау

Зерттелетін топ	Салыстырмалы топ	Бақылаушы топ
1. массасы 252 г ісу аймағы 0,6 мм	1. массасы 253 г ісу аймағы 0,9 мм	1. массасы 256 г ісу аймағы 1,2см
2. массасы 254 г ісу аймағы 0,65 мм	2. массасы 254 г ісу аймағы 0,89 мм	2. массасы 254 г ісу аймағы 1,3см
3. массасы 253 г ісу аймағы 0,64 мм	3. массасы 255г ісу аймағы 0,91мм	3. массасы 255г ісу аймағы 1,3см

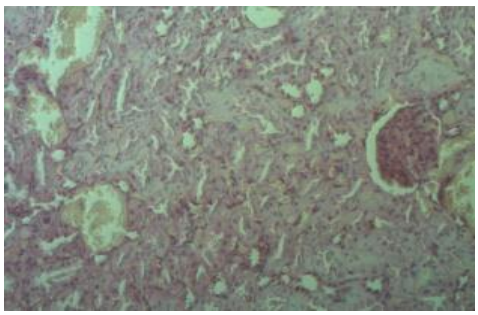
Гистологиялық препарат стандартты әдістерге сәйкес жасалды. Салыстырмалы топта асқазан мен бауырдың морфологиялық өзгерістері безді жасушалардың ісінуі және эпителий безді жасушаларының дистрофиясымен сипатталды (Сурет 78, 79).



Сурет 78 - Бауырдың қалыпты гистологиялық құрылымы ×200 НЕ



Сурет 79 - Өкпенің қалыпты гистологиялық құрылымы ×200 НЕ



Сурет 80 - Бүйректің қалыпты гистологиялық құрылымы ×200 НЕ

Салыстырмалы топтағы бүйрек қан тамырларының қанға толығуы (сурет 80) көрсетілген.

1. *Тықыр кекіре (Oxytropis glabra Lam.DC.) көмірқышқылды CO_2 – экстракты қосылған таблетканың анальгетик әсерін анықтау.*

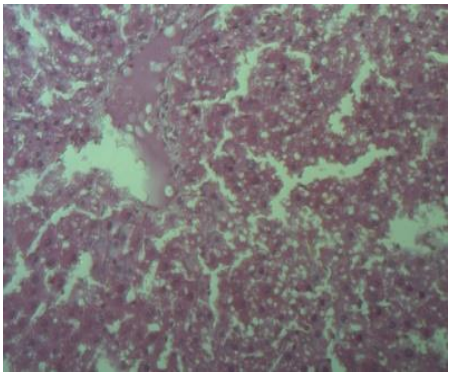
Егеуқұйрықтың сірке қышқылынан туындаған құрысуы. Зерттеу алдында егеуқұйрықты фиксациялау келесідей жүзеге асады: оң қолын арқасы арқылы табанына жақындатып, үлкен саусақпен сол жақ алдыңғы аяғын ұстаймыз. Егеуқұйрықты ұстау күші оның қарсыласу күшіне сәйкес болуы қажет. Егеуқұйрықтың алдыңғы аяқтарын қиылыстырамыз, бұл егеуқұйрықтың тістеуінен сақтайды. Массасы 210-240 г жыныстық тұрғыда толық пісіп-жетілген егеуқұйрықтың аталықтарына спецификалық ауырсыну реакциясын «құрысу» зерттеу (жануарларға тән қимыл-қозғалыстар: құрсақ бұлшықеттерінің жиырылуы, олардың босаңсуы, артқы аяқтарының созылуы мен арқаның иілуі кезектесіп қайталанады) 1 % сірке қышқылы 0,5 мл/100 г дене массасына құрсақ арқылы енгізеді. Инекция арқылы енгізгеннен кейін 15 минуттан кейін құрысу санын санайды. Тәжірибе төмендегі сызба бойынша жүргізілді: зерттеуге алынған жануарлар 3 тәжірибе топтарына бөлінді. 1 топ – бақылау жануарлары (патология), 2 топ - салыстырмалы препаратты (Инсти түйіршік) пероролды түрде 87,5 мг/5 мл дозасында қабылдаған жануарлар, 3 топ - тықыр кекіре көмірқышқылды экстракты қосылған таблетка.

Егеуқұйрықтарға интраперитональды инъекция енгізу түрі арқылы арқылы 0,75% сірке қышқылын енгізеді . Инъекциядан кейін 15 минуттан кейін құрысу саны есептелді. Егеуқұйрықтар 2 топқа - зерттелінетін және салыстыру тобы бөлінді 49 - кесте.

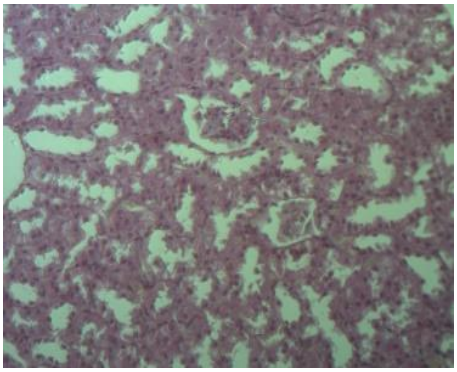
Кесте 49 - Тықыр кекіре (Oxytropis glabra Lam.DC.) көмірқышқылды CO_2 – экстракты қосылған таблетканың анальгетик әсерін анықтау.

Зерттелетін топ таблетка	Салыстырмалы препарат	Бақылауншы топ
1. массасы 242 қ. саны- 10	1. массасы 243 г қ. саны- 14	1. массасы 247 г қ. саны- 19
2. массасы 2 43г қ. саны- 12	2. массасы 244 г қ. саны- 13	2. массасы 246 г қ. саны- 18
3. массасы 242 г қ. саны- 13	3. массасы 245г қ. саны- 14	3. массасы 248г қ. саны- 19

Эксперимент басталғаннан кейін жануарлар 2 сағаттан кейін өлтірілді. Микроскопиялық зерттеулер нәтижесінде органдардың бұзылуы анықталмады. Салыстырмалы топтағы егеуқұйрықтардың микроскопиялық зерттеу келесідей нәтижелерге қол жеткізді.



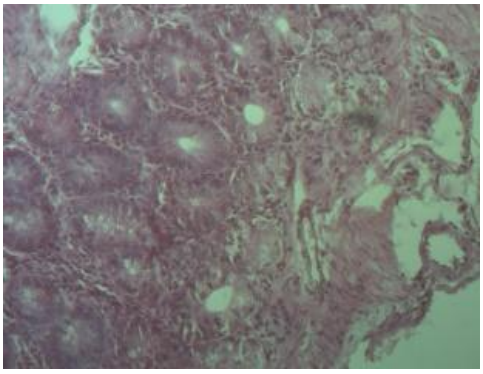
Сурет 81 - Бауырдың қалыпты гистологиялық құрылымы ×200 НЕ



Сурет 82 - Өкпенің қалыпты гистологиялық құрылымы ×200 НЕ

Бауыр клеткаларында гепатоциттердің гидропиялық дистрофиясымен плазморромия анықталды (Сурет 81).

Өкпе өздерінің гистологиялық құрылымын сақтап, бүйрек тінінің ісінуі байқалды (Сурет 82).



Сурет 83 - Асқазанның қалыпты гистологиялық құрылымы ×200 НЕ

Асқазан жасушасының қабырғасында эпителий безді жасушаларының дистрофиялық ісінуі байқалған (Сурет 83).

2. Тықыр кекіре (Oxytropis glabra Lam.DC.) көмірқышқылды экстракты қосылған таблетканың ыстықты төмендететін әсерін анықтау.

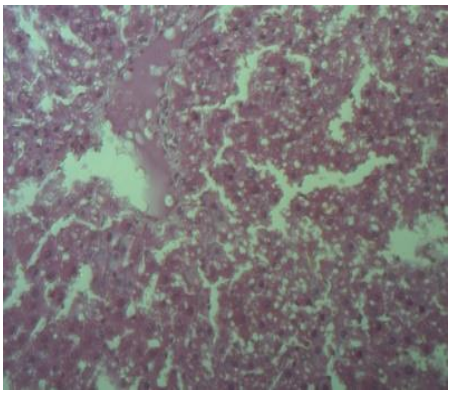
Егеуқұйрықтың дрожжды лихорадкасы. Зерттеу алдында егеуқұйрықты фиксациялау келесідей жүзеге асады: оң қолын арқасы арқылы табанына жақындатып, үлкен саусақпен сол жақ алдыңғы аяғын ұстаймыз.

Егеуқұйрықты ұстау күші оның қарсыласу күшіне сәйкес болуы қажет. Егеуқұйрықтың алдыңғы аяқтарын қиылыстырамыз, бұл егеуқұйрықтың тістеуінен сақтайды.

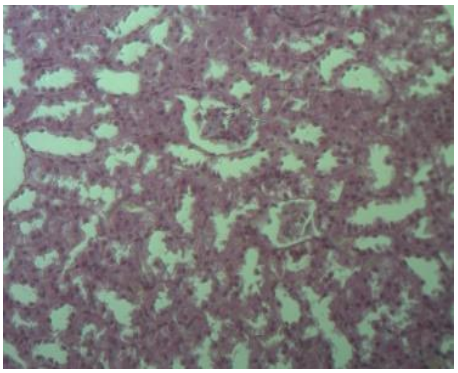
Лихорадтты реакцияны массасы 210-240 г жыныстық тұрғыда толық пісіп-жетілген егеуқұйрықтың аталықтарының тері астына 0,2 мл 20%-нан ашытқысының суспензиясын енгізу арқылы шақырады. Ректальды температураны электротермометр көмегімен пирогенді енгізбес бұрын өлшейді және 18 сағаттан кейін (осы өлшеулердің айырмашылығы гипертермиялық реакцияны бағалайды). Ыстықты төмендету әсері зерттелінетін затты (көмірқышқылды экстракты қосылған таблетканы) 2 сағаттан кейін және салыстырмалы препарат (Инсти) 8,75мг/0,5 мл дозасында пероралды енгізген кейін гипертермияның төмендеуі арқылы дәлелденеді. 7 сағаттан соң эффекітінің динамикасын тіркеледі 50- кесте.

Кесте 50 - Тықыр кекіре (Oxytropis glabra Lam.DC.) көмірқышқылды экстракты қосылған таблетканың ыстықты төмендететін әсерін бақылау

Зерттеуге дейінгі зерттелетін топ №1 Зерттеуге дейн t=35,6 18 сағ. кейін t=38,7 2 сағ. кейін	Зерттеуге дейінгі салыстырмалы топ №2 Зерттеуге дейін t=35,5 18 сағ. кейін t=38,8 2 сағ. кейін	Зерттеуге дейінгі бақыланушы топ №3 Зерттеуге дейін t=35,5 18 сағ. кейін t=38,8 2 сағ. кейін
34,3	35,5	38,5
34,1	35,4	38,6
33,9	35,5	38,5



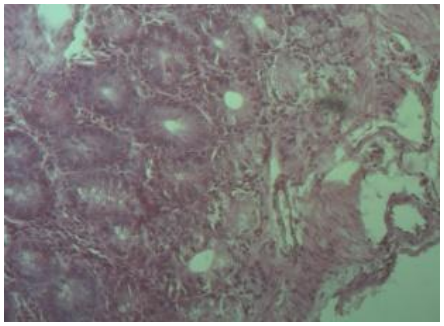
Сурет 84 - Бауырдың қалыпты гистологиялық құрылымы ×200 НЕ



Сурет 85 - Өкпенің қалыпты гистологиялық құрылымы ×200 НЕ

Бауыр клеткаларында гепатоциттердің гидропиялық дистрофиясымен плазморромия анықталды (Сурет 84).

Өкпенің қалыпты гистологиялық құрылымы сақталынған, тамырларының қанға толығу ошағы байқалады (Сурет 85).



Сурет 86 - Асқазанның қалыпты гистологиялық құрылымы ×200 НЕ

Асқазан жасушасының қабырғасында эпителий безді жасушаларының дистрофиялық ісінуі байқалған (Сурет 86).

Тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) көмірқышқылды экстракты қосылған таблетканың фармакологиялық сипаттамаларына сәйкес қабынуға қарсы, анальгетикалық, ыстықты түсіретін әсерлері анықталынды. Салыстырмалы препарат ретінде Инсти түйіршігі қолданылды.

Бесінші бөлім бойынша тұжырым

Тықыр кекіре көмірқышқылды экстрактының жедел, өткір, созылмалы уыттылықтары зерттелінді. «Оксифаб» шартты атаудағы таблетканың қабынуға қарсы, ауруды басатын, ыстықты түсіретін фармакологиялық әсерлері айқындалды. Патомарфалогиялық зерттеу нәтижелерін зерттеу нәтижесінде фитосубстанцияның уыттылығын IV класына «Аз уытты субстанциялар тобына» жатқызылды.

6 «Оксифаб» таблеткаларын өндірудің техника-экономикалық негіздемесі

Техника-экономикалық негіздеу «ДЗӨ «ЖАНАФАРМ» ЖШС базасында өндірілген «Оксифаб» таблеткаларына жүргізілді.

Техника-экономикалық негіздемелер «Оксифаб» таблеткаларының өндірістік жобасына арналып құрастырылды. Өндірістік мекеме мен құрал-жабдықтар GMP талаптарына сай жүргізілді. Мекемедегі өнімнің сапасы мыналарға байланысты қамтамасыз етіледі:

- Италия, Қытай, Германия, елдерінің қазіргі заманғы құрылғылары қолданылады;
- Өндірістік үрдістің барлық сатыларында қатаң түрде автоматтық бақылау жүйесі қамтылған;
- Соңғы өнімнің сапасына технологиялық бақылау жүргізілді.

«ДЗӨ «ЖАНАФАРМ» ЖШС базасынан алынған 2018 ж. ақпан айына дейінгі шығын түрлерінің бағасы.

Өндірістік шығындарға келесілер жатады:

- Жұмыскерлердің еңбек жалақысының үлесіне 6 %;
- Энергияны пайдалану, амортизациялық алымдар, жөндеу қоры сияқты басқа да шығындарға 13 %;

«Оксифаб» таблеткаларының техника-экономикалық негіздемесі 51 кестеде келтірілген.

Бұл жобаны жүзеге асыру жылына 100000 қорап шығаруға мүмкіндік береді, бұл кезде:

- капиталды салымдардың қосындысы – 24400000 теңге;
- жылына алынатын өнімділік 24400000 теңге;
- таблеткалардың 1 блистері 24.40 теңге;
- 30 %-дық рентабельділіктегі таблеткалардың 1 блистері

Кесте 51 - «Оксифаб» таблеткаларының техника-экономикалық негіздемесі

Өндірістің өзіндік құны , 10 000 қорапқа					
№	Атауы	Өлшем бірлігі	Шығын нормасы	Бағасы, теңге	Құны
1	2	3	4	5	6
Негізгі шикізат					
1	Тықыр кекіре шөбінің көмірқышқылды экстрактысы	Кг	0,65	25000	541666,66
2	Лактоза моногидрат	Кг	40,34	2481,20	573556,43
3	МКЦ 102	Кг	13,45	556,79	37444,12
4	Магний стеараты	Кг	0,55	756,80	8324,80
Негізгі шикізаттың қорытындысы					1160992,01
Көмекші материалдар					

Кесте 51 - жалғасы

1	2	3	4	5	6
1	Қораптар	шт.	10000	12	120000
2	Қапшықтар	шт.	10	39,00	390
3	Штамптар	шт.	10	5000	50000
4	Медициналық қолдануға арналған нұсқаулықтар	шт.	10000	0,95	9500
5	Крафт қағазы	М	1	202,05	202,05
6	Скотч	М	820	1,95	1599
7	Топтық этикетка	шт.	170	0,78	132,6
8	Басқа көмекші материалдар			0,55	0,55
Көмекші материалдар қорытындысы					130 914,21
БАСҚА ӨНДІРІСТІК ШЫҒЫНДАР					
1	Еңбекақы/ аударым				500,00
2	Басқа да шығындар				100,00
Басқа да шығындардың қорытындысы					700,00
ӨНДІРІСТІҢ ӨЗІНДІК ҚҰНЫНЫҢ ЖИЫНТЫҒЫ					1291906,22
Б. ТОЛЫҚ ӨЗІНДІК ҚҰНЫ					
Өндірістің өзіндік құн					1291906,22
Администраторлық шығындар				30%	387571,86
Коммерциялық шығындар				15%	193785,93
БАРЛЫҚ ТОЛЫҚ ӨЗІНДІК ҚҰНЫ					
В. ЖҮЗЕГЕ АСЫРУДЫҢ МИНИМАЛДЫ ҚҰНЫН ЕСЕПТЕУ					
Толық өзіндік құны					1873264,01
Минималды кіріс (рентабельдік)				30%	561979,20
БАРЛЫҚ ЕСЕПТЕМЕНІҢ МИНИМАЛДЫ ҚҰНЫ 10000 қорапқа					2435243,21
ЕСЕПТЕМЕЛІК ҚҰНЫ бір өнімнің бірлігі					243,5

Тықыр кекіре шөбі көмірқышқылды экстрактысымен жасалған таблеткалардың сатылымы кезіндегі жылдық пайда 20,35 теңге бойынша: 244*100 000=24400000 теңге;

- жылдық табыс 24400000-19285962=8814046 теңгені құрайды. Бұл жобаның қажеттілігіне кететін капиталды салымдардың сатылу мерзімі 14 формулаға сай есептеледі: Т=К:П=24400000: 8814046= 2 жыл 7 ай (14) Экстракттар мен олардың негізіндегі дәрілік заттар өндірісінің техника-экономикалық көрсеткіштері анықталды.

ҚОРЫТЫНДЫ

Ғылыми мақалалар және ақпарттық дерекқорлар, әдебиеттік шолу негізінде *Oxytropis* туыстарының әлем бойынша және Қазақстанда өсетін түрлерінің жалпы таралуы мен ботаникалық сипаттамасы және фитохимиялық талдаулары, фармакологиялық белсенділіктері ауқымды түрде қарастырылды. ҒжБМ РММ «Ботаника институты және фитоинтродукция» институтында (1908-1956 жж.). аралығындағы тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) дәрілік өсімдігінің гербар үлгілері ұсынылды. Қазақстан Республикасында *Oxytropis* туыстарының 119 түрі оның ішінде 15 туыс секцияларына бөлгенде, 36 түрі (32,5%) эндемикалық болып, 10 түрі Қызыл кітапқа еңгізілгені анықталынды. *Oxytropis* туысына жататын тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) дәрілік өсімдік шикізаты ежелден қытай, бурят, тибет, халық медициналарында көптеп қолданылғаны және қытайда ертеден зерттелініп келе жатқаны жайлы мәліметтер жасалынған.

Диссертациялық жұмыс бұршақ тұқымдасына жататын тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) дәрілік өсімдік шикізатын жинау, кептіру және сақтау технологиясы жасалынды. Тықыр кекіре шөбінің фармакогностикалық және фармако-технологиялық парметрлерін анықталынды, нәтижесінде АНҚ құрастырылды. Тықыр кекіре шөбінің вегетативті бөліктерінің химиялық құрамдарын анықтаған кезде гүлі, жапырағы, сабағында биологиялық белсенді заттар флавоноидты қосылыстар болатындығы анықталынды, ал тамырында ешқандай биологиялық белсенді заттар кездеспейтіндігі ЖҚХ талдау әдісі арқылы көрсетілді. Дәрілік өсімдік шикізатының ЖШС «ЖАНА ФАРМ» өндіріс орнында тұрақтылығы анықталынып, сақталу мерзімі 2 жылды құрады.

Аталынған дәрілік өсімдік шикізаты негізінде таңдамалы экстракт түрлері Сокслет, ультрадыбысты, перколятор, критикаға дейінгі көмірқышқылды экстрактылары алынып, ГХ – МС әдісі арқылы химиялық құрамдары зерттелінді. Алынған биологиялық белсенді заттардың мөлшерлері және белсенділіктері бойынша салыстырылып, солардың ішінде ең ықтималды экстракт түрі көмірқышқылды экстракт таңдалып алынды.

Тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) дәрілік өсімдік шикізаты негізінде критикаға дейінгі көмірқышқылды экстракт алудың оңтайлы технологиясы жасалынып, ҚР МФ сәйкес стандртталды. ЖШС «Фито Аромат» өндіріс орнының СТ 27658-1910-ТОО-02-2017 стандарт ұйымына кіргізілді.

Критикаға дейінгі көмірқышқылды экстрактыдағы биологиялық белсенді заттар: флавоноид класына жататын изомукронулатол - 3,27% және бес мүшелі терпеноидтар класына жататын стигмаст-7-ен-3-ол - 16,51%, β-амирин - 2,95%, α-амирин - 1,53 % биологиялық белсенді заттар

анықталынды. Фитосубстанция сапа көрсеткіштерінің нәтижелері бойынша АНҚ жасалынды.

Тықыр кекіре көмірқышқылды экстрактысы негізінде «Оксифаб» шартты атаудағы дәрілік құрал таблетка жасалынды. Алынған таблетканың оңтайлы құрамы және ұтымды технологиясы жасалынып, ҚР МФ талаптарына сәйкес орташа массасы, кептіру кезіндегі шығымы, ыдырағыштығы, еруі, микробиологиялық тазалығы және микробиологиялық белсенділіктері жасалынды. Алынған өнімнің алғашқы алты айларында тұрақтылығы зерттелінді, зерттеу нәтижесінде олар тиісті жағдайда сақтау температурасы (25±2 ^{0}C), салыстырмалы ылғалдылығы (60±2 ^{0}C), сақтау үрдісінде белсенді заттардың тұрақтылығын көрсетілді.

Критикаға дейінгі көмірқышқылды экстрактының уыттылықтары зерттелініп, «Оксифаб» шартты атаудағы таблетканың қабынуға қарсы, ауруды басатын, ыстықты түсіретін фармакологиялық әсерлері айқындалды. Патомарфалогиялық зерттеу нәтижелерін зерттеу нәтижесінде фитосубстанцияның уыттылығын IV класына «Аз уытты субстанциялар тобына» жатқызылды.

Техника-экономикалық негіздемелер нәтижесінде «Оксифаб» шартты атаудағы таблеткалар №10 құнының бір орамы 243,5 теңгені құрайды. Фармация саласында құнының қолжетімділігі және өсімдік тектес таблеткалардың адам организміне жағымдылығы нәтижесінде ұзақ уақыт бойы қолдануға мүмкіншілік береді.

ҚОЛДАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

1 Концепция перехода Республики Казахстан к устойчивому развитию на 2007-2024 годы (Указ Президента Республики Казахстан Н.А. Назарбаева от 14 ноября 2006 года, №216).

2 Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. http: www.dari.kz/ (дата обращения:15.09.2016).

3 Лосева И.В. Сырьевая база лекарственных растений Казахстана и ее рациональное использование:учебно-методическое пособие.− Караганда, 2008.-110с.

4 Концепция новой Европейской политики в поддержку здоровья и благополучия.//Zsuzsanna Jakab − Директор Европейского регионального бюро ВОЗ. Dr Melita Vujnovic, представитель ВОЗ, Казахстан.− IV Астанинский экономический форум, 24 мая 2013 г.

5 Hou Z.X., Zhang R.X., Jiang Z.P. Recent progress in the research of chemical constituents and pharmacology of Oxytropis // J. Chin. Modern Trad. Chin. Med. - 2008. - №26 –P.320-322.

6 Абдулина С.А. Қазақстанның түтікті өсімдіктерінің тізімі.-Алматы, 1999.-б.187

7 Положий А.В.Oxytropis // Флора Сибири. Fabaceae. - Новосибирск: Наука. 1994.-Т.9.- С. 74-151.

8 Саканян Е.А. Фармакогностическое исследование некоторых растений рода остролодочник Oxytropis DC., «применяемых в тибетской медицине //Автореф. дисс., канд. наук. - Л., 1988. - 21 с.

9 Коноплева Е.В. Сравнительная характеристика противогипоксической и анальгезирующей активности некоторых щов остролодочника //Автореф.дисс. канд.мед.наук. СПб.-1994. - 24 с.

10 Буданцев А.Л., Лесиовская Е.Е. Дикорастущие полезные растения России/ СПб.: Издательство СПХФА, 2001.-663 с.

11 Грудзинская Л.М., Гемеджиева Н.Г., Нелина Н.В., Каржаубекова Ж.Ж., Аннотированный список лекарственных растений Казахстана.-Алматы, 2014.Т.20 (1)-С.78-79.

12 Абдикулова К.Т., Мухитдинов Н.М., Аметов А.А., Иващенко А.А., Алмерекова Ш., Ыдырыс А. Особенности структуры ценопопуляций редкого, эндемичного растения Заилийского Алатау Oxytropis almaatensis Bajt//Experimental Biology.- 2016.-№3.- С. 24-33

13 Almerekova S., Abugalieva S., Mukhitdinov N. Taxonomic assessment of the Oxytropis species from South-East of Kazakhstan // Vavilov Journal of Genetics and Breeding. -2018.-22(2).-P.285-290.

14 Кабишев К.Э. Современные подходы к разработке лекарственных средств на основе тибетских прописей //Вестник ВГУ. -2005.-№1.-С.181-188.

15 Кабишев К.Э., Бахтина С.М., Лесиовская Е.Е., Саканян Е.И. Разработка лекарственных препаратов на основе остролодочника остролистного //

Актуальные проблемы фармации:сб. науч. Статей, Барнаул: Алтайский Гос.мед.Университет, 1995.-с.295-299
16 Gideon V.A. GC-MS analysis of phytochemical components of Pseudoglochidion anamalayanum Gamble: An endangered medicinal tree // Asian J. of Plant Science and Research.-2015.- 5(12).P.36-41.
17 R. Sivakumar, A. Jebanesan, M. Govindarajan, P. Rajasekar, Larvicidal and repellent activity of tetradecanoic acid against Aedes aegypti (Linn.) and Culex quinquefasciatus (Say.) (Diptera: Culicidae) Asian Pac. // J. Trop. Med.-2011.- 4.-P.706–710.
18 Dr.Duke's phytochemical and ethnobotanical databases
19 Hamed I.H., Hussien H.J., Kareem M.A., Hamad N.S. Identification of five newly described bioactive chemical compounds in methanolic extract of Mentha viridis by using gas chromatography – mass spectrometry (GC-MS) // Jour. of Pharm. and Phyto. -2015,-7-P. 107-125.
20 Ogukwe C., Okhale E., S. E., Ezugwu B.O. Phytochemical and GC-MS analyses of the bioactive components of securidaca Longepedunculata (Fresen) Roots for anti-Breast cancer activity //World J. of Pharm. Research.-2015.-4(12).-P.1503-1518.
21 Kalaivani M.K., Bhavana J., Sumathy A. GC-MS Analysis of chloroform extract of croton bonplandianum //Inter. Jour. of Pharma and Bio Sciences.-2013.- 4(4).-P. 613-617.
22 Mahmood A., Ahmed R., Kosar S.Phytochemical screening and biological activities of the oil components of Prunus domestica Linn //J. Saudi Chem. Soc..-2009.- 13.-P.273–277.
23 Sivakumar R., Dhivya A. GC-MS analysis of bioactive compounds on ethyl acetate extract of cordia monoica roxb. Leaves // Int. J. Res. Dev. Pharm. L. Sci.-2015.- 4(1).-P.1328-1333.
24 Saikia D., Parihar S., Chanda D. et al. Antitubercular potential of some semisynthetic analogues of phytol // Bioorg. Med. Chem. Lett.-2010.- 20 .-P.508–512.
25 Santos F.A., Rao V.S.Anti-inflammatory and ant nociceptive effects of 1,8-cineole a terpenoid oxide present in many plant essential oils //*Phytother Res,-2000*.-14(4).-P.240-244.
26 Guy P., Kamatou P., Alvaro M., Viljoen A. Review of the Application and Pharmacological Properties of a-Bisabolol and a-Bisabolol-Rich Oils // J. Am Oil Chem Soc.-2010.-87.-P.1–7.
27 Sivakumar R., Jebanesan A., Govindarajan M., Rajasekar P. Larvicidal and repellent activity of tetradecanoic acid against *Aedes aegypti* (Linn.) and *Culex quinquefasciatus* (Say.) (Diptera: Culicidae) // *Asian Pac. J. Trop. Med.-2014.- 4.-P*. 706–710.
28 Yff B.T. et al. The pharmacological screening of Pentanisia prunelloides and the isolation of the antibacterial compound palmitic acid // J Ethnopharmacol.-2002.-79(1).- P. 101-7.

29 Santos C.C., Salvadori M.S., Mota V.G., Costa L.M., A.A. de Almeida, et al. Antinociceptive and antioxidant activities of phytol in vivo and in vitro models // Neurosci J.-2013.- P. 1-9.
30 Shibula K., Velavan S. Determination of Phytocomponents in Methanolic Extract of Annona muricata Leaf Using GC-MS Technique // I.J.Pharm Phyto. Research.-2015.-7(6).- P.1251-1255.
31 Carrillo C., Cavia M. del M. and Alonso-Torre S. R. Antitumor effect of oleic acid; mechanisms of action. A review // Nutr Hosp.-2012.-27 P.1860-1865.
32 Hameed I.H., Hussein H. J., Kareem M.A., Hamad N.S. Identification of five newly described bioactive chemical compounds in methanolic extract of *Mentha viridis* by using gas chromatography - mass spectrometry (GC-MS) // J. of Pharmacognosy and Phytotherapy.-2015.-7(7).- P. 107-125.
33 Mariana M., Feiteiro J., Verde I., Cairrao E. The effects of phthalates in the cardiovascular and reproductive systems: A review // Environment International.-2016.-19.
34 Tijjani A., Ndukwe IG., Ayo RG. Isolation and Characterization of Lup-20(29)-ene-3, 28-diol (Betulin) from the Stem-Bark of Adenium obesum (Apocynaceae) // Tropical Journal of Pharmaceutical Research April.- 2012.-11 (2).- P. 259-262.
35 Abiodun B. S., Adedeji A. S., Taiwo O., Gbenga A. Effects of Moringa oleifera root extract on the performance and serum biochemistry of Escherichia coli challenged broiler chicks // Journal of Agricultural Science.-2015.-60(4).- P. 505–513.
36 Narayanan N.K., Kunimasa K., Yamori Y., Mori M., Mori H., Nakamura K., Miller G., Manne U., Tiwari A.K. and Narayanan B. Antitumor activity of melinjo (Gnetum gnemon L.) seed extract in human and murine tumor models in vitro and in a colon-26 tumor-bearing mouse model in vivo // Cancer Medicine.- 2016.-4(11).- P. 1767-1780.
37 Sivakumar V., Gayathri G. GC-MS analysis of bioactive components from ethanol extract of Andrographis paniculata // World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences.-2015.-4 (11).- P.2031-2039.
38 Ortuño J., Serrano R., Bañón S. Antioxidant and antimicrobial effects of dietary supplementation with rosemary diterpenes (carnosic acid and carnosol) vitamin E on lamb meat packed under protective atmosphere.- Meat Science 2015.-110.-P.62-69.
39 Jung J.S., Lee B.H., Mun K.H. and Kwon J.Y. Analysis of alkaloid components and essential oils in the jasmine tea and insecticidal effects of ethanolic extracts of jasmine tea on house dust mite // International Journal of Bio-Science and BioTechnology.- 2016.-8.- P.387-398.
40 Rajendran P., Bharathidasan R., Sureshkumar K. GC-MS analysis of phyto-components in raw and treated sugarcane Juice // International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences.-2017.-7.- P.51-61.
41 Amirkhanova A. Sh., Ustenova G. O. Institute "botany and phyto" Oxytropis glabra lam. dc. herbarium specimens smooth // International Scientific and

Practical Conference “WORLD SCIENCE” ISSN 2413-1032.- April 2016.- P27 – 28.- Dubai, UAE" № 5(9).- May 2016.- Vol.3.- P.58.
42 Флора Казахстана т. Алма-Ата, 1961 С. 333-33.
43 Ahamath J.M. and Sirajudeen J. Phytochemical studies and anti-bacterial activities of Amaranthus spinosus L. // World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences.- 2014.-3.- P. 1692-1697.
44 Amirkhanova A.Sh., Ustenova G.O. Review of the current status of study *Oxytropis* // Asian Journal of Pharmaceutical and clinical research.- April 2018.- Vol 11 issue 4.
45 Sun J.Z., Xu J.L. Classification and distribution of the genus Oxytropis DC. from Gansu // J. Gansu Sci.- 1992.-3.-P. 34-40.
46 Lu H., Wang S.S., Zhao B.Y. Isolation and identification of swainsonina from *Oxytropis glabra* Lam DC. and pathological to SD rats //Asian J. Anim and Vet Adv.- 2013.-7.- P.822-31.
47 Chem J. Studies on the Chemical Constituents of *Oxytropis glabra* DC // Chinese Univ.-1988.- vol.4 No.4.
48 He W., Guo B., Fan P. In vitro propagation of a poisonous plant Oxytropis glabra Lam.DC // Springer Science Business Media Dordrecht.- 2014.-17.-P.50-52.
49 Дудниченко А.С., Краснопольский Ю.М., Швец В.И. Липосомальные лекарственные препараты в эксперименте и клинике. - Харьков: Изд.группа «РА-Каравелла», 2001.-144 с.
50 Турецкова В.Ф., Талыкова Н.М./ Экстракционные препараты из сырья растительного и животного происхождения : учебное пособие для студентов фармацевтического факультета – Барнаул : Изд-во ГОУ ВПО АГМУ Росздрава, 2007. – 268 с.
51 Дмитриевский Д. И. Технология лекарственных препаратов промышленного производства: учебное пособие. - Харьков: НФаУ, 2005. - Ч.1. -145 с.
52 Устенова Г.О., Амирханова А.Ш. Экстракциялық препараттардың технологиясы. – 2016.- Алматы, 206 б.
53 Богданов К.Б., Усков Е.И., Способы использования диоксида углерода (СО2) агропромышленном комплексе// Х.:Изд-во НФаУ.- 2005.-128 с.
54 Лунин В. В. Использование СО2 –экстракции для извлечения БАВ. // Сверхкритические Флюиды: Теория и Практика.-2006. Т. 1.- № 1.- 555 С.
55 Минина С.А., Каухова И.Е. Химия и технология фитопрепаратов: учебн. пособие.- 2-е изд., перераб. и доп.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009 -560 с.
56 Устенова Г.О., Дильбарханов Р. Д., Кусанова Г. А. Теоретическое обоснование метода экстрагирования биологически активных веществ сжиженными газами // Фармацевтический бюллетень. - 2010. - № 5 - 6. - С. 9 -11.
57 Tissen C., Woertz K., Breitkreutz J., KleinebuddeP. Development of mini-tablets with 1 mm and 2 mm diameter // Int. J. Pharm. – 2011. - №416. – P. 164 – 170.

58 Алеева Е.В. Роль вспомогательных веществ в обеспечении фармацевтических и терапевтических свойств лекарственных препаратов/ Е.В. Алеева // Химико-фармацевтический журнал. – 2009. – №4 – С.51-56.
59 Молчанов Г.И. Фармацевтическая технология. Учебное пособие./ Г.И. Молчанов, А.А. Молчанов, Ю.А. Морозов // - М.: Альфа-ИНФРА., 2009. – 335 с
60 Тенцова А.И. Современные аспекты биофармацевтические аспекты вспомогательных веществ //Фармация, 2012. - №7. – С.3-6.
61 Haritha B. A Review on Evaluation of Tablets //J Formul Sci Bioavailab. -2017. - №1. –P. 107.
62 Амирханова А.Ш., Устенова Г.О., Гемеджиева Н.Г., Рамазанова М.С., Жандабаева М.А. Технология заготовки: сбор, сушка и хранение лекарственного растительного сырья остролодочника гладкого (Oxytropis glabra Lam.DC.) Астана медициналық журналы – 2017. – № 4 (94). – Б. 85-89.
63 Государственная фармакопея Республики Казахстан. - Алматы: Издательский дом «Жибек молы», 2008. - Т.1. – 592 с.
64 Государственная фармакопея Республики Казахстан. - Алматы: Издательский дом «Жибек жолы», 2009. - Т.2. – 804 с.
65 Государственная фармакопея Республики Казахстан. - Алматы: Издательский дом «Жибек жолы», 2014. - Т.3. – 792 с.
66 Амирханова А.Ш., Устенова Г.О., Тургумбаева А.А. Тықыр кекіре (Oxytropis glabra Lam.DC.) дәрілік өсімдік шикізаты негізінде СО2 – көмірқышқыл экстрактысын алудың технологиялық ерекшеліктері, Фармация Казахстана– 2017. – № 4. – Б. 15-18.
67 Вехов В.Н., Лотова Л.И., Филин В.Р. Практикум по анатомии и морфологии высших растений.- М., 1980. – 196 с.
68 Прозина М.Н. Ботаническая микротехника. – М.: Высшая школа,1960. – 208 с.
69 Хабриева Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ // под общ. ред.. 2-е изд., перераб. и доп. М.-Медицина, 2005. - 832 с.
70 Amirkhanova A. Sh., Ustenova G. O. Institute "botany and phyto" Oxytropis glabra Lam. DC. Herbarium specimens smooth. International Scientific and Practical Conference “WORLD SCIENCE”. - 2016.- № 5(9). - P. 58-59.
71 Amirkhanova A. Sh., Ustenova G. O. Medicinal plants *Oxytropis glabra* Lam.DC. International Scientific and Practical conf. World Science. Proceeding of the IInd International Scientific and Practical conf. "Modern Methodology of Science and Education. – 2016. 3 (9). – P. 58-59.
72 Амирханова А.Ш., Устенова Г.О., Курбатова Н.В., Алдасугурова Ч.Ж. Анатомо-морфологическое описание травы остролодочника гладкого *Oxytropis glabra* Lam.DC. Topical problems of modern science. Proceeding of the II International Scientific and practical conf. - 2017. - Vol.5 (9). – P. 65-69.

73 Амирханова А.Ш.,Устенова Г.О., Тургумбаева А.А. Тықыр кекіре шөбінің Oxytropis glabra Lam. DC.) технологиялық параметрлерін анықтау // Фармация Казахстана.-2017-№2. Б. 15-19.
74 Амирханова А.Ш., Устенова Г.О., Тургумбаева А.А., Әбіжанова Б.Б. Дәрілік өсімдік шикізаты тықыр кекіре (Oxytropis glabra Lam.DC.) шикізатының сандық көрсеткішін анықтау //ОҚМФА Хабаршысы.-2017-№ 3. Б. 53-56.
75 Amirkhanova A. Sh., Ustenova G. O., M irosława Krauze B., Pobłocka L.O.,. Shynykul Sh. Zh. Thin-layer chromatography analysis of extract *Oxytropis glabra* Lam.DC. 18 th International multidisciplinary scientific geoconference SGEM – 2018. – Vol. 18 (6.2). – P. 775-782.
76 Dipal Patel, Mihir Patel, Pratik Upadhyay. A Review on Mouth Dissolving Film // JPSBR. –2015. – Vol. 5, issue 3. – P. 266-273.
77 Bhyan B., Jangra S., Kaur M., Singh H. Orally fast dissolving films: innovations in formulation and technology // International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research. – 2011. - №9(2). – P. 50-57.
78 Dixit R.P., Puthli S.P. Oral strip technology // J Controlled Release. - 2009. - №139(2). –P. 94-97.
79 Jijo A., Flowerlet M.Taste masking of peadiatric formulation: a review of technologies, recent trends and regulatory aspects // Int. J. Pharm. Pharm. Sci. – 2014. - №6. – P. 12–19
80 Rowe C.R., Sheskey J.P., Quinn M.E. (ed.).Handbook of pharmaceutical excipients. - 6th edition // Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association. - Londyn, 2009. -№3. –P. 735.
81 Kaushik D., Dureja H.Recent patents and patented technology platforms for pharmaceutical taste masking // Recent Pat. Drug Deliv. Formul. – 2014. - №8. – P. 37–45.
82 Greene T.A., Alarcon S., Thomas A. et al.Probenecid inhibits the human bitter taste receptor TAS2R16 and suppresses bitter perception of salicin // PLoS One. – 2011. - №6. –P. 20123.
83 Madkour H.M., Ghareeb M.A., Abdel-Aziz M.S., Khalaf O.M., Saad A.M., El-Ziaty A.K., Abdel-Mogib M. Gas chromatography-mass spectrometry analysis, antimicrobial, anticancer and antioxidant activities of n-hexane and methylene chloride extracts of *Senna Italica* // Journal of Applied Pharmaceutical Science.-2017.- 7(6).-P.23-32.
84 Flemming M., Kraus B., Rascle A., Jürgenliemk G., Fuchs S., Fürst R., Heilmann J. Revisited anti-inflammatory activity of matricine *in vitro*: Comparison with Chamazulene.-2015.- 106.- P.122-128.
85 Moghadasian M.H. Pharmacological properties of plant sterols In vivo and in vitro observations // Life Sciences 67.-2000.-P. 605–615.
86 Singaravadivel C., Santhanaraj K.J. Gas chromatography and mass spectroscopic determination of phytocompounds in Cissus vitiginea leaf // Der Pharmacia Lettre.-2016.-8 (13).-P.292-297.

87 Vázquez L.H., Palazon J., Navarro-Ocaña A. The Pentacyclic Triterpenes α, β-amyrins // A Review of Sources and Biological Activities. Phytochemicals.-2012.-P.487-502.
88 Mohammed M.S., Wadah J.A., Elrashied A.E. Secondary metabolites as anti-inflammatory agents // The Journal of Phytopharmacology.-2014.- 3(4).-P. 275-285.
89 Saleem M. Lupeol, Novel A. Anti-inflammatory and Anti-cancer Dietary Triterpene // Cancer Lett.-2009.- 285(2).-P.109–115.
90 Stephen T.D., Khush B.A., Chacko A., Jakob M.H., Samson E., Talone J.C. Chemical investigation of the medicinal and ornamental plant angelonia angustifolia benth. Reveals therapeutic quantities of lupeol // Fitoterapia 98.-2014.- P.174–178.
91 Bernstine J.B., Prince N., Philadelphia P.A. Vinbarbital sodium for obstetric amnesia and analgesia // American Jour. Of Obstretic and gynecology.-1943.-45(5).-P.851-856.
92 Alexander-Lindo R.L., Morrison E.Y., Nair M.G. Hypoglycaemic effect of stigmast-4-en-3-one and its corresponding alcohol from the bark of anacardium occidentale (Cashew) // Phytother Res.-2004- 18(5).-P.403-7.
93 Siegel D., Emiko M., Jeanne A., Daniel C., Ross D. The Reduction of α-Tocopherolquinone by Human NAD(P)H: Quinone Oxidoreductase: The Role of α-Tocopherolhydroquinone as a cellular antioxidant // The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics.-1997-52.-P.300–305.
94 Shrestha S., Shrestha A.K.,Park J.H. , Lee D.Y.,Cho J.G., Shrestha B., Baek N.I. Review on pharmacologically active metabolites from yarsagumba (*Ophiocordyceps sinensis*), an epitome of Himalayan Elixir // Nepal Journal of Science and Technology.-2013.- 14(2).- P. 49-58.
95 Tyagi T., Agarwal M. Phytochemical screening and GC-MS analysis of bioactive constituents in the ethanolic extract of Pistia stratiotes L. and Eichhornia crassipes (Mart.) solms // Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry.-2017.-6(1).-P.195-206.
96 Sudha T., Chidambarampillai S., Mohan V.R. GC-MS analysis of bioactive components of aerial parts of *Fluggea leucopyrus* Willd. (Euphorbiaceae) // Journal of Applied Pharmaceutical Science.-2013.- 3(05).-P.126-130.
97 Baia Y., Xia B., Xiea W., Zhou Y., Xiea J., Li H., Liao D., Lin L., Li Ch. Phytochemistry and pharmacological activities of the genus *Prunella* // Food Chemistry.-2016. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/ j.foodchem.2016.02.047.
98 Faingold L., Browing R.A. Mechanisms of anticonvulsant drug action // European Journal of Pediatrics.-1987.-146 (1).-P. 8–14.
99 Jegadeeswari P., NishanthinI P., Muthukumarasamy S., Mohan V.R. GC-MS analysis of bioactive components of *Aristolochia krysagathra* (Aristolochiaceae) // J. Curr. Chem. Pharm. Sc.:-2012.-2(4).- P.226-233

100 Kiliç T., Dirmenci T., Gören A.C. Fatty acids composition of seeds of some species of Nepeta L. // Nat Prod Res.-2007.-21(5).-P.465-468.
101 Yong L.I., Zhang M.L. et.all. Achillinin a cytotoxic guaianolide from the flower of yarrow, Achillea millefolium // Biosci. Biotechnol. Biochem.-2011-75(8).-P. 1554–1556.
102 Chen H., Yang X., Yu Z., Cheng Z., Yuan H., Zhao Z., Wu G., Ning Xie Synthesis and biological evaluation of a-santonin derivatives as antihepatoma agents // European Journal of Medicinal Chemistry.-2018.- 149.-P.90-97.
103 Rajeswari R.N., Lakshmi R.S., Muthuchelian K. GC-MS Analysis of bioactive components from the ethanolic leaf extract of Canthium dicoccum (Gaertn.) // Teijsm & Binn., J. Chem Pharm Res.-2011.- 3(3).-P. 792-798.
104 Pabst A., Barron D., Semon E., Schreier P. A 4-hydroxy-β-ionone disaccharide glycoside from raspberry fruits // Phytochemistry.-1993.- 31 (9).- P.3105-3107.
105 Hameed I.H., Altameme H.J., Idan S.A. Artemisia annua: Biochemical products analysis of methanolic aerial parts extract and anti-microbial capacity // RJPBCS.-2016/- 7(2).- P.1843-1868.
106 Martins A., Mignon R., Bastos M., Batista D. and et.al. In vitro antitumoral activity of compounds isolated from Artemisia gorgonum Webb. // Phytother. Res. 2014. -DOI: 10.1002/ptr.5133
107 Hong Z., Wang X., Le J., Zhang D., Chai Y, Liu Z. Supercritical fluid extraction of essential oil from dry rhizome of Ligusticum chuanxiong Hort and their characterization by GC/MS // J. of Chinese Pharmaceutical Sciences. - 2002. - Vol. 11, № 2. - P. 31-34.
108 Idan S.A., Al-Marzoqi A.H., Hameed I.H. Spectral analysis and anti-bacterial activity of methanolic fruit extract of Citrullus colocynthis using gas chromatography-mass spectrometry // African Journal of Biotechnology.-2015.-14(46).- P. 3131-3158.
109 Rajeswari R., Rama N., Lakshmi S., Muthuchelian K. GC-MS analysis of bioactive components from the ethanolic leaf extract of Canthium dicoccum (Gaertn.) // J. Chem Pharm Res. -2011.- 3(3).- P. 792-798.
110 Branmachari G. Green Synthetic Approaches for biologically relevant heterocycles The boulevard, Langford Lane, Kidlington // Oxford.- OX5 1 GB.- UK.-P. 542.
111 Mebude O.O., Adeniyi B. GC-MS analysis of phyto components from the stem bark of Cola nitida Schott & Endl // Journal of Plant Sciences.-2017.-5(4).-P. 99-103.
112 Gnanadeebam Sh.D., Viswanathan P. GC-MS Analysis of Phytocomponents in Spermacoce articularis L. f. leaf // Research in Pharmacy.-2014.-4(4).-P.01-07.
113 Edewor Th.I., Kazeem N.O., Owa1 S.O. GC-MS analysis of leaf extracts of Terminalia macroptera and Dioclea reflexa, two medicinal plants used for the treatment of respiratory tract disorders // Journal of Coastal Life Medicine.-2016.-4(7).-P. 547-551.

114 Babalola O.O., Ojo O.E., Oloyede F.A. Hepato protective activity of aqueous extract of the leaves of Hyptis suaveolens (l.) Poit on acetaminophen induced hepato toxicity in rabbits // Research Journal of Chemical Sciences.-2011.- 1(7).- P. 85-88.
115 Singh H.B., Handique A.K. Antifungal activity of the essential oil of Hyptis suaveolens and its efficacy in bio control measures in combination with Trichoderma harzianum.- 2007.-№9- P. 683-687.
116 Meireles M.A.A. Supercritical extraction from solid: process design data (2001-2003) // Current Opinion in Solid State and Material Science. - 2003. - Vol. 7, № 4-5. - P. 321-330.
117 Kaiser C.S., Rompp H., Schmidt P.C. Pharmaceutical applications of supercritical carbon dioxide // Pharmazie. - 2001. - Vol. 56, №12. - P. 907-926.
118 Lang Q., Wai CM. Supercritical fluid extraction in herbal and natural product studies -a practical review // Talanta. - 2001. - Vol. 53. - P. 771-782.
119 Sukhdev S.H., Suman P.S. Gennear L. Extraction technologies for medicaland aromatic plants // Trieste.- 2008.-260.
120 Swarbrick Ed. J., Boylan I.C. //Enciclopaedia of Pharmaceutical Technology
121 Burtles, S.S., D.R. Newell, R.E.C. Henrar, T.A. Connors, 1995, Revisions of General Guidelines for the Preclinical Toxicology of New Cytotoxic Anticancer Agents in Europe, European Journal of Cancer, 31A: 408–410.
122 Hayashi M., MacGregor J.T., Gatehouse D.G. et al. In vivo rodent erythrocyte micronucleus assay: II.Some aspects of protocol design including repeated treatments, integration with toxicity testing and automated scoring // Environ Mol Mutagen., 2000, 35, 234–252.
123 Chuang C.H., Hu M.L. Use of whole blood directly for single-cell gel electrophoresis (comet) assay in vivo and white blood cells for in vitro assay // Mutat Res,. 2004; 564, 75–82.
124 Collins A.R., Oscoz A.A., Brunborg G. et al. The comet assay: topical issues // Mutagenesis 2008, 23(3):143–151.
125 Sivakumar R ., Jebanesan A., Govindarajan M., Rajasekar P., Larvicidal and repellent activity of tetradecanoic acid against *Aedes aegypti* (Linn.) and *Culex quinquefasciatus* (Say.) (Diptera: Culicidae). *Asian Pac. J. Trop. Med. 4 (*2011), P. 706–710.
126 Yff B.T., et al. The pharmacological screening of Pentanisia prunelloides and the isolation of the antibacterial compound palmitic acid. 79(1) 2002. J Ethnopharmacol 101-7
127 Desbois A.P., et al. Antibacterial free fatty acids: activities, mechanisms of action and biotechnological potential. Appl. Microbiol. Biotechnol. 85(6) (2010) 1629-42
128 Santos C.C., Salvadori M.S., Mota V.G., Costa L.M., Almeida A.A. de,et al.. Antinociceptive and antioxidant activities of phytol in vivo and in vitro models. Neurosci J. (2013)
129 Carrillo C., Cavia M. del M. and Alonso-Torre S. R.. Antitumor effect of oleic acid; mechanisms of action. A review. Nutr Hosp. 27 (2012) 1860-1865.

130 Melissa Mariana, Joana Feiteiro, Ignacio Verde, Elisa Cairrao. The effects of phthalates in the cardiovascular and reproductive systems: A review. Environment International. 2016 EI-03398; No of Pages 19
131 Wu Chu-Tse, Pei Xue-Tao, Cao Jun-Rong , Xue Hui-Hua. A new pharmacological activity of dibutyl phthalate (dbp) on selective elimination of tumor cells from bone marrow. Leukemia Research. 17 (7) (1993) 557-560.
132 Jeong H.U., Kwon S.S., Kong T.Y., Kim J.H., Lee H.S. Inhibitory Effects of Cedrol, β-Cedrene, and Thujopsene on Cytochrome P450 Enzyme Activities in Human Liver Microsomes, Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A: Current Issues, 77:22-24 (2014)1522-1532
133 Shareef H.K., Muhammed H. J., Hussein H. M.. Antibacterial Effect of Ginger (*Zingiber officinale*) Roscoe and Bioactive Chemical Analysis using Gas Chromatography Mass Spectrum. *Orient. J. Chem.* 32(2), (2016) 817-837 .
134 Chen H., Yang X., Yu Z., Cheng Z., Yuan H., Zhao Z., Wu G., Ning Xie Synthesis and biological evaluation of a-santonin derivatives as antihepatoma agents // European Journal of Medicinal Chemistry.-2018.- 149.-P.90-97.
135 Rajeswari R.N., Lakshmi R.S., Muthuchelian K. GC-MS Analysis of bioactive components from the ethanolic leaf extract of Canthium dicoccum (Gaertn.) // Teijsm & Binn., J. Chem Pharm Res.-2011.- 3(3).-P. 792-798.
136 Pabst A., Barron D., Semon E., Schreier P. A 4-hydroxy-β-ionone disaccharide glycoside from raspberry fruits // Phytochemistry.-1993.- 31 (9).- P.3105-3107.
137 Hameed I.H., Altameme H.J., Idan S.A. Artemisia annua: Biochemical products analysis of methanolic aerial parts extract and anti-microbial capacity // RJPBCS.-2016/- 7(2).- P.1843-1868.
138 Martins A., Mignon R., Bastos M., Batista D. and et.al. In vitro antitumoral activity of compounds isolated from Artemisia gorgonum Webb. // Phytother. Res. 2014. -DOI: 10.1002/ptr.5133
139 Hong Z., Wang X., Le J., Zhang D., Chai Y, Liu Z. Supercritical fluid extraction of essential oil from dry rhizome of Ligusticum chuanxiong Hort and their characterization by GC/MS // J. of Chinese Pharmaceutical Sciences. - 2002. - Vol. 11, № 2. - P. 31-34.
140 S.A., Al-Marzoqi A.H., Hameed I.H. Spectral analysis and anti-bacterial activity of methanolic fruit extract of Citrullus colocynthis using gas chromatography-mass spectrometry // African Journal of Biotechnology.-2015.- 14(46).- P. 3131-3158.
141 Rajeswari R., Rama N., Lakshmi S., Muthuchelian K. GC-MS analysis of bioactive components from the ethanolic leaf extract of Canthium dicoccum (Gaertn.) // J. Chem Pharm Res. - 2011.- 3(3).- P. 792-798.
142 Branmachari G. Green Synthetic Approaches for biologically relevant heterocycles The boulevard, Langford Lane, Kidlington // Oxford. - OX5 1 GB.- UK.-P. 542.
143 Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. - М.: Гриф и К, 2012. - 944 с.

Қосымша А

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ
БІЛІМ ЖӘНЕ ҒЫЛЫМ МИНИСТРЛІГІ
ҒЫЛЫМ КОМИТЕТІ
Қазақстан Республикасы Білім және ғылым Министрлігі ғылым Комитетінің шаруашылық жүргізу құқығындағы Республикалық мемлекеттік кәсіпорнының «Ботаника және фитоинтродукция институты»

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН
КОМИТЕТ НАУКИ
Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения «Институт ботаники и фитоинтродукции» КН Министерства образования и науки Республики Казахстан

050040, Алматы қ., Тимирязев к., 36 «Д»,
тел. 8(727) 394-80-40, факс 8(727) 394-80-40

050040, г. Алматы, ул. Тимирязева 36 «Д»,
тел. 8(727) 394-80-40, факс 8(727) 394-80-40

№ 01-04/253

«28» мая 2016 г.

Директору Института фармации
КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова
Датхаеву У.М.

Уважаемый Убайдилла Махамбетович!

В ответ на Ваше письмо сообщаем, что растительное сырье (Алматинская область Балхашский район, село Бура, лессовхоз «Акколский»), собранное в рамках выполнения научно-исследовательской работы PhD докторантом 1 курса модуля «Фармацевт - технолог» Амирхановой А.Ш., идентифицируется как *Oxytropis glabra* (Lam.) DC.

Генеральный директор д.б.н. **Ситпаева Г.Т.**

Исполнитель:
кбн Нелина Н.В.

Қосымша Ә

Кесте Ә1 -Тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) дәрілік өсімдік шикізатын тұрақтылығын зерттеу нәтижелері, серия 01072016

Температура 25±2^{0}С, Ылғалдылығы: (60±5)%, Қорап –МемСТ 5717-81. Сынақ басталған күн 07.16 ж.Сынақ аяқталған күн 07. 18 ж.								
Көрсеткіштер	Нормалар	Бақылау периоды, айлар						
		0	3	6	9	12	18	24
Сипаты А Макроскопия В Микроскопия	 Спецификацияға сәйкес Спецификацияға сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Идентификациясы Изомукронулатолдың сапалық реакциясы	1 мл зерттелінетін ерітіндіге 2 тамшы концентрлі тұз қышқылын және 2 тамшы металды магний тамызғанда ақшыл сары түс береді.	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Бөгде қоспалар	қарайған және қызарған шикізат бөліктері - 10,0% артық емес; қалыңдығы 2 мм болатын сабақ бөліктері-1% артық емес -органикалық қоспалар-1% артық емес; минералды қоспалар-1% артық емес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Кептіргендегі массалар шығыны	7,0 % артық емес	5,2%	5,2%	5,2%	5,4%	5,3%	5,2%	5,2%
Сандық анықтау	1,25% кем емес	1,5 %	1,5 %	1,5 %	1,52%	1,52%	1,51%	1,52%
Микробиологиялық тазалық	ҚР МФ I, 1,5.1.4.4В категориясы	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес

Кесте Ә1 - Тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) дәрілік өсімдік шикізатын тұрақтылығын зерттеу нәтижелері, серия 02072016

Температура 25±2^{0}С, Ылғалдылығы: (60±5)%, Қорап –МемСТ 5717-81. Сынақ басталған күн 07.16 ж.Сынақ аяқталған күн 07. 18 ж.								
Көрсеткіштер	Нормалар	Бақылау периоды, айлар						
		0	3	6	9	12	18	24
Сипаты А Макроскопия В Микроскопия	Спецификацияға сәйкес Спецификацияға сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Идентификациясы Изомукронулатолдың сапалық реакциясы	1 мл зерттелінетін ерітіндіге 2 тамшы концентрлі тұз қышқылын және 2 тамшы металды магний тамызғанда ақшыл сары түс береді.	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Бөгде қоспалар	қарайған және қызарған шикізат бөліктері - 10,0% артық емес; қалыңдығы 2 мм болатын сабақ бөліктері-1% артық емес -органикалық қоспалар-1% артық емес; минералды қоспалар-1% артық емес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Кептіргендегі массалар шығыны	7,0 % артық емес	5,2%	5,1%	5,21%	5,2%	5,3%	5,1%	5,2%
Сандық анықтау	1,25% кем емес	1,51 %	1,52 %	1,5 %	1,52%	1,52%	1,51%	1,52%
Микробиологиялық тазалық	ҚР МФ I, 1,5.1.4.4В категориясы	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес

Кесте Ә1 - Тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) дәрілік өсімдік шикізатын тұрақтылығын зерттеу нәтижелері, серия 03072016

Температура 25±2^{0}С, Ылғалдылығы: (60±5)%, Қорап –МемСТ 5717-81. Сынақ басталған күн 07.16 ж.Сынақ аяқталған күн 07. 18 ж.								
Көрсеткіштер	Нормалар	Бақылау периоды, айлар						
		0	3	6	9	12	18	24
Сипаты А Макроскопия В Микроскопия	Спецификацияға сәйкес Спецификацияға сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Идентификациясы Изомукронулатолдың сапалық реакциясы	1 мл зерттелінетін ерітіндіге 2 тамшы концентрлі тұз қышқылын және 2 тамшы металды магний тамызғанда ақшыл сары түс береді.	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Бөгде қоспалар	қарайған және қызарған шикізат бөліктері - 10,0% артық емес; қалыңдығы 2 мм болатын сабақ бөліктері-1% артық емес -органикалық қоспалар-1% артық емес; минералды қоспалар-1% артық емес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Кептіргендегі массалар шығыны	7,0 % артық емес	5,1%	5,2%	5,3%	5,2%	5,3%	5,1%	5,2%
Сандық анықтау	1,25% кем емес	1,54 %	1,52 %	1,5 3%	1,52%	1,52%	1,51%	1,52%
Микробиологиялық тазалық	ҚР МФ I, 1,5.1.4.4В категориясы	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес

Қосымша Б

УТВЕРЖДЕН
Директор ТОО «Фито Аромат»
Б.М.Проскурин _____
«___» _____ 201__ г.
М.П.

ЭКСПЕРТИЗА ПРОВЕДЕНА
РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» МЗСР РК
_____
«____» _____201__ г.

ПРИКАЗ
Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности МЗСР РК
от "___" _____ 201__ г.
№ _____

АНАЛИТИЧЕСКИЙ НОРМАТИВНЫЙ ДОКУМЕНТ

Наименование лекарственного растительного сырья

Oxytropis glabra Lam.DC.

Тықыр кекіре шөбі

Остролодочник гладкий трава

Лекарственное растительное сырье

Наименование и страна организации производителя

ТОО «Фито-Аромат», Казахстан

Наименование и страна владельца регистрационного удостоверения

ТОО «Фито-Аромат»,Казахстан

Наименование и страна организации-упаковщика

ТОО «Фито-Аромат», Казахстан

АНД РК 42 –
Вводится впервые

Срок введения установлен с
"____" _____ 201__ г.
Срок действия до
"____" _____ 201__ г.

ИЗДАНИЕ ОФИЦИАЛЬНОЕ **ПЕРЕПЕЧАТКА ВОСПРЕЩЕНА**

Қосымша В

СТАНДАРТ ОРГАНИЗАЦИИ

Товарищество с ограниченной ответственностью
«Фито-Аромат»

КПВЭД 20.53.10

УДК 668.5
МКС 71.100.60

СОГЛАСОВАНО
Вице-президент
ТОО «ОО Казахская Академия питания», д.б.н., профессор
_____Ю.А.Синявский
«__» _____ 20__г

Утверждаю
Директор
ТОО «Фито-Аромат»
_____Б.М.Проскурин
«19» 04 2017г

ЭКСТРАКТЫ ИЗ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

СТ 27658-1910-ТОО-02-2017
(Вводится взамен СТ 27658-1910-ТОО-02-2011)

Дата введения с

Разработано
Директор
ТОО «Фито-Аромат»
_____Б.М.Проскурин
«10» 04 2017г

Держатель подлинника
ТОО «Фито-Аромат»
Республика Казахстан
г.Алматы,
пр.Достык, д.31, кв.12
тел.291-95-70

г.Алматы

Қосымша В 1

Таблица 1

Наименование показателя	Характеристика	
	Пастообразные	Жидкие
Внешний вид	Мазеобразная однородная масса без крупинок	Легкоподвижная, маслянистая жидкость или эмульсия без посторонних включений
Цвет	Свойственный применяемому сырью	
Запах	Свойственный используемому сырью, без постороннего запаха	

3.2.2 По физико-химическим показателям экстракты должны соответствовать требованиям, указанным в таблице 2.

Таблица 2

Наименование показателя	Норма
Плотность, г/см^3, при 20^{0}С, не менее	0,850
Массовая доля влаги, %, не более	20,0
Кислотное число, мг КОН, не более	120

3.2.3 Содержание токсичных элементов, пестицидов и радионуклидов не должно превышать уровней, допустимых ТР ТС 021/2011 и ГФ XI.

3.2.4 Конкретные наименования экстрактов, требования к органолептическим и физико-химическим показателям, обусловленные особенностями используемого сырья, должны быть установлены в технологических инструкциях.

3.3 Требования к сырью

3.3.1 Применяемое для приготовления экстрактов сырье отечественного и импортного производства должно:

– соответствовать требованиям нормативных правовых актов в области технического регулирования (технических регламентов), санитарных правил, стандартов, других нормативных документов, утвержденных в установленном порядке, а также договорам-контрактам на поставку импортной продукции;

– быть разрешено к применению уполномоченным органом в установленном порядке.

3.3.2 Для производства экстрактов применяют следующее сырье:

-плоды, корни и листья барбариса;
-плоды бузины черной;
-плоды перца красного и душистого;
-плоды и листья земляники;
-плоды ежевики;
-плоды калины красной;
-плоды малины по ГОСТ 3525;
-плоды облепихи;
-плоды рябины по ГОСТ 6714;
-плоды какао бобов;
-плоды черной смородины по ГОСТ 21450;
-плоды кориандра;
-плоды фенхеля;
-плоды пастушьей сумки;
-плоды укропа;
-плоды шиповника по ГОСТ 1994;
-столбики с рыльцами кукурузы;
-трава верблюжьей колючки киргизской;

Қосымша Г

«Фито-Аромат» ЖШС

ТОО «Фито-Аромат»

АКТ

о внедрении фрагмента научно-исследовательской работы Амирхановой А.Ш. «Способ получения густого углекислотного экстракта из надземного часта *Oxytropis glabra Lam.DC.*» по теме диссертации «Фармацевтическая разработка и доклинические испытания лекарственного средства на основе экстракта остролодочника гладкого (*Oxytropis glabra* Lam.DC.)».

_____ № _____

дата

Алматы к., Достык даңг., 31-12 г. Алматы, пр. Достык, 31-12

Основание: приказ директора ТОО «Фито-Аромат» Проскурина Б.М. от_____ № _____«Овнедрении фрагмента научно-исследовательской работы Амирхановой А.Ш. «Способ получения густого углекислотного экстракта из надземного часта *Oxytropis glabra Lam.DC.*» по теме диссертации «Фармацевтическая разработка и доклинические испытания лекарственного средства на основе экстракта остролодочника гладкого (*Oxytropis glabra* Lam.DC.)».

Применениеспособа получения густого углекислотного экстракта из надземного часта *Oxytropis glabra Lam.DC.*, расширяет ассортимент ТОО «Фито-Аромат».

Составлен комиссией в составе:
Председатель комиссии,
Директор ТОО «Фито-Аромат» Проскурин Б.М.

Члены комиссии:
Оператор ТОО «Фито-Аромат» Учковский Р.А.

Директор УД Фармацевт,
д.фарм.н., профессор Устенова Г.О.

Комиссия в составе: Проскурина Б.М., Учковского Р.А. и Устенова Г.О. подтверждает, что фрагмент научно-исследовательской работы Амирхановой А.Ш. «Способ получения густого углекислотного экстракта из надземного часта *Oxytropis glabra Lam.DC.*» по теме диссертации «Фармацевтическая разработка и доклинические испытания лекарственного средства на основе экстракта остролодочника гладкого (*Oxytropis glabra* Lam.DC.)» используется в ТОО «Фито-Аромат».

Составлен в 2-х экземплярах.

Председатель комиссии Проскурин Б.М.
Члены комиссии:
Учковский Р.А.
Устенова Г.О.

Қосымша Ғ

УТВЕРЖДЕН
ТОО «ПЛП «ЖАНАФАРМ»
Генеральный директор
М.В. Тальянов
«___» _____ 201__ г.

№ _____

АКТ

о внедрении основных результатов диссертационной работы PhD – докторанта КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова Амирхановой Акерке Шынкуловны тема «Тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) экстракты негізінде дәрілік құралдың фармацевтикалық негіздемесін жасау және клиникаға дейінгі зерттеулер жүргізу»

Наименование предложения для внедрения: Тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) экстракты негізінде дәрілік құралдың фармацевтикалық негіздемесін жасау және клиникаға дейінгі зерттеулер жүргізу.

Учреждение, автор: Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, кафедра «Технологии лекарств и инженерных дисциплин», PhD – докторант специальности «6D074800 – Технология фармацевтического производства» Амирханова Акерке Шынкуловна.

Научные консультанты: д.фарм.н., доцент Устенова Гульбарам Омаргазиевна

Форма внедрения: Разработка состава и технологии таблеток под условным названием «Оксифаб» в практическую деятельность в ТОО «ПЛП «ЖАНАФАРМ». Принять к внедрению научно-исследовательские разработки в соответствии с международным стандартом GLP и руководством по фармацевтической разработке ICHQ 8.

Эффективность внедрения: Разработка состава и технологии таблеток под условным названием «Оксифаб».

Охран способность объекта научно-практического внедрения: Планируется получение патента полезную модель.

Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрение: Нет.

Генеральный директор
ТОО «ПЛП «ЖАНАФАРМ» _____ Тальянов М.В.

Исполнитель: _____ Амирханова А.Ш.

Қосымша 3

Для служебного пользования. Экз.№1

ТОО «ГЛП «ЖАНАФАРМ»

УТВЕРЖДЕН
ТОО «ГЛП «ЖАНАФАРМ»
Генеральный директор
М.В. Тальянов
«__» _____ 201__ г.

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ РЕГЛАМЕНТ

на производство CO_2 – экстрактов травы остролодочника гладкого

Разработчик: PhD КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова
специальности: «Технология фармацевтического
производства» Амирханова А.Ш.

Срок действия технологического регламента до «__»_____20___г.

Қосымша Ж

УТВЕРЖДЕН
ТОО «ПЛП «ЖАНАФАРМ»
Генеральный директор
М.В. Тальянов
«___» _____ 201__ г.

ЭКСПЕРТИЗА ПРОВЕДЕНА
РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» МЗ РК
_____
«____» _____201__ г.

ПРИКАЗ
Комитет контроля медицинской и фармацевтической деятельности МЗ РК
от «____» _____201___ г.
№_____

ПРОЕКТ
АНАЛИТИЧЕСКИЙ НОРМАТИВНЫЙ ДОКУМЕНТ

Наименование лекарственного препарата

Тықыр кекіре шөбінің CO_2 – экстракты

CO_2 – экстракт травы остролодочника гладкого

Наименование и страна организации производителя

ТОО «ПЛП «ЖАНАФАРМ», Республика Казахстан

Наименование и страна владельца регистрационного удостоверения

ТОО «ПЛП «ЖАНАФАРМ», Республика Казахстан

Наименование и страна организации упаковщика

ТОО «ПЛП «ЖАНАФАРМ», Республика Казахстан

АНД РК 42–	Срок введения установлен с «___»_____201__ г.
Вводится впервые	Срок действия до «___»_____201__ г.

ИЗДАНИЕ ОФИЦИАЛЬНОЕ **ПЕРЕПЕЧАТКА ВОСПРЕЩЕНА**

Қосымша Е

УТВЕРЖДЕН
ТОО «ПЛП «ЖАНАФАРМ»
Генеральный директор
М.В. Тальянов
«____» _____ 201__ г.

ЭКСПЕРТИЗА ПРОВЕДЕНА
РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» МЗ РК
_____
«____» _____201__ г.

ПРИКАЗ
Комитет контроля медицинской и фармацевтической деятельности МЗ РК
от «____» _____201___ г.
№_____

ПРОЕКТ

АНАЛИТИЧЕСКИЙ НОРМАТИВНЫЙ ДОКУМЕНТ

Наименование лекарственного препарата

«Оксифаб» таблеткалары

Таблетки «Оксифаб»

Наименование и страна организации производителя

ТОО «ПЛП «ЖАНАФАРМ», Республика Казахстан

Наименование и страна владельца регистрационного удостоверения

ТОО «ПЛП «ЖАНАФАРМ», Республика Казахстан

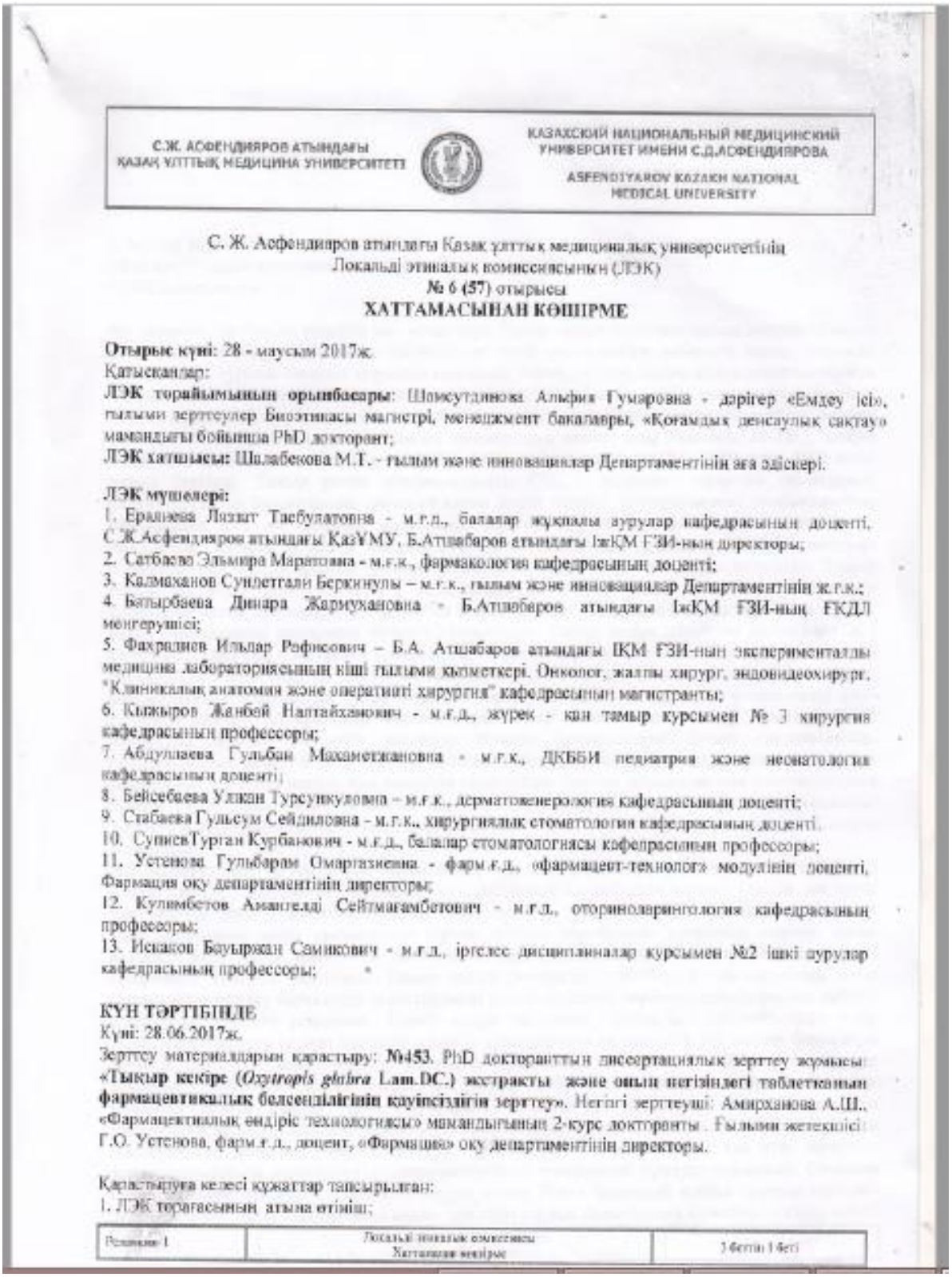
Наименование и страна организации упаковщика

ТОО «ПЛП «ЖАНАФАРМ», Республика Казахстан

АНД РК 42–	Срок введения установлен с «___»_____201__ г.
Вводится впервые	Срок действия до «___»_____201__ г.

ИЗДАНИЕ ОФИЦИАЛЬНОЕ **ПЕРЕПЕЧАТКА ВОСПРЕЩЕНА**

Қосымша И 1



С.Ж. АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ

КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ С.Д.АСФЕНДИЯРОВА

ASFENDIYAROV KAZAKH NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY

С. Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медициналық университетінің
Локальді этикалық комиссиясының (ЛЭК)
№ 6 (57) отырысы
ХАТТАМАСЫНАН КӨШІРМЕ

Отырыс күні: 28 - маусым 2017ж.
Қатысқандар:
ЛЭК төрайымының орынбасары: Шомсутдинова Альфия Гумаровна - дәрігер «Емдеу ісі», тылыми зерттеулер Биоэтикасы магистрі, менеджмент бакалавры, «Қоғамдық денсаулық сақтау» мамандығы бойынша PhD докторант;
ЛЭК хатшысы: Шалабекова М.Т. - ғылым және инновациялар Департаментінің аға әдіскері.

ЛЭК мүшелері:
1. Ералиева Лязат Таубулатовна - м.ғ.д., балалар жұқпалы аурулар кафедрасының доценті, С.Ж.Асфендияров атындағы ҚазҰМУ, Б.Атшабаров атындағы ІжҚМ ҒЗИ-ның директоры;
2. Сатбаева Эльмира Маратовна - м.ғ.к., фармакология кафедрасының доценті;
3. Калмаханов Сунлеттали Беркинулы – м.ғ.к., ғылым және инновациялар Департаментінің ж.ғ.к.;
4. Батырбаева Динара Жариухановна - Б.Атшабаров атындағы ІжҚМ ҒЗИ-ның ҒКДЛ меңгерушісі;
5. Фахрадиев Ильдар Рафисович – Б.А. Атшабаров атындағы ІҚМ ҒЗИ-ның экспериментальды медицина лабораториясының кіші ғылыми қызметкері. Онколог, жалпы хирург, эндовидеохирург, "Клиникалық анатомия және оперативті хирургия" кафедрасының магистранты;
6. Кыжыров Жанбей Naптайханович - м.ғ.д., жүрек - қан тамыр курсымен № 3 хирургия кафедрасының профессоры;
7. Абдуллаева Гульбан Махамеджановна - м.ғ.к., ДКББИ педиатрия және неонатология кафедрасының доценті;
8. Бейсебаева Улкан Турсункуловна – м.ғ.к., дерматовенерология кафедрасының доценті;
9. Стабаева Гульсум Сейдиловна - м.ғ.к., хирургиялық стоматология кафедрасының доценті.
10. СупиевТурган Курбанович - м.ғ.д., балалар стоматологиясы кафедрасының профессоры;
11. Устенова Гульбарам Омартазиевна - фарм.ғ.д., «фармацевт-технолог» модулінің доценті, Фармация оқу департаментінің директоры;
12. Кулимбетов Амангелді Сейтмағамбетович - м.ғ.д., оториноларингология кафедрасының профессоры;
13. Искаков Бауыржан Саникович - м.ғ.д., іргелес дисциплиналар курсымен №2 ішкі аурулар кафедрасының профессоры;

КҮН ТӘРТІБІНДЕ
Күні: 28.06.2017ж.
Зерттеу материалдарын қарастыру: **№453**. PhD докторанттың диссертациялық зерттеу жұмысы: **«Тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) экстракты және оның негізіндегі таблеткаының фармацевтикалық белсенділігінің қауіпсіздігін зерттеу»**. Негізгі зерттеуші: Амирханова А.Ш., «Фармацевтикалық өндіріс технологиясы» мамандығының 2-курс докторанты. Ғылыми жетекшісі: Г.О. Устенова, фарм.ғ.д., доцент, «Фармация» оқу департаментінің директоры.

Қарастыруға келесі құжаттар тапсырылған:
1. ЛЭК төрағасының атына өтініш;

Редакция 1	Локальді этикалық комиссия Хаттамадан көшірме	1 беттің 1 беті

Қосымша И 2

2. Зерттеу хаттамасы;
3.Бас зерттеушінің және оның ғылыми жетекшісінің кәсіби өмірбаяны;
4.ГЗЖ анкетасынсы.

№1 эксперт: Зерттеудің мақсаты мен міндеттері: Тықыр кекіре көміркышқылды экстрактысының және оның негізінде жасалынған таблетканың өткір уыттылығын, қабынуға қарсы, ыстықты төмендететін, ауруды басатын әсерлерін клиникаға дейінгі зерттеу; тықыр кекіре көміркышқылды экстрактысының және оның негізінде жасалынған таблетканың өткір уыттылығын зерттеу; қабынуға қарсы, ыстықты төмендететін әсерлерін зерттеу; ауруды басатын әсерін зерттеу. Зерттеу тәсілдері: Өткір уыттылық ақ тұқымсыз тышқандарға анықталады (массасы 20-24г.), өлеуге ашқарынға пероралды субстанция ерітіндісі, субстанцияға шаққанда 500, 2000 және 5000 мг/кг дозада беріледі. Тықыр кекіре көміркышқылды CO_2 – экстракты қосылған таблетканың фармакологиялық белсенділігінің қабынуға қарсы әсерін зерттеу. *Ескеқайрықтың шабандарының каррагенинді ісігі әдіс арқылы жүргізіледі.* Зерттеу каррагенин инъекциясы арқылы жедел экссудативті қабыну моделіне массасы 210 - 240г жынысты тұрғыла топық пісіп-жетілген егеуқұйрықтың аталықтарының циклооксигеназды жүйесіне әсер ету арқылы жүргізіледі. Тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) көміркышқылды CO_2экстракты қосылған таблетканың фармакологиялық белсенділігінің аналгетик әсерін анықтау. Бақылаушы топқа қарағанда құрысу санын төмендеуімен аналгетик эффектісі бағаланады. Тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) көміркышқылды CO_2 – экстракты қосылған таблетканың фармакологиялық белсенділігінің ыстықты төмендететін әсерін анықтау. Зерттеу хаттамасы бойынша эксперт ұсыныстары: Қабынуға қарсы, аналгетикалық және ыстық түсіру әсерлерін зерттеу кезіндегі жануарларды фиксациялау әдіс-тәсілдері зерттеу хаттамасында көрсетілмеген. Өткір улағыштықты зерттеу кезіндегі ЛД50 анықтауды мүмкін болмаған жағдайда бағалау критериялары болып гистологиялық, гематологиялық және т.б. әдіс-тәсілдер табылады, бұлар органдар мен жүйелерге уландырғыш әсерінің бар екендігін немесе жоқ екендігін сипаттайды. Зерттеу дизайнына осы әдіс-тәсілдердің біреуін енгізу қажет және эвтаназия тәсілдерін айқындау керек. **Эксперт қорытындысы:** Зерттеудің жүргізілуі, ескертулерді жойғаннан кейін ЛЭК қайта қарастырусыз мақұлдауға ұсынылсын.

№2 эксперт: Зерттеу хаттамасы бойынша сарапшының ұсыныстары: Тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) экстракты негізіндегі субстанцияның қауіпсіздігін зерттеу кезінде тек өткір уыттылығын зерттеу жоспарланған, ал басты зерттеу түрі, созылмалы уыттылығын зерттеу қарастырылмаған, өткір уыттылығын зерттеу кезінде көрсетілген уыттылық әсерлер, айлар арасында жүргізілетін созылмалы уыттылықты зерттеу кезінде көрсетілуі мүмкін, сол себепті ескертулерді түзетуге ұсынамын. Тықыр кекіре экстракты негізіндегі субстанцияның өткір уыттылығын зерттеу барысында салыстырмалы аналог препарат көрсетілмегендіктен, сол себепті ескертулерді түзетуге ұсынамын. Тықыр кекіре экстракты негізіндегі субстанцияның өткір уыттылығын зерттеу кезінде зерттелін отырған субстанцияны ақ тышқандарға зерттеу барысында 500мг/кг, -2000мг/кг және 5000мг/кг мөлшерде берілетіндігі жоспарланған, бірақ ақ тышқандар асқазанына 1000мг/кг артық мөлшердегі заттар саймайтындықтан, берілетін субстанция мөлшерін немесе жануар түрін егеуқұйрыққа ауыстыруды ұсынамын. Зерттелін отырған таблетканың қабынуға қарсы және аналгетикалық әсерлерін зерттеу кезінде салыстырмалы Ибести препаратының фито-шай немесе гранула түріндегі дәрілік препараттың қай түрі зерттеуге қолданылатындығы көрсетілмегендіктен, сол себепті ескертулерді түзетуге ұсынамын. Сонымен қатар, зерттелін отырған таблеткалық дәрілік затпен Ибести фито-шай немесе гранула түріндегі дәрілік препараттың салыстырмалы аналог препарат ретінде салыстыруға келмейтін секілді, себебі

Қосымша И 3

С.Ж. АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ
ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ

КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ С.Д.АСФЕНДИЯРОВА

ASFENDIYAROV KAZAKH NATIONAL
MEDICAL UNIVERSITY

таблеткалық дәрілік затпен фито-шәй немесе гранула түріндегі дәрілік заттың әсер ету биожетімділігі әркалай, осы мәселемен салыстырмалы препаратты ауыстыруды ұсынамын. Зерттеу кезінде орташа эффективті дозасының - ЭД50 есебін жүргізу жоспарланған, ал орташа өлім дозасының - LD50 есебін жүргізу жоспарланған, зерттеліп отырған дәрілік заттардың қауіпсіздігін анықтау үшін басты керекті LD50 есебін жүргізу қарастырылмағандықтан ескерулерді түзетуге ұсынамын. Тықыр кекіре экстракты негізіндегі субстанцияның және таблетканың қауіпсіздігін зерттеу кезінде жануарлар тобында 5 жануардан алынған, бірақ LD50 көрсеткішін анықтау барысында орташа өлім көрсеткішін анықтауға кедергі келтіретіндіктен, әр топта жануарларды жүп сандардан алуды ұсынамын. **Эксперттің қорытындысы:** Ескертулер жойылғаннан кейін зерттеуді жүргізу ұсынылсын.

ЛЭК отырысының қабылдаған шешімі: Зерттеудің жүргізілуі, ескертулерді жойғаннан кейін ЛЭК қайта қарастыруынсыз мақұлансын.

Тапсырыс беруші, ЛЭК сарапшыларының ескертулерді жою туралы ұсыныстары жөнінде өз уақытында хабарланды. Ескертулер жойылған, сарапшылардың қойған сұрақтарына жауаптар толықтай ұсынылған.

ҚАУЛЫ ЕТТІ: С.Ж. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ-нің Локальді этикалық комиссиясы сарапшылары түзетулермен тапсырылған құжаттарды бекітілген этикалық талаптарға сәйкес деп қабылдансын.

ЛЭК ШЕШІМІ: «Тықыр кекіре (*Oxytropis glabra* Lam.DC.) экстракты және оның негізіндегі таблетканың фармацевтикалық белсенділігінің қауіпсіздігін зерттеу» атты PhD докторанттың диссертациялық зерттеу жұмысының жүргізілуі **МАҚҰЛДАНСЫН.** Негізгі зерттеуші: Амирханова А.Ш., «Фармацевтиалық өндіріс технологиясы» мамандығының 2-курс докторанты . Ғылыми жетекшісі: Г.О. Устенова, фарм.г.д., доцент, «Фармация» оқу департаментінің директоры.

ЛЭК мақұлдауы туралы шешім бір жылға жарамды, 2017 жылдың 28 – маусымынан 2018 жылдың 28 – маусымына дейін. Берілген мерзімнің соңына дейін жасалған жұмыс бойынша қорытынды есеп тапсырылуы қажет, 2018 жылдың 28 - маусымына дейін. Өткізілген зерттеу бойынша қорытынды есеп тапсыру жауапкершілігі негізгі зерттеуші «Фармацевтиалық өндіріс технологиясы» мамандығының 2-курс докторанты А.Ш. Амирхановаға және оның ғылыми жетекшісі, фарм.г.д., доцент, «Фармация» оқу департаментінің директоры Г.О. Устеноваға жүктеледі.

ЛЭК торайымы орынбасары **А.Шамсутдинова**

Хатшы **М. Шалабекова**

Редакция: 1	Локальді этикалық комиссиясы Хаттамадан көшірме	3 беттің 3 беті

Қосымша Й 1

«Оксифаб» таблеткаларының тұрақтылығын және сақтау мерзімін зерттеу, серия 01020418

Температура 25±2^{0}С, Ылғалдылығы: (60±5)%, Қорап –МемСТ 5717-81. Сынақ басталған күн 02.18 ж.							
Көрсеткіштер	Нормалар	Бақылау периоды, айлар					
		0	3	6	9	12	18	24
Сипаттамасы	Таблеткалар тегіс шеңбер тәрізді, дөнес. Түсі ақшыл– сарыға дейін, өзіне тән иісі мен дәмі бар.	Сәйкес Сәйкес	Сәйкес Сәйкес	Сәйкес Сәйкес				
Орташа салмағы	Таблеткалардың орташа салмағы 0,7 ден 0,725 маңайында болады. Орташа массадан ауытқу 20 таблетканың 18 таблеткасында ±5 – дан аспауы қажет, ал қалған екі таблеткада ±10 аспауы қажет.	0,7	0,7	0,7				
Ыдырағыштығы	Суда Р 15 мин аспауы қажет.	11	10	11				
Үгілгіштігі	1, % аспауы қажет.	0,3%	0,3%	0,3%				
Сандық анықтау - изомукронулатол	0,18мг - 0,25 мг	0,24	0,23	0,25				
Қаттылық төзімділігі	3,5Н кем болмауы қажет	3,7	3,9	3,7				
Микробиологиялық тазалық	ҚР МФ I, 1,5.1.4.3В категориясы	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес				

Қосымша Й 2

«Оксифаб» таблеткаларының тұрақтылығын және сақтау мерзімін зерттеу, серия 02020418

Температура 25±2^{0}С, Ылғалдылығы: (60±5)%, Қорап –МемСТ 5717-81. Сынақ басталған күн 02.18 ж.							
Көрсеткіштер	Нормалар	Бақылау периоды, айлар					
		0	3	6	9	12	18	24
Сипаттамасы	Таблеткалар тегіс шеңбер тәрізді, дөнес. Түсі ақшыл– сарыға дейін, өзіне тән иісі мен дәмі бар.	Сәйкес Сәйкес	Сәйкес Сәйкес	Сәйкес Сәйкес				
Орташа салмағы	Таблеткалардың орташа салмағы 0,7 ден 0,725 маңайында болады. Орташа массадан ауытқу 20 таблетканың 18 таблеткасында ±5 – дан аспауы қажет, ал қалған екі таблеткада ±10 аспауы қажет.	0,708	0,701	0,701				
Ыдырағыштығы	Суда Р 15 мин аспауы қажет.	12	12	12				
Үгілгіштігі	1, % аспауы қажет.	0,14%	0,15%	0,15%				
Сандық анықтау - изомукронулатол	0,18мг - 0,25 мг	0,25	0,24	0,23				
Қаттылық төзімділігі	3,5Н кем болмауы қажет	3,8	3,9	3,7				
Микробиологиялық тазалық	ҚР МФ I, 1,5.1.4.3В категориясы	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес				

Қосымша Й 3

«Оксифаб» таблеткаларының тұрақтылығын және сақтау мерзімін зерттеу, серия 02020418

Температура 25±2^{0}С, Ылғалдылығы: (60±5)%, Қорап –МемСТ 5717-81. Сынақ басталған күн 02.18 ж.							
Көрсеткіштер	Нормалар	Бақылау периоды, айлар					
		0	3	6	9	12	18	24
Сипаттамасы	Таблеткалар тегіс шеңбер тәрізді, дөнес. Түсі ақшыл– сарыға дейін, өзіне тән иісі мен дәмі бар.	Сәйкес Сәйкес	Сәйкес Сәйкес	Сәйкес Сәйкес				
Орташа салмағы	Таблеткалардың орташа салмағы 0,7 ден 0,725 маңайында болады. Орташа массадан ауытқу 20 таблетканың 18 таблеткасында ±5 – дан аспауы қажет, ал қалған екі таблеткада ±10 аспауы қажет.	0,708	0,701	0,701				
Ыдырағыштығы	Суда Р 15 мин аспауы қажет.	13	12	12				
Үгілгіштігі	1, % аспауы қажет.	0,15%	0,14%	0,15%				
Сандық анықтау - изомукронулатол	0,18мг - 0,25 мг	0,22	0,23	0,22				
Қаттылық төзімділігі	3,5Н кем болмауы қажет	3,7	3,9	3,8				
Микробиологиялық тазалық	ҚР МФ I, 1,5.1.4.3В категориясы	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес				