

С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті

ӘОЖ 615.451.16:615.014.22

Қолжазба құқығында

БЕРКЕНОВ АЙДАР КАИПОВИЧ

Модифицирленген экистероидтар негізінде жаңа субстанцияны химиялық жасау

6D074800 – Фармацевтикалық өндіріс технологиясы

Философия докторы (PhD)
дәрежесін алу үшін дайындалған диссертация

Ғылыми кеңесшілер:
Датхаев У.М., фарм.ғ.д., профессор,
Тұлеуов Б.И., ҚР ҰҒА академигі,
х.ғ.д., профессор
Шетелдік ғылыми кеңесші:
Prof. RNDr Pavel Drašar, DSc.

Қазақстан Республикасы
Алматы, 2021

МАЗМҰНЫ

	НОРМАТИВТІК СІЛТЕМЕЛЕР.....	4
	БЕЛГІЛЕУЛЕР МЕН ҚЫСҚАРТУЛАР.....	6
	КІРІСПЕ.....	9
1	ГХР ҚАҒИДАЛАРЫ БОЙЫНША ФИТОЭКДИСТЕРОИДТАР НЕГІЗІНДЕ ПРЕПАРАТТАРДЫ ҚҰРУДЫҢ ЗАМАНАУИ АСПЕКТІЛЕРІ.....	14
1.1	Дәрілік өсімдік препараттарын өндіру кезіндегі сапаны қамтамасыз ету принциптері.....	14
1.2	Экдистероидтардың жалпы сипаттамасы.....	17
1.3	Бойында фитоэкдистероидтар аса көп шоғырланған өсімдіктік көздері мен жаңа түрлері.....	18
1.4	Өсімдіктерден экдистероидтар іздеуге скрининг жүргізу.....	26
1.5	Экдистероидтарды өсімдіктік шикізаттан бөліп алу әдістері.....	27
1.6	Фитоэкдистероидтарды химиялық трансформациялау арқылы жаңа туындыларды алу.....	27
1.7	Экдистероидтардың биологиялық белсенділіктері.....	31
1.8	Циклодекстриндерді фитоэкдистероидтардың ағза ішіндегі биологиялық қолжетімділігін арттырушы агент ретінде қолданудың артықшылықтары.....	33
1.9	Экдистероидтар негізіндегі фитопрепараттар.....	40
	Бірінші бөлім бойынша тұжырым.....	47
2	ЗЕРТТЕУ НЫСАНДАРЫ МЕН ӘДІСТЕРІ.....	48
2.1	Зерттеу нысандары.....	48
2.2	Зерттеу әдістері.....	50
3	ҚАРАТАУ АЮДӘРІ ӨСІМДІКТІК ШИКІЗАТЫНЫҢ ФАРМАКОГНОСТИКАЛЫҚ ЖӘНЕ ФАРМАКО-ТЕХНОЛОГИЯЛЫҚ ЗЕРТТЕУЛЕР ЖӘНЕ ОНЫ СТАНДАРТТАУ КРИТЕРИЙЛЕРІН ӘЗІРЛЕУ.....	59
3.1	ГАСР шеңберінде қаратау аюдәрі шикізатын (гүлдерді, жапырақтарды және тамырларын) жинау, өңдеу, кептіру және сақтау технологиясын әзірлеу және валидациялық бағалауын жасау.....	59
3.2	Қаратау аюдәрі гүлдері мен жапырақтарын жинау, өңдеу, кептіру және сақтау технологиясы.....	62
3.3	Қаратау аюдәрі өсімдік шикізатының фармако - технологиялық параметрлерін зерттеу.....	65
3.4	Қаратау аюдәрі өсімдігінің сығындысын алу технологиясын жасау...	67
3.5	Қаратау аюдәрі шикізаттарын жер үсті бөлігін стандарттау.....	72

3.6	Қаратау аюдәрі шикізатының тұрақтылығын зерттеу және сақтау мерзімін белгілеу.....	78
3.7	Қаратау аюдәрі сығындысының биологиялық белсенділігін зерттеу..	79
	Үшінші бөлім бойынша тұжырым	84
4	ЭКДИСТЕРОИДТЫҢ МОДИФИЦИРЛЕНГЕН ТУЫНДЫСЫН АЛУ ТЕХНОЛОГИЯСЫН ЖАСАУ ЖӘНЕ СТАНДАРТТАУ.....	86
4.1	Экдистеронның – α , – β , – γ циклодекстриндерімен инкапсулденген супрамолекулалы кешенді субстанциясын алу.....	86
4.2	Экдистеронның α , β және γ -циклодекстринімен инкапсулденген супрамолекулалы кешендерінің ЯМР спектрлерін сараптау.....	87
4.3	Экдистеронның және оның α -, β - және γ -циклодекстриндерімен алынған кешенді қосылыстарының (1:1) және (1:2) қатынасында суда ергіштігін зерттеу.....	96
4.4	Экдистерон мен циклодекстриннің кешенді субстанциясын алудың технологиялық сызбанұсқасын жасау.....	97
4.5	Экдистеронның β -циклодекстринмен инкапсулденген супрамолекулалы кешенді субстанциясын стандарттау.....	98
	Төртінші бөлім бойынша тұжырым.....	109
5	ДӘРІЛІК ЗАТТЫҢ ҚАУІПСІЗДІГІ МЕН БИОЛОГИЯЛЫҚ БЕЛСЕНДІЛІГІН ЗЕРТТЕУ.....	110
5.1	«20EBCD» субстанциясының өткір уыттылығын анықтау.....	110
5.2	«20EBCD» субстанциясының сынама мөлшерлемесін анықтау.....	111
5.3	«20EBCD» субстанциясының жануарлардың экстремалды жағдайлардағы төзімділігіне әсері.....	113
5.4	«20EBCD» субстанциясының гипоксияны көтере алуға әсері.....	114
5.5	«20EBCD» субстанциясының бұлшықет жүктемесіне төзімділігінің өсуіне әсері.....	115
	Бесінші бөлім бойынша тұжырым.....	117
	ҚОРЫТЫНДЫ.....	118
	ПАЙДАЛАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ.....	120
	ҚОСЫМШАЛАР.....	137

НОРМАТИВТІК СІЛТЕМЕЛЕР

Бұл диссертациялық жұмыста келесі нормативтік стандарттарға сілтемелер қолданылған:

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 2603-79	Реактивтер. Ацетон. Техникалық шарттары.
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	Дистилденген су.
МемСТ 13646-68	Дәл өлшеулер үшін шыны сынап термометрлері.
МемСТ 17299-78	Этил спирті. Техникалық шарттары.
МемСТ 23932-90	Зертханалық шыны ыдыстар мен құрал-жабдықтар.
МемСТ 25336-82	Зертханалық шыны ыдыстар мен құрал-жабдықтар. Түрлері, негізгі параметрлері мен өлшемдері.
МемСТ 29252-91	Зертханалық шыны ыдыстар. Бюреткалар. 4.1. Жалпы талаптар.
МемСТ (ТШ) 25-11-834-80	Магнитті араластырғыш ММ-5.

МемСТ 15.011-82	Өнімді жетілдіру және өндіріске қою жүйесі. Патентті зерттеулер жүргізу реті.
МемСТ (ТШ) 5955-75	Реактивтер. Бензол.
МемСТ (ТШ) 2631-0003-05807999-98	Реактивтер. Гексан.
МемСТ 7625-86 Е	Этикеткалық қағаз. Техникалық шарттар
МемСТ 7933-89 Е	Тұтыну тарасына арналған картон. Жалпы техникалық шарттар
МемСТ 14192-96	Жүктерді таңбалау
МемСТ 17768-90 Е	Дәрілік заттар. Орамдау, таңбалау, тасымалдау және сақтау
МемСТ 24104-88	Лабораториялық жалпылама қолдануға арналған және үлгі таразылар. Жалпы техникалық шарттар
МемСТ 25336-82	Лабораториялық шыны ыдыстар мен қондырғылар. Типтері, негізгі параметрлері мен өлшемдері
ӘН 09140.07-2004	Әдістемелік нұсқаулықтар. Жаңа субстанциялар мен дайын дәрілік құралдардың тұрақтылығын зерттеу және жарамдылық мерзімін анықтау

БЕЛГІЛЕУЛЕР МЕН ҚЫСҚАРТУЛАР

ҚР МФ	Қазақстан Республикасы Мемлекеттік фармакопеясы
ББЗ	Биологиялық белсенді заттар
ЖҚХ	Жұқа қабатты хроматография
ЖЭСХ	Жоғары эффектілі сұйықтық хроматография
ИҚ	Инфра қызыл спектроскопия
УК	Ультра күлгін спектроскопия
ЯМР	ядерлі-магнитті резонанс
ББҚ	Биологиялық белсенді қосылыстар
ГСХ	Газ сұйықтық хроматография
СХ	Сұйықтық хроматография
ТМГ	Түлеу және метаморфоза гормоны
ОЖЖ	Орталық жүйке жүйесі
ДНҚ	Дезоксирибонуклеин қышқылдары
АМФ	Аденозинмонофосфат
ЛАТ	Липидтердің асқын тотығуы
АТФ	Аденозинтрифосфат
ДӨШ	Дәрілік өсімдік шикізат
Өз КСР ҒА	Өзбек кеңестік социалистік республикасы Ғылым академиясы
РҒА	Ресей ғылым академиясы
РФ	Ресей Федерациясы
ББҚ	Биологиялық белсенді қоспалар
ДЗ	Дәрілік заттар
ДӨШ	Дәрілік өсімдіктік шикізат
ДҚ	Дәрілік қалып
ЦД	Циклодекстрин
СҮ	Стандартты үлгі
МемСТ	Мемлекеттік стандарт
Тб.	балку температурасы
20EBCD	20E (экдистерон) мен β -циклодекстриннің кешенді супрамолекулалық қосылысы
20E	Экдистерон
АНҚ	Аналитикалық нормативті құжат
ӘК	Әсер ету коэффициенті
КӘК	Кері әсер ету көрсеткіші
20EACD	20E (экдистерон) мен α -циклодекстриннің кешенді супрамолекулалық қосылысы
20EGCD	20E (экдистерон) мен γ -циклодекстриннің кешенді супрамолекулалық қосылысы

м.ү.	миллиондық үлес
с.	синглет
д.	дублет
DEPT	
COSY(1H-1H)	
HMQC	
NOESY	
GxP	Good X Practice
GMP	Good Manufacturing Practice
GACP	Good Agricultural and Collection Practice for starting materials of herbal origin (өсімдік тектес бастапқы шикізатты өсіру мен жинаудың тиісті практикасы)
ICH	International Conference for Harmonisation (үйлестіру жөніндегі халықаралық конференция)
БР ҰҒА	Беларусь Республикасы Ұлттық ғылым академиясы
ҒӨО	Ғылыми өндірістік орталық
ҒО	Ғылыми орталық
ПӘК	Протективті әсер коэффициенті
ТТК	Теріс тиімділіктің көрсеткіші
ЖСҮ	Жұмысшы стандарттық үлгі
ЖАБ	Жалпы антиоксиданттық белсенділік
δ	химиялық ығысу
ν	толқын саны
Гц	герц
CDCI3	дейтерирленген хлороформ
DMCO	диметилсульфоксид
ҚОМ	қаттау, орамдау, маркілеу
ҚР	Қазақстан Республикасы
ССБК	Спин-спинді байланысу константасы
МемСТ	мемлекеттік стандарт
м	мета-
м.	мультиплет
м.б.	миллиондық бөлік
о	орто-
п	пара-
ПМР	протонды-магнитті резонанс
pH	сутектік көрсеткіш
см	сантиметр
Тқ.	қайнау температурасы

Вос	трет-бутоксикарбонил
ТМС	триметилсилил
ТҮ	технологиялық үрдіс
ТШ	техникалық шарт

КІРІСПЕ

Диссертациялық зерттеудің жалпы сипаттамасы

Зерттеу жұмысында потенциалды биологиялық белсенді фитоэкдистероид – экдистерон модифицерленіп, оның құрылысы мен биологиялық белсенділігі анықталды. Нәтижесінде қауіпсіздігі дәлелденген адаптогенді қасиеті бар жаңа қосылыс алынды. Физикалық-химиялық және экономикалық тұрғысынан сарапталып, арасынан ең тиімді қосылысқа сапа сипаттамасы, стандарттауы, тұрақтылығы мен қауіпсіздігі зерттелді.

Зерттеу тақырыбының өзектілігі

Қазақстан Республикасының стратегиялық саясат бағыты импортталған дәрілік препараттардан жоспарлы тәуелділігін төмендету жолымен, яғни отандық өндіріс күштерін, шикізат ресурстарын, еліміздің ғылыми-техникалық потенциалын және фармацевтикалық өндірістердің базасында ғылымды көп қажет ететін технологияларды жасау [1]. Бүгінгі таңда Қазақстан Республикасының басты даму бағыттарының бірі фармацевтикалық индустрияны отандық шикізаттың есебінен дамыту болып табылады. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік Реестрінде тіркелген 8000-нан астам дәрілік препараттар бар. Отандық препараттарды үлесі –30 %, құндық –10 %, тиісінше, фармацевтикалық тауарлардың 90 %-ы импорттық дәрі-дәрмектерге сұраныс есебінен қанағаттандырылады [2]. Елдегі импортқа тәуелділік жағдайында фармацевтикалық нарыққа отанда өндірілген жаңа дәрілік заттармен қамтамасыз ету Қазақстанның фармацевтикалық өнеркәсіптің қалыптасу процесінде маңызды кезеңі болып табылады.

Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының деректері бойынша, қазіргі уақытта бүкіл әлемде адамдар сексен пайызға дейін ауруларын емдеуге дәрілік өсімдіктерді пайдаланады. Бұл олардың фармакологиялық әсерінің поливаленттілігіне, өсімдіктердің биологиялық белсенді заттардың кешенді құрамына байланысты. Фитопрепараттар үшін жұмсақ терапевтік әрекет, аз уыттылық, жанама әсерлердің аз болуы және шикізаттың экономикалық тұрғыда қолжетімділігі тән. Бұлардың барлығы олардың синтетикалық препараттар алдында артықшылықтарын және олардың көптеген аурулардың терапия препараттары ретінде анықтайды.

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 өсімдіктекті дәрілерге тиесілі болады деген тұжырым бар [3-5].

Стероидтық қосылыстар өсімдіктер, жануарлар және адамдар өмірінде ерекше маңызды рөл атқарады. Осыған байланысты соңғы онжылдықта олар

биоорганикалық химия, фармацевтикалық химия және супрамолекулалық химия саласында зерттеу жүргізуші ғалымдардың назарын аудартып отыр. Биологиялық белсенділіктің аса кең спектірінің барлығымен, құрылым ерекшеліктері мен оларды алу көздерінің қол жетімділігімен сипатталынатын молекулаларының аса сирек қасиеттері, оларға жаңа тиімділігі жоғары фитопрепараттар алу үшін практикалық құнды алғашқы қайталанымды материал болуға мүмкіндік береді.

Осындай полифункционалды, әсіресе табиғи қосылыстардың ішіндегі салыстырмалы түрдегі жаңа үлкен тобы-полиоксистероидтарда (500-ге жуық қосылыстар) өте айқын байқалады.

Бірақ, заманауи зерттеулердің дамуы полиоксистероидтардың өсімдіктер мен жануарлар ағзаларындағы мөлшерінің аздығымен және олардың суда ерімейтіндіктерімен шектеліп отыр. Сондықтан олардың негізінде дәрілік препараттар алудың негізгі жолы-бағытталған органикалық синтез немесе химиялық модификация болып табылады. Оның үстіне, зерттеулер нәтижесі бойынша, стероидты қосылыстар молекулаларын модифицирлеу кейбір жағдайларда олардың табиғи аналогтарымен салыстырғанда биологиялық белсенділіктің жоғарылауына әкеледі. Бұл полиоксистероидтардың кең қатарын химиялық және биологиялық зерттеу қажеттілігін арттыратын негізгі себеп болып табылады.

Соңғы жылдары жүргізілген зерттеулер, дәрілік препараттарды синтездеу саласындағы негізгі ізденістер қосылыстарды биологиялық белсенділіктің белгілі түрлерін көрсетуі мақсатында химиялық модификациялауға бағытталғанын айқын көрсетіп отыр. Бір молекулада бірнеше әр-түрлі химиялық құрылымдардың бірге болуы едәуір синергиялық эффектіге жеткізетіні және соның арқасында мүлде жаңа практикалық пайдалы қасиеттері бар заттар алуға мүмкіндік беретіні де белгілі.

Модификациялау және дәрілік препараттардың жаңа суда еритін субстанцияларын алудағы перспективалы бағыттардың біріне супрамолекулалы кешен түзу-инкапсулдеу жатады.

Ұқсас құрылымдармен салыстырсақ, ЦД негізгі ерекше сипатына олардың сулы ортада «қонақ» молекуласын өз қуысында гидрофобтық байланыстыру қабілеттілігінің арқасында, суға қарағанда азырақ полярлы субстраттармен кіру кешендерін құру мүмкіндіктері қызығушылық тудырады.

Экдистероидқұрамдас өсімдіктер, полиоксистероидтар мен полиолдар, оларды бөліп алу тәсілдері, модификациясы және биологиялық белсенділіктері туралы әдеби мәліметтер, өсімдіктердің осы екіншілік метаболиттерін зерттеудің перспективтілігін көрсетеді. Сондықтан, Қазақстан Республикасының қол жетімді өсімдіктік шикізатының полиоксистероидтары мен полиолдарын зерттеу, олардың молекулаларын модификациялау және алынған қосылыстарға биоскрининг жүргізу, сонымен қатар олардың негізінде жаңа супрамолекулалы инкапсулденген және гидрофилді түрлер алудың ғылыми сыйымды және аз

шығынды технологиялар жасау мәселелері аса өзекті және қажетті болып қалып отыр.

Зерттеудің мақсаты

Ағза ішінде биологиялық қолжетімділігі, физико-химиялық және фармакологиялық қасиеттері жақсартылған экидистеронның модифицирленген туындысы негізінде дәрілік қалып алу.

Зерттеудің міндеттері:

- Фитоэкидстероид экидстерон негізінде модифицирленіп физико-химиялық қасиеттері оңтайландырылған жаңа туындылар алу;
- Модифицирлеу негізінде алынған туындылардың физико-химиялық қасиеттерін зерттеу;
- Жаңа қосылыстардың алу технологиясына зерттеу жасап, олардың тұрақтылығын зерттеу және стандартизациясын жүргізу;
- Тандап алынған туындының қауіпсіздігі мен негізі фармакологиялық әсерлерін зерттеу;

Зерттеу нысаны

Зерттеу нысаны ретінде модификация жолымен алынған экидистеронның циклодекстринмен кешенді супрамолекулалы субстанциясы жасалынды.

Зерттеу әдістері

Жұмыс барысында Қазақстан Республикасының мемлекеттік Фармакопееясы ұсынған дәстүрлі және заманауи физико-химиялық әдістер пайдаланылды. Биологиялық белсенді фитоэкидстеродтардың сапалық құрамы мен сандық мөлшері, нәзік органикалық синтез әдістері (модификация, қайта кристалдау, дистилдеу, жұқа қабатты хроматография (ЖҚХ), жоғары эффективті сұйықтық хроматография (ЖЭСХ), ИҚ–, УК –, ЯМР ¹H және ¹³C спектроскопия әдістерімен анықталды. Тұрақтылық зерттеулері ұзақ мерзімді зерттеу әдісімен жүргізілді. Модифицирленген туындыларды алу үшін дәстүрлі және заманауи әдістер пайдаланылды.

Органолептикалық, фармако-технологиялық, хроматографиялық, спектрофотометриялық, микробиологиялық, фармакологиялық зерттеулері үшін дәстүрлі зерттеу әдістері қолданылған.

Зерттеудің ғылыми жаңалығы

Алғаш рет 20-гидроксиэкидзонның α , β және γ -циклодекстринмен сабақтасып құралған жеке түрдегі таза, жаңа және ғылыми әдебиеттерде сипатталмаған, суда ерігіш кешенді супрамолекулалы қосылыстары алынды;

Жаңа экидстерон туындыларының құрылыстары ИҚ–, масс–, ЯМР ¹H және ¹³C спектрлері негізінде алғаш рет дәлелденді;

Экидстеронның β -циклодекстринмен супрамолекулалы кешенді туындысының субстанциясын алудың оңтайлы технологиясы жасалынды және оған ҚР МФ сәйкес стандартизациялау жүргізілді;

Дәрілік субстанцияның биологиялық қауіпсіздігі, жоғары адаптогендік, актопротекторлық қасиеттері және тұрақтылығы алғаш рет анықталды.

Теориялық маңызы

Диссертацияның тәжірибелік бөлімінде келтірілген экдистеронның циклодекстриндермен жаңа туындыларын синтездеу және таза күйде бөліп алу жайлы әдістері кейін де фитозкдистероидтардың бағытталған ағзада ішінде биологиялық қолжетімді туындыларын алуда қолданыс таба алады. Синтезделген қосылыстардың құрылысын ИҚ–, масс–, ЯМР ^1H және ^{13}C спектроскопияны пайдаланып, ^1H протондары мен ^{13}C атомдарының химиялық ығысуларының сигналдары мен ауытқуларын егжей-тегжейлі сипаттау, спектралды база мәліметтерін толықтырып, жаңа экдистероидтардың құрылысын анықтауға пайдалы бола алады. Зерттеу нәтижесінде анықталған құрылым-белсенділік тәуелділігі кейіннен жаңа, биологиялық белсенді қосылыстарды (ББҚ) мақсатты түрде синтездеуге алғышарт бола алады. Осы бағыттағы синтездеу жолдарын іздестіру жаңа жоғары белсенді дәрілік препараттарды алу технологияларына өз үлесін қосады.

Тәжірибелік маңызы

GACP талаптарының стандарттарына сай Қаратау аюдәрі *Rhaponticum karatavicum* Rgl. et Schmalh эндемиялық өсімдігін жинаудың және дайындаудың технологиясы жасалынды;

Экдистеронның β -циклодекстринмен супрамолекулалы кешенді туындысының субстанциясын алудың оңтайлы технологиясы жасалынды.

Зерттеу нәтижелерінің сенімділігі мен негізділігі

Атқарылған жұмыстардың қазіргі уақыттағы көкейкесті мәселені шешуге бағытталып, отандық және әлемдік алдыңғы қатарлы зерттеу орнындарында жасалуымен және туындылардың құрылысы мен қасиеттері заманауи құрылғылармен зерттелуімен расталды.

Қорғауға ұсынылған негізгі мәліметтер:

– Қаратау аюдәрі шикізатын ҚР МФ талаптарына сай дайындау, стандартизациялау, тұрақтылығын анықтау және құрғақ сығындысын өндіру технологиясы;

– Қаратау аюдәрі құрғақ сығындысын антирадикалды және антиоксидантты белсенділікке зерттеу нәтижелері;

– Экдистеронның β -циклодекстринмен синтезі мен өндірудің оңтайлы технологиялық сызбанұсқасы;

– Модификация жолымен алынған 20EBCD субстанциясының биологиялық қауіпсіздігі, жоғары адаптогендік, актопротекторлық қасиеттері мен тұрақтылығын зерттеу нәтижелері.

Жұмыстың апробациясы

Диссертация тақырыбы бойынша орындалған зерттеулердің негізгі нәтижелері: VI всероссийская научная конференция студентов и аспирантов с международным участием «Молодая Фармация – Потенциал Будущего» (Санкт-Петербург, 2016 ж.), XIII Международная заочная конференция «Развитие науки в XXI веке» (Харьков 2016), Международной научно-практической конференции

«Белорусские лекарства» (Минск 2016 ж.), LX-LXI Международная научно-практическая конференция № 4-5 (46) 2017 г, Научная дискуссия: вопросы медицины (Москва 2017 ж.), XXVI Международная научная конференция «Актуальные научные исследования в современном мире» (заочно) выпуск 5(25) часть 3 Май 2017 г. (Переяслав-Хмельницкий 2017 ж.)

Жарияланым туралы деректер:

Зерттеу нәтижелері бойынша 10 еңбек жарияланды, соның ішінде:

- Scopus дерекқорына кіретін халықаралық журналдағы жарияланым – 2 (Қосымша А);

- Қазақстан республикасы Білім және ғылым саласындағы бақылау комитеті ұсынған журналдардағы жарияланым – 4;

- Халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференция материалдарындағы жарияланым – 5;

- Пайдалы модель патенті – 1 (Қосымша Б).

Диссертацияның құрылымы мен көлемі

Диссертация кіріспе, әдеби шолу, тәжірибелік нәтижелерді талқылаудан, қорытынды, пайдаланылған әдебиеттер тізімі мен қосымшалардан тұрады. Диссертация материалы компьютерлік терімнің 158 бетінен құралған, 24 кесте, 57 суретті қамтиды, қолданылған әдебиеттер тізімі 218 атаудан тұрады. Қосымшалар А әріпінен П әріпіне дейін тіркелген.

1 ГХР ҚАҒИДАЛАРЫ БОЙЫНША ФИТОЭКДИСТЕРОИДТАР НЕГІЗІНДЕ ПРЕПАРАТТАРДЫ ҚҰРУДЫҢ ЗАМАНАУИ АСПЕКТІЛЕРІ

1.1 Дәрілік өсімдік препараттарын өндіру кезіндегі сапаны қамтамасыз ету принциптері

Қазіргі уақытта түрлі профильді дәрігерлер жиі фитотерапия ұсынады. Әлемде пациенттердің синтетикалық аналогтардың орнына өсімдік препараттарын басым таңдау үрдісі байқалады. Дүниежүзілік Денсаулық сақтау ұйымының (ДДҰ) деректеріне сәйкес дәстүрлі медицинасы әлем халқының 60 %-да сұранысқа ие, ал дамушы елдерде дәстүрлі медицина және өсімдіктік дәрілік заттар көмегімен алғашқы медициналық-санитарлық көмек алуды халықтың 80% - ы тұтынады [6]. Бұл бір жағынан, экономикалық рентабельділікпен түсіндірілсе (фитотерапия курсы дәрілік заттармен емдеу курсына қарағанда арзан тұрады), екінші жағынан фитопрепараттар бірқатар артықшылықтар ие. Мәселен өсімдіктік дәрілік заттардың қауіпсіздігі және денсаулыққа кері әсерсіз ұзақ уақыт бойы курсттық терапиясын қолдануға мүмкіндігі. Өсімдіктердің бойындағы биологиялық белсенді заттары мен ағзаның физиологиялық белсенді заттары арасындағы биологиялық табиғи синергизм құрулы нәтижесінде, әр түрлі фармакологиялық бағыттағы ББЗ жиынтығы ағза ішіндегі негізгі және ілеспе ауруларды емдеуге мүмкіндік береді [7].

Қазақстан флорасы өнеркәсіптік ауқымда қоры бар алуан түрлі дәрілік өсімдік шикізатына бай. Қазақстан Республикасының флорасында өсімдіктердің 6000-нан астам түрі бар, олардың 1500-ден астамы емдік қасиеттерге ие деп таңылған. ҚР өсімдік тектес дәрілік заттардың фармацевтикалық нарығының талдауына сәйкес фитопрепараттардың 56 %-ы жақын және алыс шетелдерден импортталып, ал 44%-ы 12 отандық кәсіпорынмен ұсынылған [8-10].

Отандық фармацевтикалық саланы дамытуда Қазақстан Республикасының Үкіметі (ҚР) қауіпсіз, бәсекеге қабілетті, сапалы дәрілік заттарды құрып жасауға және импортқа тәуелділікті төмендету мақсатында өз шикізат ресурстарын барынша толық пайдалануға бағыт алды. Қазақстан Республикасының Денсаулық сақтау саласын дамытудың 2020 - 2025 жылдарға арналған мемлекеттік бағдарламасын бекіту туралы Қазақстан Республикасы Үкіметінің 2019 жылғы 26 желтоқсандағы № 982 қаулысында және Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің 2017-2021 жылдарға арналған стратегиялық жоспарында көрсетілген.

Халықты қауіпсіз, сапалы және тиімді препараттармен қамтамасыз ету мақсатында ҚР бірқатар нормативтік құқықтық актілер жұмыс істейді: халық денсаулығы және денсаулық сақтау жүйесі туралы кодекс, ҚР МФ және ҚР ДСМ дәрілік заттар айналымын реттейтін бұйрықтары. Қазақстан Республикасы фармацевтика өнеркәсібінің ғылыми-техникалық әлеуетін нығайту үшін елдің қажеттілігін отандық бәсекеге қабілетті препараттармен қанағаттандырудың

50%-дық деңгейіне қол жеткізу үшін, өсімдік шикізаты негізінде жаңа бірегей импорт алмастырушы өмірлік маңызы бар дәрілік заттарды әзірлеу және енгізу мемлекет басшысы барлық фармацевтикалық кәсіпорындардың GMP стандарттарына көшуін тапсырды. Өкінішке орай, бүгінгі таңда әлем бойынша тиісті сапаға жарамайтын фитопрепараттардың айтарлықтай үлесі өндіріліп сатылымға шығады. Жалпы соңғы өнімнің сапасына оны өндірудің әрбір кезеңіндегі көптеген факторлар әсер етеді. Өндірістің барлық кезеңдерінде қатаң бақылаудың критерийлерін қолдану арқасында синтетикалық препараттарға балама ретінде, өсімдік субстанциялары негізінде дәрілік заттар өндірудің мүмкіндігі бар [11].

Қазақстан Республикасының Денсаулық сақтау және әлеуметтік даму министрінің 2015 жылғы 27 мамырдағы № 392 бұйрығы бойынша табиғи дәрілік заттарды GXP талаптарына тиісінше қолдану мақсатында сапаны бақылау әдістерін жетілдіруін қазіргі заманғы талаптарға сәйкес стандарттау қажет. Ең алдымен, өсімдік препаратының сапасы бастапқы шикізатқа, оны жинаудың, жинаудан кейінгі өңдеудің GACP практикасына тиісті қағидаларын сақтауға және басқа да көптеген факторларға байланысты [12].

Фармакогностикалық талдаудың инновациялық әдістерін енгізу дәрілік өсімдіктік шикізаттардың негізіндегі препараттардың терең зерттеліп, қарқынды дамуына алып келді. Қазіргі заманғы спектралды және басқа да физико-химиялық әдістер (жұқа қабатты хроматография, газ сұйықтықты хроматография, жоғары тиімді сұйық хроматография, ядролық-магниттік-резонанстық спектроскопия және басқа да әдістер) фитопрепараттардың фитохимиялық анализінде және оларды стандарттауда ғылыми негізделген тәсілдерді енгізуге мүмкіндік берді. Инновациялық технологияларды қолдану қазіргі заманғы фитопрепараттардың жоғары тиімділігі негізделген дәрілік өсімдіктерден биологиялық белсенді заттарды бөлуге мүмкіндік береді. Осы технологиялардың арқасында фармацевтикалық нарықта жаңа тиімділігі жоғары және бұрыннан келе жатқан фитопрепараттарға деген қызығушылық қайта жандандырылды [13, 14].

Қазіргі уақытта препараттардың әсер етуші заттының белгілі дозасымен өндірілуіне байланысты жеке фармакологиялық, терапевтік дозаны есептеудің мүмкіндігі бар. Мұндай фитопрепараттардың өндірілуі, қазіргі заманғы технологияларды қолданып өсімдікті сығындылары стандартталған препараттарды өндіру салдарынан мүмкін болды [15].

Бүгінгі күні өсімдіктік дәрілік заттар нарығы айтарлықтай кеңейді. Бұған ықпал еткен факторлар арасында мыналарды атап өту қажет: өсімдік шикізатынан өндірілетін дәрілерді стандарттау тәсілдерінің оңтайландырылғаны; фитопрепараттардың дәрілік шикізатын химиялық стандарттаудың жаңа тәсілдерін қолдану, зерттелетін объектілерді өсімдіктердің фармакологиялық белсенді химиялық компоненттерінің стандартты үлгілерімен салыстыру жолымен жүргізілетін сапалық және сандық талдау әдістемелерін

әзірлеу [16]. Фармакологиялық белсенділікті, қауіпсіздік пен тұрақтылықты талдау және бағалау әдістерін жетілдіру өсімдік тектес дәрілер нарығын кеңейтуге ықпал етті [17].

Фитотерапияның дамуына негізгі әсер ететін принцип – ол қауіпсіздік. Экзогенді факторлардың (пестицидтер, уытты металдар), эндогенді уытты қосылыстардың болуы дәрілік өсімдіктердің уыттылығына әкеп соғады. Көптеген өсімдік тектес дәрі-дәрмектерді емделушілер рецептісіз сатып ала алады және осыған байланысты осы препараттардың қауіпсіздігін қамтамасыз ету аса өзекті. Фармацевтикалық өндірістің осы аспектісіне мамандар да үлкен мән береді [18, 19].

Жаңа бірегей препараттардың белсенді Әл-Фараби атындағы ҚазҰУ, Асфендияров ҚазҰМУ, А.Бектұров атындағы ХНИ, «ХҒӨХ «Фитохимия» АҚ және ОҚММА сияқты ғылыми орталықтардың зерттеулері нәтижесінде 50-ден астам препараттың өндірісі әзірленген. Бірақ, Қазақстанда бар 112 фармацевтикалық өндірушінің бірде-біреуі өздері шығаратын дәрілік заттарына негізгі субстанцияны өндірмейді [20].

Дәрілік өсімдіктердің бай қоры бар Қазақстан үшін, өсімдік шикізаты негізінде дәрі – дәрмек өндірісінің тиімді фармацевтикалық өнеркәсіп құрудың зор мүмкіндігі. Отандық табиғи байлықтарды зерттеу және ұтымды пайдалану отандық Фармацияның дамуына серпінді ықпал беретініне күмән жоқ.

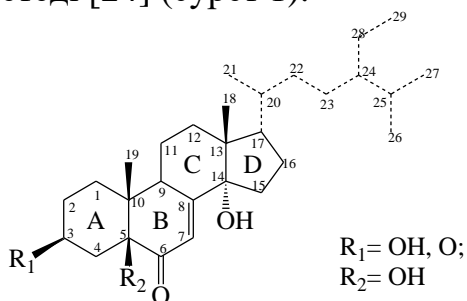
Жақын және алыс шетел мамандары фитотерапияны ғылым және оқу пәні ретінде қарастырудың өзектілігін ерекше атап өтеді [21]. Көптеген дәрігерлер фитотерапияны, емнің қосымша әдісі ретінде қарастырады. Фитотерапия пәнін дәрігер мамандарын әзірлеу бағдарламасына енгізу, осы саланың дамуына өз ықпалын береді [22].

Дәрілік өсімдіктерге деген сұраныс өсуімен қоса реттеуші органдар мен денсаулық сақтау мамандарының өсімдік өнімдерінің қауіпсіздігі, стандартталуы, тиімділігі, сапасы, қол жетімділігі және сақталуы жөнінде сұрақ мәселелер алаңдаушылығын артыруда. Дәрілік өсімдіктердің сапасын жақсарту үшін олардың өсіру, дайындау құнарландыру және жинау тиісті әдістерін (GACP), фитопрепараттарды тиісті өндіру үрдісінде (GMP) және фармаконадзордың тиісті тәжірибелерін қолданып ұстануына арнайы жағдай жасау арқылы іске асырып қол жеткізуге болады. Сонымен қатар, әлемнің көптеген елдерінде бақылау сапасын жақсарту үрдістеріне және нормативтік шараларға сәйкес жақын болашақта фитопрепараттар синтетикалық препараттармен лайықты қатар орын алады деп болжанады [6, б.1]. Табиғи дәрі-дәрмектер тыныс алу жолдарын, асқазан ауруларын, орталық жүйке жүйесін, гинекологиялық, дерматологиялық, созылмалы әлсіздік және басқа да аурулар емдеу үшін заманауи медицинада кеңінен қолданылады. Фармацевтикалық өндірістің бұл бағыты даму үшін жоғарғы әлеуетке ие [23].

1.2 Эkdистероидтардың жалпы сипаттамасы

Эkdистероидтар өзінің химиялық құрылысы жағынан оларды табиғи қосылыстардың жеке бір тобына жинауға мүмкіндік беретін белгілі құрылымдық фрагменттерге ие полиоксистероидтар болып табылады. Олардың қатарына В сақинадағы $\Delta^7 - 6$ – кетотоптастыру, А және В сақиналардың цис – қоса мүшеленуі, стероидтық ядродағы 1,2,3,5,11 және 14 жағдайдағы гидроксилді топтар және (R) – C22 – OH тобын құрайтын стериндік бүйірлік тізбек жатады. Негізінде эkdистероидтарды стероидтық қаңқадағы көміртегі атом санына байланысты: C19-, C21-, C27-, C28-, және C29 стероидтар 5 топқа бөледі:

Эkdистероидтар үшін абсолюттік шектеулер қою мүмкін емес, себебі бұл қосылыстар тобы химиялық құрылысы жағынан жақын басқа да өсімдіктік стероидтармен (брасиностероидтар, стероидты глюкозидтер және т.б.) «туыстық» тоқтамсыз қатар құрады. Бірақ, осыған қарамастан Лафон Р. (1998) фитоэkdистероидтардың жалпы құрылысындағы келесідей ерекше фрагменттерді бөліп көрсетеді [24] (сурет 1).



Сурет 1 – Эkdистероидтардың жалпы құрылымы (Лафон 1998 ж.)

Сонымен 20E құрылысы толық стериндік бүйірлі тізбекті қосылыстарда көміртегі атомдарының саны жалпы 27, 28, 29 немесе 30 немесе C24-C25, C20-C22 және C17-C20 жағдайларында бүйірлік тізбекті үзіліс 19, 21 және 24 – бар қосылыстарда, $3\beta\text{-OH}$ -, $3\alpha\text{-OH}$ -, немесе 3-оксо-топтың болуы; C-1, C-2, C-5, C-11, C-19 жағдайларында стероидтық ядрода OH – топтың болуы; C-20, C-22, C-23, C-24, C-25 және C-26/27 жағдайларында бүйірлі тізбекті қосылыстар OH – топтың болуы; C-2, C-3, C-20, C-22 немесе C-25 жағдайларында минералдық қышқылдармен (сульфаттар, фосфаттар), органикалық қышқылдармен (ацетаттар, циннаматтар, бензоаттар, пальмитаттар, п – кумараттар), ацетонмен (2,3 – және 20, 22 - ацетонидтер) немесе қанттармен (галактозидтер, глюкозидтер, ксилозидтер) конъюгирлену; $\Delta^9\text{-}11$, $\Delta^24\text{-}25$, $\Delta^25\text{-}26$, немесе $\Delta^24\text{-}28$ еселі байланыстардың болуы; 5 – немесе 6 – мүшелі лактондық сақиналардың болуы. Суреттелген құрылысты сараптай келе біз, эkdистероидтардың өсімдіктердегі биосинтездің ерте кезеңінде Δ^7 - байланыс түзілетіндігі және холестериннің молекуласына $\Delta^7 - 6$ – кетотоп енгізілетіні, А/В сақиналарында цис – қоса мүшеленуі туындайтыны, осыдан соң, 14α жағдайында гидроксилденуі жүретіні негізді тұжырымдауға болатынын байқадық. Осыған қарамастан, кейде фитоэkdистероидтардың арасында А/В сақиналары транс – қоса мүшеленген

қосылыстар кездеседі. Осындай экистероидтар *Sactaceae* (дезоксивиперидон, виперидон, виперидинон) *Caruophyllaceae* (5 α – силенозид E, A және B томентостерондар, 5 α – экистерон 22 – бензоат, 22 – дезокси - 5 α – интегристерон A *Amarantaceae* (5 α – экистерон) және *Asteraceae* (5 – дезокси – 5 α – каладастерон) тұқымдастары өсімдіктерінен табылды). A және B сақиналарының арасында транс – қосамүшеленудің құрылуы, әдеттегі цис – мүшеленулі экистероидтардың ферментті изомерлену нәтижесінде болады. C5 – хиралді орталықтың осындай изомеризациялану мүмкінділігі C6 – кетотоптың қасында орналасқан, экистеронның 5 α экистеронға ауысуы негізінде әрекетпен көрсетілді. Сондықтан осы жоғарыда атап өткен ережелерді сақтаса, P. Лафонның ойынша жеке модификациялардың комбинациясы орын ала отырып, теория жүзінде 1000 астам әртүрлі құрылымдарды болжамдауға болады. Осыған қарамастан, қазіргі уақытта 166 астам экистероидтар және экистероидтәріздес заттардың құрылысы белгілі болса да, негізінде бүгінгі күні идентифицирленген фитоэкистероидтар табиғатта бар қосылыстардың аз ғана мөлшерін көрсетеді деп болжауға болады.

1.3 Бойында фитоэкистероидтар аса көп шоғырланған өсімдіктік көздері мен жаңа түрлері

Экистероидтарды алғаш өсімдік шикізатынан 1966 ж. Nakanishi тапқаны туралы баршаға мәлім *Podocarpus nakaii* Нау. өсімдігінің жапырақтарын фитохимиялық зерттеу кезінде, экизонтәріздес понастерон A, B, C және D–заттар бөлінді. Осы жаңалықтың соңынан, осы жылы Galbraith және Horn басқа *P. elatus* R. Br. түрінен 20 – гидроксизонды бөліп алды.

Осыдан кейін көп ұзамай, 1967 жылы экистеронды Jizba *Polypodium vulgare* және Takemoto *Achyranthes fauriei* өсімдігінен бөліп алды. Nakanishi жасаған ғылыми серпіліс негізінде бастау алған, бұл фитоэкистероидтар ғаламдық іргелі мен қолданбалы деңгейде өзекті бағыт ретінде қалыптасты.

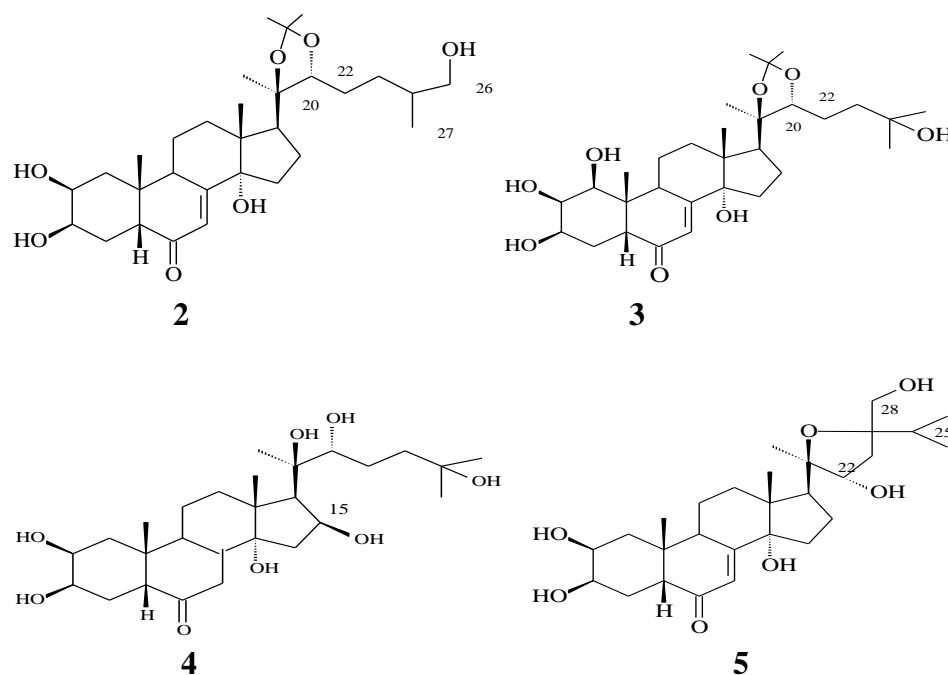
Соңғы 40 жыл ішінде өсімдік тектес заттардан 300-ден астам құрылымы жағынан әртүрлі фитоэкистероидтар алынды [25]. Құрамында фитоэкистероидтар бар өсімдік түрлері заттың құрғақ салмағының 0,01 – 0,1% құрайды [26], алайда өсімдіктің бірқатар түрлері құрғақ салмақтың 1%, кейде тіпті 2% құрауы мүмкін. Өсімдіктердегі фитостероидтардың концентрациясы басқа табылған зоологиялық қайнар көздерімен салыстырғанда 1000 есе жоғары. Құрамында фитостероиды бар өсімдіктердің құрамында бірнеше негізгі экистероидтар мен көптеген минорлы аналогтар болады. Салыстырмалы түрде концентрациясының жоғары болуы мен қазіргі таңда қолда бар мүмкіндіктердің арқасында минорлы экистероидтарды аз мөлшердегі өсімдік материалынан (құрғақ салмақтың 10-100 г) биологиялық эксперименттер мен идентификация жасау үшін жеткілікті мөлшерде алуға болады.

Экистероидтардың сүтқоректілер мен адам ағзасы үшін аса пайдалы бірқатар фармакологиялық қасиеттері анықталды [27-31]. Мәселен, экистерон 1

жылықанды жануарлар мен адамдарға анаболиялық әсер көрсетеді. Фитоэкистероидтарды кейбір өсімдіктерден көп мөлшерде алуға болады (құрғақ салмақтың > 1%), бірқатарын тағамда қолданады (саумалдық, алабота). Экистероидтарды спортшылар өз нәтижелерін жақсарту мақсатында тыйым салынбаған толықтырушы ретінде пайдаланады. Соңғы жылдары дене бұлшықеттерің өсіру үрдісімен белсенді айналысушылар спортшылар арасында кең қолданыс тапты, олар экистероидтарды бұлшықет салмағын арттыру үшін анаболиялық заттар коктейлінің бөлігі ретінде жиі пайдаланады.

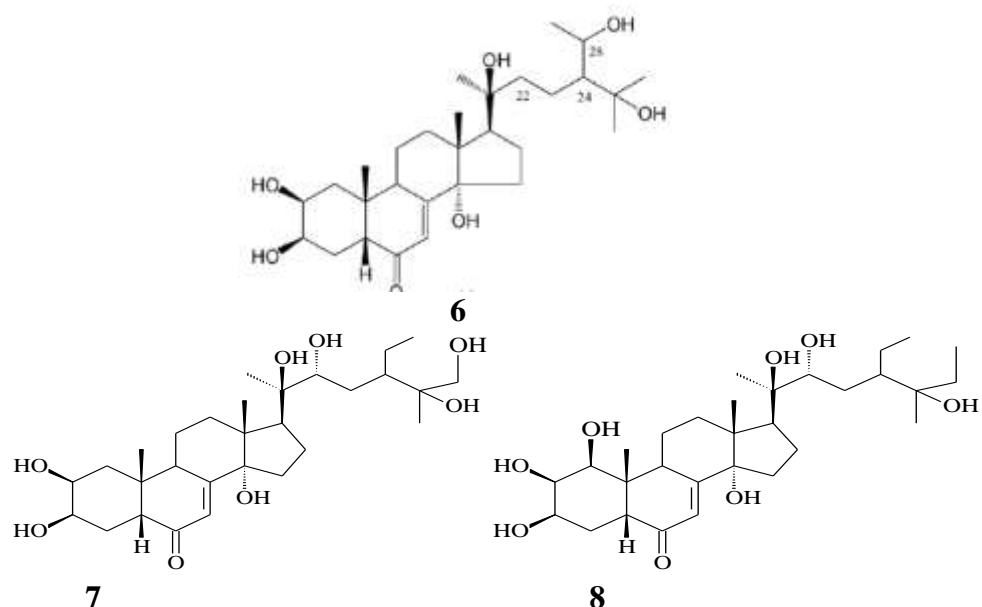
Қазіргі уақытта 100-ге жуық тұқымдасқа жататын өсімдіктерде түрлі экистероидтар анықталды, соңғы 30-40 жыл ішінде құрылымы түрлі фитоэкистероидтар бөлініп алынып, сипатталды. Мысалы, мақсыр тәрізді аюдәрі (*Rhaponticum carthamoides*), тәжі түймебас (*Serratula coronata L.*), жатаған иістішөп (*Ajuga reptans*), татар сылдыршөбі (*Silene tatarica L.*) [27; 28, с.325; 32].

Соңғы жылдары өсімдіктен жаңа, минорлы фитоэкистероидтар мен олардың туындысын алуға және олардың құрылымын анықтауға арналған көптеген басылымдар жарияланып жатыр [33]. Мәселен, чех зерттеушілері [34] *Leuzea carthamoides* тамырынан он жеті жаңа фитостероидтарды бөліп алып, оларды теңдестіріп, олардың ішінен жаңа түрлерді анықтады: 20,22-инокостерон ацетонидтері **2**, А интегристерон **3**, 15-гидроксипонастерон **4**, бүйір тізбегінің құрамында бес мүшелі сақиналы циклоэфирі бар картамолеустерон **5**, 22-дезоксид-28-гидроксимакистерон **6**, 26-гидроксимакистерон **7** және 1-гидроксимакистерон **8** (сурет 2).



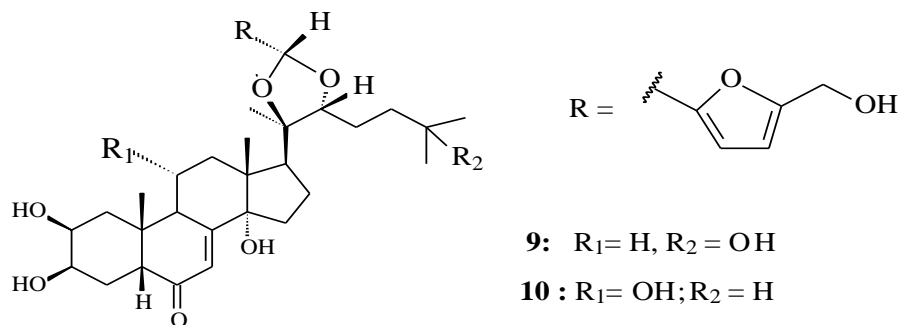
Сурет 2 – *Leuzea carthamoides* өсімдігінің тамырларынан бөлініп алынған экистероидтар, бет 1

2 - сурет жалғасы



Сурет 2, бет 2

Serratula coronata L. шырынынан 22-ацетат экдистерон мен 20,22-этилиденэкдистерон алынды [35]. *Serratula wolffii* тамырынан екі жаңа экдистероид бөлініп алынып, сипатталды, олардың бүйір тізбегінде ацетальды қызметі бар және құрамында орын басушы ретінде фурандық сақина серфуростерон А **9** мен серфуростерон В **10** [36] (сурет 3).

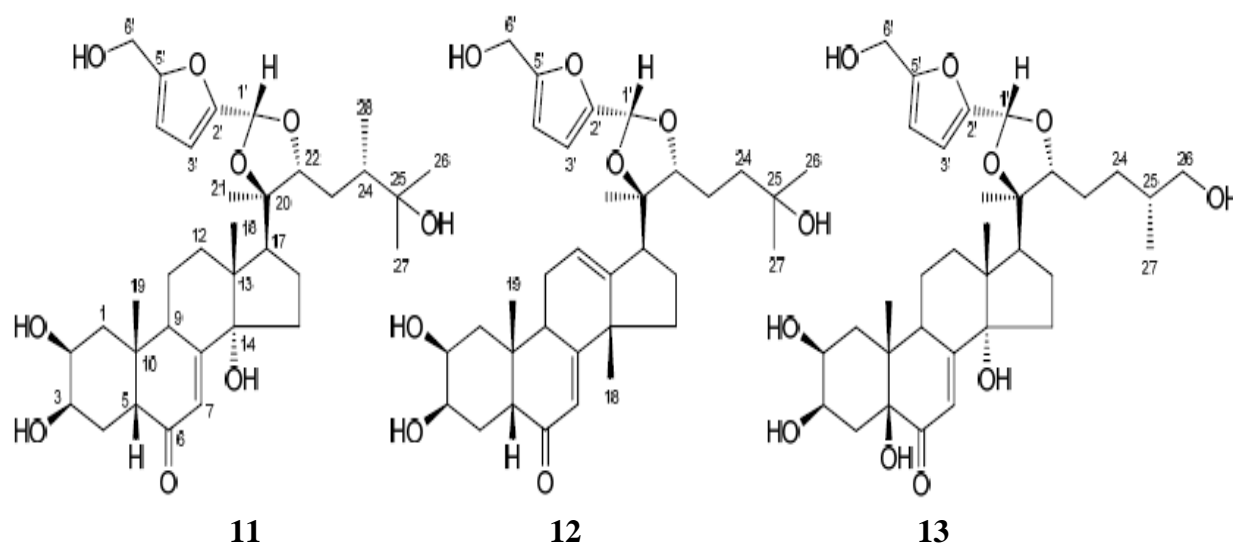


Сурет 3 – А және В серфуростерондар

Silene тұқымдасының 5 түрінен басқа қосылыстардың ішінен экдистерон, экдистеронның 22-*O*-бензоаты және экдистеронның 2-дезоксид 22-*O*-бензоаты бөлініп алынды [37]. 2-Дезокси-экдистерон *Serratula coronata* L. және *Silene Longicalycina* өсімдік түрінен алынды [38]. Экдистерон мен понастерон А *Brainea insignis* тамырынан бөлініп алынды [39]. *Digitalis cilata* мен *D. Purpurea* жапырақтарынан құрамында полиподин В, оның 22-*O*-ацетаты мен 22-*O*-бензоат,

витикостерон Е, экистерон мен оның 22-*O*-ацетаты және бензоат бар экистероидтар (кұрғақ салмақтың 0,6% және 0,5% сәйкесінше) алынды [40]. 2003 жылы табиғи қайнар көзінен (*Silene italica ssp. Nemoralis*) А және В сақиналары цис-буындасқан 9 α -гидроксилирленген экистероидты алғаш рет бөлініп алынғаны туралы мәліметтер жарияланды [41]. 3-Ацетат 2-дезоксизекдизон *Silene scabrifolia* өсімдігінен алынды. *Polypodium vulgare L.* өсімдігінен танымал 8 экистероидтармен қатар, 2-глюкопиранозид полиподин В және 20-дезоксизекдистерон алынды [42].

2011 жылы *Achyranthes bidentata* өсімдігінің тамырынан ацетальды қызмет атқаратын үш жаңа фитоэкистероидтар **11-13** алынып, олардың құрылымы анықталды [43] (сурет 4).



Сурет 4 – *Achyranthes bidentata* өсімдігінің тамырынан бөлініп алынған жаңа фитоэкистероидтар

Экистероидтардың кең таралған метаболиттер ретінде өсімдіктерден табылуы, экистероидқұрамдас өсімдіктерді іздестіруді барынша кең және жүйелі түрде жүргізуге мүмкіншілік туғызды. Осы орайда, біз соңғы он жылда жан-жақтағы ғылыми зерттеушілермен өсімдік көздерінен бөлініп алынған жаңа 123 фитоэкистероидтардың және олардың аналогтары жайлы мағлұматтарды 1-кестеде жинақтадық [43-116].

Кесте 1 – Ғылыми әдебиетте жарияланған жаңа фитоэкистероидтар мен өсімдіктердің топтамасы

Өсімдік атауы*	Тұқымдасы +	Фитоэкистероид §	
<i>Acanthophyllum gypsophylloides</i> *		Acanthosterone; 20-hydroxyecdysone; 2-oxycdysone	[43]

1 – кестенің жалғасы

<i>Achyranthes bidentata</i>	Amaranthaceae (D)	2 β ,3 β ,20R,22R,26-pentahydroxy-14-methyl-18-norcholesta-7,12-dien-6-one	[44]
		niuxixinsterone A; niuxixinsterone B; niuxixinsterone C	[45]
		(25S)-20,22-O-(R-ethylidene)inokosterone; 20,22-O-(R-3-methoxycarbonyl)propylidene-20-hydroxy-ecdysone; (25S)-inokosterone-20,22-acetonide; 20,22-O-(R-ethylidene)-20-hydroxy-ecdysone; 20-hydroxyecdysone 20,22-acetonide; 20-hydroxy-ecdysone; (25R)-inokosterone (25S)-inokosterone; polypodine B; shidasterone	[46]
<i>Aerva japonica</i>	Amaranthaceae (D)	aervecdysteroid A; aervecdysteroid B; aervecdysteroid C; aervecdysteroid D; 20-hydroxyecdysone; 5 β -2-deoxyintegristerone A; 24- <i>epi</i> -makisterone A	[47]
<i>Ajuga iva</i>	Lamiaceae (D)	Cyasterone; 20-hydroxyecdysone; makisterone A 24,25-didehydroprecyasterone; 24-hydroxycyasterone ajugasterone B	[48]
		ponasterone A; 22-dehydrocyasterone; sidisterone cyasterone; 24-hydroxycyasterone; makisterone A; 20-hydroxyecdysone; abutasterone	[49]
<i>Ajuga macrosperma</i> var. <i>breviflora</i>	Lamiaceae (D)	ajugacetalsterone C; ajugacetalsterone D; breviflorasterone; 20-hydroxyecdysone; cyasterone makisterone A; 20-hydroxyecdysone 3-acetate; 20-hydroxyecdysone 2-acetate	[50]
<i>Ajuga nipponensis</i>	Lamiaceae (D)	22-dehydrocyasterone 2-glucoside; ajugacetalsterone A; ajugacetalsterone B; cyasterone; ajugasterone C cyasterone 22-acetate; 22-dehydrocyasterone	[51]
<i>Ajuga reptans</i> var. <i>reptans</i>	Lamiaceae (D)	reptanslactone A; reptanslactone B; sendreisterone 24-dehydroprecyasterone; breviflorasterone	[52]
<i>Ajuga remota</i>	Lamiaceae (D)	ponasterone A; cyasterone 22-acetate; cyasterone ajugasterone C; makisterone A; 20-hydroxyecdysone	[53]
<i>Ajuga turkestanica</i>	Lamiaceae (D)	25-hydroxyatrosterone A; 11 α -hydroxycyasterone; 11 α -hydroxysidisterone; turkesterone 22-acetate; 22-oxo-turkesterone; 11 α -hydroxy- Δ^{24} -capitasterone; turkesterone; 20,22-acetonide; turkesterone; atrotosterone C; abutasterone; 20-hydroxyecdysone; 25-hydroxydacryhainansterone; 22-oxo-turkesterone; Cyasterone; ajugasterone C	[54]
<i>Asparagus filicinus</i>	Liliaceae (M)	20-hydroxyecdysone; ecdysone; ajugasterone C	
		stachysterone A 20,22-acetonide	[55]
		20-hydroxyecdysone	[56]
		Calonysterone; 5-deoxykaladasterone; 25-hydroxydacryhainansterone; stachysterone C; stachysterone B	[57]
<i>Atriplex portulacoides</i> (Syn. <i>Obione portulacoides</i>)	Chenopodiaceae (D)	20-hydroxyecdysone septanoecdysone	[58]
<i>Brainea insignis</i> *	Blechnaceae (F)	brainesteroside A; brainesteroside B; brainesteroside C; brainesteroside D; brainesteroside E; ponasteroside A; ponasterone A; 20-hydroxyecdysone	[59]

1 – кестенің жалғасы

<i>Callisia fragrans</i>	Commelinaceae (M)	callecdysterol A; callecdysterol B; callecdysterol C 11 α -hydroxyrubrosterone; 5 β -dihydrorubrosterone	[60]
<i>Chenopodium quinoa</i>	Chenopodiaceae (D)	20-hydroxyecdysone; Kancollosterone	[61]
		20-hydroxyecdysone; makisterone A; 24- <i>epi</i> -makisterone A; 24(28)-dehydromakisterone A; polypodine B; makisterone C; 2-deoxy-20-hydroxyecdysone; 2-deoxy-20,26-dihydroxyecdysone;	[62]
		Dacrysterone; 3- <i>epi</i> -2-deoxy-20-hydroxyecdysone; 5-hydroxy-24(28)-dehydromakisterone A; 24,25-dehydroinokosterone; 25,27-dehydroinokosterone	[63]
<i>Coscinium fenestratum</i> *	Menispermaceae (D)	20-hydroxyecdysone; 20-hydroxyecdysone	[64]
<i>Cyanotis arachnoidea</i>	Commelinaceae (M)	3 β ,4 α ,14 α ,20R,22R,25-hexahydroxy-5 α -cholest-7-en-6-one	[65]
<i>Cyanotis longifolia</i>	Commelinaceae (M)	20-hydroxyecdysone; 20-hydroxyecdysone 3-acetate; ajugasterone C; polypodine B; 2-deoxy-20,26-dihydroxyecdysone; isovitexirone; poststerone; ajugasterone C 3-acetate; 5 β -hydroxypoststerone; poststerone 2-acetate; 14(15)-dehydropoststerone 2-acetate; 24- <i>epi</i> -atrotosterone A	[66]
<i>Dichorisandra hexandra</i> *	Commelinaceae (M)	20-hydroxyecdysone; muristerone A	[67]
<i>Digitalis ciliata</i> *	Plantaginaceae (D)	polypodine B; polypodine B 22-acetate; polypodine B 22-benzoate; 20-hydroxyecdysone; 20-hydroxyecdysone 22-acetate; 20-hydroxyecdysone 22-benzoate	[68]
<i>Digitalis purpurea</i> *	Plantaginaceae (D)	20-hydroxyecdysone; 20-hydroxyecdysone 22-acetate; viticosterone E	[69]
<i>Dioscorea dumetorum</i> *	Dioscoreaceae (M)	(20R)-5 β ,11 α ,20-trihydroxyecdysone; ajugasterone C herkesterone	[70]
<i>Diplopterygium rufopilosum</i> *	Gleicheniaceae (F)	2 β ,3 β ,14 α ,20R-tetrahydroxy-26 α -methoxy-6-oxo-stigmast-7-ene-22,26-lactone; 2 β ,3 β ,14 α ,20R,26S-pentahydroxy-6-oxo-stigmast-7-ene-22,26-lactone; 2 β ,3 β ,14 α ,20R,24S-pentahydroxy-6,26-dioxo-stigmast-7-ene-22,26-lactone; 2 β ,3 β ,14 α ,20R,24S,26S-hexahydroxy-6-oxo-stigmast-7-ene-22,26-lactone; capitasterone	[71]
<i>Eriophyton wallchii</i> *	Labiatae (D)	28- <i>epi</i> -cyasterone; cyasterone; 20-hydroxyecdysone polypodine B; ajugalactone	[72]
<i>Fibraurea tinctoria</i>	Menispermaceae (D)	fibraurecdyside A; makisterone A	[73]
<i>Froehlichia floridana</i>	Amaranthaceae (D)	2,22-dideoxy-20-hydroxyecdysone 25-O- β -D-glucopyranoside; 2,22-dideoxyecdysone 25-O- β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 2)- β -D-glucopyranoside; 2,22-dideoxyecdysone 25-O- β -D-glucopyranoside; (5 α)-2,22dideoxyecdysone25-O- β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 2)- β -D-glucopyranoside; 2,22-dideoxy-5 β -hydroxyecdysone 25-O- β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 2)- β -D-glucopyranoside; 20-hydroxyecdysone; blechnoside A; achyranthesterone A	[74]

1 – кестенің жалғасы

<i>Helleborus caucasicus</i>	Ranunculaceae (D)	20-hydroxyecdysone 3-O-β-D-glucoside	[75]
<i>Helleborus thibetanus*</i>	Ranunculaceae (D)	polypodine B; 20-hydroxyecdysone	[76]
<i>Klaseopsis chinensis</i> (Syn. <i>Serratula chinensis</i>)	Compositae (D)	25,26-didehydroponasterone A; stachysterone C; 2-O-acetyl-20-hydroxyecdysone	[77]
<i>Lepidogrammitis drymoglossoides</i>	Polypodiaceae (F)	20-hydroxyecdysone; ponasteroside B	[78]
<i>Leuzea carthamoides</i>	Compositae (D)	Ecdysone; 20-hydroxyecdysone; 20-hydroxyecdysone 2-acetate; 20-hydroxyecdysone 3-acetate; turkesterone; inokosterone; inokosterone 20,22-acetonide; integristerone A 20,22-acetonide; 15-hydroxyponasterone A; 14- <i>epi</i> -ponasterone A 22-O-β-D-glucoside; carthamoleusterone; 24- <i>epi</i> -makisterone A; 22-deoxy-28-hydroxymakisterone C; 26-hydroxymakisterone C; 1β-hydroxymakisterone C; amarasterone A	[79]
<i>Lychnis cognata</i>		integristerone A; 20-hydroxyecdysone; ecdysone	[80]
<i>Lychnis fulgens</i>		integristerone A; 20-hydroxyecdysone; ecdysone 2-deoxy-20-hydroxyecdysone	[80, 6. 218]
<i>Lychnis sibirica</i>		20-hydroxyecdysone	[81]
<i>Lychnis wilfordii</i>		integristerone A 20-hydroxyecdysone	[82]
<i>Lygodium japonicum*</i>	Lygodiaceae (F)	lygodiumsteroside A ponasteroside A	[83]
<i>Melandrium firmum*</i>	Caryophyllaceae (D)	20-hydroxyecdysone	[84]
<i>Melandrium sachalinense*</i>	Caryophyllaceae (D)	integristerone A 20-hydroxyecdysone	[85]
<i>Microsorium commutatum*</i>	Polypodiaceae (F)	ecdysone	[86]
<i>Microsorium maximum*</i>	Polypodiaceae (F)	20-hydroxyecdysone; inokosterone; makisterone A; ecdysone; 2-deoxy-20-hydroxyecdysone	[87]
<i>Microsorium membranifolium*</i>	Polypodiaceae (F)	20-hydroxyecdysone; inokosterone; makisterone A Ecdysone; 2-deoxy-20-hydroxyecdysone; makisterone C; 2-deoxyecdysone; 20-hydroxyecdysone	[88]
		Inokosterone; ecdysone; 2-deoxy-20-hydroxyecdysone; makisterone C	[89]
<i>Microsorium punctatum*</i>	Polypodiaceae (F)	20-hydroxyecdysone; makisterone A; ecdysone	[90]
		20-hydroxyecdysone; inokosterone; makisterone A Ecdysone; 2-deoxy-20-hydroxyecdysone; makisterone C; ecdysone; 20-hydroxyecdysone; amarasterone A (25-R/S	[91]

1 – кестенің жалғасы

		epimers); 25-deoxyecdysone 22-glucoside; inokosterone; 24,28- <i>diepi</i> -cyasterone; makisterone A; makisterone C; 20-deoxymakisterone A; poststerone	
<i>Paris quadrifolia</i>	Trilliaceae (M)	polypodine B; 20-hydroxyecdysone	[92]
<i>Pfaffia glomerata</i>	Amaranthaceae (D)	pfaffiaglycoside C; pfaffiaglycoside D; pfaffiaglycoside E; 20-hydroxyecdysone; taxisterone; pterosterone; 22-oxo-20-hydroxyecdysone; 2 β ,3 β ,14 α ,17 β -tetrahydroxy-5 β -androst-7-en-6-one (dihydrorubrosterone)	[93]
<i>Polypodium vulgare</i>	Polypodiaceae (F)	5 β -hydroxyrubrosterone; rubrosterone; 5 β -hydroxyecdysone; poststerone; 5 β -hydroxypoststerone; 5 β -hydroxysidasterone; 20-deoxysidasterone; sidasterone; polypodosaponin; 26-methoxypolypodosaponin; polypodine B 2- β -D-glucoside	[94]
<i>Portulaca oleracea</i>	Portulacaceae (D)	20-hydroxyecdysone	[95]
<i>Pulsatilla cernua</i>	Ranunculaceae (D)	ajugasterone C; 20-hydroxyecdysone	[96]
<i>Rhaponticum carthamoides</i>	Compositae (D)	20-hydroxyecdysone; ecdysone; rhapisterone C; rapisterone; rapisterone B; rapisterone D; 20-hydroxyecdysone 20,22-monoacetone; polypodine B 22-O-benzoate; inokosterone; carthamosterone A; carthamosterone B	[97]
<i>Sagina japonica</i>	Caryophyllaceae (D)	Japonicone; sidasterone; 20-hydroxyecdysone	[98]
<i>Sagina maxima</i>	Caryophyllaceae (D)	20-hydroxyecdysone	[99]
<i>Serratula chioracea</i>	Compositae (D)	ajugasterone C; 22- <i>epi</i> -ajugasterone C	[100]
<i>Serratula quinquefolia</i>	Compositae (D)	25S-inokosterone	[101]
<i>Serratula wolffii</i>	Compositae (D)	11 α -hydroxypoststerone; herkesterone	[102]
		25-hydroxydacryhainansterone; 14- <i>epi</i> -20-hydroxyecdysone	[103]
		24-methylene-sidasterone; stachysterone B; stachysterone B 14,15- α -	[104]
		epoxide	[105]
<i>Serratula wolffii</i>	Compositae (D)	20,22-didehydrotaxisterone; 1-hydroxy-20,22-didehydrotaxisterone	[106]
		serfurosterone A; serfurosterone B	[107]
		11 α -hydroxysidasterone; 2 β ,3 α ,20,22R,25-pentahydroxy-5 β ,14 β -cholest-7-en-6-one; 2 β ,3 α ,20,22R,25-pentahydroxy-5 β ,14 α -cholest-7-en-6-one; ponasterone A; 22-dehydro-20-deoxyajugasterone	[108]

1 – кестенің жалғасы

		C; 1-hydroxy-22-deoxy-20,21-didehydroecdysone; 22-deoxy-20,21-didehydroecdysone	
		ponasterone A 22-apioside; 3- <i>epi</i> -shidasterone 3- <i>epi</i> -22-deoxy-20-hydroxyecdysone	[109]
<i>Sida glutinosa</i>	Malvaceae (D)	glutinosterone	[110]
<i>Serratula Cardunculus</i>	Schischk	2 β , 3 β , 14 α , 20R, 22R, 25 hexahydroxy- 5 β (n) cholest-7-ен-6-он	[111]
<i>Sida rhombifolia</i>	Malvaceae (D)	25-acetoxy-20-hydroxyecdysone 3-O- β -D-glucoside pterosterone 3-O- β -D-glucoside; ecdysone 3-O- β -D-glucoside; ecdysone; 20-hydroxyecdysone; 2-deoxy-20-hydroxyecdysone 3-O- β -D-glucoside; 20-hydroxyecdysone 3-O- β -D-glucoside	[112]
<i>Sida tuberculata</i> *	Malvaceae (D)	20-hydroxyecdysone 3-O- β -D-glucoside; 20-hydroxyecdysone; 20-hydroxyecdysone 3-O- β -D-xyloside	[113]
<i>Silene colpophylla</i> *	Caryophyllaceae (D)	integristerone A; 20-hydroxyecdysone; polypodine B ecdysone; 2-deoxy-20-hydroxyecdysone; 2-deoxyecdysone	[114]
<i>Silene cretaceae</i> *	Caryophyllaceae (D)	20-hydroxyecdysone; 2-deoxyecdysone	[115]
<i>Silene foliosa</i>	Caryophyllaceae (D)	integristerone A; 20-hydroxyecdysone	[116]
<p>*: фитоэкдистероидтар алғаш рет табылған өсімдіктер +: F = қырыққұлақтар; G = ашық тұқымдылар M = бірбөлікті; D = екібөлікті §: жаңа фитоэкдистероид</p>			

1.4 Өсімдіктерден экдистероидтар іздеуге скрининг жүргізу

Қазіргі таңда өнеркәсіптік масштабта фитоэкдистероидтардың биосинтезге деген қабілеттеріне сай ең маңызды бөлінудің көзі өсімдіктік болып табылады, шартты түрде мынадай топтарға бөлуге болады:

1. 1 – 30 г/кг (0,1 – 3,0 %) – асқынконцентратор – түрлер;
2. 0,1 – 1 г/кг (0,01 – 0,1%) – жоғары мөлшерлі түрлер,
3. 10 – 100 мг/кг (0,001 – 0,01%) – аз мөлшерлі түрлері,
4. 0,5 – 10 мг/кг (0,00005 – 0,001%) – төмен мөлшерлі өсімдіктер;
5. 0,1 – 0,5 мг/кг және төмен – іздік концентрациялы түрлер.

Өсімдіктік нысандағы экдистероидтарды анықтау бастапқыда ЖҚХ әдісімен силикагелде жүргізіледі. Фитоэкдистероидтар хроматограммада күкірт қышқылындағы ванилиннің ертіндісімен бүркіткен кезде, сарғыш – жасыл дақ ретінде кейінірек қыздырылған кезде көрінеді. Экдистероидтардың барлығы жөніндегі алдын-ала мәліметтер қазіргі заманғы физика – химиялық әдістер: газ сұйықтық хроматограмма (ГСХ), сұйық хроматограмма (СХ) және хроматомасс – спектрометрия әдістері көмегімен алынуы мүмкін. Қазіргі уақытта экдистероидтарды анықтау үшін биологиялық тестілеуді радиоиммундық

анализбен біріктіру және ЖЭСХ әдістері тиімдірек болады. Атап айтатын болсақ, Л.Дайнан осы әдістерді қолдана отырып, аз уақыт ішінде 3000 өсімдікті зерттеді және экистероидтарды бөліп алудың тиімді әдісін жасады. Оның зерттеулерінің нәтижесінде, 2200 түр тұқымдарының анализінің көрсетуі бойынша өсімдіктердің 2,6% фитозкистероидтар бар екендігі анықталынды [117].

1.5 Экистероидтарды өсімдіктік шикізаттан бөліп алу әдістері

Құрамында экистероидтар бар фракцияларды бөліп алудың негізгі қағидалары табиғи ББЗ басқа да кластарынан бөліп алудан аз ғана айырмашылығымен ерекшеленеді. Негізгі ерекшелікке, біріншіден экистероидтардың полярлығы көп жоғарылығы жатады. Экистероидтардың барлығына жуығы суда аз еритініне байланысты, экстракция үшін метанол немесе этанол қолданылады. Экстракцияны оның сулы – спиртті еритіндісіне (этанолдың концентрациялық диапазоны 30 – 50 көл.%) петролей эфир немесе хлороформмен жүргізу арқылы гидрофобты компоненттерді шикі сығындыдан бөліп алған соң, экстракцияны бутанолмен, этилацетатпен немесе изопропанол және хлороформның қоспасымен экстракциялау арқылы экистероидтық фракция алады. Одан кейінгі тазартуларды көбіне алюминий тотығында хроматографиялау арқылы жүргізеді.

1.6 Фитозкистероидтарды химиялық трансформациялау арқылы жаңа туындыларды алу

Фитозкистероидтарды химиялық трансформациялаудың мақсаты – экистероидтардың физиологиялық қасиеттері мен олардың құрылымының өзара байланысын зерттеу, экидон рецепторларымен байланысу және әсер ету механизмін зерттеу, дәрілік препараттар ретінде қолдану үшін ацильді және басқа туындыларды алу мақсатында жаңа аналогтарды ашу.

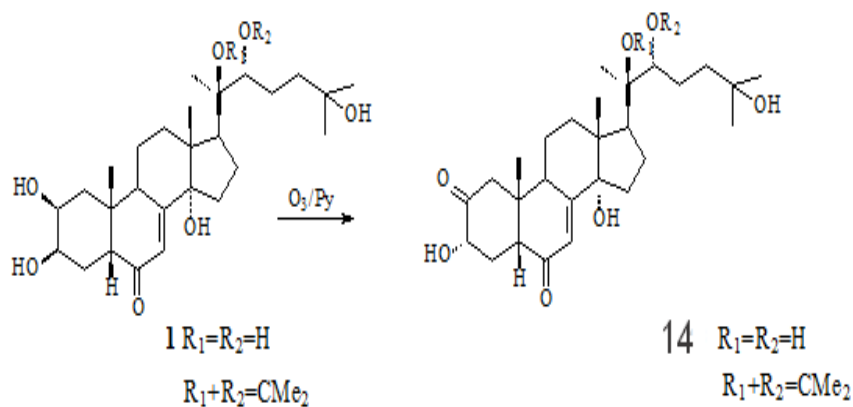
Фитозкистероидтардың химиялық трансформациясын бірнеше тарауда бейнелеуге болады. Біріншіден, полигидроксилирленген стероидтардың туындысын алу (гидроксиль тобының таңдамалы ацильдеуі); екіншіден, стероидты қаңқаның орын басушыларын енгізу және оны модификациялау (сутектендіру, дегидрирлеу, тотықтыру, орталықтарды эпимеризациялау, элиминирлеу немесе керісінше орын басушыны енгізу); үшіншіден, көп жағдайларда стероидты қаңқаның өзгеруімен байланысты фитозкистероидтардың бүйір тізбегін модификациялау [118].

Темиргазиев Б.С. және Б.И. Тулеуовтың «Табиғи қосылыстар негізінде дәрілік препараттар» халықаралық ғылыми конференцияның тезистер жинағында 9 α -гидрокси-5 α -экистероидтардың синтезі бойынша мақала жарық көрді [119].

Экистероидтың 7,8-дигидроаналогының синтезі БР ҒА член-корреспонденті В.Н. Одинокоттың мақаласында сипатталған [120].

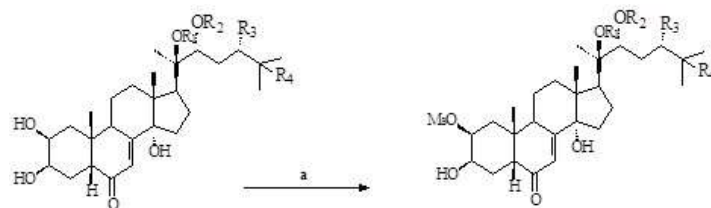
Әдебиетте кездескен [121] жұмысында натрий метилатын қолдана отырып, метанолдағы көмірде 7,14-диен-6-оксоэкидстероидты палладиймен сәйкес 7,8 α -дигидро-14 α -дезоксистероидтарға катализдік сутектендіру сипатталған. 14 α -Дезокси-20-гидроксиэкидзон басқа қосылыстармен қатар 20E **1** фотохимиялық трансформациялау жолымен алынды [122]. 14 α -Дезоксиэкидстероидтар 65-70 °C температурада абсолютті сірке қышқылында Zn-тозаңымен 20E **1** 50% шығыммен қайта қалпына келтірудің бір кезеңімен алынды. Сонымен қатар, 24% шығыммен 14 β -изомер алынды [123].

Mendeleev Communications ғылыми журналында 20-гидроксиэкидзонның 143% шығыммен пиридинде озонмен тазарту барысында 2-дегидро-3-эпи-20-гидроксиэкидзонға 14 аймақтық және стерео бағытталған трансформация сипатталды [124] (сурет 5). Авторлардың айтуы бойынша, озонмен тазарту барысында байқалған 20-гидроксиэкидзонның таңдамалы тотығуы α -гидроксигидротриоксидтің туындауымен байланысты стериялық жағынан жеңіл аксиальды Н-С²-байланысына озон молекулаларының шабуылына тәуелді. α -гидроксигидротриоксид өз алдына 2-оксид туындысына айналады, ол негіздік (пиридин) жағдайда арнаулы өнімнің туындауымен көршілес кетондық топқа жақын С³ орталығына эпимерленеді.



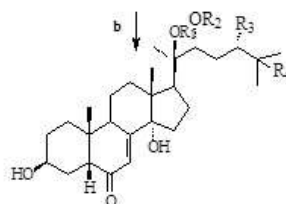
Сурет 5 – Экидстеронның аймақтық және стерео бағытталған трансформациясы

Curvularia lunata көмегімен 3-гидрокси-2-мезилоксифункционалды тобы бар фитоэкидстероидтардың **1**, **15-17** микробиологиялық трансформациясы 3-дегидро-2-дезоксиданалогтың **23-26** туындауына әкелді [125]. Бастапқы стероидтарды таңдамалы түрде аса қол жетімді экваториялық 2-гидроксильді топқа мезилдеп, 60% шығыммен алынған 2-мезилатты **18-22** шығымы жоғары арнаулы қосылыстарға биотрансформациялауға болады (сурет 6). Жұмыста аталған үдерістің ықтимал механизмі талқыланады.



- 1 $R_1=R_2=R_3=H, R_4=OH$
 15 $R_1=R_2=R_4=H, R_3=OH$
 16 $R_1=R_2=R_3=R_4=H$
 17 $R_1R_2=CNMe_2, R_3=H, R_4=OH$

- 18 $R_1=R_2=R_3=H, R_4=OH$
 19 $R_1=R_3=H, R_2=Me, R_4=OH$
 20 $R_1=R_2=R_4=H, R_3=OH$
 21 $R_1=R_2=R_3=R_4=H$
 22 $R_1R_2=CNMe_2, R_3=H, R_4=OH$



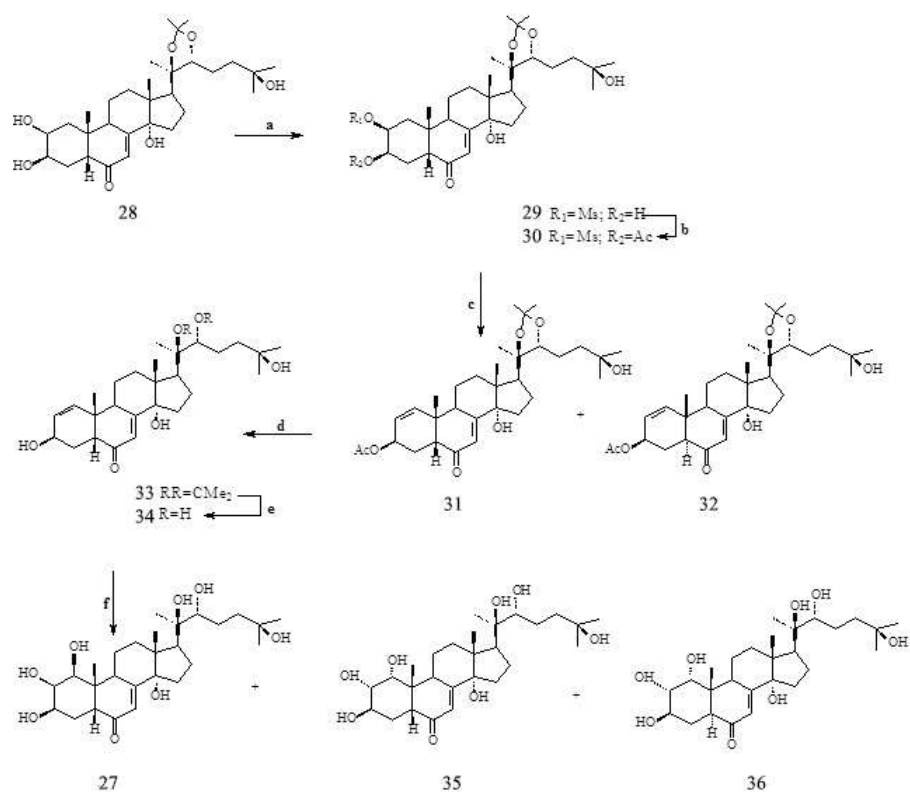
- 23 $R_1=R_2=R_3=H, R_4=OH$
 24 $R_1=R_2=R_4=H, R_3=OH$
 25 $R_1=R_2=R_3=R_4=H$
 26 $R_1R_2=CNMe_2, R_3=H, R_4=OH$

a) $MsSO_2Cl/Py/CHCl_3$; b) *Curvularia lunata* NRRL 2178

Сурет 6 – *Curvularia lunata* көмегімен 3-гидрокси -2-мезилоксифункционалды тобы бар қосылыстардың туындалуы

Фитоэкдистероидтардың стероидты қаңқасының басқа модификациялары ішінен 20-гидроксиэкдизоннан 6-хлорникотинаттың синтезі [126] мен 2,3;20,22-диацетонид 20E-мен аммиак пен литийдің өзара әсері кезінде 9,14-оксетан циклінің туындауын, әрі қарай хлорлы аммоний мен атмосфералық оттегімен өңделуін атап өтуге болады [127].

2007 жылы тұңғыш рет [53, с.59] *Rhaponticum integrifolium* өсімдігінен қосымша гидроксильді тобы бар сирек кездесетін интегристерон А **27** фитоэкдистероиды бөлініп алынып 1,2,3-тригидроксистероид өкілінің синтезі сипатталды [128] (сурет 7). Бастапқы 20E таңдамалы түрде сәйкес 20,22-ацетонидке **28** айналды. Таңдамалы мезилдеу 86% шығыммен мезилат **29** алуға мүмкіндік берді, ол өз алдына 95% шығыммен сәйкес ацетатқа **30** ацетилденді. Ацетатты **31** $MsOH$ элиминирлеу арқылы олефин **32** пен **33** (минорлы компонент) алынды. **34** қосылысты дезацетилдеп, ацетонид **35** алды, соңғысының ацетонидты қабығын алған соң 81% шығымен олефин **36** берді. Олефин **37** осмий тетраацетатымен дигидрооксильдеу барысында 56% шығымы бар минорлы өнімі **38** (27%) және **39** (7%) болатын арнаулы интегристерон **40** алынды. Сыртқы қабығын тастау барысындағы сынамада интегристеронның биологиялық белсенділігі 20E белсенділігінен 9 есе төмен болды, ал 1,2-диэпи-5 α -интегристерон аталған сынамада мүлдем белсенділік танытқан жоқ.



Реагенттер мен шарттар: a) MsCl, Py, 0-4°C; b) Ac₂O, Py; c) DBU, DMF, 150°C; d) 10% ақ K₂CO₃, MeOH; e) 70% AcOH, PhCH₂N⁺Me₃Cl⁻; f) OsO₄, ligand, solvent

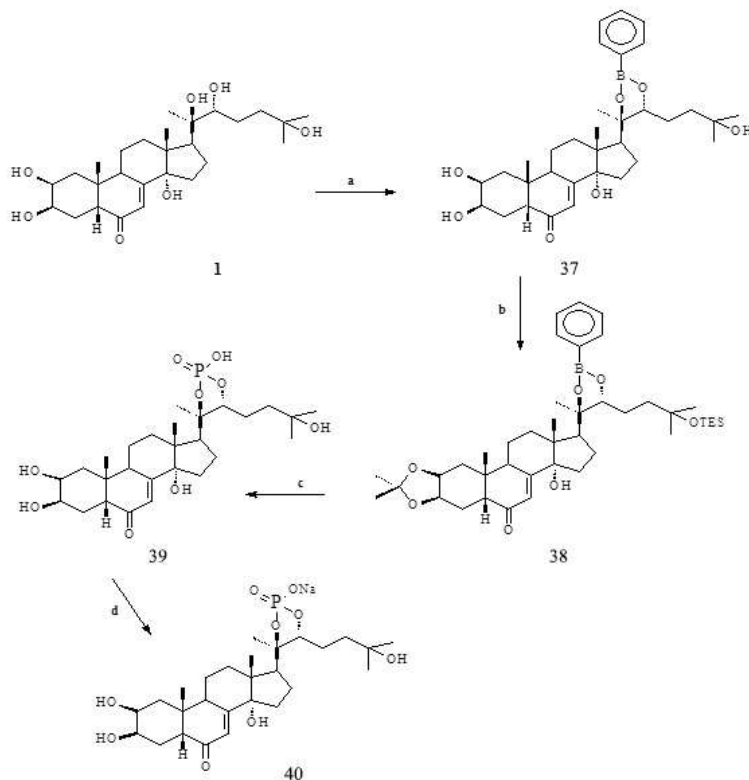
Сурет 7 – *Rhaponticum integrifolium* өсімдігінен алынған интегристерон А фитостероидынан алынған 1,2,3-тригидроксистероид өкілінің синтезі

Джонс реактивімен 20-гидроксиэксидозонның бүйір тізбегін тотықтыру оны ыдыратып, нәтижесінде 2:1 қатынасындағы қоспаны тудырады: постстерон мен оның 3-кетондық туындысы [129, 130].

20-гидроксиэксидозонның 24(25)-дегидротуындысын NaBH₄-CuCl реагенті көмегімен гидроборлау кезінде иностерон синтезделді [131].

Фитостероидтардың бүйір тізбегін модификациялау бойынша жұмыстардың бірі үлкен гипогликемиялық белсенділікке ие және суда жақсы ерігіштігімен танымал 20E **1** жаңа фосфатты аналогтарын синтездеуге арналған [132]. Синтездеу жолы 10 сызбада көрсетілген, оның маңызды кезеңі - 2, 3, 20, 22 және 25 қалыпта гидроксильді топтардың таңдамалы қорғанышы. 20E **1** 20,22-гидроксильді топтарды таңдамалы түрде фенилборатом **37** қорғайды, туындаған борон эфирінің 2,3-гидроксильді топтары изопропилацетонид арқылы қорғалады. Изопропилацетонидті үшэтилсилилхлоридпен өңдеу барысында 25-силил эфирі **38** алынды. Соңғысын борон эфирімен тотықтыру арқылы NaOH пен H₂O₂ ыдырату, алынған диолды хлорқышқылды форфор мен пиридиннің көмегімен форфорлау, кейін үшэтилсилильді және изопропандық қорғаныш топтарын жою үшін қышқылдық гидролиздеу 83% шығымы бар 20-гидроксиэксидозоно-20,22-фосфор қышқылын **39** алуға мүмкіндік берді. Оны

натрий бикарбонатымен өңдеу барысында сәйкес натрий тұзы **40** алынды. 20-гидроксиэкдизонның фосфатты аналогының жалпы шығымы 68% құрады. Аталған аналогтардың суда ерігіштігі 20Е **1** ерігіштігінен сәйкесінше 20 және 50 есе жоғары болды.



Сурет 8 – Экдистеронның фосфатты аналогтарының синтезі

1.7 Экдистероидтардың биологиялық белсенділіктері

Сүтқоректілер мен адамда фитоэктоидтардың биологиялық қызметтері оларды алғаш анықтағаннан бастап, қазіргі таңға дейін белсенді түрде зерттелініп келеді. Алайда, олардың белсенділігінің көптеген аспектілері, әсіресе олардың молекулалық деңгейдегі механизмі әлі күнге дейін анықталған жоқ.

Фитоэктоидтардың, солардың ішінде өсімдіктің нақты түрінің салыстырмалы түрде қол жетімділігі есебінен (құрғақ салмақтың 1-2%) әсіресе 20-гидроксиэкдизонның және оның туындыларының анаболиялық белсенділігі аса қарқынды зерттелді. Фитоэктоидтар өсімдік тектес адаптогендер болып табылады, яғни адамның физикалық жүктеме мен физиологиялық қызметтердің ширығуымен байланысты басқа стресс факторларға адаптациясын жоғарылата түседі. Фитоэктоидтар анаболиялық әсерге ие бола отырып, ақыл-ой еңбегі мен физикалық қажу кезінде ағзаның жұмысқа қабілеттілігін қалпына келтіріп, біршама жоғарылатады. Фитоадаптогендердің фармакологиялық қызметі әр алуан және олар негізінен қалыпта және патология кезінде ағзаның физиологиялық қорғаныштық қызметтерін күшейте түседі. Фитоадаптогендерді

еңбек әрекеті экстремальды физикалық жүктемемен және үлкен психологиялық ширығумен байланысты мамандық өкілдері, сонымен қатар қарқынды жаттығу кезінде спортшылар емдеу және профилактикалық шара ретінде пайдалана алады [133].

Сүтқоректілерде фитоэкдистероидтардың физиологиялық белсенділігі бойынша мәліметтер монографиялар мен әдебиеттерге шолуда жинақталған [26, с.293; 28, с.81; 31, с.126; 134]. Экспериментальды жануарларда фитоэкдистероидтардың физиологиялық маңызды концентрациясынан 100 есе жоғары мөлшерде ағзаға енгізу барысында ешқандай уытты әсер болмағаны анықталды [135]. Жыныстық жағынан жетілген егеуқұйрықтарда эстрогендік немесе андрогендік белсенділік байқалған жоқ [26, с.293; 136]. Аналық бездері сылып алынған егеуқұйрықтарда 20Е (18-116 мг/жануар/күн) 12 апта бойы тағамға қосу кезінде теріде жағымды әсерлер байқалды, атап айтқанда терінің эпидермалық және дермалық қалыңдығы ұлғайды [137].

Соңғы жылдары фитоэкдистероидтардың әсер ету механизмі зерттеушілердің назарын аударуда. Экдистероидтардың физиологиялық әсері олардың 60-шы жылдардан бері қарқынды түрде зерттеліп келе жатқан анаболиялық әсерімен негізделеді деген болжам бар [31, с.126; 136, с.60]. Қазіргі таңда фитоэкдистероидтар мен синтетикалық стероидты анаболиктер арасындағы анаболиялық әсердің механизмінде үлкен ерекшелік бары анықталды [28, с.86].

Аталған әсер анаболиялық стероидтардың әсеріне ұқсас, бірақ анаболиктерге тиесілі жағымсыз әсері болмайды [135, с.37].

20-гидроксиэкдизон (экспериментальды жануарларда айқын антиостеопороздық белсенділікке ие, бірақ эстрогеннің рецепторымен байланысқа түспейді [138, 139].

20Е молекуласында 2-ацетаттың болуы антимикробтық белсенділіктің күрт жоғарылауына әкеледі, мұндай беталыс ұшацетат пен тетраацетат үшін сақталады. Жуырдағы зерттеулер көрсеткендей, құрамында 20Е, 2-дезоксидекдистерон, 20,26-дигидроксиэкдизон және полиподин В бар өсімдіктердің этанольды және хлороформдық сығындылары сегіз грамм теріс және төрт грамм оң бактериялар түрлерінде антимикробтық белсенділік көрсетті [140]. Жұмысының мәліметтері [141] бойынша құрамында 20Е бар *Achyranthes japonica* тамырының микробқа қарсы әсері және құрамында 20Е бар ампициллин немесе гентамицин қоспасының синергиялық әсері метициллинге төзімді *Staphylococcus aureus* әсеріне қарсы зерттелді.

Зерттеу тобының [142] жұмысындағы нәтижелері бойынша 1) 10 таза экдистероидтар мен *Silene viridiflora* өсімдігінен алынған экдистероидтардың жартылай тазартылған қоспасының тиімділігі (ауыз арқылы 5 мг/кг мөлшерде) тышқандардың төзімділігі сынамасында анықталды: зерттеу тобындағы тышқандар бақылау тобымен салыстырғанда ұзағырақ жүзді (109-143%); 2) экдистероидтардың конъюгаты (гликозидтер) аса тиімдірек болды; 3)

экдистероидтар қоспасының («Сиверинол» нақты құрамы белгісіз) белсенділігі аса жоғары болды (149%).

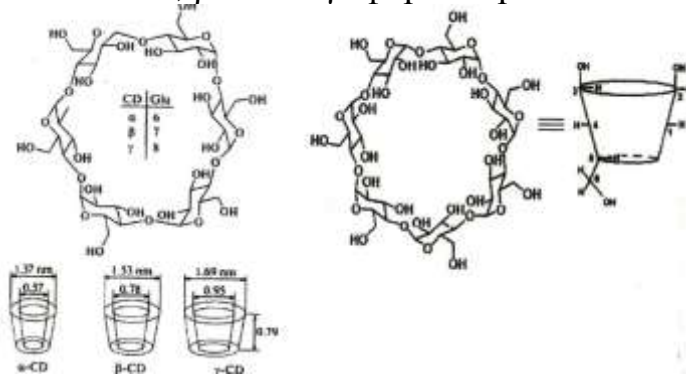
1.8 Циклодекстриндерді фитостероидтардың ағза ішіндегі биологиялық қолжетімділігін арттырушы агент ретінде қолданудың артықшылықтары

Заманауи технологиялар мен қасиеттерінің көрсеткіштері бар қосалқы заттардың көп болуы дәрілік заттарды (ДЗ) дәрілік қалыпқа (ДҚ) айналдыру барысында олардың сипаттамаларын көп мөлшерде түрлендіруге мүмкіндік береді, сөйтіп қажетті фармакокинетикалық және терапиялық қасиеттерге ие дәрілік препараттарды құрамы мен алу әдіс технологияларын жасауға бағытталған.

Препараттың биоэквиваленттілігін анықтайтын негізгі биофармацевттік сипаттамалардың бірі – ДЗ ерігіштігі болып табылады [143]. Ерігіштік қасиеті дәрінің аса тиімді мөлшері бар ДҚ жасау мүмкіндігін, оның ДҚ шығу кинетикасын, ағзаға сіңірілу жылдамдығы мен толықтылығын анықтайды. Аталған мәселе әсіресе ерігіштігі шектеулі дәрілік препараттарды жасау барысында аса өзекті.

Қазіргі таңда ДЗ ерігіштігін арттырудың түрлі жолдары жасалынып, қолданылады, атап айтқанда арнайы қосалқы заттарды – солюбилизациялану, қатты дисперсті жүйелерді алу, липосомаларға енгізу, нанокапсулалар және т.б. [144-146]. Мұндай әдістердің қатарына дәрілік заттарды циклодекстрин (ЦД) кешеніне енгізу де жатады [147, 148].

ЦД молекуласы бірнеше глюкопиранозды құрамдас бөліктен тұрады және тор тәріздес пішінге ие ЦД кеңінен таралған түрлері 6,7 және 8 глюкопиранозды құрамдас бөліктерге сәйкес α , β - және γ - формалары болып табылады (сурет 9):



Сурет 9 – Сутегі атомдарының ЦД орналасуы және молекулалы көлемдері мен құрылысы

ЦД негізгі ерекшелігі сулы ортада олардың қуыстарын гидрофобты қонағының молекулаларын байлау қабілеті болып табылады.

Бұл, ЦД молекулаларының біріншілік гидроксильді топтары сыртқа, екіншілік топтары қуысының ішкі жағына бағытталғанымен түсіндіріледі,

сондай-ақ Н-3 және Н-5 сутек атомдары, гликозидті оттектен атомдары орналасқан. Бұндай құрылыс нәтижелері ішкі гидрофильді ЦД құрылысын қалыптастыру болып табылады. Осы конфигурация суға қарағанда аз полярлы және егер олардың геометриясы мен құрылысы циклодекстринді рецептор қуысында комплементарлы болса, ЦД молекула қонақтарын кешенді енгізу құрауына ықпал етеді.

ЦД кешендердің ерігіштігінің бейімділігі үшін соңғы жылдары алу және қолдану саласында қарқынды жұмыстар жүргізілді, әртүрлі ЦД туындыларының дәрілік рецепторлары, бастапқы циклді олигосахаридті физико-химиялық қасиеттері мен ерігіштігімен айтарлықтай ерекшеленеді [148, с.380].

Циклодекстриндермен капсулдеу [149], оның ішінде нанокапсулдеу [150] мәселесіне ғылыми және тәжірбиелік қызығушылық жоғары болып қала береді, оны мерзімді және халықаралық конференциялар мен симпозиумдарда жарияланған осы тақырыптағы ғылыми әдебиет куәландырады.

Бүгінгі күні фармацевтикадағы нанотехнологиялар ғылыми-техникалық бағыттағы қарқынды дамыған саланың бірі болып табылады. Олардың дамуына елеулі қаражаттар салынады. Нанотехнология саласында шартсыз көшбасшылар АҚШ, Жапония, Евроодақ елдері болып табылады. Бұл бағытта зерттеу және өндеуді белсенді түрде кеңейтіп жатқан Қытай, Оңтүстік Корея, Ресей, Үндістан, Бразилия елдері. Нанотехнологияның әлемдік заманауи аренада пайда болуы фармацевтикалық өнім сапасын және тиімділігін күрт жоғарылатты. Нанотехнология мен наноматериалдар саласындағы іргелі және қолданбалы зерттеулер нәтижелеріне деген қызығушылық өндіріс және бизнес жақтарынан әрдайым артып отырады. Бұл келесі себептермен түсіндіріледі:

- 1) жаңа материалдардың сапалы жаңа қасиеттерімен енгізу және өңдеу мүмкіндіктері;
- 2) жаңа экономикалық тиімді технологиялық әдіс-тәсілдермен, атап айтқанда өзін-өзі құрау және өзін-өзі ұйымдастыру;
- 3) заманауи құралдар мен наноматериалдар мен наноқұрылымдардың зерттеу тәсілдерін енгізу.

ЦД мен кешенді құрылу затты сақтаудағы тұрақсыздық, судағы жеткіліксіз ерігіштік, агрегатты күйдегі ыңғайсыз қолдану сияқты жағдайларды шешуге мүмкіндік береді. Супрамолекулалы химияда және көбінесе келелі салаларда оның қолданылуы өзіндік жинау және өзін-өзі ұйымдастыру үрдістерімен байланысты, атап айтқанда, ЦД нанокапсулденген кешенді фармацевтикалық препараттардың супрамолекулалы құрылудың жүзеге асырылуында қолданылатынын ескере кеткен жөн.

ЦД басқа кешенді құрылулармен салыстырғанда келесі үш қасиетпен ерекшеленеді: жоғары тұрақтылық, жеткілікті үлкен қуыс диаметрі және ЦД дәрілік формасын организмнің жақсы қабылдауы.

ЦД кешен түзу нәтижесі:

- 1) уыттылығының төмендеуі;

- 2) сұйық субстраттардың кристалдық түрге өзгеру мүмкіндігі;
- 3) фармакологиялық белсенділігінің жоғарылауы;
- 4) тотығуға және гидролизге дәрілердің тұрақтылығының жоғарылауына қол жеткізеді.

Қазіргі таңда кешенді енгізу алуға көбіне қолданылатын, бағасы қолжетімді β -ЦД болып табылады, α - және γ -ЦД бағалары әзірше әлдеқайда жоғары. Алайда, β -ЦДсуда жеткіліксіз ерігіштігін ескере кеткен жөн (1,85 г/100 мл, 20°C [143; с.296]).

Супрамолекулалы нанокапсулденген фармацевтикалық препаратты циклодекстриндер сұйық түрден қатты ДҚ алуға мүмкіндік береді, белсенді заттардың тұрақтылығын қамтамасыз етеді, сыртқы әсерлердің жарыққа, жылуға, ауа оттегісіне, сондай-ақ ерігіштігін күшейтеді, ағза ішіндегі биологиялық қолжетімділігін жақсартады, жағымсыз иістер мен ББҚ дәмін өзгертеді.

Капсулденген ДЗ нәтижесінде кеңейтілген, бағдарламаланған және трансдермалды әсер беретін дәрілер алуға болады. Сонымен қатар, организмге негізгі мақсатпен негізделген дәрінің тікелей әсер ететін орнына жету мүмкіндігі де ұлғаяды.

Супрамолекулалы өзара іс-қимыл ББҚ капсулденетін агент заттың биомембрана немесе липофилді барьерлері арқылы өтуді бейімдеуде маңызды роль ойнайды.

Фармацевті белсенді субстраттың биологиялық жетімді жылдамдық пен дәрежелері әртүрлі орта факторларының өзгеруімен бейімделуі мүмкін, кешеннің ерігіштігіне әсер етуі, биологиялық ортада оның құлдырауы және дәрінің болжамдалған ағза нысанына кедергісіз енуі.

Супрамолекулалы кешендердің еруі мен құлдырауы тең механизмдері және бәсекелес молекулалардың алмасу үрдісі «қонақ» ЦД қуысында өтуі мүмкін.

Супрамолекулалық ансамблдерді алу үшін фармацевтикалық субстраттарды таңдау капсулденген молекулалардың фармацевтикалық белсенділігі мен зертеушілердің алдына қойған міндеттерімен негізделеді.

Қазіргі таңда гомологтардың, аналогтардың және әртүрлі танымал фармацевтикалық препараттардың туындыларының синтезіне өте көп зерттеулер жүріп жатыр: мыңдаған табиғи текті қосылыстар табылып қолданысқа ие; жаңа ББҚ синтетикалық сипаттамалы болжамды кең спектрлі фармакологиялық әрекет етуші шығарылуда.

Циклодекстринмен кешен құру кейбір дәрілік препараттардың фармацевтикалық және фармакологиялық сипаттарын жақсартуға әкеледі. Бірақ барлық дәрілерге ЦД қосуға болмайды.

1981 жылы Будапеште өткен I Халықаралық симпозиумда айтып өтілген, ішке қабылдайтын дәрілердің 10% ғана ЦД инкапсулденген болады және де ЦД инкапсулденген болатын дәрілердің тізімі ұсынылған. Оларға қабынуға қарсы стероид емес заттар, барбитураттар, фенотиазиндар, сульфамидтер, ісікке қарсы заттар, жергілікті анестетиктер, стероидтар, майда еритін витаминдер,

антибиотиктер, бензодиазепиндер, гликозидтер, антиагулентты кумариндер, нитроглицериндер, клофибраттар, нуклеин қышқылдары мен тағы басқалары жатады [144, с. 295].

Фармацевтикалық препараттардың ЦД кешен құруының шектеуші факторының бірі әрекет етуші заттың молекулалық массасы және дәрілік түріндегі оның мөлшері болып табылады [151]. Заттың молекулалық массасы жоғары болған сайын оның кешендегі пайыздық мөлшері жоғары болады және оның бірлік дәрілік түрінде мөлшері төмен болады. Дәрілердегі әрекет етуші заттың молекулалық массасының мөлшері жоғары β – ЦД кешенге қосылған 15 – 25%, төмен молекулалық массасымен 15%, ал кейбірде 5% төменді құрайды. Кешендегі бір реттік дәрілік заттың мөлшері 25 мг аспауы тиіс, 5% белсенді субстанцияның мөлшері, осы мөлшерді 0,5 г таблетканың құрамында болуы тиіс.

ЦД қызықты жағы болып олардың ДЗ фармакологиялық әсер етуі пролангациясын ақырын босату қабілеті болып табылады. Диметил – β – ЦД триметил туындыларының кешендерін ішке енгізу кезінде оның ақырын босатылуымен және дитиаземнің қандағы болу уақытының ұзақтылығының жоғарылауы туралы айтылады.

ЦД дәрілердің сауыты ретінде қолдануының бірден бір себебі, олардың қандағы концентраттарының зарарлығын төмендету. ЦД синтезі мен құрамдарын зеттеулері, ғалымдарды ЦД суда еритін туындыларының негізінде дәрілік кешендерге қосып шығаруға бағыттап отыр. ЦД суда жақсы еритін туындыларының технологиялық және фармацевтикалық мүмкіншілігі олардың қиын еритін аналогтарына қарағанда әлдеқайда жоғары.

Циклодекстринді кешеннің ерітіндідегі тұрақтылығы туралы сұрақтар Rekharsky M.V. жұмысында талқыланған [152]. Автор жұмысында ЦД кристаллогидраттардың су молекуласымен әртүрлі формалары көрсетілген. Қатты күйіндегі орташа есеппен α -ЦД, β -ЦД, γ -ЦД бір молекуласына 10,2; 13,2-14,5; 13-17,7 су молекуласы сәйкес келеді. Циклодекстринді шұңқырдың физико-химиялық қасиеттеріне, гидратациясына, конформационды иілгіштігіне, полярлығына назар аударылған.

Сызықты декстриндермен салыстырғанда циклді қосылыстары суда аз ериді, ал суда минималды ерігіштік қасиетке β -ЦД ие. Бұл фактіні авторлар ЦД сулы ерітінділерде өздігінен бірігуімен түсіндіреді. α , γ -ЦД, β -ЦД ерекшелігі жетінші ретті ось симметриясының болуында, α -ЦД, β -ЦД ось симметрияларының реті жоғары.

Есептеу жүргізулер нәтижесі бойынша ЦД дипольдік моменті және олардың өзгерістері кешен құру процесінде анықталды. Циклодекстринді шұңқыр жоғары полярлы құрылысқа және дипольдік момент реті 10-20 д ие екені көрсетілді. Кешен құру процесінде ЦД дипольдік моменті азаяды.

Газ фазалық әдіс бойынша ЦД конформациялық иілгіш және көбінесе тұрақты конформациялары жоғары дәрежелі симметрияға ие емес екендігі анықталды.

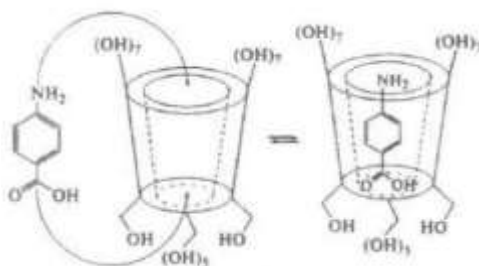
2000 жылдардан басталған синтез және ЦД кешендік қасиеттерін дәрілік заттармен, фармацевтикалық препараттармен және биологиялық активті қосылыстармен зерттеу әлі де өзінің дамуын төмендетпеді. Жылдан қазіргі уақытқа дейін ЦД байланысты мамандандырылған семинарлар өткізілуде. ЦД енгізу кешендері нано бөлшектер мен нанотехнологиялар аймағында да, жаңа салалар мен ғылымда ЦД кешендерінің қолданылуы анықталуда.

β -ЦД қосу кешені нифедипин компоненттердің 1:1 молярлық қатынасында қатты күйінде ерітіндіден тұндыру арқылы алынды [153].

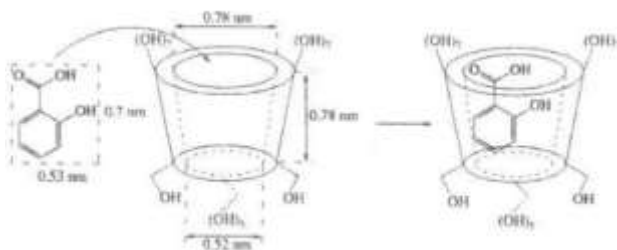
Фотодеградация процессін зерттеуде нифедипиннің жеке күйінде фотодеградация жылдамдығы кешендерге қарағанда төрт-бес есе үлкен екендігі анықталды.

β -ЦД бензой, салицил және парааминобензой қышқылдарымен қатынаста «қонақ» - «қожайын» ось комплекстерін енгізу арқылы алу Л.А. Беляков жұмысында көрсетілген [154-157]. Авторлар арқылы супрамолекулалық қосылыстардың бірігуі Ван-дер-Ваальстік әрекеттесу нәтижесінен экзотермиялық күйде және β -ЦД капсулалық қосылыстары ішкі гидрофобты шұңқырда ароматтық сақинаның спецификалық емес адгезиясы арқылы болатынын көрсетті. Жоғарыда аталған қышқылдың протолиттік қасиеттерін УФ спектрокопиялық зерттеуі ионизация константасын анықтауға және кешенқұру процесінің термодинамикалық параметрлерін анықтаға мүмкіндік берді. β -ЦД салицил және парааминобензой қышқылдарымен кешендеріне жүргізілген рентген структуралық анализ супрамолекулалық кешен құруы кезінде аминқышқылы карбоксильді тобымен циклодекстринді конустың тар бөлігіне, ал амин тобы кең бөлігіне орналасады (сурет 10), онда салицил қышқылы керісінше, ионогендік тобымен циклодекстринді конустың кең бөлігінде орналасады (сурет 11).

β -ЦД орынбасылған және туындыларының кешендерінің түзілуі м-аминобензой қышқылымен сулы ортада түзілуі калориметр, Н ЯМР және УФ спектроскопия әдістерімен зерттелінді [158]. β -, гидроксипропил- β - және метил- β -ЦД м-аминобензой қышқылымен 1:1 қатынаста енгізу кешенін түзетіндігі анықталды. β -ЦД молекуласына гидроксипропильдік және метильдік орынбасушыларды енгізу олар арқылы түзілген кешендердің тұрақтылығының ұлғаюына әкелетіндігі анықталды. Парааминобензой қышқылымен карбоксил тобының ЦД конустың кең жағында орналасқандығы ЯМР әдісі арқылы дәлелденді.



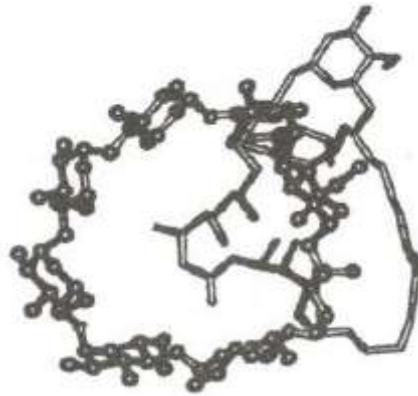
Сурет 10 – β -ЦД қуысында парааминобензой қышқылының орналасуы



Сурет 11 – β -ЦД қуысында салицил қышқылының орналасуы

Дәрілік этодолак препаратының органикалық қасиетін, ерігіштігі мен басқада физико-химиялық қасиетін жоғарлату үшін β -, гидроксипропил- β - және метил- β -ЦД қолдану арқылы кешен құру ұсынылды [159]. УФ спектроскопия көмегімен гидроксипропил- β -ЦД дәрілік затпен эквимоллярлы кешені және 1:2 қатынаста β -ЦД мен оның метилді туындыларымен кешен түзілетіндігі анықталды. Калориметрдің дифференциалды көшірмесі, рентген және ИҚ спектроскопия көмегімен зерттеушілер этодолак солубилизациясы көбінесе енгізу кешенінің түзілуімен байланысты болатындығы және циклодекстриндік агрегаттардың аз мөлшерде түзілетіндігін анықтауға мүмкіндік береді. Авторлар қауіпсіздікті сақтау және дәрілік заттарды тиімді жеткізу мәселелері соңғы гидроксид немесе метил β -ЦД қапсулаға енгізілізу арқылы шешілетіндігін болжады.

J. Wang жұмысында γ -ЦД мен нистатин дәрілік препаратының кешен құру кезінде тұрақтылық пен ерігіштіктің жоғарылауы көрсетілген [160]. Салыстырмалы зерттеу α -, β -, γ -ЦД мен нистатинге енгізу кешенінің түзілу мүмкіндігі фазалық қисық ерігіштік әдісі арқылы зерттегенде енгізу кешенінің 1:1 қатынасында β - және γ -ЦД мен бірігетіндігі көрсетті. γ -ЦД нистатинмен кешенің зерттеу енгізу кешенінің бірігуі кезінде эфирлік байланыс және диендік топ γ -ЦД қуысында орналасқан, сонымен қатар арахидонды, карбоксил және амин топтары ЦД сыртында орналасты (сурет 12).

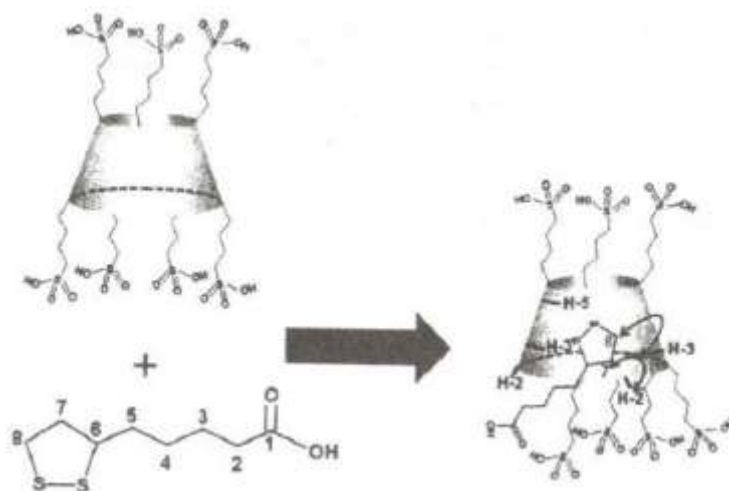


Сурет 12 – γ -ЦД-нистатин енгізу кешенінің молекулалық моделі

УФ, ИК, Н ЯМР спектроскопия, флуоресценция әдістері көмегімен α -, β -ЦД метил, этил, пропил және этилпарабендермен кешен құрыуы анықталды [161]. Зерттеулер арқылы осы жағдайларда 1:1 қатынасында ЦД парабенмен кешені түзілетіндігі көрсетілді. Алифаттық шеткі топтар гидрофильді бөліктің қуысына орналасса, гидроксильді топтың бөліктері ЦД гидрофобты бөлігінде орналасады.

Maestrelli F. жұмысында безекке қарсы артеметер дәрілік заттың ерігіштігімен ағза ішіндегі биологиялық қолжетімділігін жақсарту мақсатындағы оны β -ЦД және оның метил және гидроксипропил туындылармен инкапсулиндендіру зерттеулері жүргізілген [151, с. 84]. Фазалық ерігіштік зерттеу нәтижесі эквимолекулалы құрамды кешендер түзілетінін көрсетті. Фармакологиялық зерттеулер нәтижесінде алынған кешендердің безгекке қарсы активтілігі метил β -ЦД мен артеметр кешенінен капсулаға енгізілімеген дәрілік заттарға қарағанда 3 есе жоғары болатындығы анықталды. Басқа енгізу кешендері төменгі безгекке қарсы әсер көрсетті, дегенмен бос артеметрге қарағанда кешендердің көрсеткіші жоғары болды. Авторлар ЦД артеметр капсулаға енгізілген дәрілік заттың ағза ішіндегі биологиялық қолжетімділігін жоғарылату маңызды альтернативті жолдардың бірі екендігін дәлелдеді.

Н. Maeda ерігіштігі жоғары α -липо қышқылын оның туынды және модифицирленген ЦД мен капсулиндіру арқылы алып, жақсы нәтижелер көрсетті [162]. β -ЦД сульфобутил эфимерімен α -липо қышқылын капсулаға енгізген соң, оның ерігіштігінің 20 есе өскені белгілі. Түзілген эквимолекулалы енгізу кешенінің құрылысы ЯМР спектроскопия және рентген құрылыстық анализдер арқылы анықталды (сурет 13).



Сурет 13 – β -ЦД сульфобутил эфирімен α -липо қышқылын енгізу кешенінің құрылымы

β -цимолдың β -ЦД кешендері ауруды жеңілдететін және қабынуға қарсы әсерлерін жоғарылатын монотерпендер жайлы дәлелдемелер ұсынылған [163]. Зерттеушілер арқылы монотерпендердің антиципептілігін жоғарылатқан β -ЦД β -цимолмен кешені алынды. Тәжірибе салмақпен ер тышқандарға жүргізілді (20 немесе 40 мг/кг).

Пралиев К.Д. жұмысында дәрілік заттардың циклодекстринді енгізу кешендердің пайда болуы және зерттелуі айтарлықтай нәтижелер көрсетілген. Анальгетик присидол-1-(2-этоксипропил)-4-фенил-4-пропионилпиперидин мен анестетик казкаин-1-(2-этоксипропил)-4-этинил-4-бензоилпиперидиннің β -ЦД әрекеттесу нәтижесінде жаңа белсенді дәрілік заттардың формалары алынды. ИҚ-, УФ-, ЯМР-спектроскопия әдістері екі жағдайда да дәрілік заттардың кешендерінде бір қонақ молекуласы екі хозяин молекуласымен біріккен екендігін көрсетті. Алынған присидол және казкаин супрамолекулалы кешендердің бастапқы заттарға қарағанда жоғары анальгетикалық және жергілікті анестетикалық активтілікке ие екендігі көрсетілді. β -ЦД комплекс құру кезінде субстрат ретінде алынған гидрохлорид 1-(3-н-бутоксипропил)-4-бензоилпиперидин және 1-(3-н-бутоксипропил)-4-винилацетилен-4-бензоилпиперидинді анестетиктер 1:2 қатынаста кешендердің түзілуі сақталатындығын көрсетті. Стандартқа сәйкес төмен уыттылықта тримекаинмен, новокаинмен және лидокаинмен салыстырғанда кешендер жоғары ауруға қайтымды әсерлер көрсетті [164].

1.9 Экдистероидтар негізіндегі фитопрепараттар

Әлемнің әртүрлі халықтары дәстүрлі медицинада әлдендіргіш заттар ретінде, кейіннен экдистероидтар табылған өсімдіктерді өте ерте кезден

қолданғаны мәлім: *Achyranthes fauriei* және *Cyatula capitata* («го-шитсу») – ежелгі Қытайда, *Ajuga iva* («ченджоура») – солтүстік Африкада, *Pfaaffia iresinoides* («сума») – Латын Америкасында, *Rhaponticum carthamoides* («мақсары аюдәрі») *Serratula coronata* («түймебас») Сібірде, *Silene tatarica* және *Oberna behen* («шлячкан турун») – Ресейдің Еуропалық солтүстік – шығысында [165-166].

Қазақстанның ресми медицинасындағы ең танымалдарына женшен тәріздес әсерлі адаптогендік өсімдіктер жатады, олардың ішінде құрамында экистероидтар бар дәрілік өсімдіктік шикізат (ДӨШ) ретінде – Қазақстан және Ресейдің Таулы Алтайының эндеми, Қазақстан Республикасының және Ресей Федерациясының Қызыл кітабына енгізілген өсімдігі *Rhaponticum carthamoides* мақсары маралтамыры жатады.

Ресей Федерациясында левзей препараттары Мемлекеттік дәрілік заттар реестріне енгізілген. Фармакопоялық шикізат ретінде *Rhaponticum carthamoides* тамырларымен тамырсабақтары қолданылады [167].

Өткен ғасырдың 80 жылдарында Өз.КСР ҒА, Өсімдіктік заттар химиясы институтында (ӨЗХИ) (Ташкент қ.) әлдендіргіш «Экдистен» - таблетка құрамында, *Rhaponticum carthamoides* жер асты бөліктерінен бөлініп алынған 0,005 г. экистероны бар препарат жасалынды [168]. Қазіргі уақытта «Экдистен» препараты *Rhaponticum carthamoides*, *Rhaponticum integrifolium*, *Silene brahuica*, *Ajuga turkestanica* т.б. өсімдіктерінен өңделген фитоэкистероид экистеронның негізінде жасалынады [169]. Экдистен өзін әуелі ақуызсинтездеуді ынталандыруға бағытталған эффективті метаболикалық зат ретінде көрсетті. Экдистен жалпы сергіткіш, ағзаның сыртқы стрестік факторларға қарсы адаптациялық мүмкіндіктерді жоғарылататын, иммуногенезді ынталандырып төзімділік және ақыл қабілеттілікті жоғарылатады.

Соңғы жылдары мүшелер мен ұлпаларда пластикалық үрдістерінің және жүйелер мен жасушалардың энергиялық қалыбын жоғарлата отырып сыртқы қолайсыз факторларға қарсы белсенділіктерін белсендіре алатын метаболикалық препараттарға деген қызуғышылық пен сұраныс артқан. Эксперименталды-клиникалық зерттеулер нәтижелерінің сараптамасы бойынша «Экдистен» аталған бағытта эффективті препарат бола алады [170]. Фитоэкистероидтар негізінде ӨЗХИ орталығында әртүрлі биологиялық белсенділіктерге ие жасалған өзгеде дәрілік қалыптар (аюстан, экистен плюс, эксумид, жистенин) ең бастысы ақуызсинтездеуді ынталандырғыш қасиеттеріне ие. Аталған мәселені шешуге бағытталған зерттеулерде дәрілік заттың ақуызы-анаболикалық әсер етуі дене, ішкі мүшелермен бұлшықет (ақуыздың мөлшері өседі) салмақтарының өсуімен, қандағы ақуыздың жоғарлануымен және эритропозаның ынталануымен жалғасады. Бұл үрдіс экистенмен стеранаболдардың жануарлар мен адамдар ағзасындағы ақуыздарды ағза ішінде реттеу өзгешіліктермен байланысты. Көптеген жағдайларда фитоэкистероид экистеннің иммуно-ынталандырушы және антиоксиданттық қасиеттер байқалады. Препараттың еш қандай уыттылығы жедел және ұзақ сынамалар зерттеулерінде орын алмады. Сонымен

қатар, экдистен стресс-синдромның патофизиологиялық көріністері орын алған ауруларға зат алмасу және орталық жүйке жүйесіне жұмысын оңтайландырушы эффективті препарат ретінде танытты. Экдистеннің әсерінен емделушілердің ақыл еңбек қабылеттіліктері, зейін қоюлары артқан [170-172].

Кардиологиялық тәжірибеде қолдану кезінде да фитоэкдистероид экдистен негізіндегі препарат жақсы көрсеткіштерге ие болды. Мәселен, [171, б.72] жұмысында суреттелген миокард ауруына шалдыққан емделушілердің, экдистеннің әсерімен жүректік бұлшықеттердегі зат алмасу үрдістеріндегі көрсеткіштерінің жақсарғанын көре аламыз (биохимия анализі мен ЭКГ нәтижесі бойынша).

Геодинамика үрдісінің жақсаруы мен физикалық жүктемелерге деген төзімділіктің артуы белгіленеді. Сонымен қатар инфарктан кейінгі стенокардияның азаюуы, статистикалық төзімділік пен еңбек қабылеттілік көрсеткіштерінің жақсарғанын көре аламыз. Сонымен қатар, экдистеннің жүректамыр қызметінің жеткіліксіздігі кезіндегі терапияда жүрек гликозидтері: целанидом мен эризимозидоммен (*Erysimum diffusum* Ehrh. өсімдігінен бөлініп алынып және бисрамнозидом строфантин (агликон строфантинның бөліктік синтездеуі негізінде алынған) қосылыстарымен сабақтасып қолданылады. Бірнеше тәжірибелерде, геодинамика параметрлері мен жүректің атқарымдық қалыбының жақсаратыны, миокардтың сол жақ қалташасынан жүректік бөліну мен циркуляциялық талшықтарының жылдамдығының артқаны көрсетілген.

Сонымен қатар фитоэкдистероидтар миокардтың бұзылған липидтік, энергетикалық және электролиттік алмасуларының қалпына келуге жағымды әсерін береді [171, б.72].

Экдистен препараты сонымен қатар, асқазан және ұлтабар жарасы ауруларына шалдыққан адамдарды емдеу кезінде фармакотерапиялық әсер береді. Бұл жерде оның қанның биохимиясының жағымды динамикасымен дәлелденеді [172, б.98].

Сонымен қатар, экдистеннің қант төмендету әсері, оның көмірсу метаболизмдеріндегі ферменттік жүйелерінің синтезіне белсендіруші әсері беру арқасында ағза ұлпалары мен мүшелерінің, экдистен ынталандырған ақуыз-анаболикалық үрдістерге энергиямен қамтамасыздандыру үшін қан глюкозасын көп тұтынуы әсер етеді [173].

Табиғи полиоксистероид экдистеннің негізіндегі препаратты, сонымен қатар лямблиозды инфекцияға шалдыққан адамдарды емдеу кезінде қолдану тәжірибесі ғылыми тұрғыдан қызықты болып табылады. Оның ықпалымен астено-вегетативті әсерлердің жойылуы, иммундық статустың қалпына келуі, ішек-қарын жолының қалыпының жақсаруы мен паразиттердің элиминациясы орын алады. Өзге да аурылық жағдайларда сияқты, лямблиоз кезіндегі фармакотерапевтикалық эффект макро ағзаның адаптациялы-қорғаныстық мүмкіндіктерінің артуына байланысты [174].

Экдистен зақымдалған эпидермис жасушаларының жылдам регенерациясына әсер ету арқасында, жараларды және күйіктерді жылдам жазуға, көмекші зат ретінде қолданыла алады [175]. Сонымен қоса, маңызды көрсеткіш болып экдистеннің компенсаторнды-адаптивті үрдістеріне реттеуші әсер етуі, соның салдарынан гериатриялық тәжірибеде қолдануынның мүмкіндігі үлкен қызығушылық тудырады [176].

Аталған қосылыстың анаболикалық эффектісі ағзада азоттың тұрып қалуымен, қан құрамында, физикалық жүктемелерден кейінгі лактат пен мочевианың жылдам қалпына келуімен, гемоглабин мен қанның құрамындағы ақуыздың жоғары болуымен дәлелденеді. Айқын анаболикалық әсерге ие болғанмен, фитоэкдистероид экдистен анаболикалық стероидтарға тән эндогенді гормондарының мөлшерінің өзгеруі, бүйрек үсті безінің қабықшасының функциясына кері әсері сияқты қауіпті қасиеттер орын алмады. Экдистеннің спорттық тәжірибеде қолданылуы антидопинг заңнамалары бойынша рұқсат етілмеген препараттар класына жатқызылмайды [177, с.201; 178, 179]. Экдистеннің кейбір цитаминдермен сабақтасып әсер етуі, еңбекке қабілеттіліктің одан әрі, жоғарлануына жағымды әсерін беретінді анықталынған [180]. Сонымен қатар экдистен құрсақшылқ дамудың тоқтау ауру белгілерінің тоқталуын жылдамдатады [181].

Фитоэкдистероид экдистен негізінде жасалған бұл дәрілік заттың клиникалық және спорттық медицинасында қолданылуын сараптай келе біз, оның патология алдын немесе патология кезіндегі эффективті фармокорректор ретінде, ағзаның әртүрлі сырттан кері әсер етулеріне қарсы тұру мүмкіндіктерінің әлде қайда күшейтуші және адаптогендік зат ретінде қарастыра аламыз.

«Серпистен» дәрілік заты Коми қаласындағы РҒА Биология институты ҒО В.В. Володиннің бастамасымен *Serratula coronata* өсімдігінен бөлініп алынған 20-гидроксиэкдизона (80 %), 25S-инокостерона (11 %), экдизона (5 %) және өзге минолы экдистероидтардың қоспасынан жасалған. Серпистен эрготропты, ОЖЖ сергітуші, стресс-протекторлы, айқын емес анаболикалық эффект тұсында гематопротекторлы белсенділікке ие дәрілік зат болып табылады.

Қазіргі таңда, Серпистен препаратының фармакологиялық белсенділік қасиеттері одан әрі тыңғылықты зерттеуі жалғасуда. Мысалға, серпистен молекулалық және жасушалық деңгейде жылы қан тамырларында фитоэкдистероидтардың адаптогенді әсер ету механизмін стресс жауаптың медиаторы ретінде қарастырылуы [182] жұмысында сарапталған.

Әдебиет мәліметтері бойынша экистистоидтардың өте төмен уыттылыққа ие: тышқандарға 20Е ауызға және ішке енгізу тәжірибелері бойынша LD₅₀ тиісінше 6,4 және 9,0 г / кг тен болса, инокостерон үшін 7,8 және 9,0 г/кг құрады. «Биоконсалтинг» мекемесімен бірлесіп тәжі түймебас лиофилизатының уыттылығын егеуқұйрықтарға ай сайынғы субхроникалық ауыз арқылы беріліп зертханалық, функционалды, биохимиялық зерттеу әдістерімен ішкі органдардың патоморфологиялық көрсеткіштерін сараптаумен зерттелген.

Максималды енгізілген дозасы 6 г/кг құрады. Зерттеліп отырған жануарларда сығындының төмен уыттылығы, енгізілген затқа қабыну және аллергиялық реакциялардың болмауы, зат алмасу үрдістерінің жақсаруы көрсетілген. Жүргізілген зерттеулердің негізінде МемСТ 7.32-2001 бойынша, өткір уыттылық параметрлеріне сай тәжі түймебастың сулы сығындысының лиофилизаты төмен уытты зат болып табылады және төртінші қауіп класына жіктелген [183].

PMFA (Мәскеу қ.) тамақтану ғылыми-зерттеу институтымен бірге (б.ғ.д. В.К. Мазо, б.ғ.к. Сидорова Ю.С.) жас Вистар моделді егеуқұйрықтарына жануарлардың дене салмағының 2, 20 және 50 мг/кг көлемінде *Serratula coronata* жапырағынан құрғақ сығындысының сулы ерітінділері күн сайын беріліп *in vivo* тәжірибесі орындалған. Зерттеу нәтижесінде аталған дәрілік қалыптың стресс-протекторлы әсерге ие деп тұжырымдалынған [184].

Сыктывкар мемлекеттік университетінің адам және жануарлар физиологиясы кафедрасымен (доцент Н.П. Петрова) бірігіп жасалған зерттеу жұмысында, егеуқұйрықтардың стресс жағдайында катоксикалық механизмдерін жалпы бейімдеу синдром үлесінің азаюына серпистен субстанциясының жағымды әсері көрсетілген [184, б.4].

ӨЗХИ ғалымдарымен бірге экдистероидқұрамдас Серпистен препаратының стресс-протекторлы қасиеті одан әрі зерттелініп жоғарғы адаптациялық қасиеттері мақаласында жарияланған [185]. Сонымен қоса жұмысында жалпы адаптациялық синдромның интенсивті жылжуына тимус жасушаларының адаптоз белсенділігі ДНҚ-комет әдісі бойынша ингибиторлық қасиеттерін айқындаған [186].

Серпистен дәрілік заты миокард липидтерінің тотығу үрдістерінің айқындылығын азайтқан [171, б. 72].

Серпистен тәжірибе арқылы индукцияланған аллоксан диабеті бар зертханалық жануарлардың (егеуқұйрықтардың) өмір сүру деңгейін арттыра және полидипсияны төмендете отырып, диабетке қарсы белсенділікті көрсетті. Тәжірибелік диабетпен ауыратын жануарлардың қанында гликозилденген гемоглобин концентрациясы гипергликемия мен гемоглобин деңгейін төмендетті, бұл қант диабетінің негізгі асқынуларын алдын алуға көмектеседі. Серпистен емдеу аясында жалпы липидтердің, холестериннің және β -липопротеиндердің құрамы интактты жануарлардың осы көрсеткіштері деңгейіне дейін қалыпты болды, ал триглицеридтер - айтарлықтай азайған [187,188].

Серпистен препаратын зерттеу бойынша жарияланған [189] жұмысында, ол – адаптогендік, гемопротекторлы, мембраналық тұрақтандырушы, генопротективтік белсенділікке ие екені анықталған.

Зертханалық егеуқұйрықтар мен қояндарына гемолитикалық анемия жағдайында Серпистенді қолданылуы, олардың ағзаларындағы сіңірілетін жасушалардың мөлшерін жақсартып фагоцитарлық белсенділікті көрсететіні қандық құрамын зерттеу арқылы тұжырымдалған. Нәтижесінде серпистен

адаптогендік гематопротекторлық агент ретінде қарастырылуы мүмкін [189, б. 58].

Серпистеннің антиоксидантты әсері *sodA* геніндегі штамм мутантында айқын көрінді, сондықтан экдистероидтардың антирадикалық белсенділігі жанамаланған. Ішек микрофлорасының компоненттеріне қарсы қорғаныс, антибиотиктерді қолдану кезінде полифенол мен экдистероидтардың әсерін ескеру керек [190].

Коми қаласындағы (б.ғ.д. М.Ф. Борисенков) РҒА қарайтын физиология институтымен бірге, адам сілекейінің жалпы антиоксиданттық белсенділігінің (ЖАБ) тәуліктік ырғағының сипаттамасына серпистенді заттардың әсеріне зерттеулер жүргізілуде препарат қабылдаудың алғашқы күні ЖАБ сілекейінің күнделікті ырғағының төмендеуі байқалды, ол индекстердің айтарлықтай өсуімен, бірінші кезекте сегізінші күні ырғақтың амплитудасы ауыстырылды. Мелатониннен айырмашылығы, Серпистен ағзаның хроноқұрылымының ең маңызды индикаторы - организмнің биоритмдерін күнделікті экологиялық параметрлердегі күнделікті ауытқу дәрежесін көрсететін, ең алдымен жарық жағдайларында көрсететін ЖАБ сілекейіндегі күнделікті ырғақты амплитудасын арттырады. Алынған деректер Серпистенді онко- және геропротекторлар ретінде әрі қарай зерттеудің перспективаларына, сондай-ақ «полярлық күн» жағдайында, солтүстіктегі адаптогендік зат ретінде қолдануға болатындығына негіз [191].

Ғылыми әдебиеттік шолу кезінде сарапталған [192] жұмыс бойынша Серпистен субстанциясының айқын нейротроптық әсер көрсеткені белгілі.

Мақсары марал тамырының жер үсті бөліктерінің тамырсабақтарынан биологиялық белсенділіктері кем түспейтін болса да аз ғана дәрілік препараттар алынды, ондай препарат ретінде Чехияда шығатын «Maralan» (Шөбіа *Leuzeae*) жасыл шайы, «Биоинфузин» және «БЦЛ - ФИТО» (РФ) препараттары белгілі [193].

Қазіргі уақытта әлемдік коммерциялық нарықта ұсынылған құрамында экдистероидтары бар әртүрлі формадағы 172 препараттың 36% - ға жуығын мақсары марал тамырынан алады [194, 195].

Ecdybase.org [196] халықаралық базасының мәліметтері бойынша экдистероидтардың негізінде, соңғы кезде көбісі биологиялық белсенді қоспалар (ББҚ) болып табылатын 335 аса фармакологиялық субстанциялар (*Cytodyne*, *Ecdybol*, *Power Health*, *Muscle Drive HP*, *Methoxy HG-Chrysin*, *Z-mass*, *Activator 1* және т.б.) алынған. Осы фармакологиялық субстанциялардың негізін өсімдіктердің шектеулі бөлігі: *Pfafafia iresinoides*, *Cyathula capitata*, *Cyanotis somaliensis*, *Polypodium vulgare*, *Achyranthes bidentata*, *Ajuga reptans*, *Rhaponticum carthamoides (Leuzea)*, *Seratula coronate* ғана құрайды. Субстанцияларды алу кезінде өсімдіктің нақты бір түрі, немесе олардың кешені, мысалы: *Leuzea* басқалармен *Cyathula*, *Pfafafia*, *Ajuga* қолданылады.

Сондықтан соңғы уақытта, фармакологиялық субстанциялар алынатын экдистероидтардың өсімдік көздерінің аздығына байланысты, олардың жаңа

асқынпродуцент түрлерін, мысалы *Caryophyllaceae* Juss. тұқымдасы түрлерінің ішінен іздеу аса өзекті мәселеге айналып отыр.

Қазіргі кезде барлық фармакологиялық субстанциялардың ішінен тек екі өсімдік дәрілік құрал: «Экдистен» және «Фитохимия» халықаралық ғылыми-өндірістік холдингінде («Фитохимия» ХҒӨХ) жасалып шыққан алғашқы отандық-анаболикалық, адаптогендік және сергіткіш әсерге ие «Экдифит» қана препараттық статусқа ие.

Б.И.Төлеуовтың отандық [197, 198] және Н.Ш.Рамазонов бастаған өзбекстандық ғалымдардың соңғы еңбектерінде [199] экдистероиддың химиясы, биологиясы, алу технологиясы және олардың негізінде алынған фитопрепараттар жайлы ақпарат жазылған.

Бірінші бөлім бойынша тұжырым

Алғашқы бөлімде GXP қағидалары бойынша фитоэкдистероидтар негізінде препараттарды құрудың заманауи аспектілері жайлы ақпаратты келтірдік. Дәрілік өсімдік препараттарын өндіру кезіндегі сапаны қамтамасыз етудің GACP принциптерінің қолдану маңыздылығын жеткіздік. Зерттеу тақырыбымен оның маңыздылығын толық ашып жеткізу ойымен біз экдистероидтардың жалпы сипаттамасының суреттемесін жасадық. Сонымен қатар, экдистероидтардың өсімдіктік көздері және биосинтезінің негізгі жолдары жайлы іргелі ғылыми зерттеулердің көздерін келтіре отырып, ғаламдық фармацевтика нарығында құны қымбат болып табылатын бұл қосылыстардың, отандық өндірушілер үшін әрдайым қайта жаңғырылатын, арзан және импорттық емес жолмен келетін, экономикалық тиімді шешімін табу мақсатында, оларды өсімдіктерден іздеп скрининг жүргізудің маңыздылығын дәлелдедік. Соңғы он жылда табылған жаңа фитоэкдистероидтар мен жаңа өсімдік көздерін сараптадық.

Сонымен қатар, өзіміздің жұмыстарымызға ғылыми-тәжірибелік демеу бола алатын, заманауи химиялық трансформациялау жолымен алынған жаңа фитостероидты туындылар жайлы мәліметтер мен алудың технологиялық әдістерін талқылап қарастырдық. Дәрілік нысандар үшін ең маңыздысы олардың, биологиялық эффективтілігі, осы орайда біз фитоэкдистероидтардың жалпы биологиялық қасиеттері мен фитоэкдистероидтар негізінде жасалынып, фармакологиялық әсер белсенділіктері жайлы жария болған, нақты препараттар бойынша мәліметтерді жинап сараптадық. Сонымен қатар бұл бөлімде біз фармацевтикалық бағытты өзгертіліп ағза ішіндегі биологиялық қолжетімділігін мен физикалық қасиеттері оңтайландырылған субстанцияларды алудағы маңызды циклодекстриндердің қолданыстары мен ерекшеліктеріне шолу жасадық. Фитоэкдстероид негізіндегі фитопрепараттарды сараптап, олардың негізгі белсенділіктері мен ерекшеліктері жайлы ақпараттарды тиянақтадық.

2 ЗЕРТТЕУ НЫСАНДАРЫ МЕН ӘДІСТЕРІ

Жұмыс барысында қойылған тапсырмаларды шешу үшін органолептикалық, физико - химиялық, фармакотехнологиялық, микробиологиялық, биологиялық және статистикалық зерттеу әдістерін қолдандық.

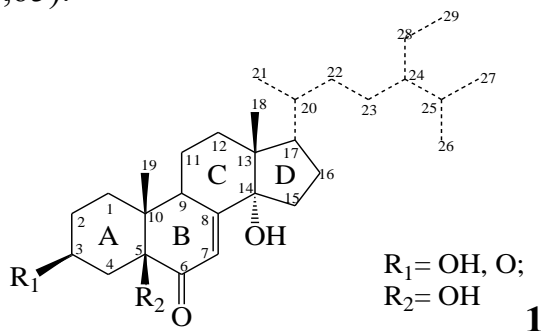
2.1 Зерттеу нысандары

Қаратау аюдәрі өсімдігі- зерттеу нысаны болып күрделігүлділер (*Asteraceae* Dumort.) тұқымдасына жататын Оңтүстік Қазақстан облысында, Қаратау тауларында 2015 жылы әртүрлі фазалар кезеңінде жиналған қаратау аюдәрі (*Rhaponticum karatavicum* Rgl. et Schmalh.) дәрілік өсімдік шикізатының жер үсті бөлігінің сығындысы алюминий тотығы мен силикагелде хроматографиялау әдісімен бөлініп алынып, тазалану арқылы стандарттық үлгіге (СҮ) жеткізілген экдистерон субстанциясы болып табылады.

Қаратау аюдәрі өсімдігінің құрғақ сығындысы

Экдистерон – Қаратау аюдәрі өсімдік шикізатының жер үсті бөлігінің сығындысы алюминий тотығы мен силикагелде хроматографиялау әдісімен бөлініп алынып, тазалану арқылы стандарттық үлгіге (СҮ) жеткізілген экдистерон субстанциясы.

2 β , 3 β , 14 α , 20R, 22R, 25-гексагидрокси-5 β H-холест-7-ен-6-он.
(C₂₇H₄₄O₇, М.м. 480,65).



Балқу температурасы константасын ҚР МФ I, 1 т., 2.2.14 бойынша анықталды. Зерттеу нәтижелері бойынша экдистеронның балқу температурасы (Т.б.) 238-ден 242 °С дейін.

Экдистерон (СҮ) ақ түсті сәл сарғыш немесе кремді сары реңкі бар кристалдық иіссіз ұнтақты зат. Этил спиртінде жақсы ериді, тазартылған суда және хлороформда ерімейді.

КВг дискілеріне (3 мг экдистерон мен 300 мг калий бромиді) түсірілген экдистеронның инфрақызыл спектрі, 3800 ден 600 см⁻¹ дейін: 3371 см⁻¹ (ОН), 2964 см⁻¹ (С-Н), 2873 см⁻¹, 1652 см⁻¹ (С=С), 1444 см⁻¹, 1382 см⁻¹, 1321 см⁻¹, 1262 см⁻¹, 1227 см⁻¹, 1145 см⁻¹, 1104 см⁻¹, 1054 см⁻¹, 1025 см⁻¹, 996 см⁻¹, 951 см⁻¹, 922 см⁻¹, 895 см⁻¹, 880 см⁻¹, 845 см⁻¹, 804 см⁻¹, 686 см⁻¹, 614 см⁻¹ жұтылу жолақтары бар.

Қаратау аюдәрі өсімдік шикізатын макрокопиялық зерттеу

ҚР МФ ДӨШ сынау әдістері бойынша анықталды [200]. ДӨШ өзіндік шөпті өсімдіктердің (жапырақтары бар сабақтар, гүлдер, гүлшанақ, дамыған және дамымаған тұқымдар) кептірілген немесе жаңа жерүсті бөліктері ҚР МФ I, т. 1 байланысты «шөп» деп аталады. Сыртқы белгілерін анықтағанда сабағының, жапырақтарының, гүлдер мен тұқымдарының құрылысына көңіл аударылды, олар жай көзбен және лупа көмегімен анықталды. Сабағының құрылымында оның бұтақтануын, көлденең орналасуын, төмен түсуін, жапырақтарының орналасуын ескере отырып анықталды. Ары қарай жапырақтардың, гүлдердің, тұқымдарын, гүлдеу түрлері қарастырылды. Құрғақ шикізаттың түсін күн жарығымен анықталды; иісі – үйкелегенде; дәмі – құрғақ шикізаттың тілімін немесе оның қайнатпасының дәмін тату арқылы бағаланды.

Қаратау аюдәрі өсімдік шикізатын микроскопиялық зерттеу

ҚР МФ I, т.3, 2.8.23 әдістері және В.Н. Вехов [201], М.Н. Прозиннің [202] әдістік нұсқаулары бойынша жүргізілді. Ауалы-құрғақ шикізатты глицерин қоспасымен жібіткен: су; *этанол 96 % Р* (1:1:1), ары қарай *5 % натрий гидроксидінің ерітіндісінде Р* қайнатылды. Жапырақ және сабақ бөліктері хлорогидрат-су (1:1) ерітіндісінде ағарғанға дейін 5-10 мин қайнатылды, зерттеу объектілері заттық шыныдағы глицерин тамшысына орнатылып, препараттық иненің көмегімен екі бөлікке бөлінді. Беттік және тығыздалған перпараттар, көлденең кесінділер дайындалды. Препараттарды тазарту глицеринмен жүргізіліп, жапырақ пен сабақтың көлденең кесіндісі ТОС-2 мұздатқыш құрылғысы бар микротомның көмегімен анықталды. Анатомиялық құрылымының суреттері МС-300 (MICROS, Austria) (x 63 үлкейтілген) микроскопының көмегімен түсірілді. Сандық анализ үшін МОВ-1-15 (x 9 объективінде, x 10,7 үлкейтілген) окуляр - микрометр көмегімен морфометрикалық көрсеткіштерді өлшеу жүргізілді. Жапырақтардың түсі мен пайда болуын метилен көгімен және эозин-ментилен көгімен, осьтік ағзаларды – тәуліктік сафранинмен, Делафилд бойынша гемотаксалинмен жүргізілді.

Сірқабықтың бар-жоқтығын суданның спирттік ерітіндісімен, ағаштануын флорглюоцинмен концентрацияланған тұз қышқылымен анықталды. Анатомиялық құрылысты ерекшеліктерін сипаттауда жалпыға ортақ терминология қолданылды (Барыкина Р., 2004) [203]. Кесіндідегі әр көрсеткішті ондық қайталама арқылы анықталды, орташа арифметикалық өлшемнен шығарылды. Көрсеткіштердің математикалық өңделуі Пирсон Р. коэффициентін қолдана отырып, Доспехов В.А. әдісі бойынша орындалды [204].

Өсімдік шикізатының ұсақтау дәрежесен анықтау

ҚР I, 1.т МФ «Дәрілік өсімдік шикізаттың ұсақтау дәрежесін анықтау» монографиясына сәйкес жүргізілді. Әр шикізаттың түрі үшін құрамындағы рұқсат етілген нормасы жеке бапқа сәйкес болуы тиіс [205].

20EBCD фармакологиялық белсенді фармацевтикалық субстанция - экдистерон мен β -циклодекстриннің кешенді супрамолекулярлы сарғыш,

иіссіз, ұсақ кристалдары бар аморфты ұнтақ. Молекулалық массасы: 1615,63 г/моль.

Көмекші заттар

Циклодекстриндер – супрамолекулалы кешен құрушы көмекші ақ кристалды ұнтақты қосылыстар. Циклодекстриндер бір молекуладағы глюкозаның қалдықтарының санымен есептелу арқылы айрықшаланады. Мәселен: α -циклодекстрин – 6 глюкопиранозды сақинадан тұратын, брутто-формуласы: $C_{36}H_{60}O_{30}$, молекулалық массасы: 972.84 г/мольге тең қосылыс; β -циклодекстрин - 7 глюкопиранозды сақинадан тұратын, брутто-формуласы: $C_{42}H_{70}O_{35}$ молекулалық массасы: 1134.98 г/мольге тең қосылыс; γ -циклодекстрин - 8 глюкопиранозды сақинадан тұратын брутто-формуласы: $C_{48}H_{80}O_{40}$ молекулалық массасы: 1297.12 г/мольге тең қосылыс.

Тазартылған су (ҚР МФП, 2 т)

Сипаттамасы. Иісі мен дәмі жоқ түссіз мөлдір сұйықтық.

pH. 5,0 - ден 7,0 дейін (100 мл суға 0,3 калий хлоридінің қаныққан ерітіндісін қосады және потенциометрмен ерітіндінің pH өлшейді).

Этил спирті (МемСТ 5962-2013) $M_r = 46,07$ Да. Мөлдір, түссіз, қозғалмалы, спиртті иісі мен күйдіргіш дәмі бар ұшатын сұйықтық. Оңай өртенеді, түтінсіз, көкшіл түспен жанады. Сумен, глицеринмен және эфирмен барлық қатынаста араласады. Балку нүктесі $-114,1$ °C. $\log P$ (октанол-су) = $-0,31$.

Хлороформ $CHCl_3$ ($M_r 119,4$) Трихлорметан. Түссіз сұйықтық. Суда аз ериді, 96 %-дық этил спиртімен араласады. Қайнау температурасы шамамен 60 °C (ҚР МФ, I т.)

Петролей эфирі C_7H_7BrMg ($M_r 95.33948$) Түссіз сұйықтық. Суда ерімейді. Қайнау температурасы $40—70$ °C .

Изобутилді спирт $C_4H_{10}O$ ($M_r 74.12$) Түссіз өзіндік иісі бар сұйықтық. Қайнау температурасы: 108 °C.

Этилацетат $C_4H_8O_2$ ($M_r 88.1$) Түссіз сұйықтық. Суда ериді, , 96 %-дық этил спиртімен араласады. Қайнау температурасы: 76 °C-тан 78 °C-қа дейін (ҚР МФ, I т.)

2.2 Зерттеу әдістері

«20EBCD» субстанциясының параметрлерін зерттеудің физико-химиялық әдістері

Субстанцияның сапа көрсеткіштері екі негізгі көрсеткіш бойынша анықталынды:

1. Сәйкестендіру – ИҚ-спектроскопия әдісімен және органолептикалық сараптау арқылы идентификациялау жүргізілді.

2. Негізгі сапа көрсеткіштерін бақылау – ағындығы, ерігіштігін анықтау, балку температурасын анықтау, ерітіндінің сапалық көрсеткіштері, ілеспе қоспаларды анықтау әдісі, қалдық ерітінділерді сәйкестендіру және қадағалау, үймелі көлем, қалдық ылғал, кептіру кезіндегі масса шығынын анықтау

әдістемесі, жалпы және сульфаттық күлді анықтау әдістемесі, ауыр металдар, микробиологиялық тазалығы немесе стерилдігі, белсенді затты сандық анықтау.

«20EBCD» субстанциясының сапа көрсеткіштері Қазақстан Республикасының Мемлекеттік Фармакопеясында суреттелген әдістер бойынша жасалынды.

Экдистеронның инкапсулденген субстанциясын жасау

Кері салқындатқыш, магнитті араластырғыш, тамшылатқыш воронка және термометрмен жабдықталған үшмойынды колбаға 2 мл этанолға 0.05 г (0,0001 моль) 20E салынып араластырылды, оның үстіне 5 мл деионизерленген суда ерітілген 0.0001 М β -циклодекстринді қосып араластырылды. Сулы монша 50⁰С дейін қыздырылып, реакциялық қоспа 5 сағат араластырылды. Реакциялық қоспаны Петри ыдысына құйып еріткіштердің табиғи ұшып кеткеніне дейін қойдық. Кейін ыдысшаны вакуумды кептіргіш шкафына 35⁰С температурасында 5 сағатқа қойдық.

Инфрақызыл спектрлермен сәкестендіру әдісі

Анықтауды ҚР МФ I, 1 т., 2.2.24 келтірілген әдісіне сәйкес жасадық. ИҚ – спектрлер Vector 22 аспабында түсірілді. Инфрақызыл спектрлерді (ИҚ) сараптау экдистероидтардың болжамды құрылымдарын анықтау және дәлелдеу үшін кеңінен қолданылады. ИҚ – спектрлердің көмегімен кез – келген функционалдық топтың барлығын анықтауға болады. Егерде екі үлгінің спектрлері бірдей болса, онда осы қосылыстар бір зат деп есептелінеді. Спектрлер бойынша изомерлерді ажыратуға болады, ИҚ – спектроскопия молекулалардың конфигурациясы немесе конформациясы туралы сұрақты шешуге мүмкіндік береді. Жұтылудың ИҚ – спектріндегі шыңдардың саны мен орналасуына қарап заттың табиғаты (сапалық анализ), ал жұтылу жолақтарының интенсивтілігі (сандық анализ) туралы пайымдауға болады.

Заттардың ИҚ – спектріндегі 1650 см⁻¹ маңында карбонил тобының валенттік тербеліс жолақтарының болуы, оның молекуласында әдетте экдистероидтарға ғана сәйкес Δ^7 -6- кетотопшаның барлығын көрсетеді.

Полиоксистероидтарға жататын экдистероидты субстанцияның ИҚ – спектріндегі гидрокситоптар 3400-3500 см⁻¹ маңындағы жұтылу жолақтарымен анықталады.

Ағындығы

Субстанцияның ҚР МФ I, 1 т., 2.9.16 әдісіне сәйкес орындалды. Құрғақ түбі ыңғайлы әдіспен бекітілген конусты құйғышқа зерттеліп отырған дәрілік затты 0.5% дәлдігімен өлшеп орналастырамыз. Шығу тесігін ашып дәрілік затының ағып кетуіне кеткен уақытты бақылаймыз. Кемінде үш өлшем өткіземіз.

Органолептикалық сараптама

Субстанция иісін ҚР МФ I, 1 т., 2.3.4 келтірілген монография бойынша анықтадық. Сонымен қатар субстанцияның түсі, ұнтақтарының сыртқы келбеті мен бөлшек формалары сарапталған.

Ерігіштігін анықтау

Субстанцияның ерігіштігін ҚР МФ I, 1 т., 1.4 монографиясына сай суда және этил спирті мен хлороформда анықтадық.

УК-спектрі арқылы сәйкестендіру

Зерттеуді ҚР МФ I, 1 т., 2.2.25 келтірілген әдісіне сәйкес – «Spectrum UV – VIZ» түсірілді. Субстанцияның құрылысын зерттеу үшін әр – түрлі химиялық және физикалық әдістермен қатар электрондық жұтылу спектрлері де кеңінен қолданылады.

Спектрдің УК облысын көбінесе алыс (немесе вакуумдік) ультракүлгін (100 – 200нм) және жақын (200 – 400нм) ультракүлгін облыстарға бөледі. УК - спектрдің түрі арқылы молекуланың құрылымдық компоненттерін сәйкестендіруге болады. Экдистероидтардағы негізгі хромофор Δ^7 -6-кетотопша.

Егер стероидтық қосылыстың УК - спектрінде экдистероидтардың көпшілігіне тән болып келетін 224 – 300 нм маңында күшті жұтылу байқалуы, онда сабақтасқан диенон топшасының барлығын көрсетеді. Заттардың УК - спектрінде 296 және 245 нм маңында жұтылу жолақтары болса, онда ол молекулада Δ^7 -6 - кетотопшадан басқа 14 – окситоптың да барлығын көрсетеді.

Бағаналық хроматография

Колонналық хроматография үшін Al_2O_3 қолданылды. Элюент ретінде хлороформ, этил спирті – хлороформ қоспалары қолданылды.

Нәзік құрылымдарын дәлелдеу әдісі

Таңдалынған нысан 20-гидроксиэкдизон (экдистерон) өсімдік полиоксистероидымен алынған супрамолекулалық кешендерді бөлме температурасында 5 мм ампулада жоғары мүмкіншілікті JNN-ECA 400 «Jeol» компаниясы ЯМР спектрометрінде жазылды. 1H және ^{13}C ядроларында спектрометрдің жұмыс жиілігі сәйкесінше, 399,78 и 100,53 МГц болды. Жолдық ені шамамен 5000 (1H) және 22000 Гц (13C) құрады. Еріткіш ретінде өндірістік «Sigma-Aldrich» DMSO-d6 қолданылды. Диметилсульфоксидтің химиялық өзгерістері қалдық протон немесе көміртегі атомдарының сигналдары арқылы салыстырмалы өлшенді.

Балку температурасын анықтау

Зерттеуді ҚР МФ I, 1 т., 2.2.16 келтірілген әдісіне сәйкес Boetius аспабында жүргізілді.

Ерітіндінің сапалық көрсеткіштері

Зерттеуді ҚР МФ I, т. 1, 2.2.1 сәйкес жүргізеді.

С ерітіндісі мөлдір болуы тиіс.

Зерттеуді ҚР МФ I, т. 1, 2.2.2, II әдіске сәйкес жүргізеді.

С ерітіндісінің түсі SE салыстыру ерітіндісінен интенсивті болмауы тиіс.

Зерттеуді ҚР МФ I, т. 1, 2.2.3 сәйкес жүргізеді.

С ерітіндісінің рН мәні 3.0-4.5 аралығында болуы тиіс.

Глеспе қоспаларды анықтау әдісі

Сандық анықтау үшін жасалған А ерітіндісінің 2.0 мл көлемі 50 мл тең колбаға құйып, ацетонитрилмен белгіге дейін жеткізіп араластырамыз (Б ерітіндісі).

А және Б ерітінділерін УК детекторы бар хроматографта кезектеп 20 мкл көлемінде 5 хроматограммадан «Сандық анықтау» бөлімінде келтірілген жағдайларда өткіземіз.

Зерттелу ерітіндісінің хроматограммасында барлық пиктердің суммасы, Б ерітіндісіндегі негізгі зат пигінің көлемінен аспауы қажет.

Ілеспе қоспаларды (X) пайыздық көрсеткіште анықтау үшін келесі формуланы қолдандық:

$$X = \frac{\sum S_i}{S_1} \cdot 100;$$

Мұндағы S_1 – Б ерітіндісінің хроматограммаларынан анықталған пиктердің орташа мәні;

S_i – А ерітіндісінің хроматографияларынан анықталған, ерітінді пикінен басқа барлық пиктердің орташа мәні.

Зерттеу жұмыстарының нәтижелері егер «Хроматографиялық жүйенің дұрыстығы» дәлелденсе дұрыс деп есептеледі.

Себілу тығыздығы

Зерттеу ҚР МФ I, т. 1, 2.9.16 талаптарына сай жүргізілуі қажет.

Қалдық ерітінділерді сәйкестендіру және қадағалау

Зерттеу ҚР МФ I, т. 1, 2.4.24 талаптарына сай жүргізілуі қажет.

Үймелі көлем

Дәрілік затының үймелі көлемін ҚР МФ I, 1 т., 2.9.15. әдісіне сәйкес орындадық. Сусымалы тығыздықты анықтау үшін 545 Р-АК-3 ұнтақтарды дірілдеуіне арналған арнайы құрылғыда (Мариуполь медициналық жабдық зауыты, Украина) жүргізілді. Сыналатын заттың нақты үлгісі (5,0 г) құрылғы өлшеу цилиндріне орналастырылды және 5 минуттан кейін зат сығылды. Кейін сусымалы тығыздық мына формуладан есептелді:

$$P = \frac{0.005}{V};$$

мұндағы: P- сусымалы салмақ, кг\м³,

V – дірілдеткеннен кейін зерттелетін зат көлемі, м³.

Қалдық ылғал

Қалдық ылғал заттың маңызды сипаттамасы болып табылады, себебі ол дәрілік затты босатуға, жаппай тығыздығына және оңуына әсер етеді. Біз заттың қалдық ылғалдылығын салмақ әдісімен анықтадық. Нақты зат массасы ШС-80 маркалы кептіру шкафына орналастырылды (Тюмень Аспап жасау зауыты, Ресей) 100-105 ° С температурасында және тұрақты салмаққа дейін құрғатылды.

Кептіруге дейін және одан кейін салмақтың айырмашылығы, пайызбен қалдық ылғалды кұрайды.

Органикалық еріткіштердің қалдығы: ҚР МФ I, т. 2.2.28, 5.4

Кептіру кезіндегі масса шығынын анықтау әдістемесі

Кептіргендегі массалар шығыны ҚР МФ I том, 2.8.32. фармакопоялық әдістемеге сай анықталынды.

1.000 г субстанцияны кептіргіш шкафта 100-105 °С кептіреді. Масса жоғалуы 0.5% көп болмауы керек.

Жалпы және сульфаттық күлді анықтау әдістемесі

Жалпы күлділік ҚР МФ I том, 2.4.16., сульфаттық күл 2.4.14 мақалаларына сай анықталынды.

Ауыр металдар (ҚР МФ I, 558 б)

Сығынды үшін 0.01% (100 ppm) жоғары емес.

Күйдіргеннен кейінгі қалдықты (сульфатты күлді) кыздыра отырыи. 615 г/л аммония ацетата Р5 мл ерітіндісінде ерітеді. Алынған ерітіндіні күлсіз сүзгі арқылы 100 мл өлшегіш қолбаға сүзеді, 5 мл сумен шайып фильтрат көлемін сумен Р 100 мл дейін жеткізеді.

Зерттелетін ерітінді. Алынған ерітіндінің 12 мл ауыр металдар тестіне шыдауы тиіс. (А әдісі)

Микробиологиялық тазалығы немесе стерилдігі

Зерттеуді ҚР МФ I, т. 1, 2.6.12 талаптарына сәйкес жүргізеді.

Субстанция ҚР МФ I, т. 1, 5.1.4, 2 категория талаптарына сәйкес келуі тиіс.

Өмір сүруге бейім аэробты микроағзалардың жалпы саны 1 г субстанцияда 10^2 көп емес

1 г субстанцияда *Pseudomonas aeruginosa* және *Staphylococcus aureus* болмауы тиіс.

Сандық анықтау

Жоғарғы эффективті сұйықтық хроматография ҚР МФ I, т.1, 2.2.29 мақаласына сай анықталынады.

Жоғарыэффектілі сұйықтық хроматография (ЖЭСХ) субстанцияның құрамындағы экдистеронды сәйкестендіру, сандық анықтау және ілеспе қоспаларды анықтау үшін қолданылды.

Зерттелетін ерітінді. Субстанцияның шамамен 0.010 г (нақты өлшем) 25 мл қолбаға салып, 10 мл 20% этил спиртіні қосып 50-60°C температурасында 20 мин ерітеміз. Аталған еріткішпен белгіге дейін жеткіземіз. Алынған ерітіндіні порлары 0.45 мкм тең мембранды фильтрі арқылы фильтрлейміз (А ерітіндісі).

Салыстыру ерітіндісі. Экдистеронның СҮ-нің шамамен 0.002 г (нақты өлшем) 25 мл қолбаға салып, 10 мл 20% этил спиртіні қосып 50-60°C температурасында 20 мин ерітеміз. Аталған еріткішпен белгіге дейін жеткіземіз.

Алынған фильтрленген ерітіндімен салыстыру ерітіндісін кезектеп 20 мкл 5 хроматорграммадан келесі хроматографирлеу жағдайларында УК-детекторлы хроматографта келесідей жағдайларда өткізілді:

- Zorbax XDB-C₈ сорбенттімен толтырылған, 4,6×150 мм 5 мкм бағанасы;
- жылжымалы фаза: 1:9 қатынасындағы изопропил спирті мен су;
- жылжымалы фаза жылдамдығы: 1 мл/мин;
- Бағана температурасы: 25 °С;
- Хроматография уақыты: 40 мин;
- Пиктерді детектірлеуді λ=254 нм жүргіздік.

Экдистеронның мөлшерін (X), пайыздық көрестекіште келесі формуламен есептедік:

$$X = \frac{S_1}{\sum S_i} \cdot 100$$

мұндағы S₁– А ерітіндісінің хроматографияларынан анықталған экдистерон пиктерінің орташа мәні;

S_i– А ерітіндісінің хроматограммаларынан анықталған еріткіш пиктерінен өзге барлық пиктердің мәні.

Алынған нәтижелерді *ChemStation* бағдарламасы арқылы жүргіздік.

Хроматографиялық жүйенің жарамдылығын анықтау әдісі (ҚР МФ I, т.1, 2.2.29).

Хроматографиялық жүйенің жарамдылығын тексеру үшін экдистеронның СҮ 20 мкл жоғарыда аталған жағдайларда кемінде 5 хроматограммасын алады. Хроматографиялық жүйе келесі жағдайлар орындалғанда жарамды болып саналады:

–Зерттеліп отырған ерітіндідегі экдистеронның пигі бойынша есептелген хроматографиялық бағананың эффективтілігі 2000 теоретикалық тарелкалардан кем болмауы тиіс;

–Зерттеліп отырған ерітіндідегі экдистеронның пигі бойынша есептелген салыстырмалы стандартты ауытқуы 2 % аспауы қажет;

–Салыстыру ерітіндісіндегі СҮ экдистеронның пигі бойынша есептелген ассиметриясы 2.0 ден аспауы қажет.

Орамдау

МемСТ 30288-95 сәйкес винт мойынды сәуле өткізбейтін шыны бөтелкеге 10 г субстанция салып, 6-09-5311-87 ТШ сәйкес қақпақпен жабылуы керек. Ыдыстарды сыртынан МемСТ 4665-62 сәйкес сәуле өткізбейтін қағазбен орайды. Бөтелкелерге таңбаланған этикеткаларды жабыстырады.

Таңбалау

Этикеткада өндіруші елді, өндіруші кәсіпорынды, оның мекен жайын, субстанция атауын қазақ, орыс және латын тілдерінде, субстанция массасын, серия номерін, өндірілген мерзімін, жарамдылық мерзімін және сақтау жағдайларын көрсетеді. Тасымалдаушы таңбалау МемСТ 14192-96 сәйкес жүргізіледі.

Тасымалдау

МемСТ 17768-90 сәйкес жүргізіледі.

Биологиялық қауіпсіздігі мен белсенділігін анықтау әдістері

Өткір уыттылығын анықтау әдісі

Жануарларға зерттеу жұмыстары «С.Ж.Асфендияров атындағы ҚазҰМУ» Локальдық Этикалық Комиссиясының № 5 (56) 2017 жылы 31 мамырда өткен отырысында №441 нөмірімен қарастырылып, зерттеу жұмыстарын жасауға рұқсат берілген.

Субстанцияның қауіпсіздігін Тейтнер-Миллердің әдістемесі бойынша тұқымсыз еркек егеуқұйрықтарға өткір уыттылығы зерттелінді [206]. Сынама зерттеуіне салмағы 180-200 г болатын, ар топқа 10 жануардан бөлініп, 70 еркек егеуқұйрық қатысты. Субстанцияны енгізу үшін, 20EBCD субстанциясы жылы тазартылған суда ерітілді. «20EBCD» субстанциясы асқазандарына: 10, 50, 100, 500, 1000, 2000, 4000 мг/кг мөлшерінде су еzbесі ретінде аш қарынға пероралды арнайы зонд (конюля) арқылы жіберілді. Енгізудің ең үлкен көлемі 5 мл-ге тең болды. Жануарларды стандартты жағдайда ұстады: виваридың ауа температурасы 29°C, ылғалдылығы 70-80%. Жануарларларды бақылау ұзақтығы 2 апта болды. Орташа қауіпті мөлшер (LD₅₀) келесі екі аптада субстанция ерітіндісі берілген жануарлардың арасындағы өлімімен есептелінді. Жануарлар «20EBCD» субстанциясы енгізілгеннен соң, алғашқы 12 сағат бойы үздіксіз бақыланды. Жануарлардың жалпы жағдайының көрсеткіштері жазылып отырды, олардың мінез-құлықтарының ерекшеліктері, қозғалу белсенділігі мен жылдамдығы, қаңқа бұлшықеттерінің тонусы, құйрығының орналасуы, жем мен су ішуі.

Сығындының антиоксиданттық және антирадикалды белсенділігін анықтау әдісі

Темір – тотықсыздандырғыш потенциалын анықтау

0.0 - 1.0 мг/л концентрациялы диапазонында 1.0 мл зерттелетін сығындыларға 2,5 мл фосфатты буферін (0,2 M, рН 6,6) және 2,5 мл 1% калий (III) гексацианоферрат ерітіндісін қосады. Реакциялық қоспа 50°C температурада 20 минут бойы инкубацияланады, реакция 2,5 мл 10% 3-хлорсірке қышқылының ерітіндісін қосумен аяқталады. Қоспа 3 минут бойы айналдырылады (1,5мың айн./мин.). Көлемі 2,5 мл жоғарғы қабаты 2,5 мл дистилденген сумен және 0,5 мл 0,1 %-ды FeCl₃ араластырылады. Оптикалық тығыздықты $\lambda=700$ нм өлшейді. Салыстырмалы заттар ретінде жоғары антиоксидантты белсенділік (АОБ) көрсететін галл қышқылы (Ga) және кверцетинді (KV) қолданды.

Антиоксиданттық белсенділікті in-vitro o-фенантролиндік әдіспен зерттеу

0,198г o-фенантролинге 30-40 мл тазартылған су қосып, аздап қыздырып ерітеді. 0,298г теміраммонийлі квасцтың өлшендісін 2 мл 1M HCl ерітеді, 30-40 мл тазартылған су қосып, аздап қыздырып ерітеді. Дайындалған ерітінділерді көлемі 100 мл колбаға құйып, белгісіне дейін тазартылған сумен толтырады. Алынған реагентті бөлме температурасында кемінде 12 сағат ұстайды. Зерттелетін үлгілердің АОБ – н ингибирлеу коэффициенті (ИК) арқылы мына теңдеумен анықтады:

$$ИК = 1 - K_{\text{контр}} / K_{\text{зерт}}$$

Стандартты заттар ретінде жоғары антиоксидантты белсенділікке ие аскорбин қышқылы қолданылды.

«20EBCD» субстанциясының әсер етуінің – мөлшерге тәуелділігін анықтау әдісі

«20EBCD» субстанциясының сынама мөлшерін жануарлардың динамикалық жұмыс істеу қабілеттілігінің өсуін, сынақ басындағы және субстанцияны екі апта енгізгеннен кейін егеуқұйрықтардың белсенді жүзу уақытын салыстыру негізінде анықтадық [206]. Сынамаға Wistar маркасының 135 дана егеуқұйрығы қатысты, тәжірибе 3 қайталана жасалып, жүзуге қабілетті және кездейсоқ таңдау арқылы 5 жануардан 9 топқа бөлінді, сәйкесінше берілген субстанция мөлшерлемелері: 5, 10, 20, 30, 40, 50, 100, 150, 200 мг/кг. Бақылаудағы жануарлар препарат орнына тазартылған су алып отырды.

Гипоксияға қарсы төзімділікті анықтау әдісі

Нормобарилік және нормокапниялық гипоксия модельдері [206, б.228] көлемі 1,5 литрлік гермокамераларға егеуқұйрықтар енгізілуімен іске асырылды. Зерттеу жұмысына Wistar маркасының орташа салмақтары 190-200 г арасындағы 75 дана егеуқұйрығы, 5 топқа 5 данадан бөлініп, 3 рет қайталанған тәжірибеде сыналды. Жануарларға оңтайлы болып таңдалған 20 мг/кг субстанция мен салыстырма препараты бір реттік беру және курсттық берілді. Бақылаудағы жануарлар препарат орнына тазартылған су алып отырды. Кейін ішіндегі көмірқышқыл газы натронды известь арқылы жойылды. Айқын гипоксияға төзімділігінің көрсеткіші болып жануарлардың қозғалыссыз, естен талу сәтін белгілеу арқылы анықталды (мин).

Субстанцияның бұлшықет жүктемелер төзімділігін өсуін анықтау әдісі

Зерттелу нысанының актопротекторлық әсерін анықтаудың келесі кезеңінде Wistar маркасының орташа салмақтары 190-200 г арасындағы 75 дана егеуқұйрығы, 5 топқа 5 жануардан бөлінді. Егеуқұйрықтардың бұлшықеттік жүктемелерге төзімділік шамасының ұтқырлығын зерттеу үшін, оларға дене салмағынан 7,5% құрайтын жүктемемен 33-35°C су температурасында шаршағанға дейін арнайы бассейнде жүздіру арқылы 3 қайталап анықтадық [206, б.138]. Бағалау критерийі болып жануарлардың жүзу ұзықтығы алынды (мин).

Зерттеу нәтижесінде алынған көрсеткіштердің дұрыстығын және бірегейлігін анықтау үшін препараттың әсер ету коэффициентін (ӘК) келесі формуламен анықтап отырдық.

$$ӘК = \frac{O - K}{K}$$

O – зерттеліп отырған препаратты қабылдаған топтың көрсеткіші;

К – бақылаушы топтың көрсеткіші (препарат сумен алмастырылған);

Сонымен қатар зерттеліп отырған субстанцияның кері әсер ету көрсеткіші де ескерілді (КӘК). Бұл мақсатта біз «20EBCD» субстанциясының, берілген кері мәнді ӘК көрсеткіштерінің, барлық көбейтілетін ӘК санына қатысын %-бен көрсетіп анықтап отырдық. Орташа ӘК > 0.2 және мәндері КӘК = 0-ге тең болатын дәрілік препараттар адоптогенді болып санала алады.

Статистикалық өңдеу тәсілдері

Барлық есептер дербес компьютерде «Биостатистика» бағдарламасы бойынша есептелді. Топаралық салыстырулар үшін Стьюдент критерийі, көпшілік салыстырулар үшін Бонферрони түзетулері енгізілген Стьюдент критерийі пайдаланылды.

$p < 0,05$ болғандағы айырмашылықтар ақиқат болып саналады. Тірі қалу сараптамасы үшін критерий % құрылды.

3 ҚАРАТАУ АЮДӘРІ ӨСІМДІКТІК ШИКІЗАТЫНЫҢ ФАРМАКОГНОСТИКАЛЫҚ ЖӘНЕ ФАРМАКО-ТЕХНОЛОГИЯЛЫҚ ЗЕРТТЕУЛЕРІ ЖӘНЕ ОНЫ СТАНДАРТТАУ КРИТЕРИЙЛЕРІН ӘЗІРЛЕУ

3.1 ГАСР шеңберінде қаратау аюдәрі шикізатын (гүлдерді, жапырақтарды және тамырларын) жинау, өңдеу, кептіру және сақтау технологиясын әзірлеу және валидациялық бағалауын жасау

Зерттеу нысаны болып күрделігүлділер (*Asteraceae* Dumort.) тұқымдасына жататын Оңтүстік Қазақстан облысында, Қаратау тауларында 2015 жылы әртүрлі фазалар кезеңінде жиналған *Rhaponticum karatavicum* Rgl. et Schmalh. яғни қаратау аюдәрі өсімдігі болып табылады табылады. GxP принциптеріне сәйкес соңғы өнімнің сапасы бастапқы шикізаттың сапасына және технологиялық процесс талаптарының нақты сақталуына тікелей байланысты. Өсімдік шикізатын жинаудың, тазартудың, өңдеудің, кептірудің, тиісті сақтаудың және тасымалдаудың оңтайлы мерзімдері мен технологиясын сақтау соңғы өнімнің сапасын қамтамасыз ету жүйесіндегі ажырамас кезең болып табылады [207].

ДӨШ жинауды ұйымдастыру географиялық таралуын, популяцияның тығыздығын және морфологиялық ерекшеліктерін ескере отырып жүргізілді.

Rhaponticum karatavicum Rgl. et Schmalh шикізатын жинау, өңдеу, кептіру және сақтау технологиясы

ГАСР принциптеріне сәйкес басшылық жасалынып, қаратау аюдәрі шикізатын құрғақ ауа райында, бөгде өсімдіктер бөлшектерінің түсіп араласуын болдырмай, қолмен жинау арқылы жүзеге асырды [207, б. 290].

Rhaponticum karatavicum Rgl. et Schmalh жабайы өсімдіктерінде экдистеронның таралуын зерттеу жер үсті органдарында дамудың әртүрлі фазаларында: вегетация басы, бутонизация, гүлдену және вегетацияның соңы (2, 3-кестелер) тұрған орта жастағы генеративтік дарактарда жүргізілді.

Кесте 2 – Қаратау аюдәрі өсімдігінің дамуының әртүрлі кезеңдерінде жер үсті бөліктеріндегі экдистеронның таралу динамикасы.

Даму фазалары	Жиналу уақыты 2015 жыл	Экдистерон, % (құрғақ шикізатқа есептегенде)
Вегетация басы	05.06	1,9
Бутонизация	08.07	1,8
Гүлдену	09.08	1,65
Вегетация соңы	15.10	0,25

Кесте 3 – Қаратау аюдәрі өсімдігіндегі сығындылық заттардың шығуына кептірудің температуралық режимдерінің әсері

№	Шикізатты жинау күні	Кептіру режимі	Сығындылық заттардың шығуы
1	05.06.2015	60±10°C	50,13±3,15
2	05.06.2015	75±05°C	48,02±2,08

Осылайша, вегетация мен бутонизацияның басталу фазаларында Қаратау аюдәрі генеративтік өсімдіктерінде өсімдіктің өсу және даму шамасына қарай вегетация соңына қарай экдистерон концентрациясының бірқалыпты азаюы байқалады. Вегетацияның басталу кезеңінде экдистеронның тамыр жүйесінен жоғарыға қарай көшуі орын алады, кейіннен вегетативтік және генеративтік органдар шегінде экдистеронның қайта бөлінуі, содан кейін тамыр жүйесіне кету және топыраққа тастау жүреді.

Экдистеронның өсімдіктер бөліктері бойынша және гүлдену фазасында таралуында белгілі бір заңдылық байқалады. Бұл фазада экдистеронның ең көп мөлшері жапырақтарда байқалады (1,65%), сондай-ақ жемістерде (1,45%), гүлшоқтарда (1,3%) және бутондарда (1,15%) сақталады.

Алдын ала өңдеу барысында шикізат топырақтың қатты бөлшектері, шаң, кір, жәндіктер сияқты бөгде қоспалардан тазартылды. Жиналған шикізат 60°C температурада кептіріліп, арнайы шеңберде 1,5-2 см жұқа қабатпен жайылып, әр 30 минут сайын 6 сағат бойы ауыстырып отырады. Кептіруді ШС-80-01 СПУ кептіргіш шкафында жүргізді, процесс шикізатты жинағаннан кейін 24 сағаттан кешіктірмей басталды. Кептірудің аяқталуы қол тәсілімен анықталды – сығылған кезде жемістерді түйіршіктерге желімдеудің болмауы бойынша.

Қаратау аюдәрі гүлдері мен жапырақтарын жинау, өңдеу, кептіру және сақтау технологиясы

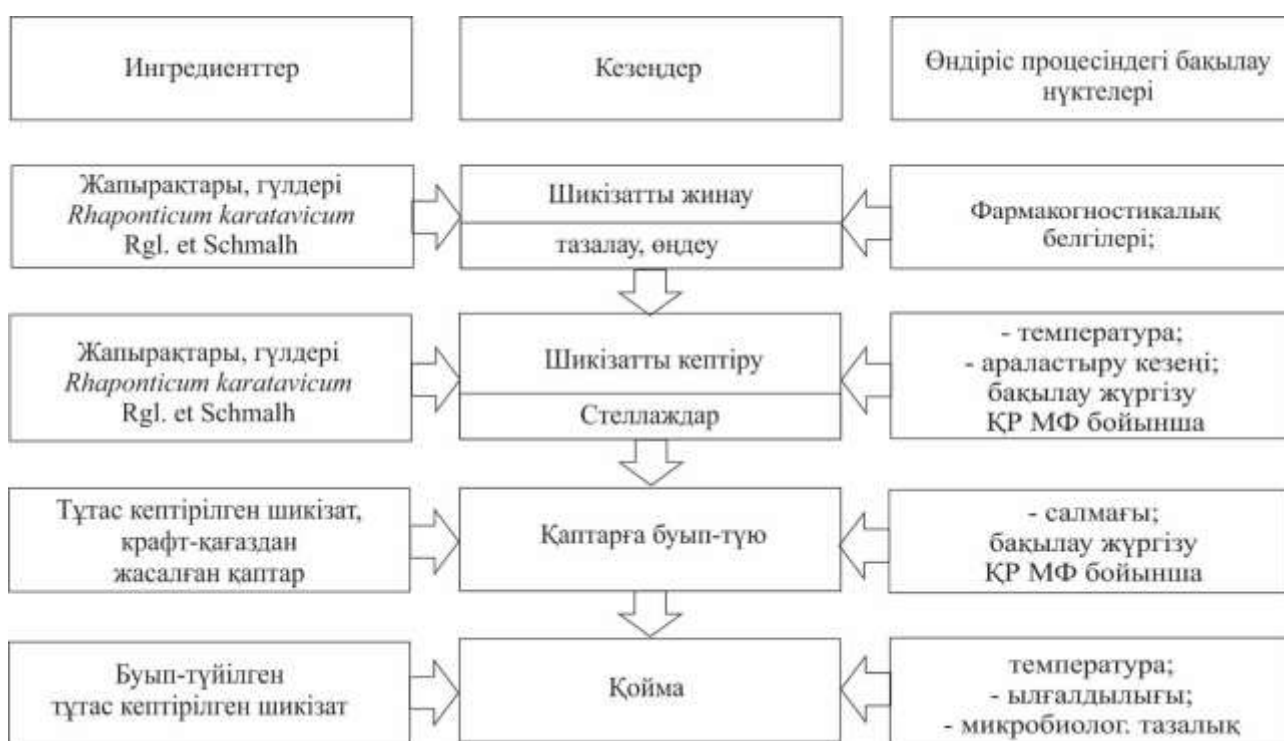
Қаратау аюдәрі гүлдері мен жапырақтарын дайындау мерзімін анықтау мақсатында УК-спектрофотометрия әдісімен экдистероидтардың жиынтық құрамы зерттелді.

Кесте 4 – Қаратау аюдәрі өсімдігінің гүлдену кезінде жер үсті бөлік мүшелерінде экдистеронның таралуы

Жер үсті бөлігі	Экдистерон, % (құрғақ шикізатқа есептегенде)
Сабақтар	0,3
Жапырақтары	1,65
Гүл	1,15
Гүл шоғыры	1,3

ГАСР принциптеріне сәйкес шикізат жинау құрғақ ауа райында, күндізгі уақытта, сау және зақымдалған жер үсті бөлігін арнайы секаторлармен кесе отырып жүргізілді. Бөтен қоспалардың түсуіне жол берілмеді.

Шикізатты кептіруді жинағаннан кейін 1-2 сағаттан кешіктірмей жүзеге асырды. Шикізатты дайындауды орта температурасы 25 ± 2 °C кезінде жақсы желдетілетін арнайы шеңберде жүргізді. Шикізатты 8-10 см жұқа қабатпен салып, аударып отырады. Кептіру процесінің соңы шикізат сабақтарының сынғыштығымен анықталды. Шикізат атауы, дайындау орны, жинау уақыты және нетто массасы туралы ақпараты бар таңбаланған крафт-қағаздан жасалған қаптарға салынған. Шикізатты дайындау мен кептірудің технологиялық схемасы 14-суретте көрсетілген



Сурет 14 – Қаратау аюдәрі өсімдігінің жер үсті бөлігін дайындаудың технологиялық схемасы

«Дәрілік заттардың, медициналық мақсаттағы бұйымдар мен медициналық техниканың айналысы саласындағы объектілерге қойылатын санитариялық-эпидемиологиялық талаптар» санитариялық қағидаларын бекіту туралы Қазақстан Республикасының Ұлттық экономика министрінің 2015 жылғы 19 наурыздағы № 232 бұйрығының талаптарына сәйкес кептірілген қаратау аюдәрі шикізатын жақсы желдетілетін, 25 ± 2 °C температурада және 60% артық емес ылғал мен тікелей күн сәулесінен қорғауды қамтамасыз ететін жағдайларда сақтау қажет.

Әзірленген технология негізінде Қаратау аюдәрі жер үсті бөлігін жинау, өңдеу, кептіру және сақтау бойынша зертханалық және тәжірибелік-өнеркәсіптік регламенттердің жобалары жасалды.

Қаратау аюдәрі өсімдігінің жер үсті бөлігін жинау, өңдеу, кептіру және сақтау технологиясының валидациясы

Қаратау аюдәрі жеміс, гүл және жапырақтары шикізатын жинау, өңдеу, кептіру және сақтау технологиясын тәжірибелік-өнеркәсіптік жағдайларға көшіру АҚ «ХҒӨХ «Фитохимия» базасында жүргізілді. Қаратау аюдәрі шикізатын өндіру процесінің валидация жоспары әзірленді және технологиялық процестің әрбір сатысындағы бақылау нүктелері мен технологиялық параметрлері анықталды [207, б.291]:

– шикізат жинау: фармакогностикалық белгілері, пестицидтер, радионуклидтер;

– шикізатты кептіру: температура, түктеу кезеңі, жартылай өнімді спецификация және ҚР МФ талаптарына сәйкес бақылау;

– буып-түю: дайын өнімнің сапасын бөгде қоспалардың болуына бақылау, микробиологиялық тазалық, контейнер ішіндегі массаны бақылау, буып-түю және таңбалау сапасы;

– қойма: ауа параметрлерін бақылау, ҚР МФ және ҚР АНҚ жобасына сәйкес дайын өнімнің сапасы.

Барлық технологиялық процесс барысында параметрлер мониторингі бақылау карталарының көмегімен жүзеге асырылды. Алынған нәтижелер рұқсат етілген нормалар шегінде болады: деректер 3σ диапазонынан аспайды, салыстырмалы стандартты ауытқу 2,0% - дан аспайды.

3.2 Қаратау аюдәрі (*Rhaponticum karatavicum* Rgl. et Schmalh.) өсімдігін фармакогнозиялық зерттеу

Потенциалды дәрілік өсімдік ретінде қарастыруға болатын шикізаттарға фармагнозиялық зерттеу жұмыстарында ең маңызды сәттердің бірі болып, өсімдіктің диагностикасы, яғни зерттеліп жатқан нысананың макро- және микроскопиялық сипаттарына сәйкес нақты суреттемесін жасау болып табылады. Сондықтан біз жоғарыда аталған өсімдікті өзге өсімдіктерден ажыратуға мүмкіндік беретін негізгі анатомиялық құрылыс қасиеттері мен өзгешеліктерін анықтайтын анатомо-морфологиялық зерттеулер жүргіздік. Бұл нәтиже бізге өсімдікті дәрілік шикізат ретінде ажыратуға мүмкіндік береді.

Rhaponticum Karatavicum Rgl. Et Schmalh. – *Asteraceae* Dumort. тұқымдасына жататын көп жылдық шөптесін өсімдік, биіктігі 6-12 см; тамыр сабағы тік, ұшы көксағыз тәріздес болып келеді; сабақтары жапырақты, сұрғылтым түсті, жабыса мамықтанған; жапырақтары екі жағында да сұрғылт түсті, жұқа, үзік-үзік, жұмыртқа тәріздес қауырсынды-бөлек, доғал, ұштары шеміршек тәріздес сәл

ойылған тістерге бөлінген болып келеді және төменгі жапырақтарының шеттері аздап бұйра, ұсақ, жоғарғы жапырақтары көбінесе бірігіп кеткен, тамыр бойындағы және төменгі сабақ жапырақтары шыбық тәріздес, қалғандары қысқа болып келеді; жалғыз себетті; сырты шар тәріздес, жалпақтығы 2-2,5 см., тақыр, сыртқы жапырақтардың қосымша өсінділері түссіз, қатты, сыртқы және орта жапырақтары кең-жұмыртқа тәріздес, жалпақтығы 4-6 мм., 3-5 бөлікке бөлінген, ішкі жапырақтардың қосымша өсінділері ұзыншақ-жұмыртқа тәріздес, тұтас болады; сабағы қызғылт түсті, ұзындығы 2-2,3 мм, ашылғандағы бөлігінің ұзындығы 1-1,2 см, дәндері сарғыш түсті, ұзындығы 6 мм, жалпақтығы 1,5-2 мм, бас жағының шеттерінің бұйрасы аз, айдары ақ, бастауында қылшықтары буындасып кеткен ақшыл қызғылт-сары түстес, ұзындығы 1-1,5см, үш қатарлы болады. Маусым айында гүлдейді, маусым айынан тамыз айына дейін жеміс береді. Биіктігі 1300-1500 м дейін жететін таулардың тасты баурайларында өседі. Қаратауда кездеседі. Өсімдіктің эндемикалық түріне жатады [208, б.362]. Өсімдіктің вегетативтік мүшелері яғни жапырақ пен гүлдемшелері зерттелді. Зерттеу нысаны жұмсартылуға глицерин-тазартылған су – этилді спирт (1:1:1) ерітіндісіне салынды [208, б.363].

Анатомиялық қиғаш кеспелер өткір ұстара арқылы қолмен жасалынды.

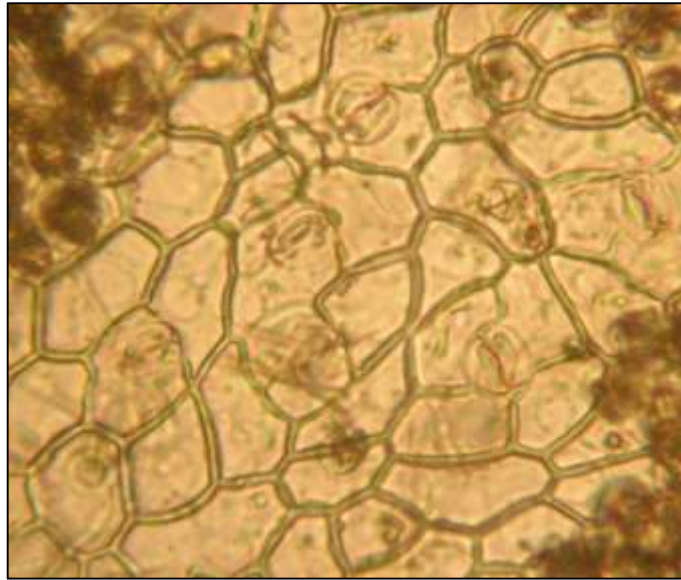
Анатомо-морфологиялық зерттеу нәтижесі бізге қаратау аюдәрі өсімдігінің анатомиялық құрылысы мен вегетативті, генеративті мүшелерін анықтауға мүмкіндік берді.

Қиғаш кеспеде жапырақ эпидермис, мезофил және өтпелі қалташалардан тұрады. Эпидермис сыртқы қабаты жуандалып бір ыңғай кутикул қабатымен бір-біріне тығыз қабаттасқан жасушалардан құралған. Эпидермис жасушалары әлсізбұдыры бар бұрыс қалыпта.



жэ – жоғарғы эпидермис, пмз – палисадты мезофилл, емз – ерінді мезофилл,
бк – ББЗ қалташасы

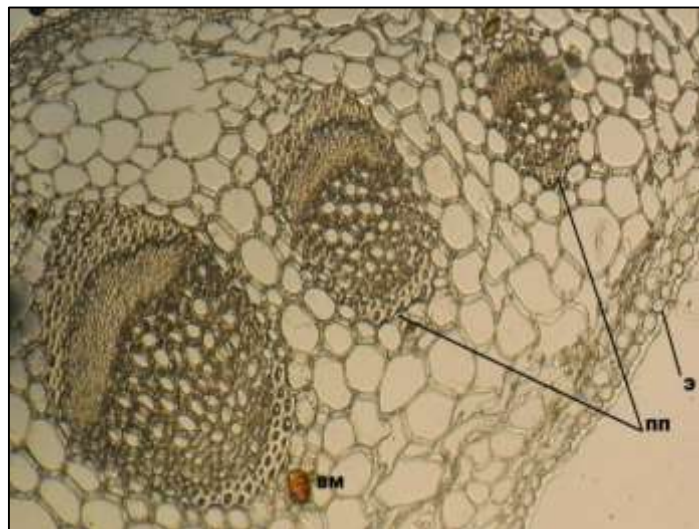
Сурет 15 – Қаратау аюдәрі жапырағының қабатшасы(қиғаш кеспе)



Сурет 16 – Қаратау аюдәрі жапырақ қабатшасының эпидермисі

Қаратау аюдәрі өсімдігінің жапырақ қабатшасының жоғарғы және төменгі эпидермистері жаппалы трихомдар құрайды. Жапырақ жоғарғы адаксиалды жақта 2 қабатты тығыз түйісіп жабысқан дорзовентралды бөлшектен құралды. Ортаңғы жапырақ қабатшасы склеренхимді қоспалармен жағаланып жабық жеті коллатерлі өтпелі үймеден құралған.

Жапырақ қабатшасы биологиялық белсенді заттары бар схизогенді жолақтары өте көп орналасқан.



өү – өтпелі үймелер, э – эпидермис, бқ – ББЗ қалташасы.
Сурет 17 – Қаратау аюдәрі өсімдігінің ортаңғы қабатшасы.
Сыртқы қабатшасының анатомиялық құрылысы

Сыртқы қабатша жапырағы эпидермиспен қапталған, ал өтпелі үймелер бірқабатты паренхимді қабатшалар орта шебінде орналасқан. Өтпелі үймелер

аумағында ББЗ қалташасы орналасқан. Жапырақ сыртқы орамалары мезофилі палисадты және шошайған бөлшектерге дифференделмеген, сонымен қатар олар бір-біріне тығыз түйіскен домалақ жасушалар қалыбында. Жоғарғы және төменгі эпидермис төменінде склеренхимді жасушалардан құралған механикалық бөлшектер бар.



пп – өтпелі үймелер, вм – ББЗ қалташасы, скл – склеренхима, э – эпидермис
Сурет 18 – Қаратау аюдәрі өсімдігінің сыртқы орамасы.

Анатомиялық зерттеу нәтижесінде қаратау аюдәрі өсімдігінің негізгі микродиагностикалық қасиеттерінің суреттемесі жасалынды. Жасалған суреттеме негізінде, шикізат сипаттамасын мен мүшелер құрылысын анықтауға болады. Жұмыс нәтижесінде: жапырақтарының, сабақтарының және жапырақ орамаларының негізгі жасушалық құрылысын, мұртшаларының орналасуымен қалыптарын, бас және ретортовитті шашақтардың барлығын анықтадық.

3.3 Қаратау аюдәрі өсімдік шикізатының фармако - технологиялық параметрлерін зерттеу

Дәрілік өсімдік шикізатынан белсенді заттардың мақсатты тобын экстракциялаудың оңтайлы тәсілін таңдауды негіздеу үшін үлестік масса, көлемді масса, үйінді масса, кеуектілік, кеуектілік, шикізат қабатының еркін көлемі, экстрагентті сіңіру коэффициенті, сығындылық заттар сомасының шығуына және технологиялық процестің тиімділігіне технологиялық параметрлердің әсерін зерттеу қажет [209, 210]. Зерттеулер 2-тарауда сипатталған әдістер мен әдістемелерге сәйкес жүргізілді.

Қаратау аюдәрі жер үсті бөлігінің фармако-технологиялық параметрлерін анықтау нәтижелері 5-кестеде берілген.

Кесте 5 – Қаратау аюдәрі шикізатының фармако-технологиялық параметрлері

Технологиялық параметр	Шикізатты ұсақтау мөлшері, мм			
	0,2-0,8	0,8-1,5	1,5-3,0	3,0-5,0
d_y үлестік салмағы, г / см ³	1,63±0,01	1,52±0,02	1,43±0,08	1,23±0,07
Көлемдік салмағы d_0 , г / см ³	0,97±0,02	0,89±0,03	0,80±0,04	0,69±0,04
Үйінді салмағы d_H , г / см ³	0,61±0,01	0,55±0,02	0,48±0,02	0,45±0,02
ПС кеуектілігі, г / см ³	0,41±0,01	0,41±0,01	0,44±0,01	0,44±0,01
ӨЖ кеуектілігі, г / см ³	0,37±0,01	0,38±0,01	0,40±0,01	0,35±0,01
Шикізат қабатының еркін көлемі V, г / см ³	0,54±0,05	0,55±0,01	0,54±0,01	0,52±0,01
Экстрагентті сіңіру коэффициенті:				
Тазартылған су	3,0±0,02	3,3±0,01	3,6±0,02	3,6±0,02
Этил спирті 30%	2,3±0,01	2,45±0,15	2,65±0,01	2,75±0,01
Этил спирті 50%	2,30±0,02	2,35±0,1	2,50±0,02	2,55±0,02
Этил спирті 70%	1,73±0,02	2,0±0,02	2,20±0,01	2,34±0,01
Этил спирті 96%	2,0±0,01	2,02±0,01	2,10±0,02	2,14±0,02

Қаратау аюдәрі шикізатының ұсақталу дәрежесіне байланысты сығындылық заттардың сомасын сандық анықтау жөніндегі эксперименттік деректер б-кестеде көрсетілген.

Кесте 6 – Қаратау аюдәрі шикізатының жер үсті бөлігінің ұсақтау дәрежесіне байланысты сығындыдан заттардың шығуы

Экстрагент / еріткіш	Сығындылық заттардың шығуы, %			
	Шикізатты ұсақтау мөлшері, мм			
	0,2-0,8	0,8-1,5	1,5-3,0	3,0-5,0
Тазартылған су	65,26±1,02	63,24±1,80	59,14±1,96	59,04±1,96
Этил спирті 30%	50,50±1,04	54,26±1,01	53,04±1,02	54,04±1,02
Этил спирті 50%	49,76±1,05	59,03±1,02	55,78±1,08	48,78±1,08
Этил спирті 70%	54,44±1,03	64,13±1,15	64,28±1,56	49,28±1,56
Этил спирті 96%	34,02±1,02	37,26±1,02	38,01±3,01	33,01±1,01

Қаратау аюдәрі жер үсті бөлігін фармако-технологиялық параметрлерін талдау нәтижелері 5 кестеде берілген.

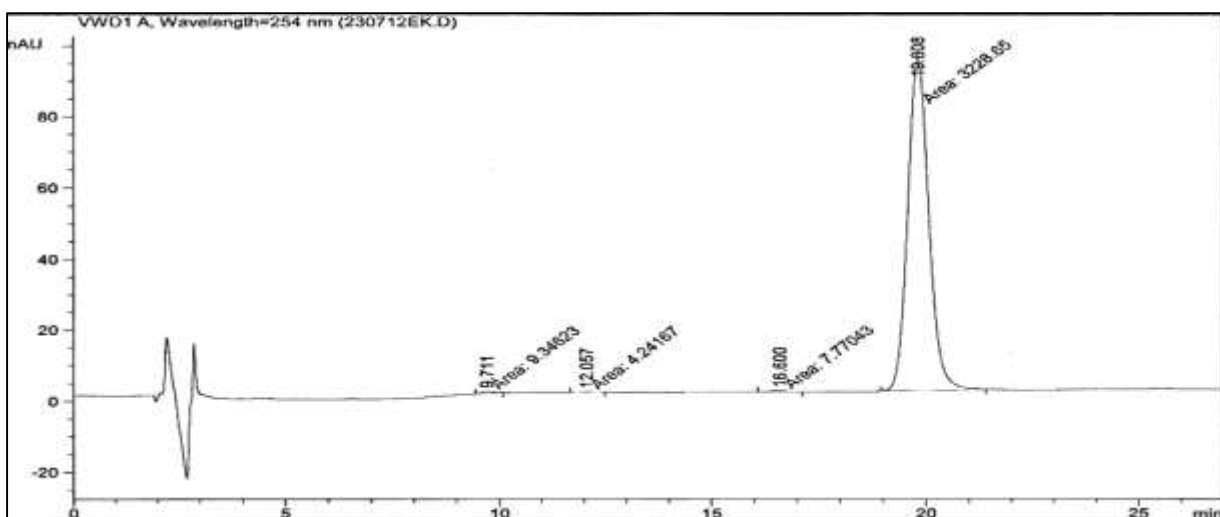
Фармако-технологиялық параметрлерді анықтау бес рет қайталанып, нәтижелері статистикалық түрде өңделді.

Алынған нәтижелер экстрагенттің оңтайлы шоғырлануын және шикізаттың ұсақталу дәрежесін анықтауға мүмкіндік берді. 6 кестеде келтірілген деректерге сүйене отырып, экстрагент ретінде этил спиртінің 70%-ын пайдалану арқылы экстрагент ретінде алынған, шикізаттың дисперсиялылығы жер үсті бөлігі үшін 0,8-3,0 мм.

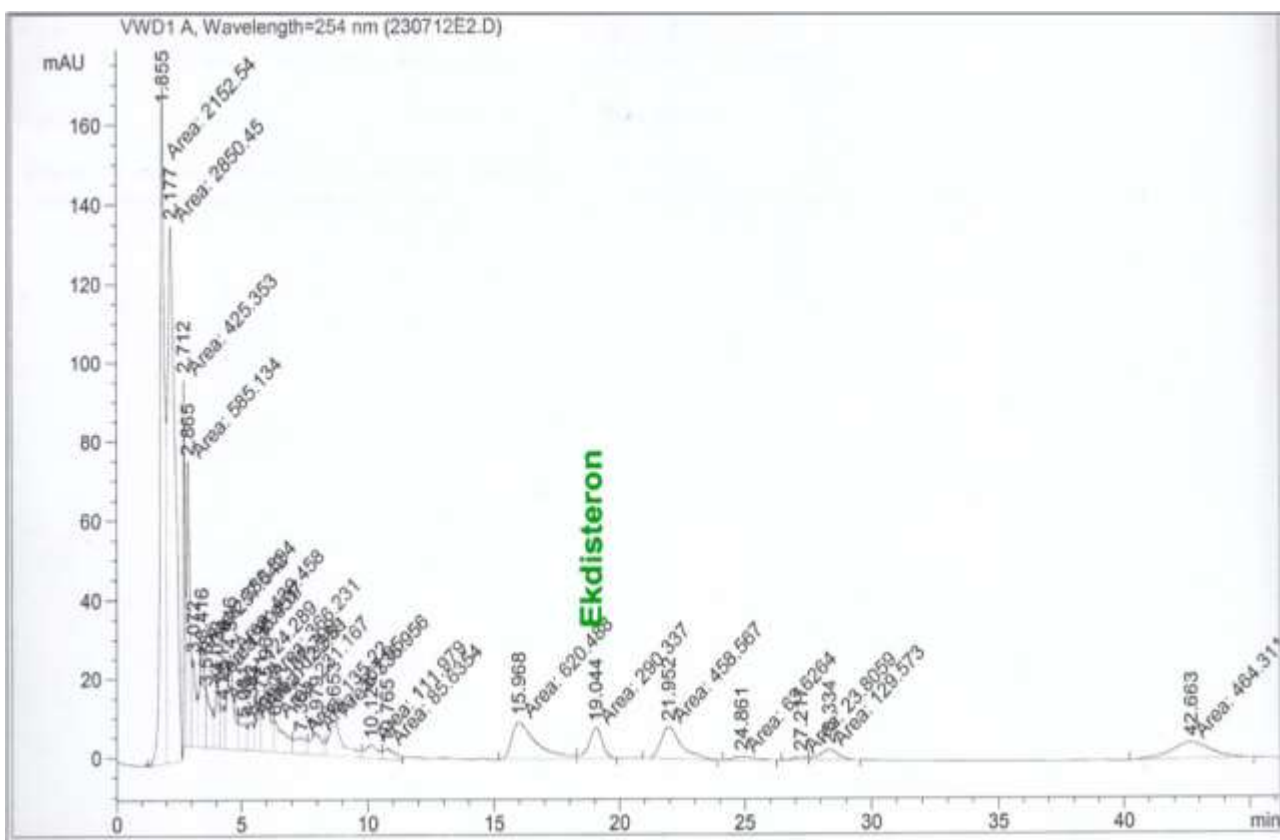
3.4 Қаратау аюдәрі өсімдігінің сығындысын алу технологиясын жасау

Зерттеу нысанынан 70%-дық этанолмен бөлініп алынған сығындылық заттардың шығымы зерттелінді, осыдан кейін айналымды-фазалы жоғары эффектілі сұйықтық хроматография (АФ ЖЭСХ) әдісімен (Zorbax RX C-18, «Agilent Technologies», АҚШ, ұзындығы 150 мм, ішкі диаметрі 4,6 мм, сорбент бөлшектерінің өлшемі 5 мкм, колонка температурасы 40 °С, жылжымалы фаза (ЖФ)-метанол-су (1:1), ағын жылдамдығы 0,2 мл/мин, 192-798 нм аумағында УК-детектирлеу) экдистерон және 2-дезоксизон анықталды [211].

Төменде салыстырмалы түрде экдистерон-сыртқы стандарттық үлгі хроматограммасы мен Қаратау аюдәрі өсімдік сығындысының хроматограммасы келтірілген (19-20 сурет).



Сурет 19 – Экдистерон-сыртқы стандарттық үлгі хроматограммасы



Сурет 20 – Қаратау аюдәрі өсімдік сығындысының хроматограммасы

Сонымен, стероидтық құрамы әлі зерттелінбеген қаратау аюдәрі өсімдігіндегі негізгі экидстероид-экидстеронның сандық мөлшері-сығындыда 0,43%-ды, ал шикізатта 0,14%-ды құрады және осы шикізатты экидстероидтардың асқын концентратор түріне жатқызып, оны перспективті нысан ретінде одан ары қарастыруымызға мүмкіндік туды.

Биологиялық белсенді компонентерге бай қаратау аюдәрі өсімдігінің сығындысын алу оңтайлы технологиясын жасау кезінде бірнеше технологиялық үрдістерге қатысты мәселелерді шешу қажет болды. Экстракция жасауға қолайлы жағдайлар мен қоюланған сығындыны полярлы емес және суда еритін заттардан тазарту жолдары.

Әдибиеттік ақпараттарға сүйенетін болсақ өсімдік тектес шикізаттардан экидстеронды көп мөлшерде алу үшін экстрагент ретінде- метил спирті немесе этил спирті 70 % концентрациясында қолданылған. Метил спиртінің жоғары дәрежеде тірі ағзаларға зиянды екенің ескере отырып біз экстрагент ретінде 70 %-ды этил спиртің ұсындық.

Экстракция кезінде максималды көп мөлшерде биологиялық белсенді заттарды бөліп алу үшін ең қолайлы жағдайларды анықтау үрдісінде біз әуелі технологиялық факторлардан бастадық. Максималды көп мөлшерде экидстеронның қаратау аюдәрі өсімдігінен бөліп алуға әр түрлі жағдайлардың

әсер етуін ескеріп, өсімдіктен сұйық сығындысын алудың технологиялық параметрлерін қарастырдық.

Кесте 7 – әр түрлі жағдайлардың экдистеронның қаратау аюдәрі өсімдігінен бөліп алуға әсері

Экстракциялау жағдайлары		Экдистеронның шығуы, %,
1		2
Экстракция температурасы, °С	30	1,4
	50	1,9
	70	2,5
	80	2,3
Шикізаттың ұнтақталуы, мм	0,2-08	2,3
	0,8-1,5	2,6
	1,5-3,0	2,2
	3,0-5,0	2,0
Экстрагент пен шикізаттың қатынасы , кг	1:4	2,1
	1:8	2,3
	1:10	2,6
	1:15	2,5
Экстракциялар саны	1	0,8
	2	1,6
	3	2,2
	4	2,25
Мацерация, сағат	12	1,9
	24	2,3
	36	2,3
	48	2,3

Алынған нәтижелер негізінде экдистеронның қаратау аюдәрі өсімдігінен максималды көп мөлшері мацерация әдісімен 24 сағат келесі технологиялық жағдайларды ұстанғанда қол жеткізіледі: 70 %-ды этил спирті, шикізатты ұнтақтау көлемі – 0,8-1,5 мм, экстракция температурасы – 70 °С, шикізат пен экстрагенттің қатынасы (1:10), экстракция жүргізудің саны – 4.

Өсімдік текті қаратау аюдәрі шикізаттың экстракциясын 70 %-ды этил спиртімен мацераторда, алдын ала 70 °С температурасында 25 минут қыздырып кейін 24 сағат бойы аталған әдіс бойынша экстракция жүргіздік. Экстракцияны 4 рет қайтара толық таусылуға дейін жүргіздік. Алынған көп компонентті сығынды роторлы буландырғышта (ИР 10) экстрагенттің толық ұшып кетуіне дейін

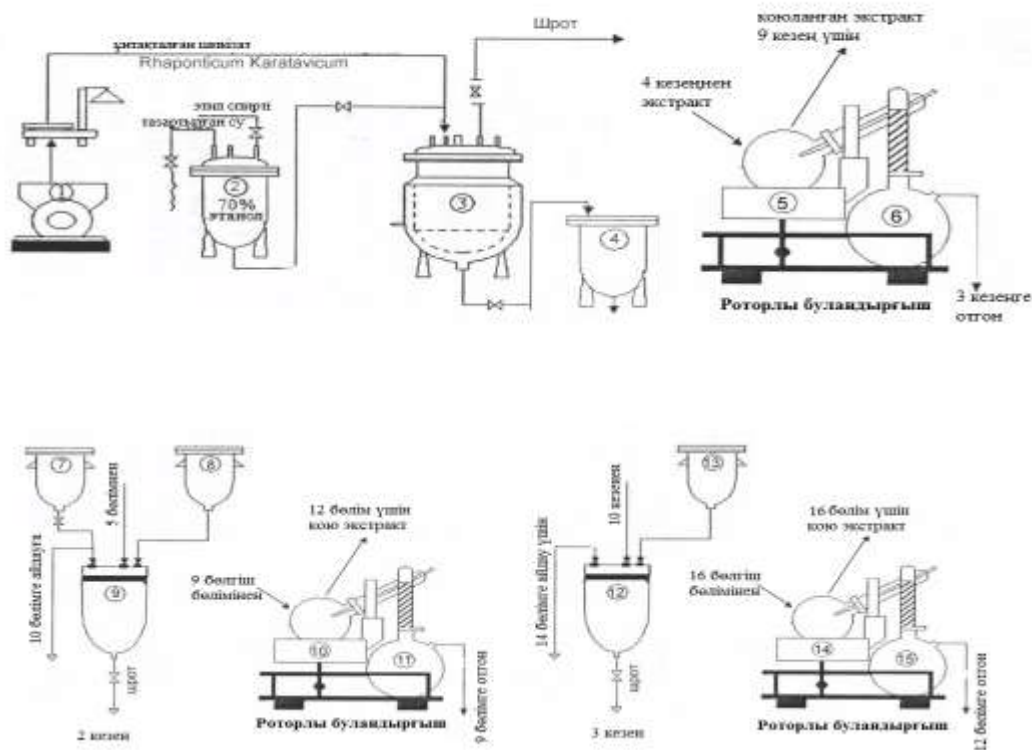
айдадық.

Қаратау аюдәрі өсімдігінде нақты әсер етуші ББЗ қалдыру мақсатымен қою сығындының полярлы емес және суда еритін заттардан тазарттық. Полярлы емес компоненттерден петролей эфир көмегімен, ал гидрофильді заттарды сығындыдан 96 % этил спиртімен тұндырдық.

Полярлы емес заттарды тазарту үшін қою сығындыда әрдайым араластырып отырып петролей эфирін сығындыға 1:4 қатынасында құйып араластырады. Тұндырып айдадық. Бұл үрдісті төрт қайтара қайталадық. Бұл үрдіс негізінде липофильді заттар бөлініп алынады. Сығынды компоненттік құрамын ЖҚХ әдісімен қадағаладық. Петролей эфиріндегі липофильді компоненттер еритіндісін роторлы буландырғышта (РБ 1 М) айдадық, әрі қарай біз оны қолданбадық.

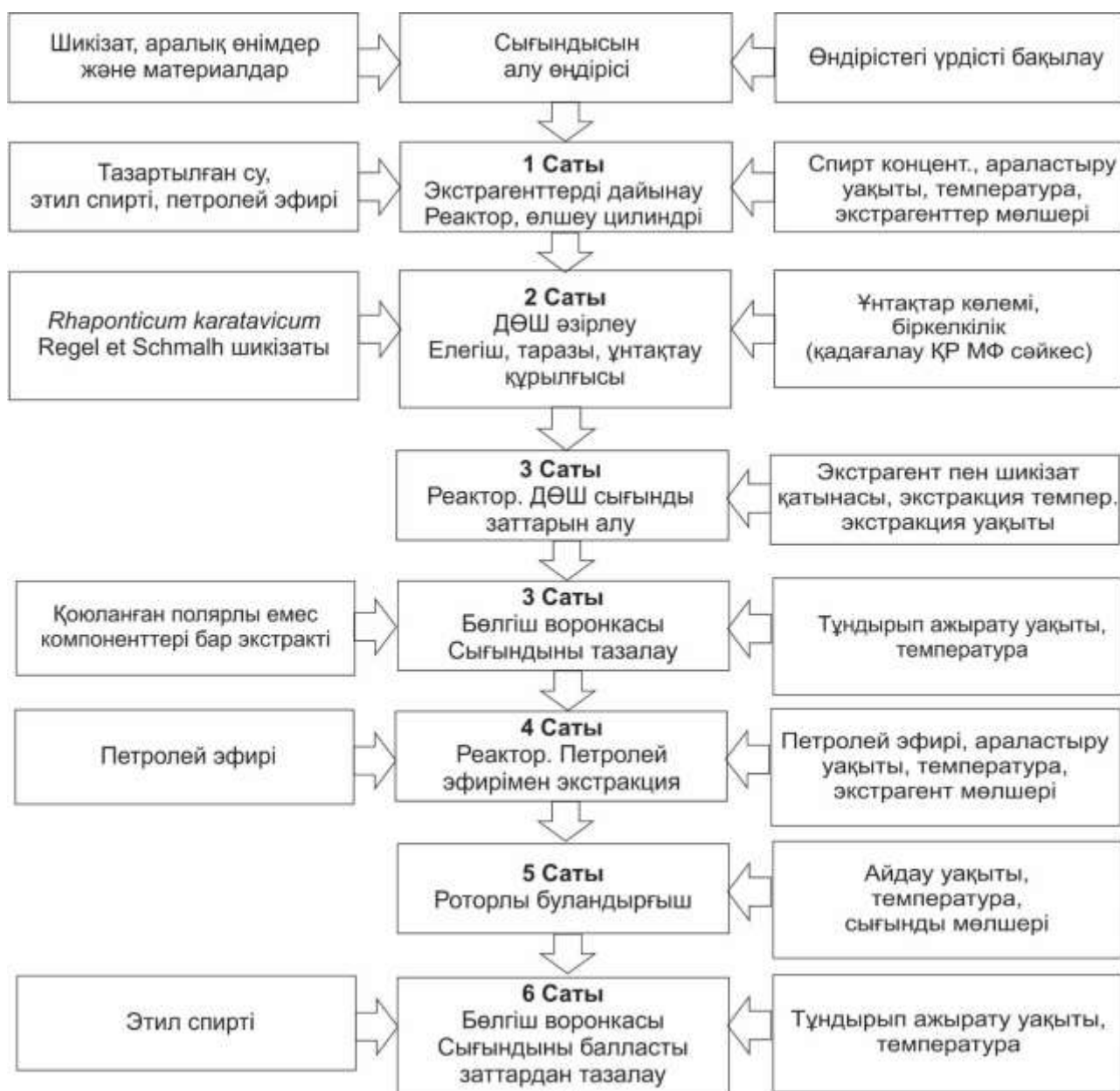
Гидрофобты компоненттерді сығындыден алып тастағаннан соң 70 % этил спиртінің аз мөлшерімен қыздырып араластырдық (0,05 л 70 %-ды этил спиртіні 0,2 кг сығындыға) Экстрактқа қатысты бес есе мөлшерде алынған 96 %-ды 60 °С дейін қыздырылған этил спиртімен араластырдық. 20-25 °С дейін суытып сығындыны бөлінген тұнбасынан ажыратып алдық.

Сығындының қатты қалдығына 96 %-дық этанол 60-65 °С дейін қыздырылған этил спиртіні әр дайым араластыру мен тұнбасын ұнтақтауын жүргізіп құйдық. Аталған әдісті екі рет қайталап экстракткіні роторлы буландырғыштарда экстрагенттер толық ұшып кеткенге дейін айдадық та сығындыны кептірдік.

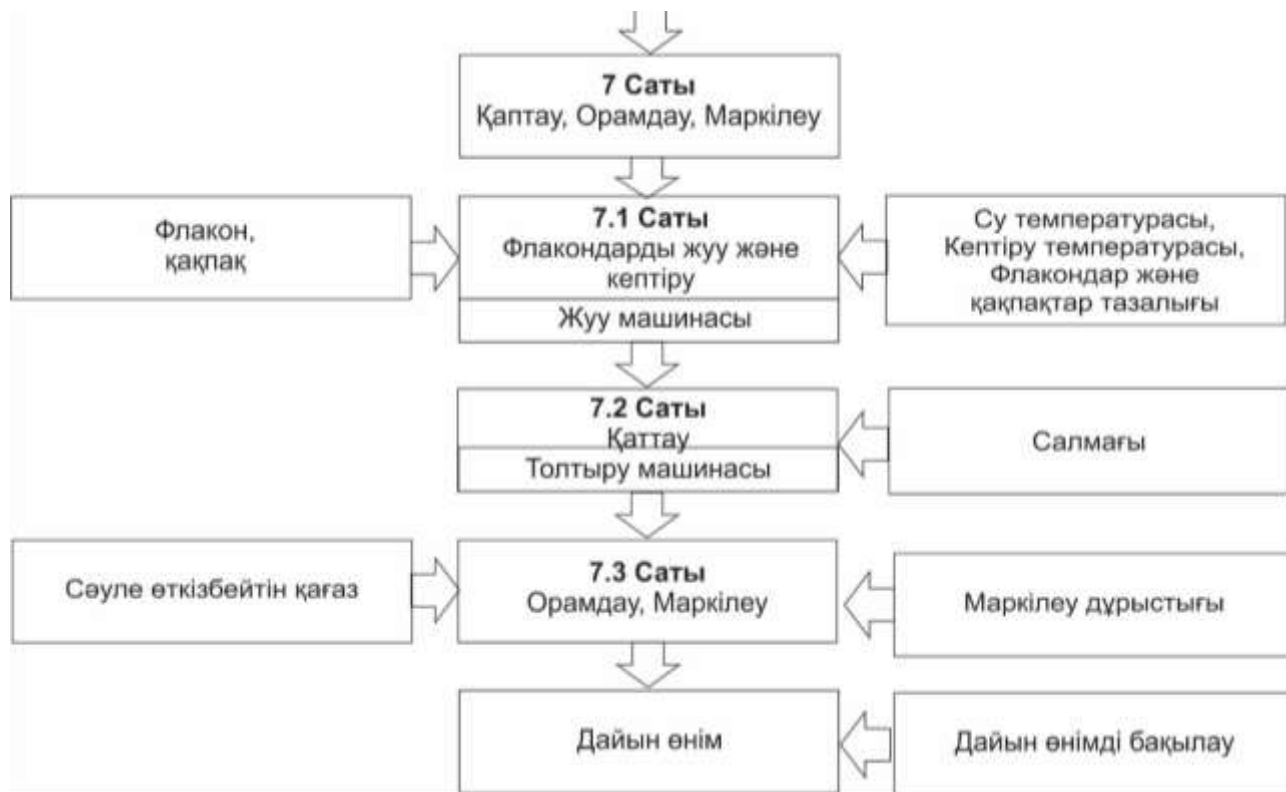


1. Шикізатты ұнтақтаумен өлшеу; 2- Экстрагентті әзірлеу; 3-Экстрактор; 4-сығындыны жинағыш; 5-этанолды сығындыға колба; 6-колба-этанолды сығындыдан айдалған спиртті қабылдағыш; 7- петролей эфирі; 8-этилацетат; 9-бөлгіш воронка; 10-петролей эфирімен өңдеу колбасы; 11- петролей эфирімен өңдеуге арналған колба; 12- изобутанолды өңдеу үшін бөлгіш конусты ыдыс; 13-изобутанол; 14- изобутанолды өңдеуге арналған колба; 15-изобутанолды өңдеудің қабылдағышы колба.

Сурет 21 – Қаратау аюдәрі сығындысын бөліп алу үрдісінің технологиялық сызбанұсқасы



22- сурет жалғасы



Сурет 22 – Қаратау аюдәрі өсімдігінің сығындысын алудың технологиялық сызбанұсқасы

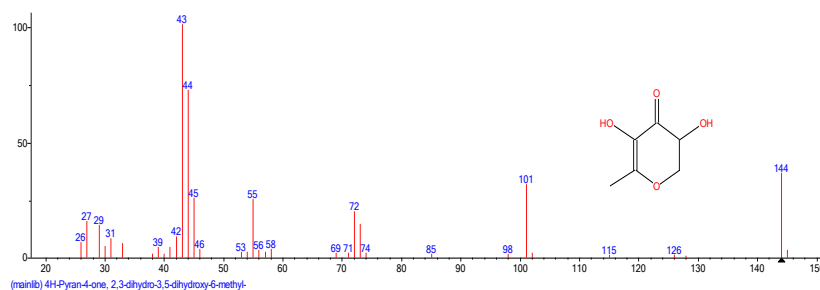
3.5 Қаратау аюдәрі шикізаттарын жер үсті бөлігін стандарттау

Қаратау аюдәрі жер үсті бөлігінің шикізаттың фитохимиялық зерттеу

Қаратау аюдәрі жер үсті бөлігіндегі биологиялық белсенді заттарды сәйкестендіруді 2-тарауда сипатталған әдістемелерге сәйкес жүргізді.

Жеке қосылыстар эталондық қосылыстардың масс-спектрлерін спектралды кітапхананы пайдалана отырып, сондай-ақ әдеби MS-деректер негізінде сәйкестендірілді.

Осылайша, біз жүргізген хроматографиялық зерттеулер (Agilent Technologies 7890A фирмасының масс-спектрометриялық 5975 С inert MSD қосымшасы бар газ хроматограф) қаратау аюдәрі өсімдігінің негізгі биологиялық белсенді құрамдас бөліктерін және болуы мүмкін стероидтық қосылыстардың негізін салушыларды көрсетті (сурет 23-34).

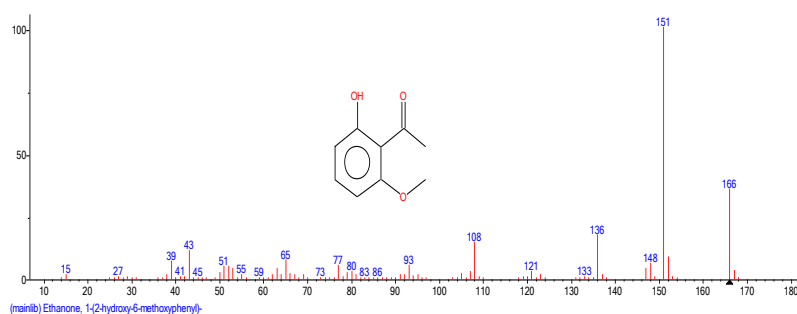


Name: 4H-Pyran-4-one, 2,3-dihydro-3,5-dihydroxy-6-methyl-

Formula: $C_6H_8O_4C_6H_8O_4$

Molecular Weight: 144.12532

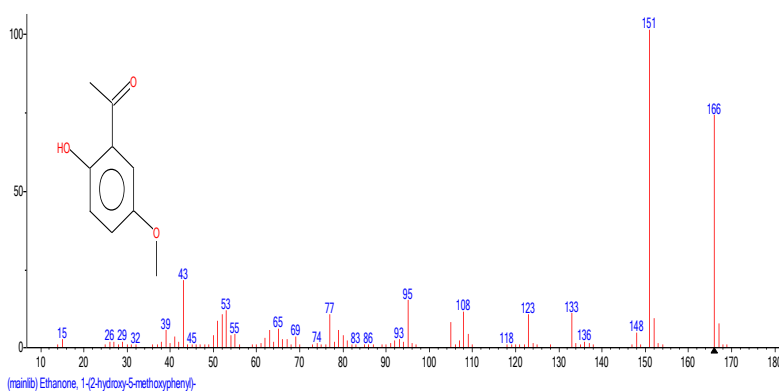
Сурет 23 – Жеке химиялық қосылыстарды (4H-Пыран-4-one, 2,3-dihydro-3,5-dihydroxy-6-methyl-) сәйкестендіру



Name: 1-(2-hydroxy-6-methoxyphenyl)-Ethanone

Formula: $C_9H_{10}O_2$

Сурет 24 – Жеке химиялық қосылыстарды (Ethanone, 1-(2-hydroxy-6-methoxyphenyl)-) сәйкестендіру

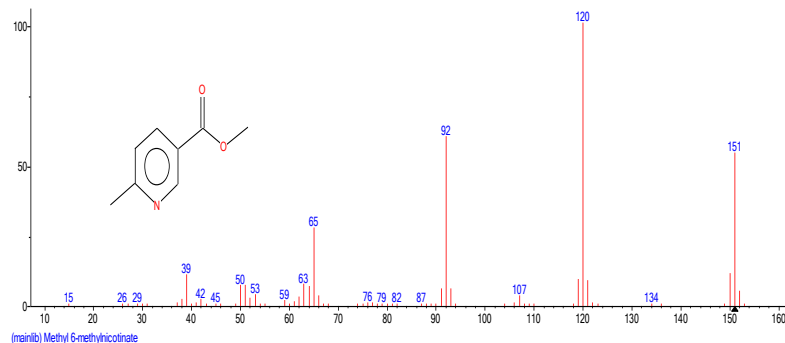


Name: 1-(2-hydroxy-6-methoxyphenyl)-Ethanone

Formula: $C_9H_{10}O_2$

Molecular Weight: 166.177 g/mol

Сурет 25 – Жеке химиялық қосылыстарды (, 1-(2-hydroxy-6-methoxyphenyl)-Ethanone) сәйкестендіру

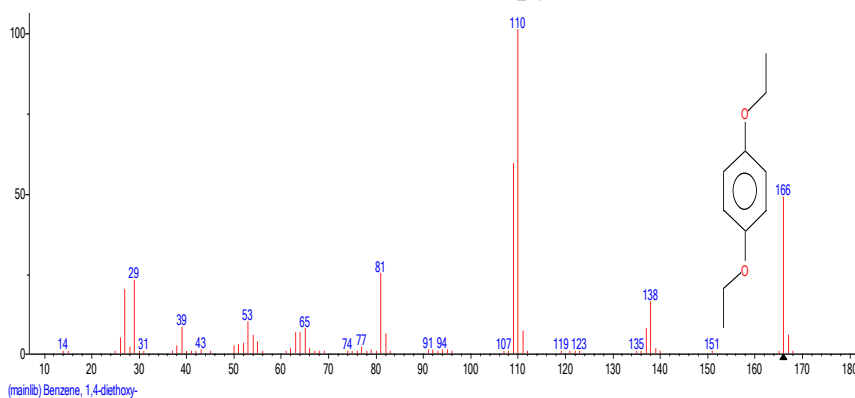


Name: 6-methylnicotinate Methyl

Formula: $C_8H_9NO_2$

Molecular Weight: 151.16 g/mol

Сурет 26 – Жеке химиялық қосылыстарды (6-methylnicotinateMethyl) сәйкестендіру

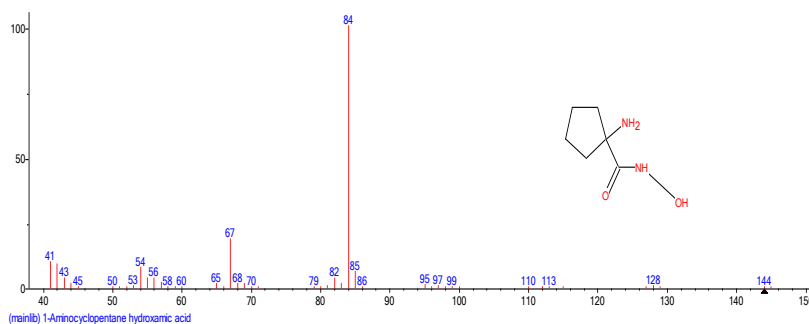


Name: 1,4-diethoxy- Benzene

Formula: $C_8H_{10}O_2$

Molecular Weight: 138.16 g/mol

Сурет 27 – Жеке химиялық қосылыстарды (1,4-diethoxy-Benzene) сәйкестендіру

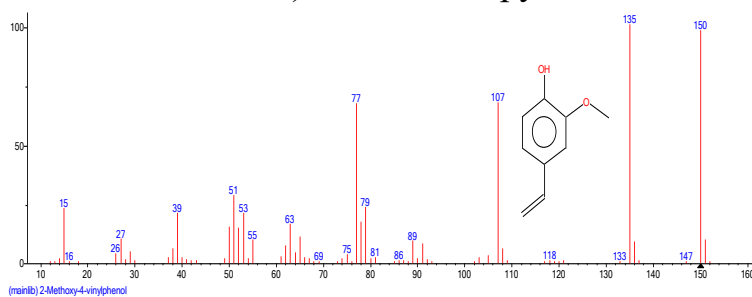


Name: 1-Aminocyclopentane Hydroxamic acid

Formula: $C_6H_{12}N_2O_2$

Molecular Weight: 144.17168 g/mol

Сурет 28 – Жеке химиялық қосылыстарды (1-Aminosuclopentane Hydroxamic acid) сәйкестендіру

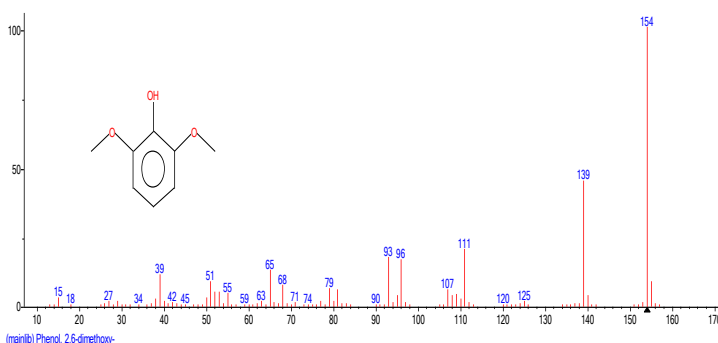


Name: 2-methoxy-4-vinylphenol

Formula: $C_9H_{10}O_2$

Molecular Weight: 150.17 g/mol

Сурет 29 – Жеке химиялық қосылыстарды (2-methoxy-4-vinylphenol) сәйкестендіру

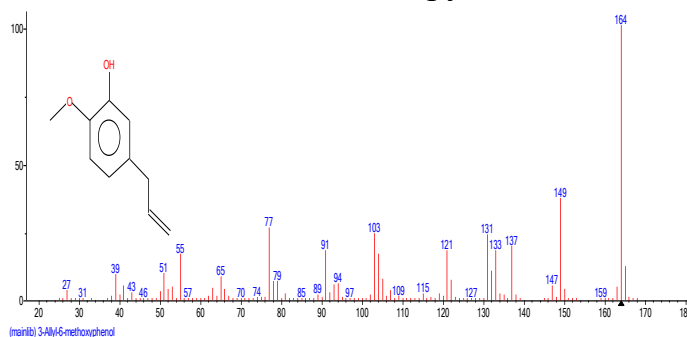


Name: 2,6-dimethoxy-Phenol

Formula: $C_8H_{10}O_3$

Molecular Weight: 154.16 g/mol

Сурет 30 – Жеке химиялық қосылыстарды (2,6-dimethoxy-Phenol) сәйкестендіру

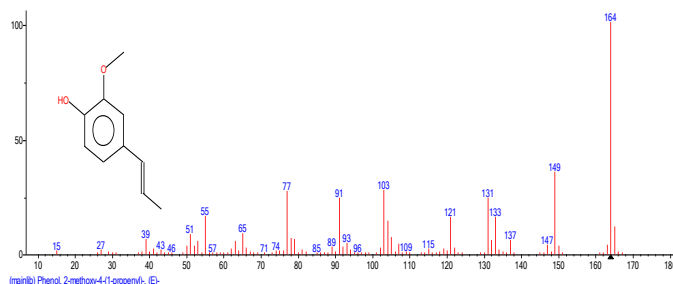


Name: 3-allyl-6-methoxyphenol

Formula: $C_8H_{10}O_3$

Molecular Weight: 164.2011 g/mol

Сурет 31 – Жеке химиялық қосылыстарды (3-allyl-6-methoxyphenol) сәйкестендіру

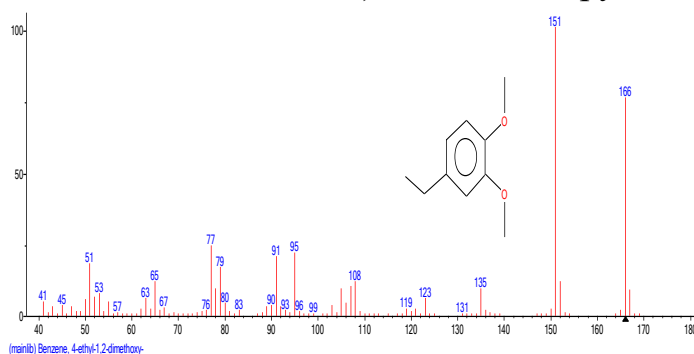


Name: 2-methoxy-4-(1-propenyl)-(E)-phenol

Formula: $C_{10}H_{12}O_2$

Molecular Weight: 164.2011 g/mol

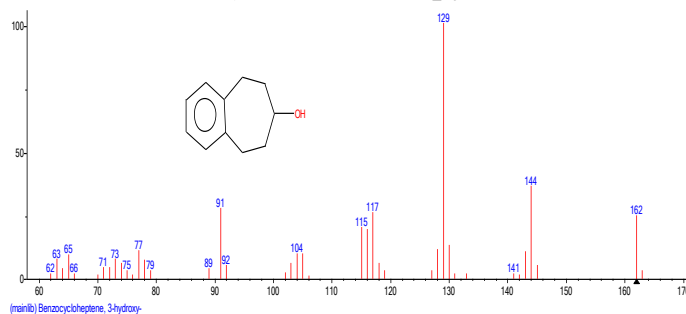
Сурет 32 – Жеке химиялық қосылыстарды (Phenol, 2-methoxy-4-(1-propenyl)-(E)-) сәйкестендіру



Name: 4-ethyl-1,2-dimethoxy-Benzene

Formula: $C_{10}H_{12}O_2$

Сурет 33 – Жеке химиялық қосылыстарды (Benzene, 4-ethyl-1,2-dimethoxy-) сәйкестендіру



Name: Benzocycloheptene, 3-hydroxy-

Formula: $C_{11}H_{14}O$

Сурет 34 – Жеке химиялық қосылыстарды (Benzocycloheptene, 3-hydroxy-) сәйкестендіру

Сонымен, күрделігүлділер тұқымдасы жататын қаратау аюдәрі өсімдігінің химиялық құрамын әдеби мәліметтермен салыстыру, олардың компоненттік құрамы өте күрделі екендіктерін көрсетті. Бірақ, осы өсімдіктегі химиялық компоненттердің осынша үлкен жинағын осы күнге дейін әлі ешкім тапқан емес.

Аталған өсімдіктің жер үсті бөлігінің сығындысының масс-селективті детекторды қолдана отырып газды хроматография әдісі арқылы зерттеу, оның құрамында Phenol, 4H-Pyran-4-one, 2,3-dihydro-3,5-dihydroxy-6-methyl-, Ethoxyacetaldehyde diethylacetal, Silane Methyltripropoxy-, 4H-Pyran-4-one, 2,3-dihydro-3,5-dihydroxy-6-methyl-, Ethanone, 1-(2-hydroxy-6-methoxyphenyl)-, Ethanone, 1-(2-hydroxy-6-methoxyphenyl)-, Benzene, 1,4-diethoxy-, Methyl 6-methylnicotinate, 1-Aminocyclopentane Hydroxamic acid, 2-methoxy-4-vinylphenol, 3-allyl-6-methoxyphenol, Phenol, 2,6-dimethoxy-, Phenol, 2-methoxy-4-(1-propenyl)-(E)-Benzene, 4-ethyl-1,2-dimethoxy-, Benzocycloheptene, 3-hydroxy- орын басылған пиранондар, фенолдар және т.б. 20-ға жуық компоненттерін сәйкестендіруге мүмкіндік берді.

ҚР МФ талаптарына және ҚР ДСМ 2009 жылғы 19 қарашадағы № 754 «Дәрілік заттардың сапасы мен қауіпсіздігін бақылау жөніндегі нормативтік-техникалық құжатты жасау, келісу және сараптау ережесін бекіту туралы» бұйрығына сәйкес дәрілік өсімдік шикізаты үшін мынадай сапа өлшемдері мен рұқсат етілген шектері белгіленген: макро мен микрофлораны қамтитын сипаттама, сәйкестендіру және микроскопиялық сипаттамасы, жемістерге арналған сапалық реакциялар, бөгде қоспалар, кептіру кезінде массадағы жоғалтулар, жалпы күл, Хлорлы сутекті қышқылда 10% ерімейтін күл, микробиологиялық тазалығы (ҚР МФ бойынша 4 А санаты).

Үш серияны талдау дәрілік өсімдік шикізатының белгіленген талаптарға сәйкестігін көрсетті.

Ауыр металдар мен радионуклидтердің құрамы бойынша Оңтүстік Қазақстан облысының Қаратау тау бөктерінде жиналған қаратау аюдәрі өсімдігінің жер үсті бөлігі қауіпсіз ДӨШ санатына жатады және белгіленген талаптарға сәйкес келеді [212-214].

Қаратау аюдәрі өсімдігінің шикізаттын стандарттау

Дәрілік өсімдік шикізатына сапа спецификациясы мыналарды қамтиды: тұтас және ұсақталған шикізатты анықтау, идентификациялау (макроскопия, микроскопия), идентификация: экистероидтар (сапалық реакциялар, УК және көрінетін салалардағы абсорбциялық спектрофотометрия), ЖҚХ (экистероидтар), бөгде қоспалар, кептіру кезінде массаның жоғалуы, жалпы күл, Хлорлы сутекті қышқылда 10% ерімейтін күл, микробиологиялық тазалық, сандық анықтау, радионуклидтер, ауыр металдар, буып-түю, таңбалау, тасымалдау.

Дәрілік өсімдік шикізатына сапа спецификациясы В қосымшасында көрсетілген.

Зерттеу нысанынан алынған сығындысының сапа спецификациясы Г қосымшасында көрсетілген.

Қаратау аюдәрі өсімдігінің сығындысының тұрақтылығын зерттеу нәтижелері Е, Ж, З қосымшаларында көрсетілген.

3.6 Қаратау аюдәрі шикізатының тұрақтылығын зерттеу және сақтау мерзімін белгілеу

Қаратау аюдәрі шикізатының тұрақтылығын сынау және сақтау мерзімдерін белгілеу ҚР ДСМ 2015 жылғы 25 тамыздағы № 680 «Дәрілік заттарды, медициналық мақсаттағы бұйымдар мен медициналық техниканы өндіру және сапасын бақылау, сондай-ақ тұрақтылығына сынақ жүргізу және сақтау мерзімін белгілеу және қайта бақылау қағидаларын бекіту туралы» бұйрығының талаптарына сәйкес ұзақ мерзімді сынақ жағдайында 24 ай бойы жүргізілді.

Тұрақтылық ерекшелігі мынадай параметрлерді қамтиды: «Сипаттама», «сәйкестендіру», «сапалық реакциялар», «бөгде қоспалар», «кептіру кезінде массаның жоғалуы», «сандық анықтау» және «микробиологиялық тазалық» сынау жағдайында: $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ және $\text{RH } 60\% \pm 5\%$ верификацияланған фармакопоялық әдістемелерді қолдана отырып. Сапа параметрлерін бақылау кезеңділігі бірінші жыл ішінде әрбір 3 ай сайын және тұрақтылықты зерттеудің екінші жыл ішінде әрбір 6 ай сайын құрайды.

Тұрақтылықты ұзақ мерзімді сынау кезінде қаптама ретінде крафт-қағаздан жасалған үш қабатты қаптар қолданылды (МемСт 2228-81 сәйкес). Тұрақтылықты сынау үшін әрбір шикізаттың үш сериясынан салынып негізгі көрсеткіштер Д қосымшасында көрсетілген.

Кесте 8 – «Қаратау аюдәрі» (*Rhaponticum karatavicum* Rgl. et Schmalh), күрделігүлділер (*Asteraceae* Dumort.) ДӨШ тұрақтылығын зерттеу

Дәрілік өсімдік шикізатының атауы	Партия нөмірі	Жинау уақыты	Зерттеу кезеңділігі, ай
Қаратау аюдәрі жер үсті бөлігінің шикізаты	14.06.2015	Маусым 2015	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24
	15.06.2015	Маусым 2015	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24
	16.06.2015	Маусым 2015	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24

Қаратау аюдәрі дәрілік өсімдік шикізатының тұрақтылығын зерттеу нәтижелері Д қосымшасында көрсетілген.

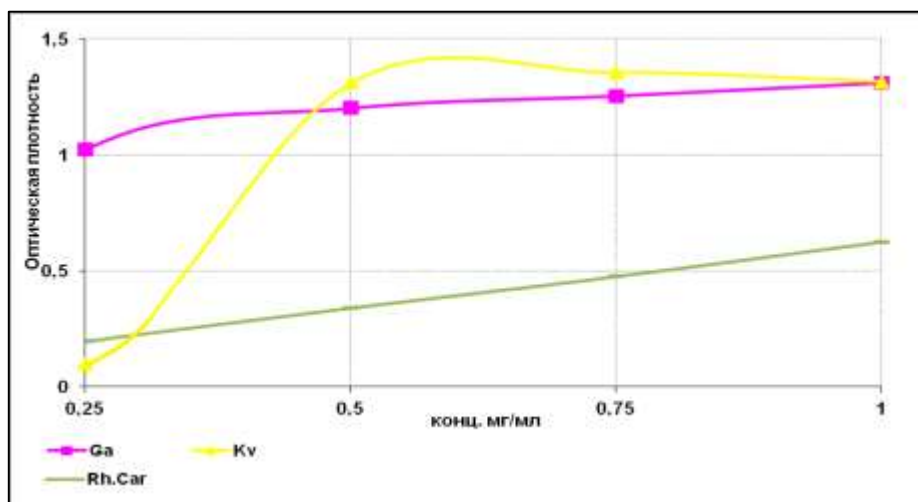
Тұрақтылықты сынау шеңберінде биологиялық белсенді заттардың сомасын сандық анықтау нәтижелері 19, 20 - суретте көрсетілген. Тұрақтылықты ұзақ мерзімді сынауды зерттеу кезеңінде (24 ай) сапалық және сандық параметрлер, микробиологиялық тазалық белгіленген нормалар шегінде болды. Бақыланатын

сапа параметрлерінің елеулі өзгерістері байқалмаған. Ұзақ мерзімді шикізат тұрақтылығын сынау нәтижелері (жемістер, гүлдер және жапырақтар) $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ температурада және салыстырмалы ылғалдылықта 24 ай сақтау мерзімін белгілеуге мүмкіндік береді $60\% \pm 5\%$.

3.7 Қаратау аюдәрі сығындысының биологиялық белсенділігін зерттеу

Қаратау аюдәрі сығындысының антиоксиданттық және антирадикалды белсенділігін *in vitro* зерттеу

Темір – тотықсыздандырғыш потенциалын анықтау үшін 0-1мг/л концентрациялы диапазоннда 1 мл зерттелетін сығындыға 2,5 мл фосфатты буферін (0,2 М, рН 6,6) және 2,5 мл 1% калий (III) гексацианоферрат ерітіндісін қосады. Реакциялық қоспа 50°C температурада 20 минут бойы инкубацияланады, реакция 2,5 мл 10% 3-хлорсірке қышқылының ерітіндісін қосумен аяқталады. Қоспа 3 минут бойы айналдырылады (1,5 мың айн./мин.). Көлемі 2,5 мл жоғарғы қабаты 2,5 мл дистилденген сумен және 0,5 мл 0,1 %-ды FeCl_3 араластырылады. Оптикалық тығыздықты $\lambda=700$ нм өлшейді. Салыстырмалы заттар ретінде жоғары антиоксидантты белсенділік (АОБ) көрсететін галл қышқылы (Ga) және кверцетинді (Kv) қолданды. 35 суретте зерттелетін өсімдіктің сығындысы мен стандартты заттардың оптикалық тығыздықтарының концентрациялық тәуелділіктері көрсетілген.



Сурет 35 – FRAP – әдісіне сәйкес оптикалық тығыздықтың өзгеруі

Кесте 9 – Жұмысшы ерітінділердің оптикалық тығыздықтарының концентрацияға байланысты өзгеруі

№	Зерттелетін нысандар	Қысқартылуы	Орташа мәні және стандартты ауытқу				
			0	0,25	0,5	0,75	1
1	Галл Қышқылы	Ga	0,0327± 0,0023	1,0227±0, 0452	1,2013± 0,027	1,254± 0,034	1,31± 0,047
2	Кверцетин	KV	0,0277±	0,062±	1,31±	1,355±	1,315±

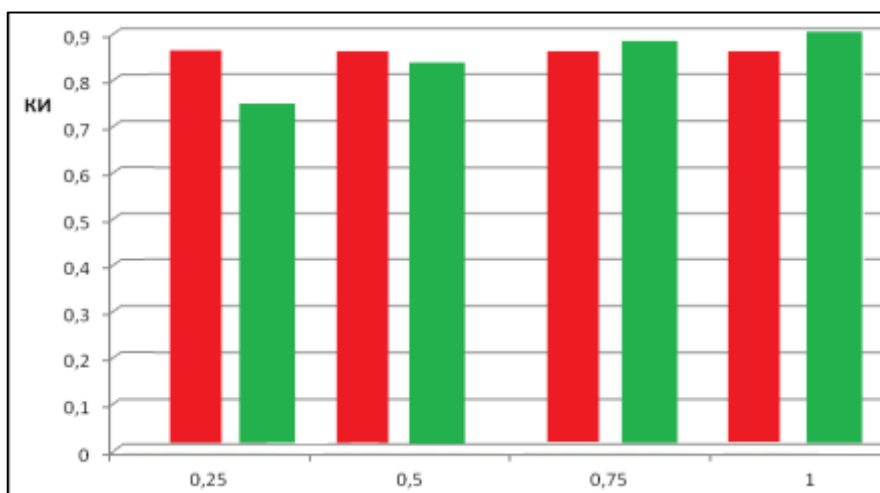
			0,0025	0,007	0,04	0,051	0,029
3	<i>Rh.Car</i>	Rh.Car- Ex	0,0393± 0,0025	0,198± 0,004	0,34± 0,0075	0,476± 0,0115	0,6243± 0,012

35 суретте біз қаратау аюдәрі өсімдігінен бөлініп алынған Rh.Car-Ex жоғарғы оптикалық тығыздыққа ие екенің, бірақ стандарттық үлгі галл қышқылы мен кверцетиннен төмен екенің көріп тұрмыз. 6 кестеде келтірілген нәтижелерге сүйенетін болсақ концентрацияны өсірген сайын оптикалық тығыздық өседі.

Антиоксиданттық белсенділікті in-vitro о-фенантролиндік әдіспен зерттеу үшін 0,198г о-фенантролинге 30-40 мл тазартылған су қосып, аздап қыздырып ерітеді. 0,298г теміраммонийлі квасцтың өлшендісін 2 мл 1М HCl ерітеді, 30-40 мл тазартылған су қосып, аздап қыздырып ерітеді. Дайындалған ерітінділерді көлемі 100 мл колбаға күйып, белгісіне дейін тазартылған сумен толтырады. Алынған реагентті бөлме температурасында кемінде 12 сағат ұстайды. Зерттелетін үлгілердің АОБ – н ингибирлеу коэффициенті (ИК) арқылы мына теңдеумен анықтады:

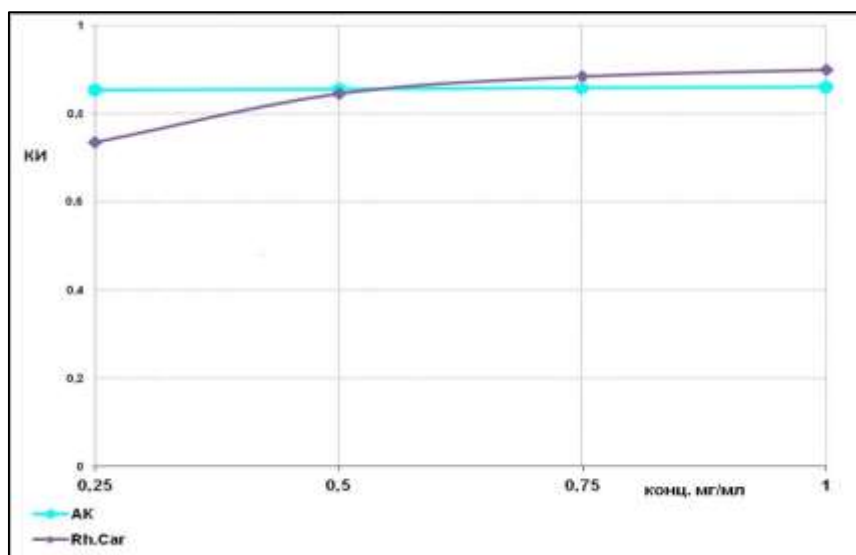
$$ИК = 1 - K_{контр} / K_{зерт}$$

Стандартты заттар ретінде жоғары антиоксидантты белсенділікке ие аскорбин қышқылы қолданылды. Сонымен қатар стандартты заттар ретінде басқа сығындыларға қарағанда жоғарырақ антиоксидантты белсенділікке ие зерттелген заттар алынды. 36 суретте зерттелетін өсімдіктік сығындылар мен стандартты заттардың оптикалық тығыздықтың концентрациялық тәуелділіктері көрсетілген



Rhap.Car- ■ АҚ- ■

Сурет 36 – Зерттелетін сығындылардың ИК өзгерісінің концентрацияға тәуелділігінің динамикасы



Сурет 37 – Зерттелген сығындылардың ИК-нің концентрацияға тәуелді өзгеруінің салыстырмалы графигі

37, 38 - суреттер бойынша ингибирлеу коэффициенті жоғары және АОБ аскорбин қышқылына (АК) жақын Rh.Car-Eh < АК қаратау аюдәрі сығындысі ие.

Кесте 10 – Зерттелетін экстрактардың ингибирлеу коэффициентінің концентрацияға байланысты өзгерісінің айырмашылығы

Концент. Нысан	0,25	0,5	0,75	1
АҚ	0,854	0,856	0,858	0,860
Rh.Car-Eh	0,7347	0,8457	0,8847	0,9

10 кесте мен 38, 39 суреттерге қарағанда заттың концентрациясы өскен сайын олардың АОБ артатының көре аламыз.

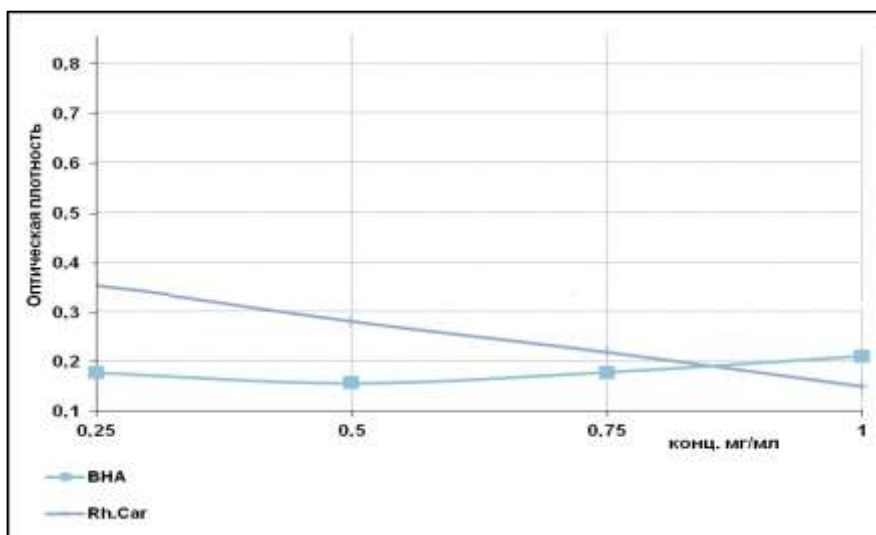
Антирадикалды белсенділікті DPPH (2,2-дифенил-2 пикрилгидразилрадикалын) ингибирлеу арқылы анықтау

Анықтау сатылары: концентрация диапазоны 0,25; 0,5; 0,75; 1,0 мг/мл болатын зерттелетін заттың 3 мл аликвотасына 6×10^5 М радикал ерітіндісін қосты. Центрифугалық пробиркалар қара полиэтиленге оранды. Айналдырудан кейін ерітінділерді қараңғы жерде уақыт өткенше қалдырып, кейін оптикалық тығыздықты 520 нм өлшеді. 30 минуттан кейін жүргізді оптикалық тығыздықты өлшедік. 38 суреттен біз концентрация өскен сайын оптикалық тығыздық азаяды. 39 суретте концентрация АРБ концентрация өскен сайын өседі. Антирадикалды белсенділікті келесі формула бойынша анықтады:

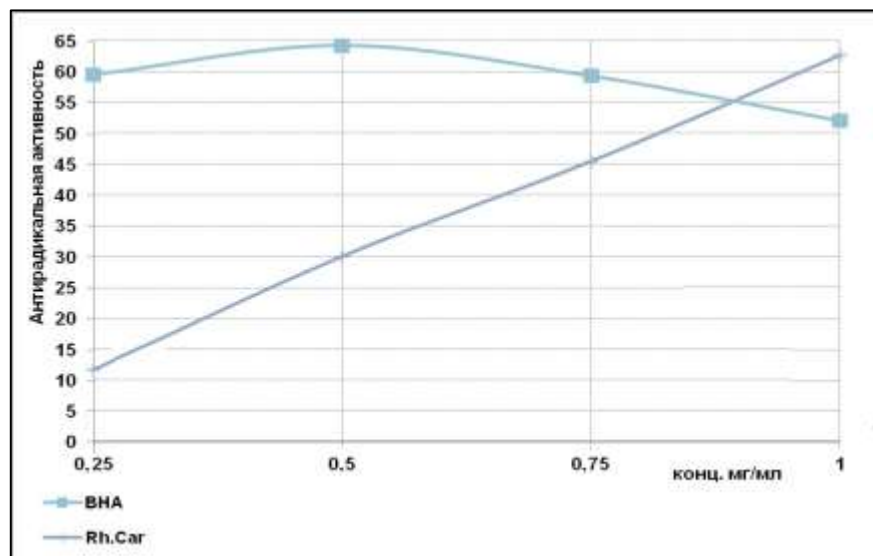
$$АРБ (\%) = A_0 - A \div A_0 \times 100$$

A_0 бақылау сынамасының оптикалық тығыздығы; A_t белгілі концентрациядағы оптикалық тығыздық.

Стандарттық үлгі бутилгидроксианизол (ВНА) мен салыстырғанда ең жоғарғы АРБ белсенділікті Rh.Car-Ex<ВНА.қаратау аюдәрі сығындысі көрсетті.



Сурет 38 – Концентрациясына тәуелді оптикалық тығыздықтың өзгеру



Сурет 39 – Концентрациясының өзгеруіне байланысты АРБ өзгеру динамикасы

DRPH – радикалының ингибірлеу әдісінің нәтижесі бойынша аталған экстракт стандартты үлгіден айқын АРБ әсеріне ие екені анықталды.

Зерттеу нәтижелері бойынша зерттеу нысаны болып табылатын қаратау аюдәрі (*Rhaponticum karatavicum* Regel et Schamath) өсімдігінің сығындысының антиоксиданттық белсенділігі о-фенантролинмен әсерін *in vitro* сынағанда

ингибірлеу коэффициентінің мөлшеріне тәуелділігін көреміз. АОБ о-фенантролинмен *in vitro* зерттеу нәтижесі бойынша жоғарғы ингибірлеу коэффициентіне стандарттық үлгі аскорбин қышқылынан сәл әлсіздеу болып, қаратау аюдәрі өсімдігінің сығындысы ие. Концентрацияның өсуімен АОБ артады. Қаратау аюдәрі (*Rhaponticum karatavicum* Regel et Schamath) өсімдігінің сығындысының айқын АОБ әсерін көрсетуі оны *in vivo* жағдайларында сынауға мүмкіндік тудырады.

Қаратау аюдәрі (*Rhaponticum karatavicum* Regel et Schamath) өсімдігінің изобутанолды сығындысы қанық АОБ әсеріне ие және сонымен қатар DPPH – радикалының ингибірлеу әдісінің нәтижесі бойынша аталған экстракт стандартты үлгіден айқын АРБ әсеріне ие. Бұл нәтиже зерттеу нысанының АРБ әсерін *in vivo* жағдайларында зерттеуге мүмкіндік береді.

Жүргізілген жұмыстар нәтижесінде қаратау аюдәрі (*Rhaponticum karatavicum* Regel et Schamath) өсімдігінің сығындысы потенциалды антиоксидант ретінде *in vivo* жағдайларында зерттеуге болады.

Үшінші бөлім бойынша тұжырым

Географиялық таралуын, популяция тығыздығын, морфологиялық ерекшеліктерін және Қаратау аюдәрі шикізатына биологиялық белсенді заттардың жинақталу динамикасын зерттеу негізінде Қаратау аюдәрі шикізатын ГАСР талаптарына сәйкес жинау, өңдеу, кептіру және сақтаудың технологиясын жасап, аталған шараларды қатаң ұстанып орындадық.

Шикізатты жинаудың оңтайлы шарттары анықталды; шикізатты кептіру (жемістерді арнайы ауа-кептіру шкафтарында $60\pm 10^{\circ}\text{C}$ температурада 7 сағаттан артық емес уақытта кептіру ұсынылады); Қаратау аюдәрі $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ температурада, жақсы желдетілетін 60% артық емес ылғалдылықта сақтау.

Шикізаттың макроскопиялық және микроскопиялық диагностикалық белгілері анықталды. *Rhaponticum karatavicum* Rgl. Et Schmalh. – *Asteraceae* Dumort. тұқымдасына жататын көп жылдық шөптесін өсімдік, биіктігі 6-12 см; тамыр сабағы тік, ұшы көксағыз тәріздес болып келеді; сабақтары жапырақты, сұрғылтым түсті, жабыса мамықтанған; жапырақтары екі жағында да сұрғылт түсті, жұқа, үзік-үзік, жұмыртқа тәріздес қауырсынды-бөлек, доғал, ұштары шеміршек тәріздес сәл ойылған тістерге бөлінген болып келеді және төменгі жапырақтарының шеттері аздап бұйра, ұсақ, жоғарғы жапырақтары көбінесе бірігіп кеткен, тамыр бойындағы және төменгі сабақ жапырақтары шыбық тәріздес, қалғандары қысқа болып келеді; жалғыз себетті; сырты шар тәріздес, жалпақтығы 2-2,5 см., тақыр, сыртқы жапырақтардың қосымша өсінділері түссіз, қатты, сыртқы және орта жапырақтары кең-жұмыртқа тәріздес, жалпақтығы 4-6 мм., 3-5 бөлікке бөлінген, ішкі жапырақтардың қосымша өсінділері ұзыншақ-жұмыртқа тәріздес, тұтас болады; сабағы қызғылт түсті, ұзындығы 2-2,3 мм, ашылғандағы бөлігінің ұзындығы 1-1,2 см, дәндері сарғыш түсті, ұзындығы 6 мм, жалпақтығы 1,5-2 мм, бас жағының шеттерінің бұйрасы аз, айдары ақ, бастауында қылшықтары буындасып кеткен ақшыл қызғылт-сары түстес, ұзындығы 1-1,5 см, үш қатарлы болады. Маусым айында гүлдейді, маусым айынан тамыз айына дейін жеміс береді. Биіктігі 1300-1500 м дейін жететін таулардың тасты баурайларында өседі. Қаратауда кездеседі. Өсімдіктің эндемикалық түріне жатады [215]. Өсімдіктің вегетативтік мүшелері яғни жапырақ пен гүлдемшелері зерттелді. Зерттеу нысаны жұмсартылуға глицерин-тазартылған су – этилді спирт (1:1:1) ерітіндісіне салынды.

Қаратау аюдәрі шикізатын фитохимиялық зерттеу кезінде полиоксистероид экидстероид анықталды.

ҚР МФ және нормативтік-құқықтық актілермен регламенттелген параметрлер бойынша қаратау аюдәрі шикізатын стандарттау жүргізілді. Шикізаттың әр түріне ҚР АҚҚ-ның сапа спецификациясы мен жобалары әзірленді.

Әр түрдің фармако-технологиялық параметрлері зерттелді және сығындылыларды алудың технологиялық процесінің оңтайлы шарттары мен параметрлері анықталды.

Шикізаттың әр түрі үшін тұрақтылықты ұзақ мерзімді сынау деректері негізінде $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ температурада және $60 \pm 5\%$ салыстырмалы ылғалдылықта 24 ай сақтау мерзімі белгіленген.

Қаратау аюдәрі сығындысының биологиялық белсенділігін зерттеу аясында жүргізілген жұмыстар нәтижесінде, зерттеу нысанының айқын антиоксиданттық қасиеті ие екені анықталды.

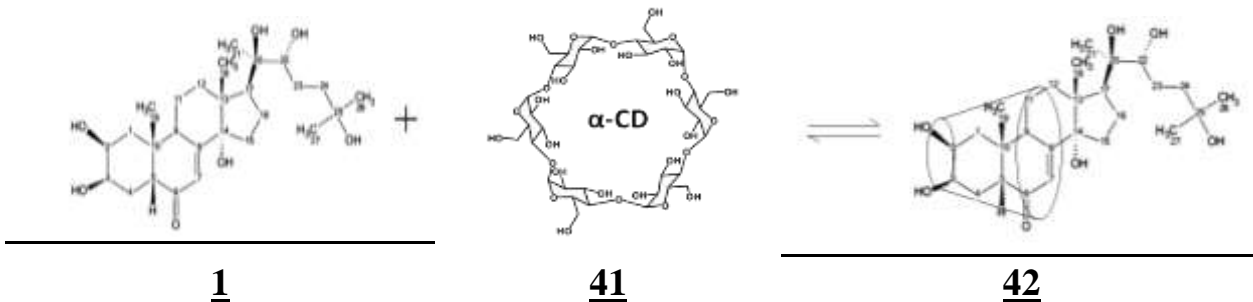
4 ЭКДИСТЕРОИДТЫҢ МОДИФИЦИРЛЕНГЕН ТУЫНДЫСЫН АЛУ ТЕХНОЛОГИЯСЫН ЖАСАУ ЖӘНЕ СТАНДАРТТАУ

Тұжырым бойынша экидистеронның гидрофобтық қасиеттері, оның толық ағза ортасында босап шығуымен өзіндік жоғары потенциалды биологиялық белсенділігін тежейді. Осы мақсатта біз экидистеронның құрылымдық қасиеттерін ескере отырып, гидрофильді капсула құруға қолайлы циклодекстриндермен инкапсулденген супрамолекулалы кешенін құрудың технологиясын жасадық.

4.1 Экидистеронның – α , – β , – γ циклодекстриндерімен инкапсулденген супрамолекулалы кешенді субстанциясын алу

Экидистеронның α -циклодекстриндерімен инкапсулденген супрамолекулалы кешенді субстанциясын алу

Кері салқындатқыш, магнитті араластырғыш, тамшылатқыш воронка және термометрмен жабдықталған үшмойынды колбаға 2 мл этанолға 0.05 г (0,0001 моль) 20E (1) салынып араластырылды, оның үстіне 5 мл деионизерленген суда ерітілген 0.0001 М α -циклодекстрині (41) қосылып араластырылды. Сулы монша 50⁰С дейін қыздырылып реакциялық қоспа 5 сағат араластырылды. Реакциялық қоспаны Петри табақшасына құйып еріткіштер табиғи ұшып кеткенге дейін қойдық. Кейін ыдысшаны вакуумды кептіргіш шкафына 35⁰С температурасында 5 сағатқа қойдық.



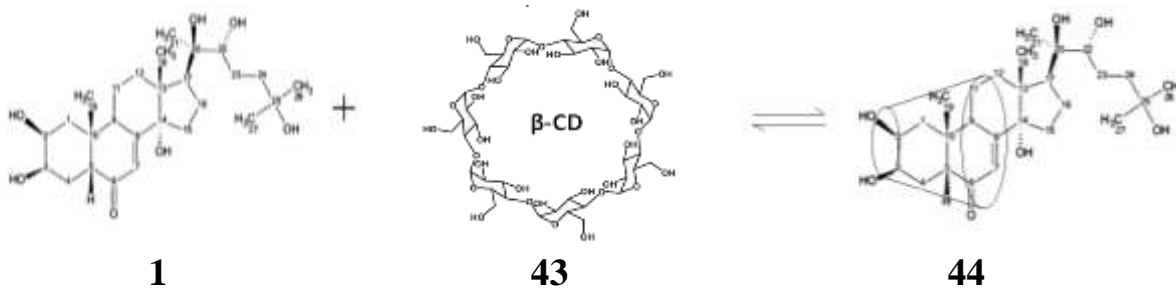
Реакция барысы жұқа қабатты хроматография әдісі арқылы бақыланып тұрды. Реакцияны жұқа қабатты хромограммада R_f 0.3 тең жалғыз экидистеронның жасыл дағы қалғанша жүргіземіз. Реакция нәтижесінде 20EASD (42) атауы берілген түсі ақшыл сары аморфты кешенді ұнтақ алынды, шығым 78% құрады.

Экидистеронның β -циклодекстринімен инкапсулденген супрамолекулалы кешенді субстанциясын алу

Жоғарыда аталған әдіс бойынша экидистерон мен β –циклодекстриннің (4) инкапсульденген 20EBCD кешені алуудың синтезі жүргізілді.

Реакция барысы жұқа қабатты хроматография әдісі арқылы бақыланып тұрды. Реакцияны жұқа қабатты хроматограммада R_f 0.3 тең жалғыз

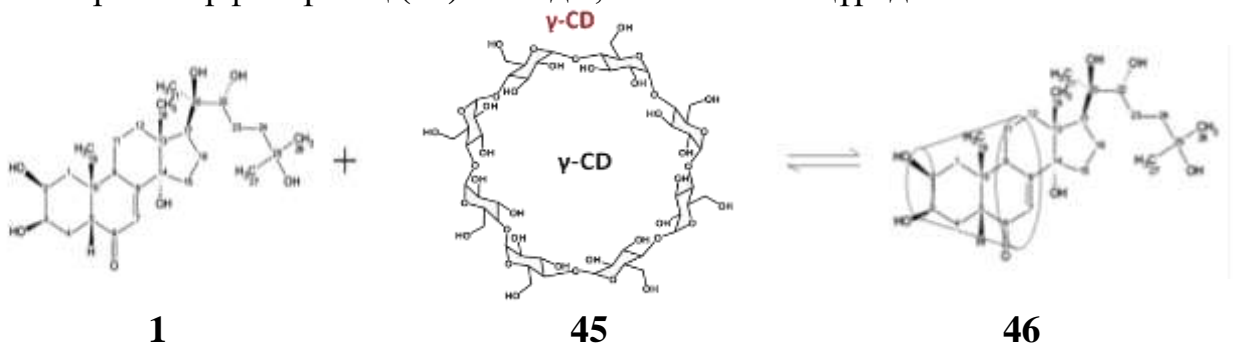
экдистеронның жасыл дағы қалғанша жүргіземіз. Реакция нәтижесінде түсі ақшыл сары аморфты ұнтақ (**5**) алынды, шығым 98% құрады.



Экдистеронның γ -циклодекстринімен инкапсулденген супрамолекулалы кешенін алу

Жоғарыда аталған әдіс бойынша экдистерон мен γ -циклодекстриннің (**6**) инкапсульденген 20EGCD кешені алудың синтезі жүргізілді.

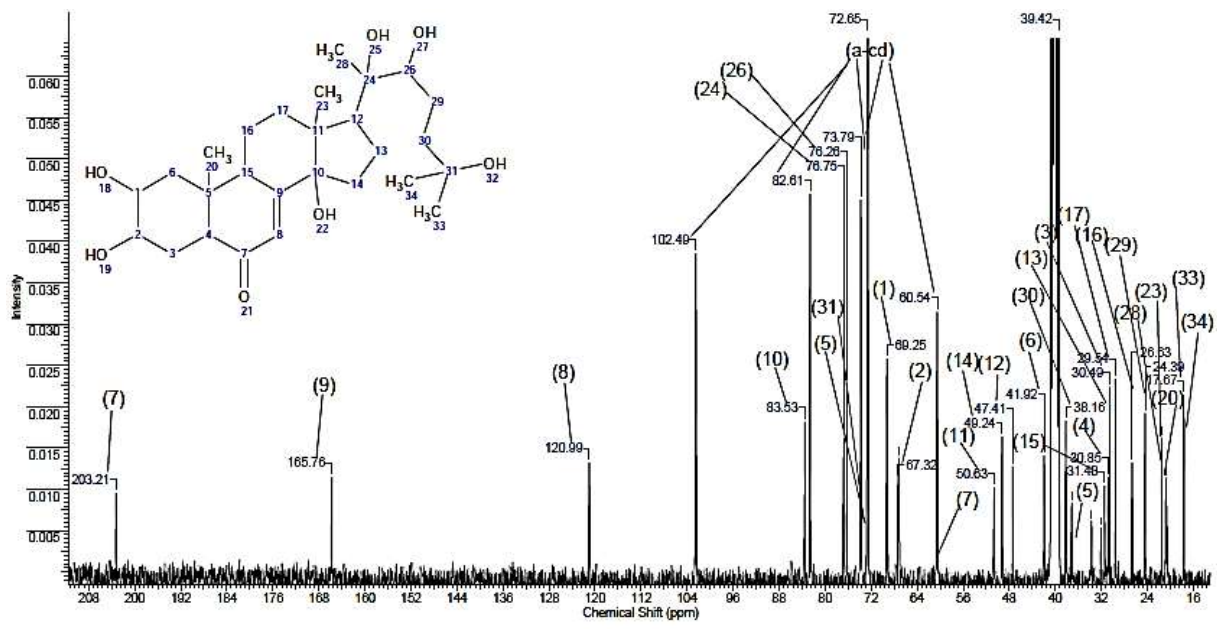
Реакция барысы жұқа қабатты хроматография әдісі арқылы бақыланып тұрды. Реакцияны жұқа қабатты хроматограммада R_f 0.4 тең жалғыз экдистеронның жасыл дағы қалғанша жүргіземіз. Реакция нәтижесінде түсі ақшыл сары аморфты ұнтақ (**46**) алынды, шығым 92% құрады.



4.2 Экдистеронның α , β және γ -циклодекстринімен инкапсулденген супрамолекулалы кешендерінің ЯМР спектрлерін сараптау

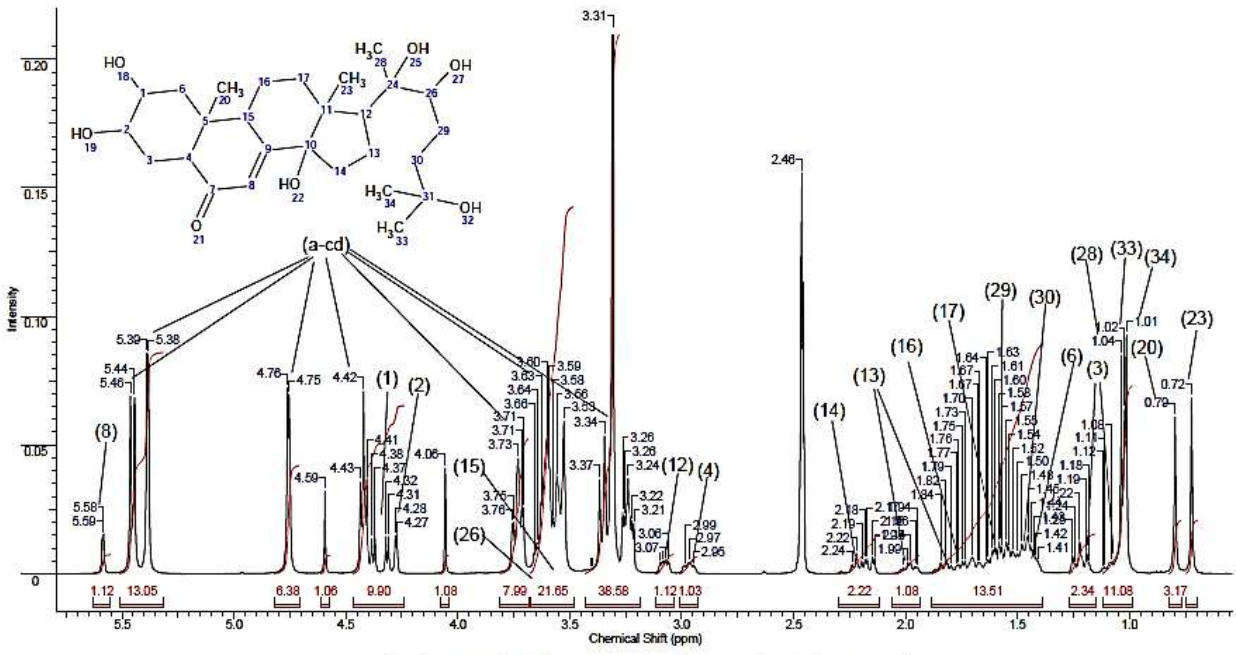
«Delta V4.3.6» қамту программасына кіретін COSY, HMQC, HMBC, ROESY реттілікте екі өлшемді спектрлерді тіркеу іске асырылды.

Синтезделген нәзік құрылысты α , β және γ -циклодекстриндерге 20-гидроксиэкдизонды енгізу кешені ЯМР 1D және 2D гомоядерлі (^1H - ^1H COSY, NOESY) және гетероядерлі (^1H – ^{13}C HMBC, ^1H - ^{13}C HMQC-) эксперименттер арқылы толығымен сарапталып сипатталған (сурет 40-48).



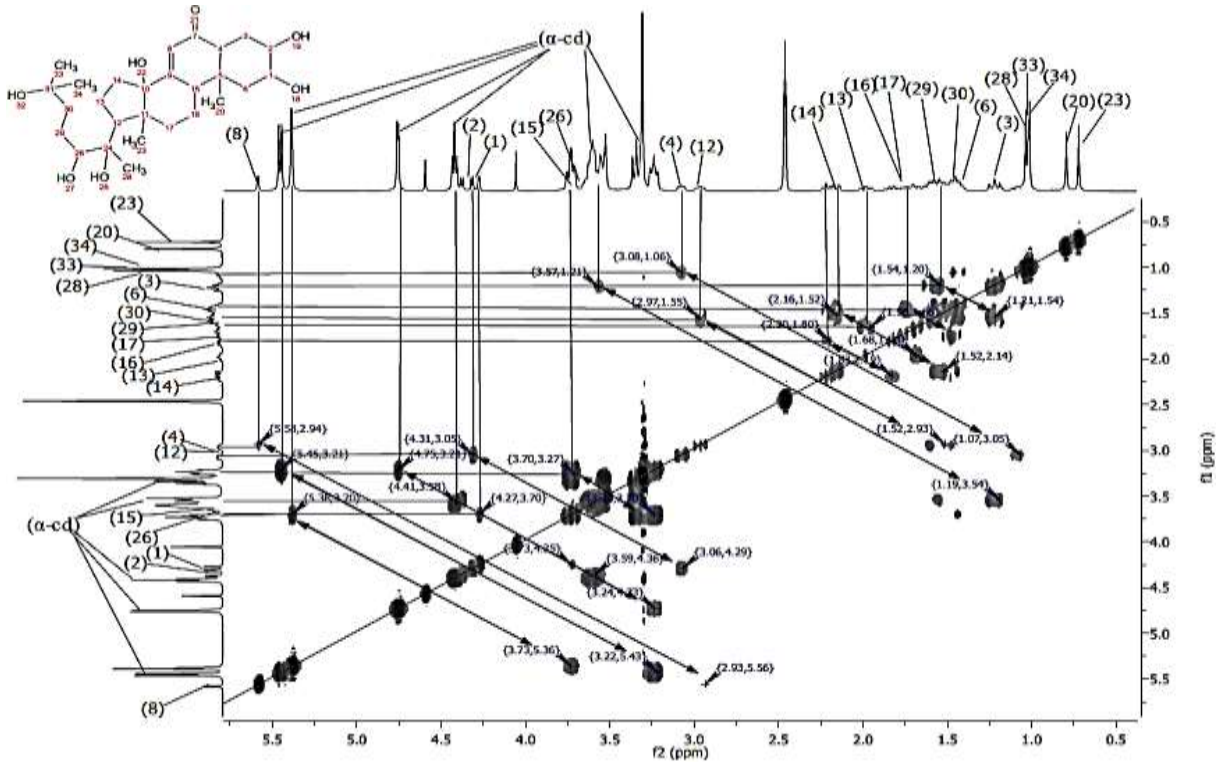
No.	(ppm)	(Hz)	Height	No.	(ppm)	(Hz)	Height	No.	(ppm)	(Hz)	Height	No.	(ppm)	(Hz)	Height
1	17.67	1776.2	0.0215	11	32.07	3223.5	0.0054	21	40.67	4088.0	0.1490	31	73.79	7417.7	0.0451
2	20.62	2072.3	0.0081	12	33.72	3389.3	0.0062	22	41.92	4213.6	0.0141	32	76.26	7685.9	0.0228
3	20.81	2091.5	0.0114	13	37.16	3735.3	0.0084	23	47.41	4765.6	0.0128	33	76.75	7715.8	0.0162
4	21.50	2161.5	0.0163	14	38.16	3835.9	0.0183	24	40.24	4049.7	0.0164	34	82.61	8304.3	0.0487
5	24.39	2451.9	0.0192	15	39.42	3962.4	0.1419	25	50.83	5089.6	0.0103	35	83.53	8397.3	0.0182
6	26.63	2677.1	0.0133	16	39.63	3983.5	0.4320	26	60.54	6055.4	0.0315	36	102.49	10302.7	0.0366
7	29.54	2969.5	0.0234	17	39.84	4004.6	0.8542	27	67.12	6747.7	0.0139	37	120.99	12162.1	0.0133
8	30.49	3065.3	0.0224	18	40.04	4024.7	1.0000	28	67.32	6766.9	0.0113	38	166.78	16663.1	0.0115
9	30.85	3100.8	0.0115	19	40.25	4045.8	0.8673	29	69.25	6961.5	0.0258	39	203.21	20427.9	0.0096
10	31.40	3156.4	0.0105	20	40.46	4066.9	0.4430	30	72.65	7302.7	0.0928				

Сурет 40 – 20EACD (20E α -ЦД ену кешені) қосылысының ЯМР ^{13}C спектрі

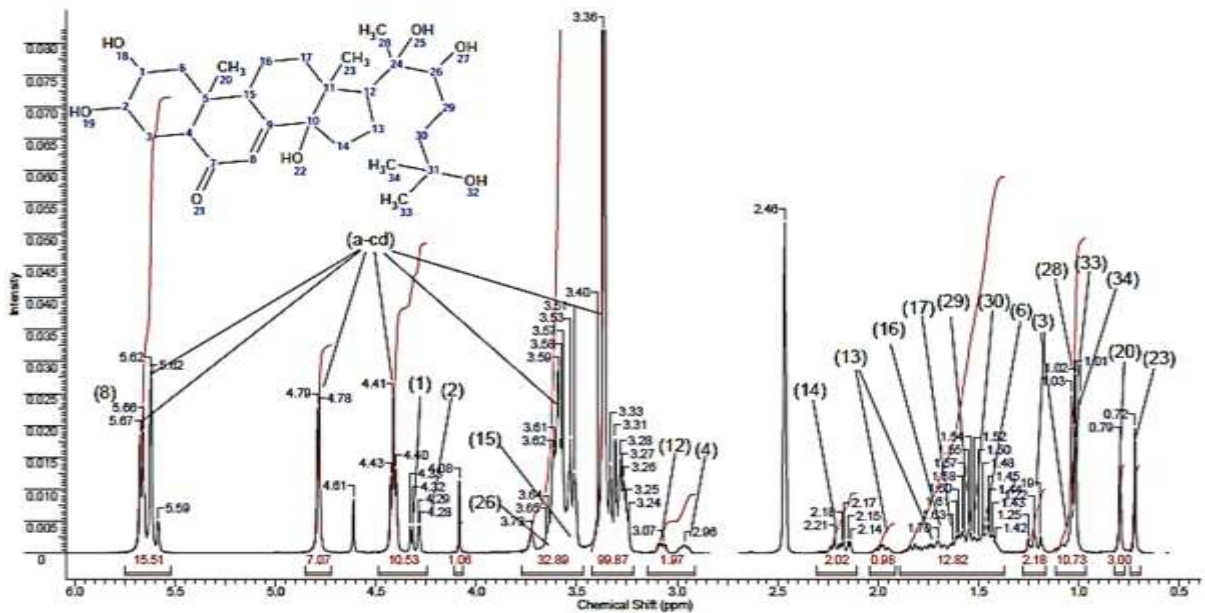


No.	(ppm)	Value	Absolute Value	No.	(ppm)	Value	Absolute Value
1	[0.69 .. 0.75]	3.153	7.20773e+0	10	[3.19 .. 3.43]	38.577	8.81912e+1
2	[0.77 .. 0.82]	3.169	7.24420e+0	11	[3.48 .. 3.67]	21.652	4.94985e+1
3	[0.99 .. 1.12]	11.094	2.53399e+1	12	[3.68 .. 3.81]	7.989	1.82837e+1
4	[1.15 .. 1.27]	2.337	5.34285e+0	13	[4.04 .. 4.08]	1.078	2.46631e+0
5	[1.39 .. 1.88]	13.511	3.08895e+1	14	[4.24 .. 4.47]	9.902	2.26374e+1
6	[1.93 .. 2.06]	1.082	2.47313e+0	15	[4.57 .. 4.61]	1.062	2.42878e+0
7	[2.11 .. 2.30]	2.223	5.08304e+0	16	[4.71 .. 4.82]	6.383	1.45919e+1
8	[2.62 .. 3.01]	1.025	2.34407e+0	17	[5.32 .. 5.51]	13.050	2.98339e+1
9	[3.04 .. 3.12]	1.122	2.56519e+0	18	[5.55 .. 5.63]	1.121	2.56222e+0

Сурет 41– 20EACD (20E α -ЦД ену кешені) қосылысының ЯМР ^1H спектрі

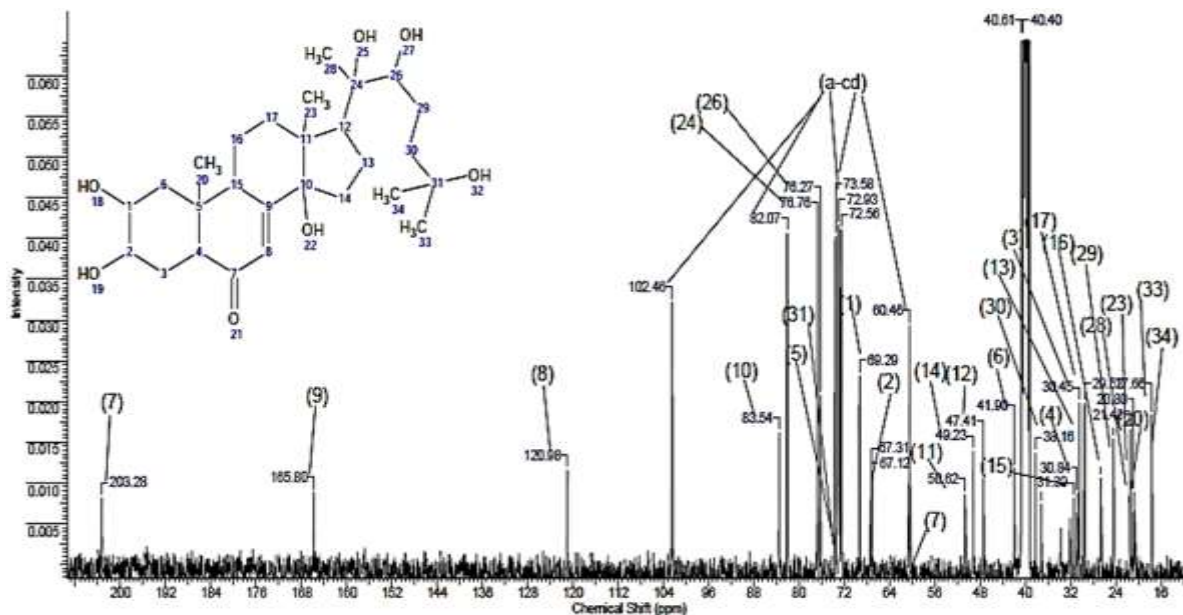


Сурет 42 – 20EACD (20E-нің α -ЦД ену кешені) қосылысының COSY спектрі



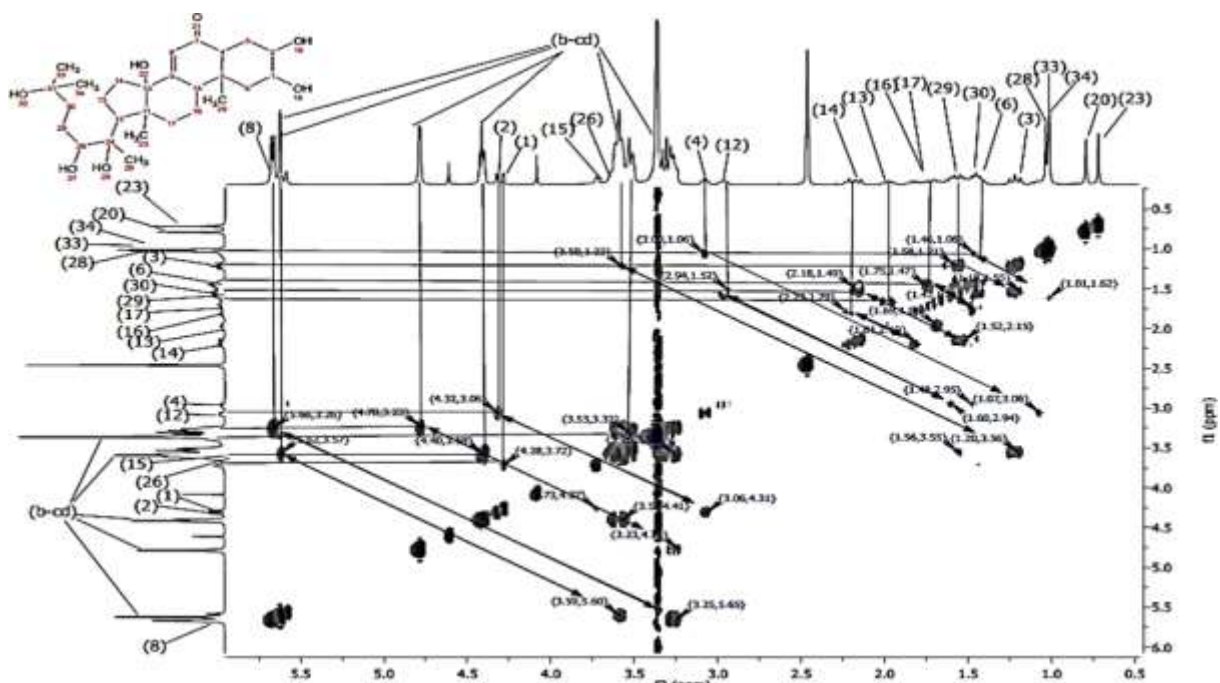
No.	(ppm)	Value	Absolute Value	No.	(ppm)	Value	Absolute Value
1	[0.70 - 0.74]	3.000	3.79225e+0	8	[2.91 - 3.15]	1.974	2.46330e+0
2	[0.77 - 0.82]	3.004	3.79401e+0	9	[3.22 - 3.43]	99.872	1.26146e+2
3	[0.96 - 1.12]	10.729	1.35511e+1	10	[3.47 - 3.77]	32.888	4.15403e+1
4	[1.17 - 1.28]	2.178	2.74802e+0	11	[4.07 - 4.11]	1.058	1.33660e+0
5	[1.37 - 1.89]	12.816	1.61879e+1	12	[4.25 - 4.46]	10.529	1.32955e+1
6	[1.91 - 2.04]	0.890	1.23734e+0	13	[4.72 - 4.85]	7.074	8.93458e+0
7	[2.10 - 2.31]	2.017	2.54813e+0	14	[5.52 - 5.75]	15.513	1.95945e+1

Сурет 43 – 20ЕВСД (20Е-нің β -ЦД ену кешені) қосылысының ЯМР ¹Н спектрлері

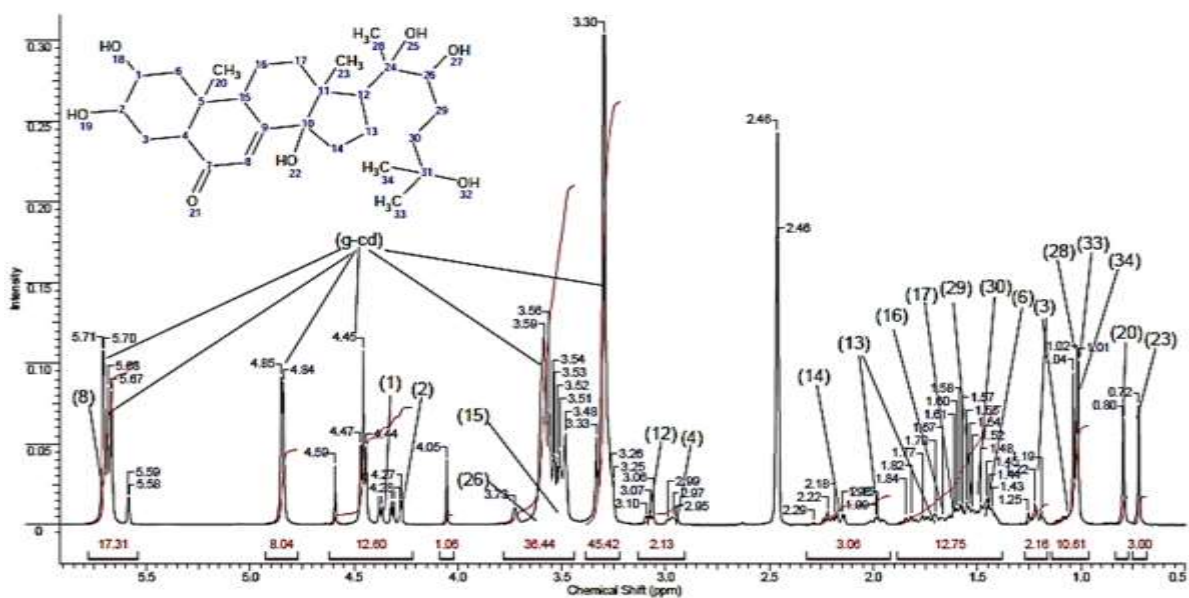


No.	(ppm)	(Hz)	Height	No.	(ppm)	(Hz)	Height	No.	(ppm)	(Hz)	Height
1	17.66	1775.2	0.0194	14	39.77	3997.9	0.9492	27	72.56	7294.1	0.0411
2	20.80	2090.5	0.0090	15	39.98	4019.0	1.0000	28	72.93	7331.4	0.0417
3	21.48	2159.8	0.0165	16	40.19	4040.1	0.8531	29	73.58	7396.6	0.0403
4	24.37	2450.0	0.0154	17	40.40	4061.2	0.4299	30	76.27	7696.9	0.0208
5	26.61	2675.2	0.0106	18	40.61	4082.2	0.1428	31	76.76	7716.7	0.0123
6	29.52	2967.5	0.0198	19	41.90	4211.6	0.0118	32	82.07	8250.6	0.0407
7	30.45	3061.5	0.0166	20	47.41	4765.6	0.0106	33	83.54	8398.2	0.0162
8	30.84	3099.8	0.0088	21	49.23	4947.7	0.0139	34	102.46	10299.8	0.0322
9	31.39	3155.4	0.0082	22	50.62	5088.6	0.0086	35	120.98	12161.2	0.0115
10	37.12	3731.4	0.0074	23	60.46	6077.8	0.0293	36	166.80	16696.9	0.0088
11	38.16	3835.9	0.0137	24	67.12	6747.7	0.0105	37	203.28	20434.6	0.0082
12	39.35	3955.7	0.1384	25	67.31	6765.9	0.0083				
13	39.56	3976.8	0.4239	26	69.29	6965.3	0.0232				

Сурет 44 – 20ЕВСД (20Е-нің β -ЦД ену кешені) қосылысының ЯМР ¹³С спектрлері

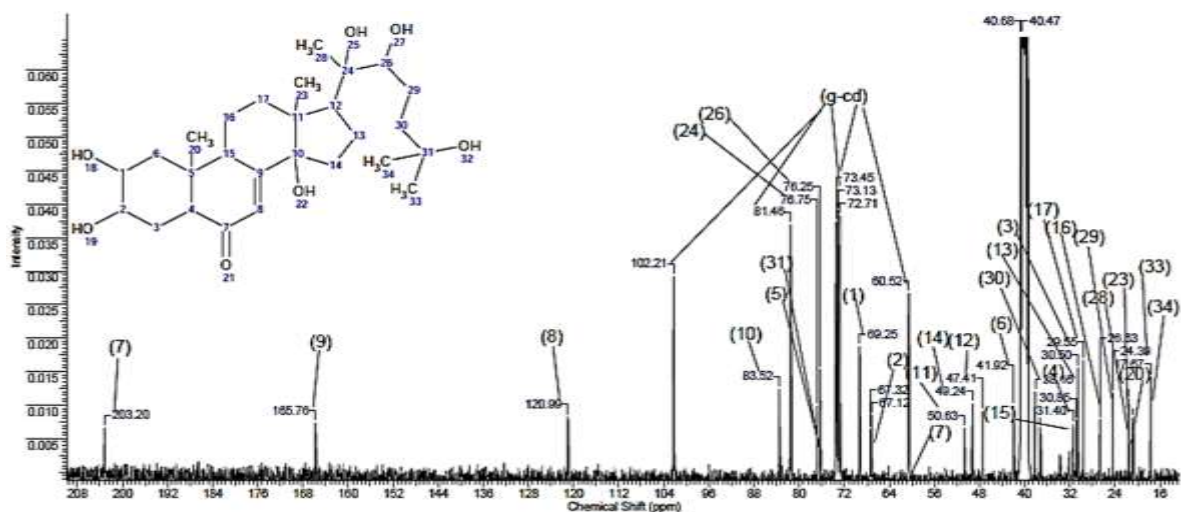


Сурет 45 – 20EBCD (20E-нің β -ЦД ену кешені) қосылысының COSY спектрлері



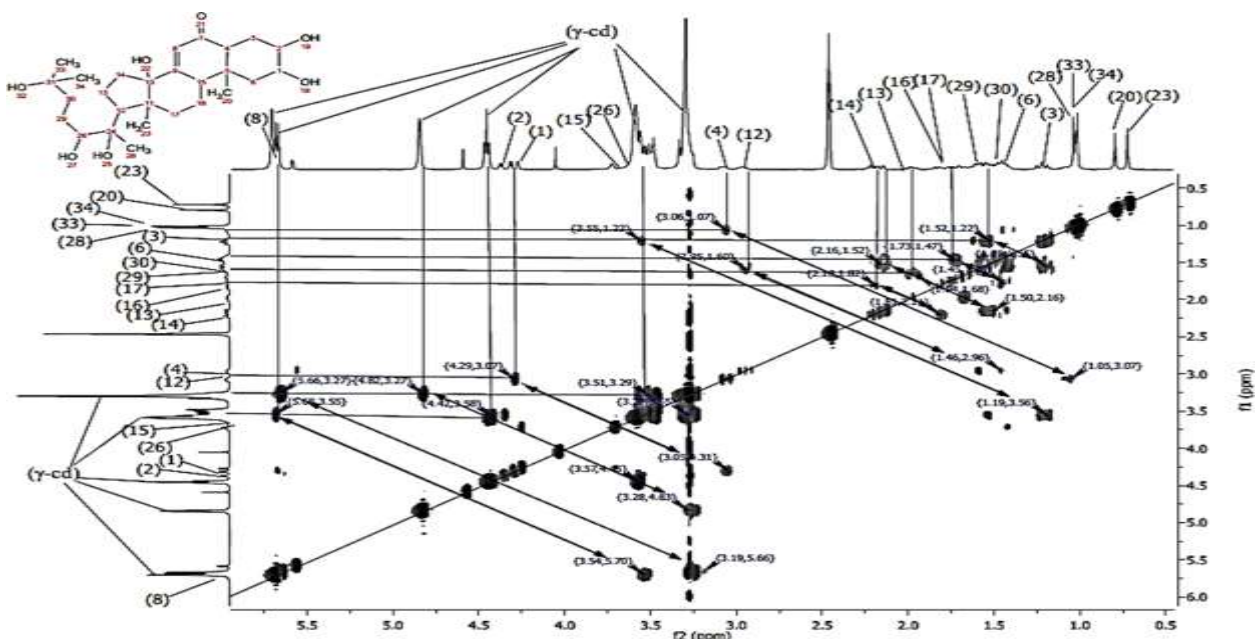
No.	(ppm)	Value	Absolute Value	No.	(ppm)	Value	Absolute Value
1	[0.69 - 0.75]	3.000	6.20287e+0	8	[3.22 - 3.38]	45.415	0.38006e+1
2	[0.77 - 0.83]	2.993	6.18802e+0	9	[3.44 - 3.78]	38.442	7.53484e+1
3	[0.97 - 1.14]	10.614	2.10459e+1	10	[4.02 - 4.09]	1.058	2.18845e+0
4	[1.16 - 1.27]	2.164	4.47508e+0	11	[4.22 - 4.62]	12.598	2.60479e+1
5	[1.38 - 1.88]	12.752	2.63655e+1	12	[4.77 - 4.93]	8.039	1.66211e+1
6	[1.92 - 2.32]	3.694	6.33505e+0	13	[5.54 - 5.78]	17.313	3.57958e+1
7	[2.91 - 3.13]	2.128	4.39925e+0				

Сурет 46 – 20EGCD (20E-нің γ -ЦД ену кешені) қосылысының ЯМР ^1H спектрлері



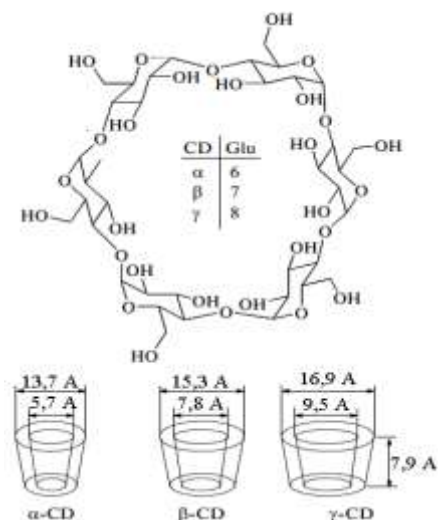
No.	(ppm)	(Hz)	Height	No.	(ppm)	(Hz)	Height	No.	(ppm)	(Hz)	Height
1	17.67	1776.2	0.0143	14	39.63	3983.5	0.4190	27	69.25	6961.5	0.0198
2	20.82	2073.3	0.0059	15	39.84	4004.6	0.8434	28	72.71	7309.4	0.0383
3	20.81	2061.5	0.0081	16	40.05	4025.7	1.0000	29	73.13	7351.6	0.0382
4	21.51	2162.4	0.0109	17	40.26	4046.8	0.8568	30	73.45	7383.2	0.0374
5	24.39	2451.9	0.0118	18	40.47	4067.9	0.4341	31	76.25	7665.0	0.0154
6	26.83	2677.1	0.0079	19	40.68	4089.0	0.1440	32	76.75	7715.8	0.0099
7	29.55	2970.4	0.0167	20	41.92	4214.5	0.0099	33	81.48	8192.3	0.0370
8	30.50	3066.3	0.0156	21	47.41	4785.6	0.0061	34	83.52	8396.3	0.0124
9	30.85	3100.8	0.0079	22	49.24	4949.7	0.0103	35	102.21	10274.9	0.0292
10	31.40	3156.4	0.0072	23	50.63	5089.8	0.0096	36	120.99	12182.1	0.0082
11	37.19	3735.3	0.0067	24	60.52	6083.5	0.0267	37	165.76	16683.1	0.0074
12	38.19	3835.9	0.0120	25	67.12	6747.7	0.0085	38	203.20	20427.0	0.0066
13	39.42	3962.4	0.1343	26	67.32	6786.9	0.0064				

Сурет 47 – 20EGCD (20E-нің γ -ЦД ену кешені) қосылысының ЯМР ^{13}C спектрлері



Сурет 48 – 20EGCD (20E-нің γ -ЦД ену кешені) қосылысының COSY спектрлері

Сараптау нәтижелері бойынша α , β және γ -циклодекстриндермен 20-гидроксиэкдизонды енгізу кешендерінің ЯМР спектрі нәтижелері бойынша, экдистеронды циклодекстриннің қуысына енгізу болжанды (сурет 49).



Сурет 49 – α-, β-, γ- циклодекстериндер молекуласы құрылысының схемалық бейнесі

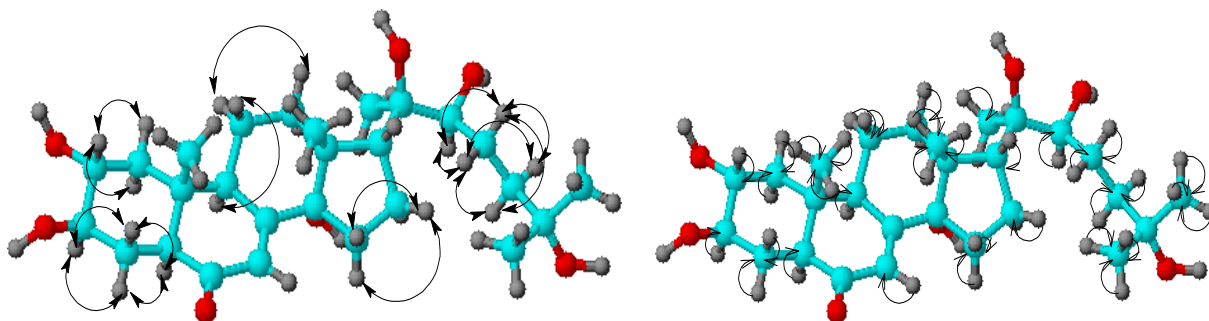
20-гидроксиэксидозинның протонды спектрінде өзіне тән бес метилді топ сигналдары күшті жазықта байқалады: 0,70 м.ү. (с, 3Н, Н-18); 0,78 м.ү. (с, 3Н, Н-19); 1,01 м.ү. (д, J=10,1 Гц, 9Н, Н-21, Н-25,26). Стероидтың 14Н метиленді топтарының шешілмеген сигналдарының жалпы интегралдық қарқындылығы 1,20-2,20 м.ү. аймағында байқалады. Кең синглетті және дублеттің 2,94 және 3,06 м.ү. (J=4,6 Гц) жиілікте Н_а-12 және Н_а-16 протондарына жатқызуға болады. ¹Н метинді топтардың сигналдары әлсіз жазықта байқалады. Н-5 және Н-17 протондары 3,54 м.ү. (д, 2Н, J=12,5 Гц) аймағында үйлеседі. Кең синглет 3,71 м.ү. жиілікте Н-9 протонды сәйкестендіріледі. Н-2 және Н-3 протондарының метилді топпен А сақинасын (δ=4,33-4,43 м.д., dd, 2Н, J=4,6 және 6,0 Гц) түзуі көрші ОН топтарының ықпалынан екендігі түсіндіріледі. Көбінесе жоғары жиілікті сигналға 6-кето топпен ұштасқан С-7 атом протонын жатқызуға болады.

Аталған сигналдарды салыстыру спин-спиндік әрекеттесу тұрақтысын ескере отырып жүргізілі. Алты мүшелі сақина үшін А, В және С протондарының спин-спиндік әрекеттесу тұрақтысы $J_{(ax,ax)} = 10.5-13.5$ Гц, $J_{(ax,eq)} = 3.5-5.0$ Гц және $J_{(eq,eq)} = 2.5-4.0$ Гц аралығында жатады.

Үлгідегі құрылымы туралы толық ақпаратты көміртегі мен DEPT-спектрлерінен алынған мәліметтерден көруге болады. Бес метилді топтарының қатысуы спектрдің күшті аймақ бөлігінде сигналдардың болуын (21.49; 24.40; 29.48 және 30,58 м.ү. 17.68) растады. Сондай-ақ, жоғары өріс аймағында (δ = 20,60-41,90 PPM) сегіз метиленді топтарына жатқызуға болатын сигналдар көрсетілген.

Әлсіз өріс аймағында ($\delta=203,25$ м.д.) көміртекті карбонил топтары (C-6) көрінеді. 165,80 және 120,97 м.ү. көрсеткішінде sp^2 -гибридизация (C=CH-фрагменті) күйіндегі C-8 және C-7 көміртек атомдар сигналдары байқалады.

Барлық анықталған метил, метилен және метин топтары, сонымен қатар көміртектің төртіншілік атомдары экдистерон құрылымына сәйкес келеді. Бір өлшемді спектрлерге жүргізілген интерпретацияны дәлелдеу үшін гомо- және гетероядорлық екі өлшемді спектроскопия көмегімен спин-спиндік корреляция анықталды (сурет 50).



а) COSY (^1H - ^1H), б) HMQC (^1H - ^{13}C)

Сурет 50 – Корреляциялар: 20-гидроксиэкдизон молекуласында

Экдистеронның циклодекстериндермен түзген кешенінің типін анықтау үшін субстраттың және рецепторлардың еркін күйдегі және супрамолекулалар құрамындағы. ^1H химиялық жылжуларының мәндері зерттелінді.

Кесте 11 – 20-гидроксиэкдизонның еркін күйіндегі (δ_0 , м.ү.) және α -, β - және γ -ЦД кешен құрамындағы (δ , м.ү.) ^1H химиялық жылжуларының мәндері

С атомының №	Топтар	Еркін күйінде δ_0 (^1H)	Қосылыс атауы					
			20EACD		20EBCD		20EGCD	
			$\delta(^1\text{H})$	$\Delta\delta$	$\delta(^1\text{H})$	$\Delta\delta$	$\delta(^1\text{H})$	$\Delta\delta$
1	>CH _{ax} -	1.44	1.42	-0.02	1.45	0.01	1.45	0.01
	>CH _{eq} -	1.80	1.79	-0.01	1.81	0.01	1.82	0.02
2	>CH-	4.33	4.31	-0.01	4.32	-0.01	4.31	-0.02
3	>CH-	4.42	4.38	-0.04	4.44	0.02	4.44	0.02
4	>CH _{ax} -	1.65	1.67	0.02	1.67	0.02	1.67	0.02
	>CH _{eq} -	1.74	1.75	0.01	1.77	0.03	1.77	0.03
5	>CH-	3.54	3.56	0.02	3.57	0.03	3.56	0.02
6	>C=O	—	—	—	—	—	—	—
7	<CH=C<	5.57	5.58	0.01	5.59	0.02	5.58	0.01
8	>C=CH-	—	—	—	—	—	—	—
9	>CH-	3.71	3.71	0	3.73	0.02	3.73	0.02
10	>C<	—	—	—	—	—	—	—

11-кестенің жалғасы

11	>CH _{ax} -	1.65	1.64	-0.01	1.63	-0.02	1.67	0.02
	>CH _{eq} -	1.80	1.79	-0.01	1.79	-0.01	1.81	0.01
12	>CH _{ax} -	3.06	3.06	0	3.07	0.01	3.06	0
	>CH _{eq} -	1.82	1.82	0	1.81	-0.01	1.82	0
13	>C<	-	-	-	-	-	-	-
14	>C<	-	-	-	-	-	-	-
15	>CH _a -	1.97	1.98	0.01	1.98	0.01	1.97	0
	>CH _b -	1.56	1.57	0.01	1.57	0.01	1.56	0
16	>CH _a -	2,94	2.95	0.01	2.96	0.02	2.95	0.01
	>CH _b -	1.74	1.75	0.01	1.74	0	1.74	0
17	>CH-	3.54	3.53	-0.01	3.53	-0.01	3.54	0
18	-CH ₃	0.70	0.72	0.02	0.72	0.02	0.72	0.02
19	-CH ₃	0.78	0.79	0.01	0.79	0.01	0.80	0.02
20	>C<	-	-	-	-	-	-	-
21	-CH ₃	1.02	1.02	0	1.02	0	1.02	0
22	>CH-	3.37	3.37	0	3.36	-0.01	3.36	0.01
23	-CH ₂ -	1.58	1.58	0	1.58	0	1.58	0
24	-CH ₂ -	1.44	1.44	0	1.45	0.01	1.44	0
23	-CH ₂ -	1.58	1.58	0	1.58	0	1.58	0
24	-CH ₂ -	1.44	1.44	0	1.45	0.01	1.44	0
25	>C<	-	-	-	-	-	-	-
26	-CH ₃	1.02	1.02	0	1,02	0	1.02	0
27	-CH ₃	1.02	1.02	0	1.02	0	1.02	0
*- $\Delta\delta = \delta - \delta_0$								

Кесте 12 – α -, β - және γ -ЦД еркін күйіндегі және 20EACD, 20EBCD, 20EGCD (δ , м.д.) кешендер құрамындағы ¹H химиялық жылжуларының мәндері

№ H	α -ЦД			β -ЦД			γ -ЦД		
	δ_0	δ	$\Delta\delta$	δ_0	δ	$\Delta\delta$	δ_0	δ	$\Delta\delta$
H-1	4.76	4.75	-0.01	4.77	4.78	0.01	4.83	4.83	0
H-2	3.22	3.24	0.02	3.27	3.28	0.01	3.30	3.32	0.02
H-3	3.37	3.31	-0.06	3.45	3.36	-0.09	3.37	3.41	0.04
H-4	3.24	3.26	0.02	3.30	3.31	0.01	3.32	3.32	0
H-5	3.34	3.37	-0.03	3.45	3.36	-0.09	3.37	3.41	0.04
H-6	3.60	3.60	0	3.57	3.59	0.02	3.58	3.57	-0.01

Жоғарыда келтірілген кесте мәндері бойынша, циклодекстриннің ішкі сферасындағы H-3 және H-5 протондар жоғары ауысуларға қабілетті екенін байқауға болады. Осы мәндер нәтижесінде циклодекстриндердің экдистеронмен ішкі кешен түзілуі болжанды. «Қонақ» және «қожайын» молекулаларының сигнал қарқындылығын зерттеу олардың 1:1 стехиометриялық қатынаста болатындығы туралы қорытынды жасауға мүмкіндік береді. ЦД ішкі сферасында орналасқан гидроксизон молекуласы үшін химиялық жылжулар мәні

есептелді (кесте 12). Субстраттың ^1H қабаттасатын сигналдары ЯМР спектрын сараптауға қиыншылықтар тудырады. Дегенмен, кешен құру схемасын **41, 42** және **43** қосылыстарының түзілуі түрінде жорамалдауға болады [216].

Циклодекстриндердің ішкі қуысына А және В экдистерон сақиналарын орналастыру арқылы кешен түзу және де ^1H спинінің «қожайын» және «қонақ» молекулаларымен әрекеттесуі мүмкін болатындығын NOESY екі өлшемді спектр арқылы болжайды.

Поли α -, β - және γ -ЦД мен стероидты қонақ молекуласмен кешен құру зарядтардың ауысуы және «қожайын» және «қонақ» арасындағы гидрофобты байланысу әрекеттері жақсы сәйкесетіндігі анықталды [216, б.59].

4.3 Экдистеронның және оның α -, β - және γ -циклодекстриндерімен алынған кешенді қосылыстарының (1:1) және (1:2) қатынасында суда ерігіштігін зерттеу

Ерігіштікті анықтау зерттеу жұмыстары 22°C және 63% ылғалдылық жағдайында жүргізілді. Қолданылған тазартылған судың рН мөлшері 6,55 болды. 2 л колбаға 100 мг 20Е орналастырылып 1 л тазартылған сумен араластырылды. Гетерогенді ерітіндіні үздіксіз 1 сағат бойы ультра дыбысты қондырғысында араластырдық. Кейін ерітіндіні шыны фильтр арқылы өткізіп (2 класс, 40–100 мкм, диаметрі 0.5 см) Таза ерітіндіні роторлы буландырғыш қондырғысы арқылы буландырдық. Кұрғақ қалдықты өлшедік. Зерттеуді үш қайтара қайталап негізгі көрсеткіштерді 13 кестеде келтірдік.

Кесте 13 – 20Е және оның β -CD мен құрылған кешенінің суда ерігіштігі

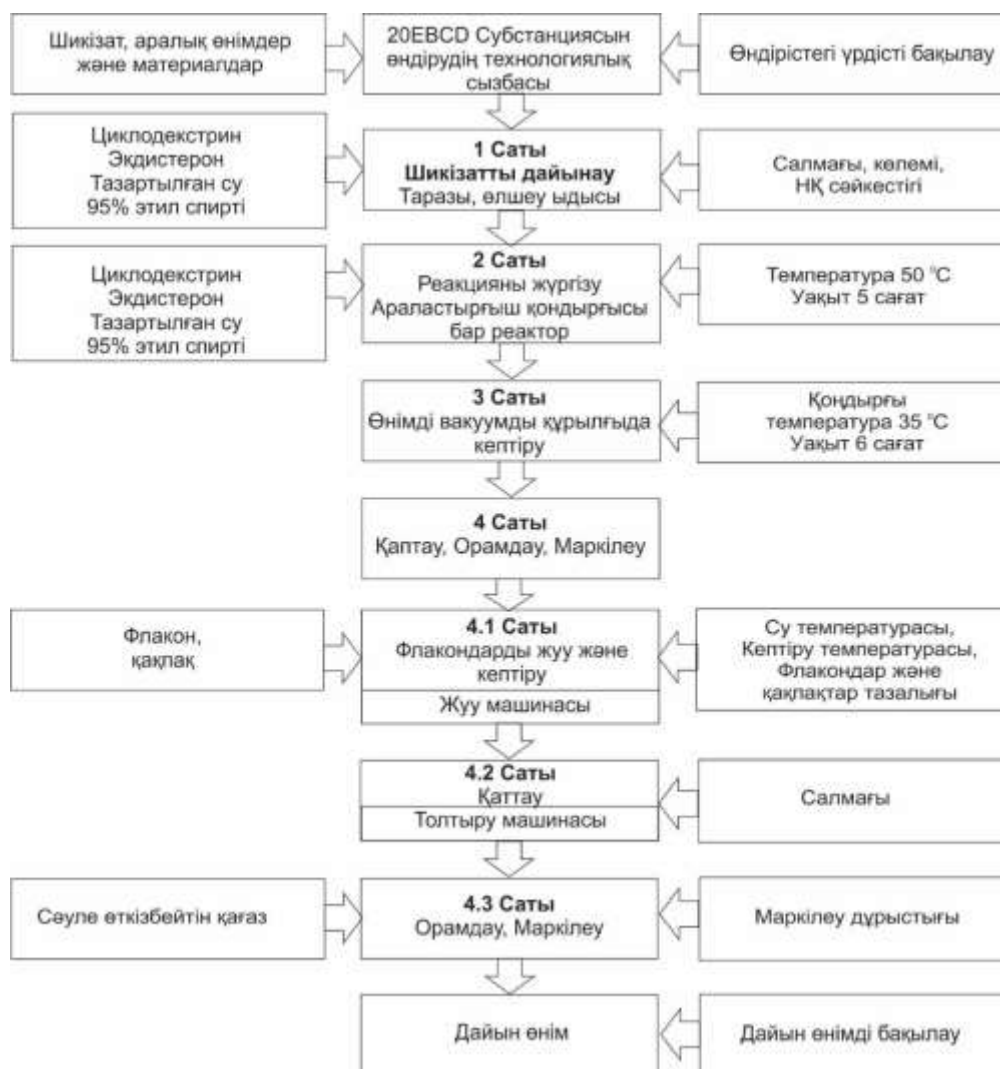
Зерттеу объектісі	Ерігіштігі мг/мл	20Е салыстырғанда ерігіштіктің өсуі, %
20Е	0.084	-
20Е- β -CD	8.82	105
20Е- α -CD	7.72	92
20Е- γ -CD	7.56	90

Алынған 20Е α -, β -, γ –циклодекстриндерімен кешендерін алудың әдістемелері ұқсас болғандықтан, нақты зерттеулермен ЯМР спектрлерінің сараптауын тек β -CD мен 20Е кешенді комплексіне жүргіздік. Аталған кешенді молекулалық құрылымын тиянақты зерттеу мақсатымен зерттедік. Біздің жорамал бойынша 20Е 1:1 және одан әлсіздеу β -CD 1:2 қатынасында тұрақты кешенін құрады. 20Е молекуласы β -CD терең қуысына О3 жиегі арқылы алифатикалық бөлігімен О6 жиегіне байлана орналасқан. Бұндай тұжырым жасауға бізге холестириннің кешен құруы негіз болды [216, б.295]. Болжау бойынша стероидтар мен циклодекстриндердің кешен құру негіздері жалпылық сипатта болуы тиіс. Кешен құрылымының геометриясына нақты көзқарас жасау

үшін есептік зерттеулер мен ЯМР және өзге аналитикалық зерттеулерді талап етеді. Нәтижелер 20E молекуласының β -CD құрған кешенінің 100-есе ерігіштігінің өскенін көрсетеді.

4.4 Экдистерон мен циклодекстриннің кешенді субстанциясын алудың технологиялық сызбанұсқасын жасау

Полиоксистероид экдистеронның циклодекстринмен гидрофобты байланысты кешенінің жартылай өндірістік жағдайда көптеп жасалу үрдісі Беларусь Ұлттық ғылыми академиясының (БР ҰҒА) Биоорганикалық химия институтына қарайтын «ХимФармСинтез» ҒӨО мекемесінің өндірістік алаңында жасалды. Үрдістің технологиялық сызба нұсқасы 51 суретте көрсетілген.



Сурет 51 – Экдистерон пен циклодекстриннің кешенді субстанциясын алудың технологиялық сызбанұсқасы

1 саты. Шикізатты дайындау. Технологиялық үрдісті дайындауды ең алдымен көмекші жұмыстардан бастаймыз. Яғни бөлмені дайындаймыз, жұмыс істейтін үстел үстін тазалап жуып, 95% спиртпен сүртіп шығамыз. Вентиляцияның жұмысын тексереміз, барлық тазалау шараларын (еденді, барлық шаң тұратын беткейлерді шаңнан тазалайдыстарыныу) жүргізіледі. Персоналдың, қызмет киімдерінің тазалығы тексеріледі. Шикізаттарды өлшеу. Таразы. Таразының калибрлеуі мен тазалығы тексеріледі. Шикізаттардың өлшеміне бақылау жүргізіледі. Өлшеу ыдыстарының тазалығы, сынықсыз жарылмағандығы тексеріледі.

2 саты. Реакцияны жүргізу. Шикізаттар қондырғыға ендіруге дайындалады. Шикізаттарды, көмекші заттар мен материалдарды дайындау сатысында әсер етуші заттарды, көмекші заттарды, қолданылуы бойынша нұсқаулықтарды, қораптар мен жапсырмаларды осы аталған шикізаттар мен материалдарға арналған аналитикалық нормативті құжат (АНҚ) талаптарына сәйкестігіне бақыланады. Экдистерон ерітіндісін алу сатысы. 1 сатыда нақты өлшенілген экдистеронның 96 %-дық этил спиртінде еруін бақылаймыз. Циклодекстрин ерітіндісін алу сатысы. 1 сатыда нақты өлшенілген циклодекстриннің тазартылған суда еруі бақыланады. Кешенді субстанцияның пайда болу сатысы. Экдистерон мен циклодекстрин ерітінділерін реактор қондырғысына орналастыру. Циклодекстрин ерітіндісін реакторға орналастырған соң, үстінен шағын мөлшерлемелермен бөліп-бөліп экдистеронның ерітіндісін қосамыз. Реакция 50 °C температурасында 5 сағат жүргенін бақылаймыз.

3 саты. Өнімді кептіру сатысы. Реактордың ішінен реакцияға түскен сұйықтықты Петри чашкасы ыдысына құйып, вакуумды кептіргіш пешінде 35 °C температурасында 6 сағатта толық кебуі бақыланады.

4 саты. Қаттау, Орамдау, Маркілеу сатысы

4.1 сатысы. Алынған өнімді өлшеп, флакондарға салып қақпақпен бекітілуі бақыланады.

4.2 сатысы. Қаттау толтыру машинасы көмегімен жүргізіледі, субстанцияның салмағы бақыланады.

4.3 сатысы. Орамдау және Маркілеу сатысы. Таңбалаудың дұрыс түскенін бақылау Қораптарды жәшіктерге орамдау өнімді орамдауға арналған үстелде орындалады. Бұл сатыда жәшіктегі қораптардың саны, жазудың дұрыстығы бақыланады.

Соңында алынған дайын өнім толық бақылаудан өтіп, сақтауға жіберіледі.

4.5 Экдистеронның β -циклодекстринмен инкапсулденген супрамолекулалы кешенді субстанциясын стандарттау

Жүргізілген нәзік құрылымдық структуралық сараптама зерттеу нәтижелеріне сүйене отырып, 20EBCD (5) қосылысы кейінгі терең зерттеулер үшін көп мөлшерде синтезделуге және стандарттауға таңдалып алынды.

Аталған қосылыс БР ҰҒА Минск қаласындағы Биоорганикалық химия институтының Стероидтар химиясы зертханасында алынды. Субстанция тұрақтылығы келесі жағдайларда: ұзақ мерзімді, нақты уақытта $25 \pm 2^\circ\text{C}$ температура және салыстырмалы ылғалдылық $60 \pm 5\%$, сынаудың бірінші жылы әрбір 3 айда, ал екінші жылы әрбір 6 айда анықталды.

Субстанцияның физика-химиялық, биологиялық және микробиологиялық зерттеулер нәтижесінде алынған сипаттамалары оның тұрақтылық спецификациясы негіздеріне алынды. Бұл сипаттамалар төмендегі кестелерде көрсетілген. Сапа көрсеткіштерінің тізімі ғылыми тұрғыдан негізделген, осы көрсеткіштердің тұрақтылығы өнімнің қауіпсіздігі, сапасы, әсерінің тиімділігіне кепілдік береді және келесі көрсеткіштерден тұрады: сипаттамасы, ерігіштігі, балқу температурасы, ерітіндісінің рН мәні, микробиологиялық тазалығы, сандық анықтаулары. Үлгілер бойынша зерттеу нәтижелері № 18, 19, 20 кестелерде берілген.

Экдистеронның β -циклодекстринмен инкапсулденген супрамолекулалы кешенді қосылысының сапалық спецификациясы Қазақстан Республикасы Мемлекеттік Фармакопеясы талаптарына сәйкес анықталды. Субстанцияның сапа сипаттамасына төменде келтірілген көрсеткіштер кіруі керек. Субстанцияға «20EBCD» шарттық атауы қойылды. Сараптама жұмыстары 20EBCD субстанциясының алынған үш сериясына жүргізілді.

Субстанция массаның технологиялық параметрлерін келесі көрсеткіштер бойынша бағаладық: қалдық ылғалдылықты, ағымдығын және толтырмалы тығыздығын зерттедік.

Сипаттамасы

Ақ немесе аққа жақын түсті кристалдық ұнтақ. ҚР МФ I, т. 1, «Субстанция» жалпы мақаласының талаптарына сәйкес келуі керек. Органолептикалық сараптама нәтижелері 4 кестеде келтірілген.

Кесте 14 – Сараптама нәтижелері

Параметрлері	20EBCD серия 001BCD	20EBCD серия 002BCD	20EBCD серия 003BCD
Түрі	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Түсі	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Иісі	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес

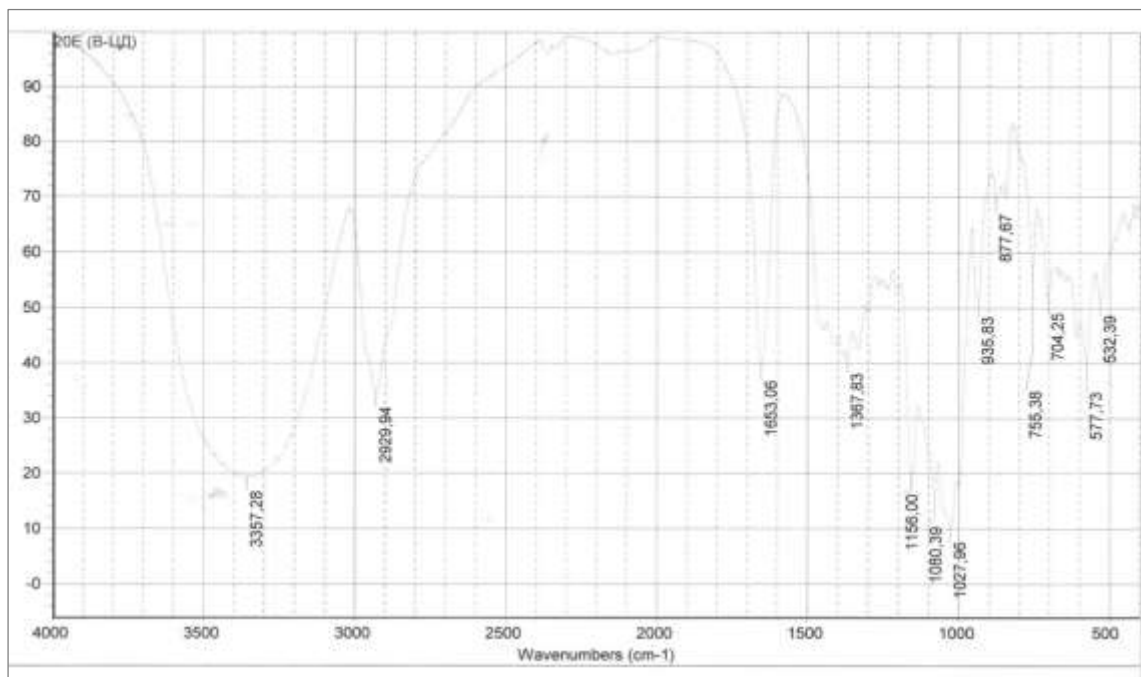
20EBCD субстанциясының 3 сериясына өткізілген сараптама жұмыстары, олардың бірдей визуалдық (түр, түс) қасиеттерге және барлығы бірдей өзіндік иіске ие екені айқындалды.

Сәйкестендіру

Жұқа қабатты хроматографиямен сәйкестендіру әдісі қолданылады. Зерттеуді ҚР МФ I, 1 т., 2.2.27 келтірілген әдісіне сәйкес жасадық. Қыздырудан кейін пластинкада R_f 0.31 тең экдистеронның жасыл дағы болуы тиіс.

Инфрақызыл спектрлермен сәкестендіру. Зерттеу инфрақызыл аймақтағы абсорбциялық спектрофотометрия әдісі арқылы жасалды, ҚР МФ I, т. 1, 2.2.24.

Субстанцияның калий бромиды таблеткасында түсірілген ИҚ спектрында ИҚ жұтылым жолақтары (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3800 мен 60см^{-1} аралығында экдистеронға тән 1050, 2950, 3350-3500 және 1630-1660 см^{-1} жұтылу жолағы болуы тиіс (сурет 52).

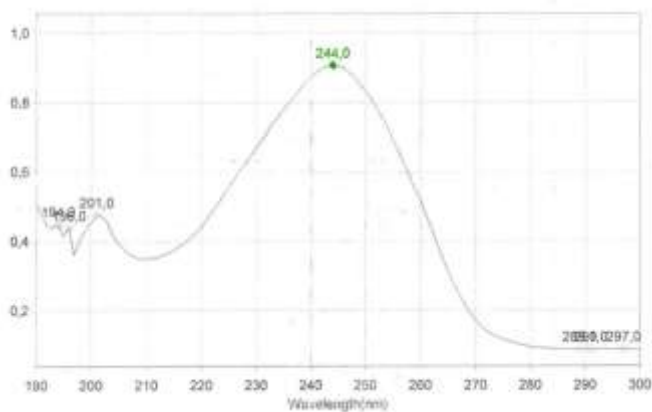


Сурет 52 – 44 қосылысының ИҚ спект жолақтарының жұтылымдары

44 қосылысының құрылысы спектралды мәліметтерді талқылау арқылы дәлелденді, ИҚ жұтылым жолақтары (KBr), $\nu/\text{см}^{-1}$: 3800 мен 60см^{-1} аралығында экдистеронға тән 1080, 2929, 3357-3500 және 1653 см^{-1} жұтылу жолақтарына ие.

УК-спектрі көмегімен сәйкестендіру. Зерттеуді ҚР МФ I, 1 т., 2.2.25 келтірілген әдісіне сәйкес – «Spectrum UV – VIZ» құралында түсірдік. Зерттеу барысында экдистероидтарға тән негізгі хромофор Δ^7 -6- кетотопша анықталды.

УК - спектрінде экдистероидтардың көпшілігіне тән болып келетін 224 – 300 нм маңында күшті жұтылу байқалды, онда сабақтасқан диенон топшасының барлығы анықталды. УК - спектрде 296 және 245 нм маңында жұтылу жолақтары анықталып, ол молекулада Δ^7 -6 - кетотопшадан басқа 14 – окситоптың да барлығы анықталды (сурет 53).



Сурет 53 – Субстанцияны УК спектр көмегімен сәкестендіру

Себілу тығыздығы ERWEKA сериясының SVM 121 моделінің тестерінде жүргізілді. Зерттелуші субстанцияның нақты салмағын (5.0 г) қондырғының арнайы өлшеу цилиндріне салып, 5 минут бойы нығыздалуын жүргіздік. Кейін себілу массасын төмендегі формула бойынша есептедік:

$$P = \frac{0.005}{V}$$

мында: P- себілу массасы, кг\м³,

V – нығыздауды жүргізгеннен соң субстанцияның көлемі, м³.

Ағындығы

Субстанцияның ағындығын анықтау үрдісін ҚР МФ І, 1 т., 2.9.16. әдістемесіне сәйкес орындадық. 0.5% дәлдігімен өлшенген 30.0 г субстанцияны қондырғының конусты құйғыш шұңқырына сеуіп, арнайы жапқышты жауып бір сәтте виброқондырғыны және секундомерді қостық. Материалды 20 секунд шайқаған соң, жапқышты ашып субстанцияның қабылдағышқа толық өту уақытын тіркедік. Ағындылық параметрі үш рет қайталана анықталды. Субстанцияның ағындығын келесі формула бойынша есетедік: Сынама нәтижелері 5 кестеде көрсетілген.

$$V = \frac{m}{\tau - 20}$$

мында: V- ағындылық, г\сек;

m- субстанция массасы, г;

τ – сынаманың толық уақыты, секунд.

Қалдық ылғал

Қалдық ылғал заттың маңызды сипаттамасы болып табылады, себебі ол дәрілік затты босатуға, жаппай тығыздығына және оңуына әсер етеді. Біз заттың қалдық ылғалдылығын салмақ әдісімен анықтадық. Нақты зат массасы ШС-80 маркалы кептіру шкафына орналастырылды (Тюмень Аспап жасау зауыты, Ресей) 100-105 ° С температурасында және тұрақты салмаққа дейін құрғатылды.

Кептіруге дейін және одан кейін салмақтың айырмашылығы, пайызбен қалдық ылғалды құрайды. Жүргізілген сынама зерттеулерінің нәтижелері 15-кестеде келтірілген.

Кесте 15 – 20EBCD субстанциясының технологиялық мінездемелері

Сапа көрсеткіштері	Өлшем бірлігі	001BCD	002BCD	003BCD
Қалдық ылғалы	%	2,7±0,08	2,5±0,05	2,8±0,06
Ағымдылығы	кг/с	0,19±0,05	0,21±0,05	0,18±0,05
Себілу тығыздығы	г/с	0,45±0,05	0,46±0,05	0,46±0,05

Фракциондық құрам

Модификация жолымен алынған субстанцияның фракциондық құрамы әртүрлі диаметрлердегі (1,0; 0,5; 0,25; 0,125 мм) фармацевтикалық елегіштер арқылы зерттедік. Зерттеу нәтижелерін параметрлі Стюденттің *t*-критерии мен параметрлі емес Манна-Уитнидің *U*-критерилерің қолданып өңдедік. Орташа арифметикалық *M* және оның стандартты қателігін *m* анықтадық. Қате тұжырым жасаудың мүмкіндігі 5%-дан аспады ($p < 0,05$). Жүргізілген сынама зерттеулерінің нәтижелері 16 кестеде келтірілген.

Кесте 16 – 20EBCD субстанциясының фракциондық құрамы

Субстанция фракциясының құрамы, %				
1 мм артық	0,5 тең 1 мм	0,25 пен 0,5 мм	0,125 пен 0,25 мм	0,125 төмен
0.4±3.75	0.91±0.14	46.8±0.35	16.08±0.48	35.46±1.01

Ерігіштігі

1 г субстанция 10 -30 мл су мөлшерінде және 1-10 мл 96% этил спиртінде еруі керек. Ерігіштік қасиеттерін зерттеу ҚР МФ, т. 1, 1.3, 1.4-1 кесте бойынша жасалды. Модифицирленген заттардың еріткіштерде еруін ҚР МФ I, 1 т., 1.4 әдістерін бойынша зерттеу мақсаттарына маңызды деп қарастырылған еріткіштерге жасадық. Қолданылған еріткіштер және зерттелу объектілерінің оларда еру индекстері 17 кестеде келтірілген.

Кесте 17 – Еріту әдісінің нәтижелері

Еріткіштер	ҚР МФ I 1 т., 1.4 25 б	1 г заттың еріткіштерде еруі, мл		
		20EBCD	20EBCD	20EBCD
Серия нөмірі		001BCD	002BCD	003BCD
Тазартылған су	ериді	>19	>18	>18
95% этил спирті	ериді	11	10	10
Хлороформ	ериді	>28	>27	>28

Субстанциялардың еруін зерттеу барысында, ерігіштік қасиеті өте төмен болып саналатын табиғи фитоэкдистероидтардың циклодекстриндермен кешенді сабақтасып жасалған 20EBCD субстанциясының 3 сериясыда жақсы ерігіштік қасиеттерге ие болғанына көз жеткізе аламыз. Еру үрдісі кезінде сарғыш ұнтақтың еріткіште толық еріп, ерітіндінің түссіз күйге ауысуымен жүреді.

Балқу температурасы

Зерттеуді ҚР МФ I, 1 т., 2.2.16 келтірілген әдісіне сәйкес *Voetius* аспабында анықталынды. Балқу температурасы 238⁰С маңайында болуы керек.

Ерітіндінің сапалық көрсеткіштері

Зерттеуді ҚР МФ I, т. 1, 2.2.1 сәйкес жүргізеді.

С ерітіндісі мөлдір болуы қажет.

Зерттеуді ҚР МФ I, т. 1, 2.2.2, II әдіс бойынша жасайды.

С ерітіндісінің түсі СЕ₁ салыстыру ерітіндісінен интенсивті болмау керек.

Зерттеуді ҚР МФ I, т. 1, 2.2.3 бойынша жасайды.

С ерітіндінің рН мәні 3.0- 4.5 аралығында болуы қажет.

Ілеспе қоспалар

Жоғарғы эффективтілі сұйықтық хроматография ҚР МФ I, т.1, 2.2.29 әдісіне сай жүргізіледі. Ілеспе қоспалардың мөлшері 1% дан аспады, субстанцияның көлемі 99% төмен болмауы қажет.

Микробиологиялық тазалығы немесе стерилдігі

Зерттеуді ҚР МФ I, т. 1, 2.6.12 талаптарына сәйкес жүргізеді.

Микробиологиялық тазалығы немесе стерилдігі

Зерттеуді ҚР МФ I, т. 1, 2.6.12 талаптарына сәйкес жүргізеді.

Субстанция ҚР МФ I, т. 1, 5.1.4, 2 категория талаптарына сәйкес келуі тиіс. Зерттеу нәтижесінде өмір сүруге бейім аэробты микроағзалардың жалпы саны 1 г субстанцияда 10^2 көп болмады.

1 г субстанцияда *Pseudomonas aeruginosa* және *Staphylococcus aureus* штамдары анықталмады.

Кесте 18 – 20EBCD субстанциясының микробиологиялық тазалығына жасалған зерттеулер нәтижесі

Көрсеткіштер	Серия	Зерттеу әдістері	Спецификация: ауытқу нормалары.	Мерзімі (айлар)		
				0	6	9
1. 1г бактериялардың жалпы саны	001BCD	ҚР МФ I, т., 5.1.4 категория 2., 2.6.12, 2.6.13.	1г 10^3 аспау керек	1г 10КОЕ аз	1г 10КОЕ аз	1г 10КОЕ аз
2. 1г ашытқы және зең саңырауқұлақтарының жалпы саны			1г 10^2 аспау қажет	Табылмады	Табылмады	Табылмады
3. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>			1 г болмауы қажет	Табылмады	Табылмады	Табылмады
4. <i>Staphylococcus aureus</i>			1г болмауы қажет	Табылмады	Табылмады	Табылмады
Ескерту – «Микробиологиялық тазалыққа» бақылау ұзақ мерзімді тұрақтылыққа сынау режимінде 6 айда және бақылау 9 айдан соң жасалды						

Кесте 19 – 20EBCD субстанциясының микробиологиялық тазалығына жасалған зерттеулер нәтижесі

Көрсеткіштер	Серия	Зерттеу әдістері	Спецификация: ауытқу нормалары.	Мерзімі (айлар)		
				0	6	9
1.1г бактериялардың жалпы саны	002BCD	ҚР МФ I, т., 5.1.4 категория 2., 2.6.12, 2.6.13.	1г 10^3 аспау қажет	1г 10КОЕ аз	1г 10КОЕ аз	1г 10КОЕ аз
2. 1г ашытқы және зең саңырауқұлақтарының жалпы саны			1г 10^2 аспау қажет	Табылмады	Табылмады	Табылмады
3. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>			1 г болмауы қажет	Табылмады	Табылмады	Табылмады
4. <i>Staphylococcus aureus</i>			1г болмауы керек	Табылмады	Табылмады	Табылмады

Ескерту – «Микробиологиялық тазалыққа» бақылау ұзақ мерзімді тұрақтылыққа сынау режимінде 6 айда және бақылау 9 айдан соң жасалды

Кесте 20 – 20EBCD субстанциясының микробиологиялық тазалығына жасалған зерттеулер нәтижесі

Көрсеткіштер	Сери	Зерттеу әдістері	Спецификация: ауытқу нормалары.	Мерзімі (айлар)		
				0	6	9
1. 1г бактериялардың жалпы саны	003BCD	ҚР МФ I, т. 1, 5.1.4 категория 2., 2.6.12, 2.6.13.	1г 10 ³ аспау қажет	1г 10КОЕ аз	1г 10КОЕ аз	1г 10КОЕ аз
2. 1г ашытқы және зең саңырауқұлақтарының жалпы саны			1г 10 ² аспау қажет	Табылмады	Табылмады	Табылмады
3. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>			1 г болмауы қажет	Табылмады	Табылмады	Табылмады
4. <i>Staphylococcus aureus</i>			1г болмауы қажет	Табылмады	Табылмады	Табылмады
Ескерту – «Микробиологиялық тазалыққа» бақылау ұзақ мерзімді тұрақтылыққа сынау режимінде 6 айда және бақылау 9 айдан соң жасалды						

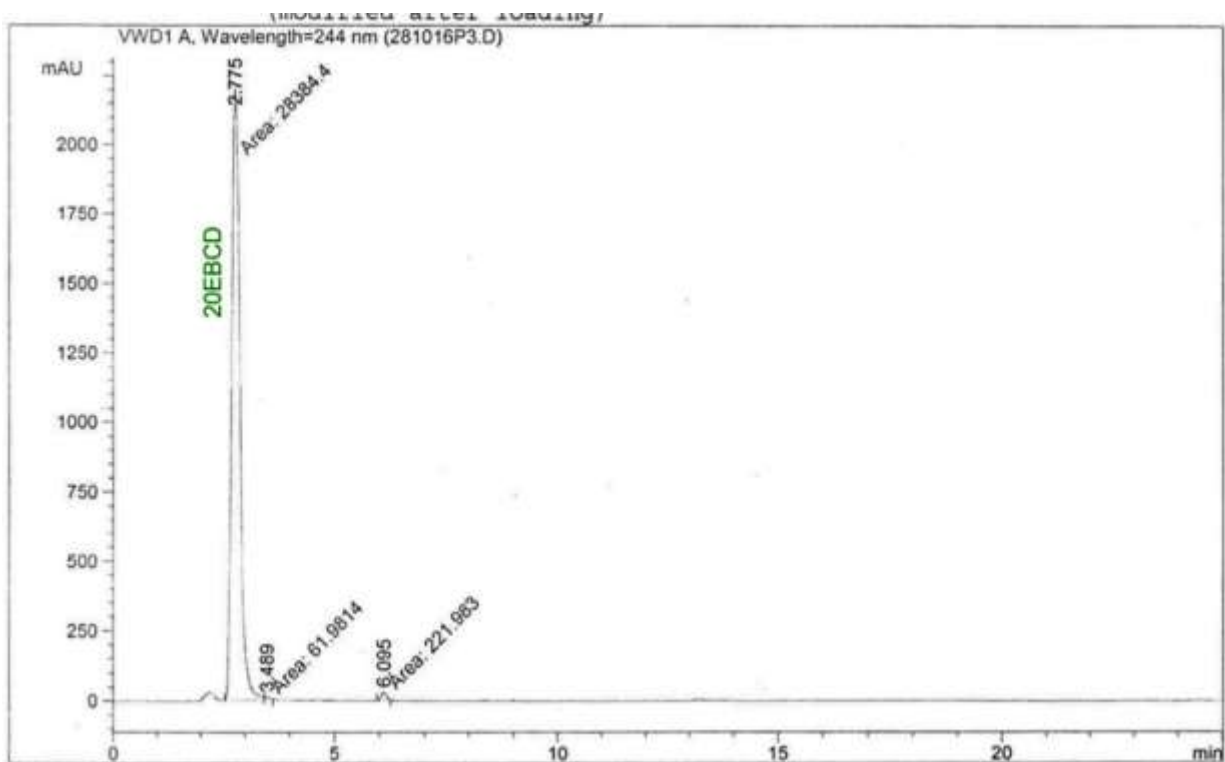
Кептіргендегі масса шығыны немесе су

Зерттеу ҚР МФ I, т. 1, 2.2.32 талаптарына сай жүргізілуі қажет.

1.000 г субстанцияны кептіргіш шкафта 100-105 °С кептіреді. Масса жоғалуы 0.5% көп болмауы керек.

Сандық анықтау

Жоғарғы эффектілі сұйықтық хроматография (ҚР МФ I, т.1, 2.2.29) әдісімен зерттеулері әдістері бөлімінде суреттелген жағдайларда субстанцияның құрамындағы экдистеронды сандық анықтау жүргізілді. Сараптама жұмысы негізінде экдистеронның сандық мөлшері 99.0% тең екені анықталынды (сурет 54).



Сурет 54 – Субстанцияны ЖЭСХ көмегімен сандық анықтау

Орамдау

МемСТ 30288-95 сәйкес винт мойынды сәуле өткізбейтін шыны бөтелкеге 10 г субстанция салып, 6-09-5311-87 ТЖ сәйкес қақпақпен жабылуы керек. Ыдыстарды сыртынан МемСТ 4665-62 сәйкес сәуле өткізбейтін қағазбен орайды. Бөтелкелерге таңбаланған этикеткаларды жабыстырады.

Таңбалау

Этикеткада өндіруші елді, өндіруші кәсіпорынды, оның мекен жайын, субстанция атауын қазақ, орыс және латын тілдерінде, субстанция массасын, серия номерін, өндірілген мерзімін, жарамдылық мерзімін және сақтау жағдайларын көрсетеді. Тасымалдаушы таңбалау МемСТ 14192-96 сәйкес жүргізіледі.

Тасымалдау МемСТ 17768-90 сәйкес жүргізіледі.

Сақтау мерзімі

И, К, Л қосымшаларында келтірілген кестелерде қалыпты жағдай режиміндегі тұрақтылыққа зерттеу нәтижелері сыналған субстанция үлгілерінің сапа көрсеткіштері тұрақты екенін көрсетеді. Келтірілген нәтижелерде сапа көрсеткіштерінің ауытқулары субстанцияның уақыт өте келе айтарлықтай өзгерістерге ұшырамағандығын көрсетті, яғни 20EBCD субстанциясының сапасына жасалған тұрақтылық спецификациясы ауытқу нормаларына сай келді. Қорытындылай келгенде, шартты сақтау мерзімін 24 айдан көп деп есептеуге болады.

Кесте 21 – 20EBCD субстанциясының сапалық спецификациясы

Сапа көрсеткіштері	Ауытқу нормалары	Зерттеу әдістері
1	2	3
Сипаттама	Ақшыл сәл сарғыш реңкі бар кристаллды ұнтақты зат	ҚР МФ, т. 1, «Субстанциялар» жалпы мақала
Ерігіштігі	Суда ериді (1:2), 96% спиртта жақсы ериді (1:10).	ҚР МФ, т. 1, 1.3, 1.4-1 кесте
Идентификация - Экдистерон	Хроматограммада Rf шамасы 0.31 жуық сарғыш-жасыл дақ пайда болуы тиіс.	ҚР МФ I, т. 1, 2.2.27
Балқу температурасы	Ұнтақтың балқу температурасы $238 \pm 2^{\circ}\text{C}$ маңайында болуы тиіс.	Бт. – лездік балқу әдісі. ҚР МФ I, т. 1, 2.2.16
Ерітіндісінің сапалық көрсеткіштері: Мөлдірлігі Түсі рН	С ерітіндісі сумен Р салыстырғанда мөлдір болуы тиіс немесе опалесценция дәрежесі I салыстыру суспензиясынан аспауы керек С ерітіндісінің түсі SE_1 салыстыру ерітіндісінен интенсивті болмауы тиіс С ерітіндісінің рН мәні 3.0 пен 4.5 аралығында болуы керек	ҚР МФ I, т. 1, 2.2.1 ҚР МФ I, т. 1, 2.2.2, II әдіс ҚР МФ I, т. 1, 2.2.3
Ілеспе қоспалар: анықталмаған бірлік қоспа қоспа суммасы	Анықтауды жоғарғы эффектілі сұйықтық хроматография әдісімен жүргізеді. 0.2% көп емес 0.5% көп емес	ҚР МФ I, т.1, 2.2.29
Органикалық еріткіштердің қалдығы	1.0 % артық емес	ҚР МФ I, т. 2.2.28, 5.4
Микробиологиялық тазалығы немесе стерилдігі	Субстанция ҚР МФ I, т. 1, 5.1.4, 2 категория талаптарына сәйкес келуі тиіс Өмір сүруге бейім аэробты микроағзалардың жалпы саны 1 г субстанцияда 10^2 көп емес 1 г субстанцияда <i>Pseudomonas aeruginosa</i> және <i>Staphylococcus aureus</i> болмауы тиіс	ҚР МФ I, т. 1, 2.6.12, 2.6.13

21 – кестенің жалғасы

1	2	3
Кептіргендегі масса шығыны	0.5% көп болмауы керек. 1.000 г субстанцияны кептіргіш шкафта 100-105 °С кептіреді	ҚР МФ I, т. 1, 2.2.32
Ауыр металдар	0,01 % (100 ppm) көп емес	ҚР МФ
Сандық анықтау - экдистерон	95% бен 99% аралығында болу қажет	ҚР МФ I, т.1, 2.2.29
Орамдау	МемСТ 30288-95 сәйкес винт мойынды сәуле өткізбейтін шыны бөтелкеге субстанцияны салып, 6-09-5311-87 ТЖ сәйкес қақпақпен жабылуы керек. Ыдыстарды сыртынан МемСТ 4665-62 сәйкес сәуле өткізбейтін қағазбен орайды. Бөтелкелерге таңбаланған этикеткаларды жабыстырады.	АНҚ сәйкес
Таңбалау	Этикеткада өндіруші елді, өндіруші кәсіпорынды, оның мекен жайын, субстанция атауын қазақ, орыс және латын тілдерінде, субстанция массасын, серия номерін, өндірілген мерзімін, жарамдылық мерзімін және сақтау жағдайларын көрсетеді. Тасымалдаушы таңбалау МемСТ 14192-96 сәйкес жүргізіледі.	АНҚ сәйкес
Тасымалдау	МемСТ 17768-90 сәйкес	МемСТ 17768-90
Сақтау	Температура 25 °С аспауы керек	АНҚ сәйкес
Сақтау мерзімі	24 ай	АНҚ сәйкес
Негізгі фармакологиялық белсенділігі	Адаптогенді зат	АНҚ сәйкес

Төртінші бөлім бойынша тұжырым

Жұмыстың негізі іргелі химия-фармацевтикалық шешімдердің нәтижелері үшінші бөлімде суреттелді. Полиэксдистероидтар классына жататын табиғи фитостероид – экдистерон, өзіндік табиғи биологиялық әсер ету болмысы мен структуралық құрылысы бойынша ғылыми тұрғыдан қызықты және ерекше маңызды болып табылады.

Эксдистерон өзінің табиғаты бойынша гидрофобты қосылыс, біздің мақсат осы қасиетті өзгерте отырып, аталған қосылысты алдын-ала берілген жаңа деңгейге шығару. Осы орайда, әдебиеттік және экономикалық сараптамаларға жүгініп, біз қосарлы эксдистерон мен циклодекстриндердің супрамолекулалы кешенін химиялық нәзік кешен құру реакциясы жолымен әуелі зертханада GLP талаптарын орындап алдық. Әрбір іргелі зерттеулермен деңгейлес, біздің жұмыстың негіздері «Delta V4.3.6» қамту программасына кіретін COSY, НМҚС, НМВС, ROESY реттілікте екі өлшемді ЯМР спектрлерді тіркеу іске асырылып, құрылыстары дәлелденді.

Алынған кешенді қосылыстардың физикалық қасиеттерін зерттеген соң, эксдистеронның және оның α -, β - және γ -циклодекстриндерімен алынған кешенді қосылыстарының (1:1) және (1:2) қатынасында суда ергіштігін зерттедік. β -циклодекстринмен инкапсулденген супрамолекулалы кешенінің ерігіштік қасиеттерінің табиғи эксдистероннан 105-есе асқанының зерттеу нәтижелерінде дәлелдедік. Аталған нысан кешеніне «20EBCD субстанциясы» деген шартты атауы беріліп GMP талаптарына сәйкес өндірістік 3 партиясын алдық.

Толық фармацевтикалық сараптамасы мен 24 ай тұрақтылығына зерттеу жасалып, GxP талаптарына сай дұрыс жасалған тұрақты субстанция деп танылып. GACP талаптарына сәйкес, фитопрепараттың белсенді субстанциясы болып қарастырылатын заттың қауіпсіздігін мен биологиялық белсенділігін айқындауға әрі қарай бағытталды.

5 ДӘРІЛІК ЗАТТЫҢ ҚАУІПСІЗДІГІ МЕН БИОЛОГИЯЛЫҚ БЕЛСЕНДІЛІГІН ЗЕРТТЕУ

5.1 «20EBCD» субстанциясының өткір уыттылығын анықтау

Қазіргі таңда фитоэкдистероидтардың антигипоксиялық және актопротекторлық әсерінің молекулалық механизмдері қарқынды түрде зерттеліп жатыр, дегенмен әлі де көптеген түсінбеушіліктер бар. Максималды физикалық жүктеме кезінде ағзада бір-бірімен байланысты құбылыстар дамиды, мәселен стресстік реакция, липидтердің тотығуының күшеюі, сонымен қатар митохондрий жүйесінің қуаттылығының жетіспеушілігінен АҰФ пен гликоген қорының, тотыққан фосфорланудың азаюы. Бұлшықеттерде лактат пен липидтердің тотығу өнімдерінің жиналуы жасушалардың митохондриялық мембраналарының зақымдалуына әкелуі мүмкін, оның салдарынан физикалық жұмыстың ұзақтылығы біршама азаяды. Фитоэкдистероидтар, соның ішінде зерттелетін субстанцияның құрамына енетін фитоэкдистероидтар, шұғыл жағдайларда әсер ететін жасушадағы тиімді табиғи антиоксидант ретінде жұмыс атқарады деген болжам бар, олар өзінің ерекше стероидты молекулалары мен жасушалық рецепторларға жақындығы арқасында бұлшықеттің энергия тұтыну тиімділігін арттыра отырып, қарқынды түрде жұмыс атқарып жатқан жасушаның мембранасының зақымдалуын баяулатуға қабілеті бар. Фитоэкдистероидтардың антиоксидантты әсері эритроциттердің мембраналарында көрсетілген, және оны жұмыс істеп жатқан бұлшықет жасушасында байқауға болады деген болжам бар.

Эксперимент жасамастан бұрын жануарлар екі апталық карантиннан өтті және виваридің қалыпты рационында бағылды.

Алғашқы кезең субстанцияның өткір уыттылығын анықтау [28, б.18] әдісі бойынша жүргізілді. Сынама зерттеуіне салмағы 180-200 г болатын, ар топқа 10 жануардан бөлініп, 70 еркек егеуқұйрық қатысты. Субстанцияны енгізу үшін, 20EBCD субстанциясы жылы тазартылған суда ерітілді. «20EBCD» субстанциясы асқазандарына: 10, 50, 100, 500, 1000, 2000, 4000 мг/кг мөлшерінде су еzbесі ретінде аш қарынға пероралды арнайы зонд (конюля) арқылы жіберілді. Енгізудің ең үлкен көлемі 5 мл-ге тең болды. Жануарларды стандартты жағдайда ұстады: виваридың ауа температурасы 29°C, ылғалдылығы 70-80%. Жануарларды бақылау ұзақтығы 2 апта болды.

Субстанцияны енгізгеннен кейін 2 сағат бойы интоксикация клиникасы ұдайы бақыланды, кейін бақылауды әр жұмыс күнінің соңында жүргізіп тұрды. Кейінгі бақылау мерзімі өткір улағыштық үшін 14 тәулік болды. Бақылау барысында жануарлардың қалып-күйі (дем алысының жиілігі мен тереңдігі, ұйқышылдығы, реакциясының бәсеңдеуі, қимыл координациясы, құлақ және құйрық цианозы, тырысуы, су мен жем қабылдауы, дене массасының өзгерісі, зәр шығару жиілігі, фекалдық масса мөлшері мен консистенциясы, тактильдік, аурулық, дыбыстық және сәулелік және т.б. тітіркендіргіштерге реакциясы) бағаланып тұрды. Мөлшерді 2000 мг/кг көтергенде, тактильді дыбыстар мен

шамды тітіркендіргіштерге деген реакция көтерілді, құйрықтарының бұлшықеттері қатайды. Жағдайлары 3-5 сағаттан соң қалпына келді. Препараттың 4000 мг/кг мөлшерлемесінің әсерімен жануарлардың тәбеттерінің нашарлауы және әлсіздігі байқалды. Сынама өткізілген алғашқы күндері де, келесі екі аптада да тәжірибедегі топтарда жануарлардың өлімі байқалмады.

Зерттеуді нәтижелесек, сынақ барысында жалпы көрсеткіштердің патологиялық сипаттағы өзгерістері байқалмады. Субстанция ерітіндісін қабылдаған жануарлардың кейбірінде алғашқы уақытта қозғалысы бәсеңдеп, бұрышқа тығылып бүрісіп отыруы байқалды, бірақ 2-3 сағаттан кейін жалпы жағдайы қалпына келіп, тамақ, су қабылдауы нормаға келді. Жануарлар массасында айтарлықтай өзгеріс байқалмады. Жүн қабаты мен шырышты қабатында ақаулар орын алмады [217].

Сонымен, өткір уыттылықты зерттеу нәтижесінде «20EBCD» субстанциясының пероралды қабылдағандағы LD₅₀ мәні 4000 мг/кг және одан төмен дозада анықталмады, яғни бұл қосылысты МемСТ 12.1.007-76 бойынша V класс, улылығы аз заттар қатарына жатқызуға болады.

5.2 «20EBCD» субстанциясының сынама мөлшерлемесін анықтау

«20EBCD» субстанциясының сынама мөлшерлемесін жануарлардың динамикалық жұмыс істеу қабілеттерінің тәуелділік мөлшерлерін бағалауды тәжірибе нәтижелері (кесте 22) негізінде анықтадық. Сынамаға Wistar маркасының 135 дана егеуқұйрығы қатысты, тәжірибе 3 қайталана жасалып, жүзуге қабілетті және кездейсоқ таңдау арқылы топтарға бөлінді, сәйкесінше берілген субстанция мөлшерлемелері: 5, 10, 20, 30, 40, 50, 100, 150, 200 мг/кг. Рандомизация сабақтастығының критерийі ретінде және аурудың сыртқы белгілерінің жоқтығы мен дене массасы 180-200 г бойынша гомогенді тобы ($\pm 20\%$) қабылданды.

Зерттеу нәтижесінде «20EBCD» субстанциясының 10 мг/кг мөлшерін еккен кезде егеуқұйрықтардың бақылау топтарының жүзу уақытының көбейетіні анықталды. Оның үстіне, бұл өзгеріс 5-20 мг/кг диапазонындағы екпе кезінде әсерлі өзгеріске ұшырады. Келесі дозалық өзгерістер динамикалық жұмыс қабілеттілігіне айтарлықтай әсер бермеді.

Кесте 22 – «20EBCD» субстанциясының әртүрлі мөлшерлемесінің егеуқұйрықтардың жүзу ұзақтығына әсер етуі

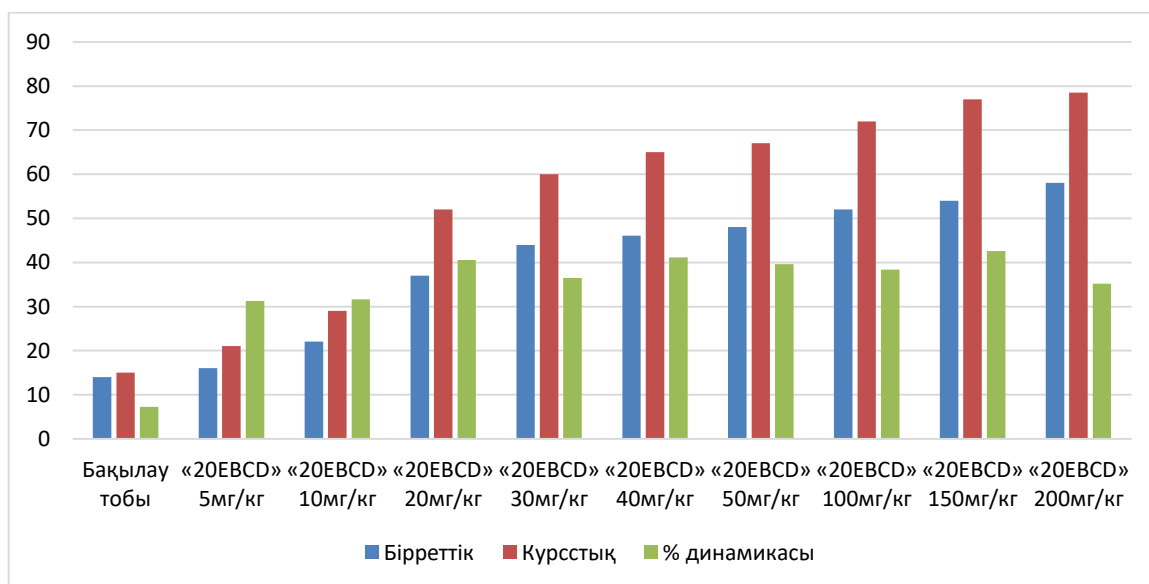
Жануарлар тобы	Жүзу ұзақтығы 1-ші күн (мин)	Жүзу ұзақтығы 14-ші күн (мин)	Жұмыс жасау қабілетінің өсу динамикасы, %
1	2	3	4
Бақылау	14,00 \pm 0,04	15,01 \pm 0,80	7.1

22 – кестенің жалғасы

1	2	3	4
«20EBCD» субстанциясы 5мг/кг	16,02±0,08	21,03±0,05	31.2
«20EBCD» субстанциясы 10мг/кг	22,03±0,05*	29,00±0,12*	31.6
«20EBCD» субстанциясы 20мг/кг	37,01±0,08*	52,03±0,02*	40.2
«20EBCD» субстанциясы 30мг/кг	44,00±0,03*	60,05±0,03*	36.4
«20EBCD» субстанциясы 40мг/кг	46,06±0,14*	65,00±0,04*	39.4
«20EBCD» субстанциясы 50мг/кг	48,04±0,08*	67,09±0,06*	39.6
«20EBCD» субстанциясы 100 мг/кг	52,03±0,08*	72,00±0,06*	38.4
«20EBCD» субстанциясы 150мг/кг	54,01±0,08*	77,07±0,06*	42.6
«20EBCD» субстанциясы 200мг/кг	58,08±0,08*	78,05±0,06*	34.3

*-бақылау тобына қатысты (p<0,05) шынайы айырмашылық

Өткізілген зерттеу нәтижесі бойынша «20EBCD» субстанциясының 20 мг/кг экспериментті ең эффективті сынама мөлшерлемесі ретінде таңдалды (сурет 55).



Сурет 55 – Егеуқұйрықтардың жұмыс қабілеттіліктерінің «20EBCD» субстанциясының сынама дозалар әсерінен өсу тәуелділігінің динамикасы

5.3 «20EBCD» субстанциясының жануарлардың экстремалды жағдайлардағы төзімділігіне әсері

Адаптогендік белсенділікті зерттеу тәсілдері

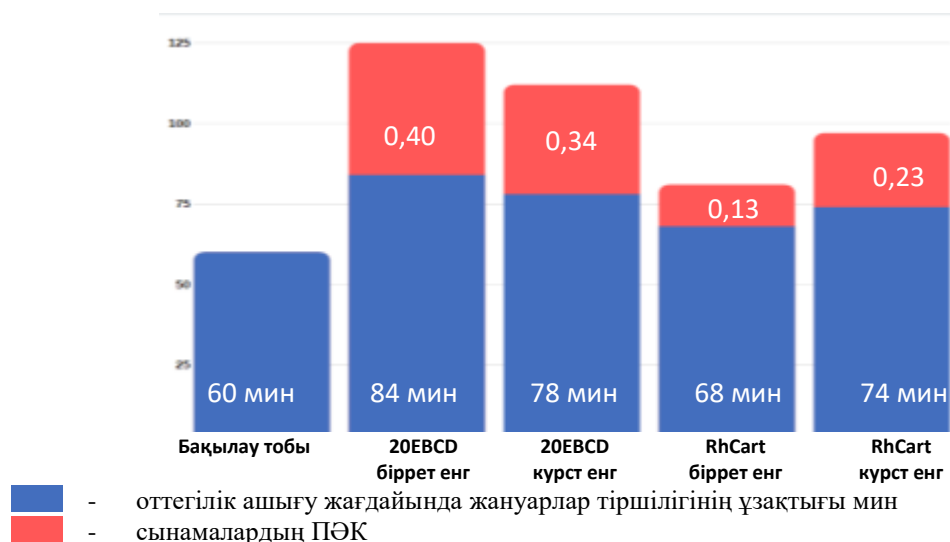
Зерттеудің осы кезеңінде «20EBCD» субстанциясының адаптогендік әсер коэффициентін анықтау міндеті қойылды. Адаптогендік препараттарда кем дегенде антигипоксиялық, актопротекторлық белсенділіктерінің үйлесімі айқын болса адаптогендік болып саналады. Осы мақсатта жануарларды бұлшықеттік жүктемелер мен гипоксия жағдайларында моделдеу арқылы субстанцияның адаптогендік қасиеттерін анықтадық. Сынамаға салмақтары 180-200 г құрайтын, Wistar сызықшасының 75 дана егеуқұйрықтары қатысты, тәжірибе 3 қайталана жасалып, жүзуге қабілетті және кездейсоқ таңдау арқылы 5 жануардан 5 топқа бөлінді.

Зерттеліп отырған субстанция мен салыстырма препарат (мақсары тәрізді аюдәрі өсімдігінің құрғақ сығындысы) жануарларға бір мәрте және отыз күн бойы беріліп әсері зерттелді. «20EBCD» субстанциясының егеуқұйрықтардың гипоксия мен бұлшықет жүктемесіне шыдамдылығына әсерін анықтадық. Зерттеліп отырған субстанция сынамаға дейін (өткір тәжірибеде) асқазанға 20 мг/кг мөлшерінде сынама алдың 40 минут бұрын бір мәрте және курсттық зерттеулер үшін 30 күн бойы жануарлар асқазанына жіберіліп отырды. Мақсары тәрізді аюдәрі өсімдігінің құрғақ сығындысының эффективті мөлшерлемесі 160 мг/кг таңдалып салыстырма препараты ретіне енгізілді. Бақылаудағы жануарлар препараттар орнына тазартылған су қабылдады. Алынған мәліметтердің объективтілігін білу үшін зерттелінген заттардың протективті әсер коэффициенті (ПӘК) мен кері әсер көрсеткіші (КӘК) пайдаланылды.

Жоғарыда көрсетілген талаптар экстремалды жағдайларға жануардың төзімділігін анықтауға «20EBCD» субстанциясының әсерін бағалауға мүмкіндік беретін эксперименттер кешенін жүргізуге негіз берді.

Алынған мәліметтерді объективті түрде талдау үшін белгілі бір әсерлерге ағзаның төзімділігін арттыратын дәрілік препараттардың қабілетін бейнелеу мақсатында қолданылатын протективті әсердің коэффициенті (ПӘК) және теріс тиімділіктің көрсеткіші (ТТК) қолданылды. Дәрілік препараттың ПӘК > 0,2, ал ТТК = 0 болғанда, дәрілік препарат адаптогенді болып табылады.

Нормобариялық нормокапниялық гипоксия үлгісінде «20EBCD» субстанциясын бір мезеттік енгізгеннен соң оттегілік ашығу жағдайында жануарлар тіршілігінің ұзақтығын 40%-ға және препаратты курстық қабылдағанда тіршілік ұзақтығын 13%-ға арттыруға қабілеттілігі көрсетілген.



Сурет 56– Гипоксия жағдайында егеуқұйрықтар тіршілігінің ұзақтылығына «20EBCD» субстанциясының әсері (мин)

Протективті әсердің коэффициентінің максималды шамасы - 0,40 эксперимент нәтижесі бойынша «20EBCD» субстанциясы бір мезеттік енгізу кезінде байқалған. Мақсары тәрізді аюдәрі сығындысында айқын антигипоксиялық әсер байқалған жоқ (сурет 56).

5.4 «20EBCD» субстанциясының гипоксияны көтере алуға әсері

Нормобарилік нормакапниялық гипоксияны модельдеу зерттемесіне салмақтары 180-200 г құрайтын, Wistar сызықшасының 75 егеуқұйрық қатысты, тәжірибе 3 қайталана жасалып, жүзуге қабілетті және кездейсоқ таңдау арқылы 5 жануардан 5 топқа бөлінді.

Зерттеу кезінде бақылау тоб жануарлар өмірінің орташа ұзақтығы 65 ± 3 мин құрады. Зерттелуші субстанция мен салыстыру препараты егеуқұйрықтардың өмір ұзақтығын бір мәрте де, курстық қабылдау кезінде де бақылау тобымен салыстырғанда бірнеше есе ұзартқан.

Кесте 23 – «20EBCD» субстанциясының егеуқұйрықтардың гипоксияны көтере алуына әсері

Жануарлар тобы	Гипоксия кезіндегі егеуқұйрықтардың өмір сүру ұзақтығы, мин.	Гипоксия кезіндегі ПӨК
Бақылау тобы	65,01	-
«20EBCD» субстанциясы бір рет енгізу	86,03	0,32
«20EBCD» субстанциясы курстық енгізу	82,06	0,26

23-кесте жалғасы

Мақсары тәрізді аюдәрі (RhCart) өсімдігінің құрғақ сығындысын бір рет енгізу	69,03	0,06
Мақсары тәрізді аюдәрі (RhCart) өсімдігінің құрғақ сығындысын курстық енгізу	71,04	0,09
*-бақылау тобына қатысты ($p < 0,05$) айырмашылық		

Гипоксия жағдайында егеуқұйрықтардың өмір ұзақтығын өткір тәжірибеде 32%-ға және курстық қолданудан кейін 26%-ға ұлғайтқан «20EBCD» субстанциясының салыстыру препаратынан әлде қайда әсерлі екенің көріп отырмыз (кесте 23).

5.5 «20EBCD» субстанциясының бұлшықет жүктемесіне төзімділігінің өсуіне әсері

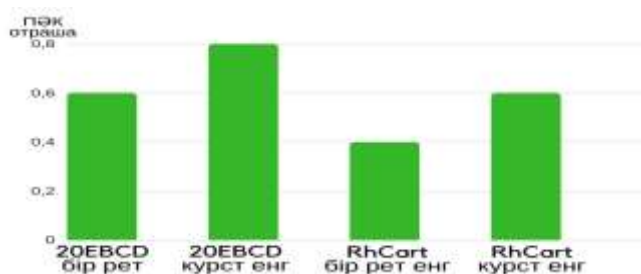
Зерттелуші субстанцияның актопротекторлық белсенділігі егеуқұйрықтарды дене салмағының 7,5% құрайтын жүкпен 33-35°C температурадағы суда еріксіз жүзгізу арқылы зерттелінді. Сынамаға салмақтары 180-200 г құрайтын, Wistar сызықшасының 75 егеуқұйрық қатысты, тәжірибе 3 қайталана жасалып, жүзуге қабілетті және кездейсоқ таңдау арқылы 5 жануардан 5 топқа бөлінді. 20EBCD субстанциясын және мақсары тәрізді аюдәрі өсімдігінің құрғақ сығындысын алмаған егеуқұйрықтардың жүзу ұзақтығы 11 минут болды. Ал мөлшерлеме алған жануарлардың жүзу ұзақтығы бақылау көрсеткіштерінен жоғары болды (кесте 24).

Кесте 24 – «20EBCD» субстанциясының егеуқұйрықтардың бұлшықет жүктемесіне төзімділігінің өсуіне әсері

Берілген зат	Егеуқұйрықтардың жүзу уақыты, мин	Жүзу кезіндегі ПКЭ
Бақылау	11,02	-
«20EBCD» субстанциясы бір рет енгізу	41,03	2,72
«20EBCD» субстанциясы курстық енгізу	53,05	3,81
Мақсары тәрізді аюдәрі (RhCart) өсімдігінің құрғақ сығындысын бір рет енгізу	37,06	2,36
Мақсары тәрізді аюдәрі (RhCart) өсімдігінің құрғақ сығындысын курстық енгізу	42,00	2,81

Эмоционалды-физикалық жүктеме жағдайында төзімділіктің айқын жоғарылауы «20EBCD» субстанциясын курстық мөлшерлемен алған жануарлардың көрсеткіштері – бақылауға қарағанда 4 есе өскен. Субстанцияны бір мәрте алған егеуқұйрықтардың жұмыс істеу қабілеті 3 есеге өскен ($p < 0,05$).

Жүргізілген эксперименттердің нәтижесі бойынша «20EBCD» субстанциясының жиынтықтық адаптогендік белсенділігін бейнелейтін келесідей диаграмма салынды (сурет 57).



Сурет 57 – «20EBCD» субстанциясының жиынтықтық адаптогендік белсенділігі

Оның ПЖК орташа шамасы препаратты бір мезеттік енгізу үшін 0,4 құраса, курстық қабылдау үшін 0,6 тең болды. Зерттелетін қосылыстың белсенділігі кең қолданысқа ие адаптоген – мақсары тәрізді аюдәрі қарағанда айқын болғанын атап өткен жөн.

Жүргізілген зерттеудің кезеңдерінде «20EBCD» субстанциясын енгізгенде теріс тиімділік жағдайы тіркелмегендігін ескере отырып (ТТК=0), оны айқын протективті белсенділікке ие адаптогендер қатарына жатқызуға болады.

Курстық қабылдау барысында адаптогендердің әсерінің күшеюі жасушалардағы ақуыздық алмасудың басталуымен байланысты деп саналады. Эксперименттік мәліметтер көрсеткендей, фитостероидтар полирибосомалық кешендердің қызметтік белсенділігін арттырып, аталған ағза түріне тән ақуыздардың синтезін ынталандыруға қабілетті. Ол анаболикалық реакциялардың үйлесімді өтуіне әкеледі және ұзақ уақыт қолдану барысында уытты әсер көрсетпейді [218].

Бесінші бөлім бойынша тұжырым

Кез келген фитопрепараттарға GACP талаптарына сай, қойылатын қатаң талаптың алғашқысы, ол оның қауіпсіздігі. Осы мақсатпен біз «20EBCD» субстанциясының өткір уыттылық деңгейін анықтадық. Зерттеу нәтижесінде аталған субстанция сынама мөлшерлерінен жануарларға өткір улану немесе өлу жағдайлары орын алмады. Зерттеу нәтижесінде «20EBCD» субстанциясының пероралды қабылдағандағы LD₅₀ мәні 4000 мг/кг және одан төмен дозада анықталмады, яғни бұл қосылысты МемСТ 12.1.007-76 бойынша V класс, улылығы аз заттар қатарына жатқызылды.

«20EBCD» субстанциясының сынама мөлшерлемесін жануарлардың динамикалық жұмыс істеу қабілеттерінің тәуелділік мөлшерлерін бағалауды тәжірибе нәтижелері негізінде анықтадық. Зерттеу нәтижесінде субстанциясының 10 мг/кг мөлшерін еккен кезде егеуқұйрықтардың бақылау топтарының жүзу уақытының көбейетіні анықталды. Оның үстіне, бұл өзгеріс 5-20 мг/кг диапазонындағы екпе кезінде әсерлі өзгеріске ұшырады. Келесі дозалық өзгерістер динамикалық жұмыс қабілеттілігіне айтарлықтай әсер бермеген соң 10 мк/кг мөлшер дозасын әрі қарай зерттедік.

«20EBCD» субстанциясының жануарлардың экстремалды жағдайлардағы төзімділігіне әсерін зерттеу арқылы субстанцияның адаптогендік белсенділігін анықтадық. Нормобариялық нормокапниялық гипоксия үлгісінде «20EBCD» субстанциясын бір мезеттік енгізгеннен соң оттегілік ашығу жағдайында жануарлар тіршілігінің ұзақтығын 40%-ға және препаратты курстық қабылдағанда тіршілік ұзақтығын 13%-ға арттыруға қабілеттілігі бар екенінің анықтадық. Гипоксия жағдайында егеуқұйрықтардың өмір ұзақтығын өткір тәжірибеде 32%-ға және курстық қолданудан кейін 26%-ға ұлғайтқан «20EBCD» субстанциясының салыстыру препаратынан әлде қайда әсерлі екенің көріп отырмыз.

«20EBCD» субстанциясының бұлшықет жүктемесіне төзімділігінің өсуіне әсерін зерттеп, адаптогендік зат ретінде қарастырылып отырған «20EBCD» субстанциясы гипоксияға қарсы төзімділікке және бұлшықет жүктеме сынамаларына сынап, әрдайым салыстыру нысанынан әлде қайда жоғары және эффективті болғанын зерттеу үрдісінде дәлелденді.

ҚОРЫТЫНДЫ

Фитохимиялық өндірістер технологиясының едәуір күрделілігі мен көп сатылығына қарамастан, табиғи қосылыстарды бөліп алу және тазалау технологиясындағы соңғы жетістіктерге байланысты, жаңадан алынған және өндірісте шығарылатын фитопрепараттар саны үздіксіз артуда, сол себептен оларға қойылатын GxP тиісілі талаптарына сәйкес болу маңыздығын ескердік.

GACP талаптарына сәйкес, өсімдік шикізатын жинау, өңдеу және дайындаудың, әсер етуші заттардың экстракциясы, мақсатты өнімдерді бөліп алудың және әр сатыға бақылау жүргізу арқылы дәрілік заттардың субстанциясын алудың заманауи технологиялық әдістерін үйлестіру, оларды өндірудің барлық технологиялық циклін жылдамдатуына мүмкіндік береді және әртүрлі дайын дәрілік қалыптарды интенсивті түрде шығаруды тездетеді. Тиісілі талаптардың орындалу нәтижесінде фитопрепараттардың бәсекеге қабілеттілігі аса жоғары болып профилактикалық және спорттық медицинада, тағам өнеркәсібінде, геронтологияда, косметология және ауыл шаруашылығында қолданудың жаңадан жаңғыртылуына алып келеді.

Диссертацияда зерттелінген жаңа фитостероидтық препарат пен оның дәрілік түрін алу технологиясы және стандартталуы туралы мәліметтер, нәтижелері аса жоғары практикалық қызығушылық тудыратын осы ғылыми бағыттағы зерттеулердің келелілігін және өміршеңдігіне кепіл бола алады.

Жүргізілген зерттеулерге сараптама жасау арқылы: алынған нәтижелерді келесі түрде тұжырымдауға болады:

1.Заманауи ғылыми әдебиеттер деректерін талдау негізінде фитоэкдистероидтардың медициналық және фармацевтикалық тәжірибесіндегі өзектілігімен енгізу перспективаларын және де оның негізінде GxP талаптарына сәйкес дәрілік қалыптар жасауына дәйектеме берілді.

2.Экдистеронның β -циклодекстринмен капсулденген супра-молекулалы кешенді қосылысы нәзік химиялық кешен құру реакциясы жолымен алынды. Қосылыс құрылысы – ИҚ, – УК және – ЯМР спектроскопиясы сияқты заманауи зерттеу әдістері көмегімен толық сарапталып дәлелденді. Қосылысқа шартты «20EBCD субстанциясы» атауы беріліп жартылай-өндірістік жағдайда GMP талаптарын ұстанып алудың технологиялық нұсқасы жасалып валидатеу үрдісімен негізделді.

3.Алынған субстанция өнімінің жиырма төрт ай тұрақтылығы зерттелді, зерттеу нәтижесінде олар тиісті жағдайда сақтау температурасы (25 ± 2 °C), салыстырмалы ылғалдылығы (60 ± 2 °C) сақтау үрдісінде белсенді заттардың тұрақтылығын көрсетті.

4.Токсикометриялық сынақтар нәтижесінде субстанцияны уыттылығы V класқа «Қауіптілігі аз заттарға» жатқызылды. «20EBCD» субстанциясының фармакологиялық белсенділігіне зерттеулер жүргізіліп, нәтижесінде олардың гипоксияға қарсы төзімділік пен бұлшықеттік жүктемелеріне төзімділікті сынау

зерттеулерінен құралған адаптогендік қасиеті айқындалды. «20EBCD» субстанциясы гипоксия жағдайында егеуқұйрықтардың өмір ұзақтығын өткір тәжірибеде 32%-ға және курстық қолданудан кейін 26% -ға ұлғайтқан.

Зерттелуші субстанцияның актопротекторлық белсенділігі егеуқұйрықтарды дене салмағының 7,5% құрайтын жүкпен 33-35°C температурадағы суда еріксіз жүзгізу арқылы зерттелінді. 20EBCD субстанциясын немесе мақсары тәрізді аюдәрі өсімдігінің құрғақ сығындысын алмаған егеуқұйрықтардың жүзу ұзақтығы 11 минут болды. Ал мөлшерлеме алған жануарлардың жүзу ұзақтығы бақылау көрсеткіштерінен шамамен 6 есе жоғары болды.

Эмоционалды-физикалық жүктеме жағдайда төзімділіктің айқын жоғарылауы «20EBCD» субстанциясын курстық мөлшерлемемен алған жануарлардың көрсеткіштері – бақылауға қарағанда 4 есе өскен. Субстанцияны бір мәрте алған егеуқұйрықтардың жұмыс істеу қабілеті 3 есеге өсті.

Осылайша, алға қойылған міндеттерді дәйекті түрде шешу нәтижесінде бірінші рет Қаратау аюдәрі *Rhaponticum karatavicum* Rgl. et Schmalh эндемиялық түрі зерттелді. Стандартталған фитоубстанциялар негізінде фармацевтикалық өнімдерді тиісті әзірлеудің технологиялық және практикалық шешімдері ұсынылған.

ПАЙДАЛАНЫЛҒАН 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.
- 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 Chikezi C.P., Ojiako O.A. Herbal medicine: yesterday, today and tomorrow // Altern Integr Med. – 2015. – №4 // <https://www.omicsonline.org/open-access/herbal-medicine-yesterday-today-and-tomorrow-2327-5162-1000195.pdf>.
- 7 Файзуллина Р.А., Самороднова Е.А., Шошина Н.К. Возможности фитотерапии в педиатрической практике // Практическая медицина. – 2009. – № 7(39). – С. 84 – 88.
- 8 Лосева И.В. Сырьевая база лекарственных растений Казахстана и ее рациональное использование: учеб. метод. пособие. – Караганда: КазГМА, 2008. – 110 с.
- 9 Жапаркулова К.А. Фармацевтическая разработка лекарственных средств на основе растительного сырья *Ziziphora bungeana*: дис. ... PhD док. – Алматы: КазНМУ, 2016. – 150 с.
- 10 Сермухамедова, О.В., Омарова Р.А., Сакипова З.Б. и др. Обзор казахстанского рынка лекарственных средств растительного происхождения // Фармация Казахстана. – 2015. – №6. – С. 7–12.
- 11 Современные подходы к назначению фитопрепаратов // Здоровье ребенка. – 2016. – №3(71). – С. 117–120.
- 12 Богоявленский А.П., Алексюк П.Г., Турмагамбетова А.С., Березин В.Э. Актуальные проблемы стандартизации фитопрепаратов и растительного сырья для их производства // Фундаментальные исследования. – 2013. – №6, ч. 5. – С. 1184–1187.
- 13 Самбукова Т.В., Овчинников Б.В., Ганапольский В.П., Ятманов А.Н., Шабанов П.Д., Павелковская Г.П., Ушакова Л.Ю. Перспективы использования фитопрепаратов в современной фармакологии // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2017. – №2(15). – С. 56–63.

- 14 Ушакова Л.Ю. Биотехнологии и фитопрепараты. Экология и здоровье: материалы науч. конф. – Калининград: Изд – во Балтийского федерального университета им. И. Канта, 2012. – С. 92–94.
- 15 Кривошеева Е.М., Фефелова Е.В., Кохан С.Т. Спектр фармакологической активности растительных адаптогенов // Фундам. исслед. – 2011. – №6. – С. 85–88.
- 16 Правдивцева О.Е., Куркин В.А. Исследование в области стандартизации травы зверобоя // Современные проблемы фитотерапии и травничества: материалы 3-го Международного съезда фитотерапевтов и травников. – М., 2013. – С. 200–202.
- 17 Klein T., Klein Mello J.C.P., Longhini R., Bruschi M.L. Fitoterapicos: Um mercado promissory // Rev ciênc farm básica e apl. – 2009. – №30(3). – P.241–248.
- 18 Булаев В.М., Ших Е.В., Сычев Д.А. Безопасность и эффективность лекарственных растений. – М.: Практ. мед., 2013. – 271 с.
- 19 Yousif A., Dhawailie Al., Yahya M. -Al, Rafatullah S. Pharmacovigilance in herbal medicine: A paradigm to drug toxicity monitoring in conventional health care // Hung Med J. – 2008. – № 2(3). – P. 351–363.
- 20 Адекенов С. Фармацевтика Казахстана: интеграция науки и производства // Казахстанская правда. – 2018 // <https://www.kazpravda.kz/fresh/view/farmatsevtika-kazahstana-integratsiya-nauki-i-proizvodstva>. 10.09.2018.
- 21 Куркин В.А., Авдеева Е.В., Куркина А.В., Правдивцева О.Е., и др. Современная фитотерапия как наука и учебная дисциплина в медицинском и фармацевтическом образовании // Медицинский вестник Башкортостана. – 2016. – №5(65). – С. 149–152.
- 22 Хотим Е. Н., Жигальцов А. М., Кумара А. Некоторые аспекты современной фитотерапии // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2016. – №3. – С. 136–140.
- 23 Кайшева, Н.Ш., Габриелян Н.В. Тенденции и структура спроса на фитопрепараты, применяемые в терапии сердечно-сосудистых заболеваний // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2006. – №3. – С. 51–54.
- 24 Лафон Р. Название статьи // Обзор. Фитоэкдистероиды растений. – 1997. – С.27-35.
- 25 Lafont R., Harmatha J., Marion-Poll F., Dinan L., Wilson I.D. Ecdybase, a free ecdysteroid database. – 2000. // <http://ecdysteroid.org>.
- 26 Dini I., Tenore G.C. and Dini A. Nutritional and antinutritional composition of Kancolla seeds: an interesting and underexploited andine food plant // Food Chemistry. – 2005. - №92. – P. 125-132.
- 27 Dinan L. Phytoecdysteroids: biological aspects // Phytochemistry. - 2001. - №57. – P. 325-339.
- 28 Фитоэкдистероиды / ред. В.В. Володин. – Спб.: Наука, 2003. - 293 с.

- 29 Dinan L., Lafont R. Effect and application of arthropod steroid hormones (ecdysteroids) in mammals // J. Endocrinol. -2006.- №191. – P. 1-8.
- 30 Bathori M., Toth N., Hunyadi A., Marki A., Zador E. Phytoecdysteroids and anabolic androgenic steroids - structure and effects on humans // Curr. Med. Chem. - 2008.- №15. – P. 75-91.
- 31 Экдистероиды растения *Silene Guntensis* Feditsch и их физико-химическое изучение / А.В. Глашкин, З.Б. Сакипова, А.А. Сичкарь, Б.И. Тулеуов, Р.Ж. Хасенова, А.К. Беркенов, С.М. Адекенов // Вестник КазНМУ. – 2014. - №5 – С. 44-47.
- 32 Temirgaziev B.S., Tuleuov U.B., Baizhigit E.A., Minayeva Ye.V., Salkeeva L.K., Tuleuov B.I., Adekenov S.M. Optimization of the technology for obtaining ecdysterone from *Serratula coronata* L. by varying the extraction methods and growth phases // Bulletin of the Karaganda University, Chemistry Series. – 2018. – № 2 (90). – P. 45-50.
- 33 Обзор исследований по получению известных и в первые выделенных фитоэкдистероидов из растений / А.К. Беркенов, А.А. Толегенова, А.Ж. Жумабек, У.М. Датхаев // Развитие науки в XXI веке: 19.05.2016 сб. матер. XIII Междунар. заочн. конф. – Харьков, 2016. – С. 147-154.
- 34 Dinan L. Phytoecdysteroids: what use are they? // Arch. Insect Biochem. Physiol.- 2009. - №72 (3). – P. 126-442.
- 35 Budesinsky M., Vokac K., Harmatha J., Cvacka J. Additional minor ecdysteroid compounds of *Leusea carthamoides* // Steroids. – 2008. - №73.- P. 502-514.
- 36 Odínokov V.N., Kumpun S., Galyautdinov I.V. et al. Low-polarity phytoecdysteroids from the juice of *Serratula coronata* L. Coll. Czech // Chem. Commun. – 2005. - №70 (12). – P. 2038-2052.
- 37 Lictor-Busa E., Simon A., Toth G., Bathori M. The first two ecdysteroids containing a furan ring from *Serratula woelfii* // T.L. – 2008. - №49. – P. 1738-1740.
- 38 Рамазанов Н.Ш., Мамадалиева Н.З., Бабаев И.Д. Фитоэкдистероиды растений пяти видов рода *Silene* // Химия прир. соед. – 2007. - №1. – С. 97-98.
- 39 Рамазанов Н.Ш. Фитоэкдистероиды растений *Serratula coronata* и *Silene Longicalycina* // Химия прир. соед. – 2005. - №3. – С. 289.
- 40 Wu P., Xie H., Tao W., Miao Sh., Wei X. Phytoecdysteroids from the rhizomes of *Brainca insignis* // Phytochemistry. – 2010. - №71. – P. 975-981.
- 41 Гвазава Л.Н., Киколадзе В.С. Фитоэкдистероиды из листьев *Digitalis ciliata* и *D. purpurea* // Химия прир. соед. – 2010. - №1. – С. 124-125.
- 42 Pongracz Z., Bathori M., Toth G., Simon A., Mak M., Mathe I. 9 α ,20-Hydroxyecdysone, a new natural ecdysteroid from *Silene italica* ssp // Nemoralis. J. Nat. Prod. - 2003. - №66 (3). – P. 450-451.
- 43 Simon A., Vanyolos A., Beni Z., Dekany M., Toth G., Bathori M. Ecdysteroids from *Polypodium vulgare* // L. Steroids. – 2011. - №76. –P. 1419-1424.

- 44 Wang Q.-H., Yang L., Jiang H. et al. Three new phytoecdysteroids, containing a furan ring from the roots *Achyranthes bidentata* // *Molecules*. – 2011. - №16. – P. 5989-5997.
- 45 Almagambetov A.M., Almagambetova L.A., Glashkin A.V., Tuleuov B.I. and Adekenov S.M. The chemical research of *Acanthophyllum* species // *International Scientific and Practical Conference 'Achievements and Prospects for the Development of Phytochemistry'*. – Karaganda, 2015. - 126 p.
- 46 Li X., Zhao W., Meng D. and Qiao A. A new phytosterone from the roots of *Achyranthes bidentata* // *Fitoterapia*. – 2007. - №78. – P. 607-608.
- 47 Zhang M., Zhou Z-Y., Wang J., Cao Y., Chen X-Y., Zhang W-M., Lin L-D. and Tan J-W. Phytoecdysteroids from the roots of *Achyranthes bidentata* Blume // *Molecules*. – 2012. - №17. – P. 3324-3332 // doi:10.3390/molecules17033324.
- 48 Tang X., Pei G., Zhou Z-y. and Tan J-w. Chemical Constituents from Roots of *Achyranthes bidentata* // *Journal of Tropical and Subtropical Botany*. – 2013. - №21(1). – P. 57-62.
- 49 Saleem M., Musaddiq S., Riaz N., Zubair M., Ashraf M., Nasar R. and Jabbar A. Ecdysteroids from the flowers of *Aerva javanica* // *Steroids*. – 2013. - №78. – P. 1098–1102.
- 50 Coll J. New minor ecdysteroids from *Ajuga iva* (Labiatae) and complete ¹H-NMR assignment of cyasterone // *Affinidad*. – 2007. - №64. – P. 242-250.
- 51 Bakrim A., Ngunjiri J., Crouzet S., Guibout L., Balducci C., Girault J.-P. and Lafont R. Ecdysteroid profiles of two *Ajuga* species, *A. iva* and *A. remota* // *Natural Product Communications*. – 2014.- №9(8). – P. 1069-1074.
- 52 Castro A., Coll J., Tandrón Y.A., Pant A.K. and Mathela C.S. Phytoecdysteroids from *Ajuga macrosperma* var. *breviflora* roots // *Journal of Natural Products*. – 2008. - №71. – P. 1294-1296.
- 53 Coll J., Tandrón Y.A. and Zeng X. New phytoecdysteroids from cultured plants of *Ajuga nipponensis* Makino // *Steroids*. – 2007. - №72. – P. 270-277.
- 54 Ványolós A., Simon A., Tóth G., Polgár L., Kele Z., Ilku A., Mátyus P., and Báthori M. C-29 Ecdysteroids from *Ajuga reptans* var. *reptans* // *Journal of Natural Products*. – 2009. - №72. – P. 929–932.
- 55 Guibout L., Mamadalieva N., Balducci C., Girault J.-P. and Lafont R. The minor ecdysteroids from *Ajuga turkestanica* // *Phytochemical Analysis*. – 2015. - №26. – P. 293-300.
- 56 Wu J-J., Cheng K-W., Wang H., Ye W-C., Li E.T.S. and Wang M. Simultaneous determination of three phytoecdysteroids in the roots of four medicinal plants from the genus *Asparagus* by HPLC // *Phytochemical Analysis*. – 2009. - №20. – P. 58–63.
- 57 Wu J-J., Cheng K-W., Zuo X-F., Wang M-F., Li P., Zhang L-Y., Wang H. and Ye W-C. Steroidal saponins and ecdysterone from *Asparagus filicinus* and their cytotoxic activities // *Steroids*. – 2010. - №75. – P. 734–739.

- 58 Zhou L., Cheng Z. and Chen D. Simultaneous determination of six steroidal saponins and one ecdysone in *Asparagus filicinus* using high performance liquid chromatography coupled with evaporative light scattering detection // *Acta Pharmaceutica Sinica B*. – 2012. - №2(3). – P. 267–273.
- 59 Tao H-m., Wang L-s., Zhao D-q., Zhu Q-h., Yin Y-g. and Liu Y-h. Steroids from tubers of *Asparagus filicinus* // *Chinese Traditional and Herbal Drugs*. – 2012. - №43(9). – P. 1716-1720.
- 60 Nejma A.B., Nguir A., Jannet H.B., Hamza M.A., Daich A., Othman M. and Lawson A.M. New septanoside and 20-hydroxyecdysone septanoside derivative from *Atriplex portulacoides* roots with preliminary biological activities // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2015. - №25. – P. 1665–1670.
- 61 Wu P., Xie H., Tao W., Miao S. and Wei X. Phytoecdysteroids from the rhizomes of *Brainea insignis* // *Phytochemistry*. – 2010. - №71. – P. 975–981.
- 62 Hang D.T.T., Hang N.T.M., Anh H.L.T., Nhiem N.X., Hue C.T., Binh P.T., Dat N.T., Nam N.H., Yen P.H., Minh C.V., Hung N.V. and Kiem P.V. ¹H and ¹³C NMR assignments of new ecdysteroids from *Callisia fragrans* // *Magnetic Resonance in*. – 2015. - №53(5). – P. 379-382 // doi: 10.1002/mrc.4214.
- 63 Kumpun S., Maria A., Crouzet S., Evrard-Todeschi N., Girault J.-P. and Lafont R. Ecdysteroids from *Chenopodium quinoa* Willd., an ancient Andean crop of high nutritional value // *Food Chemistry*. – 2011. - №125. – P. 1226-1234.
- 64 Madhavan S.C., Bose C., Perakathusseril T.M. and Banerji A. Indian medicinal plant, *Coscinium fenestratum*, a new bio source for the multifunctional bio active molecule ecdysterone // *International Journal of Herbal Medicine*. – 2014. - №2(5). – P. 5-9.
- 65 Tan C., Kong L., Li X., Li W. and Li N. Isolation and analysis of a new phytoecdysteroid from *Cyanotis arachnoidea* C.B. Clarke // *Chinese Journal of Chromatography*. – 2011. - №29(9). – P. 937-941.
- 66 Crouzet S., Maria M., Dinan L., Lafont R. and Girault J.-P. Ecdysteroids from *Cyanotis longifolia* Benth. (Commelinaceae) // *Archives of Insect Biochemistry and Physiology*. – 2009. - №72(4). – P. 194-209.
- 67 Calderón A.I., Chung K.S. and Gupta M.P. Ecdysteroids from *Dichorisandra hexandra* (Commelinaceae) // *Biochemical Systematics and Ecology*. – 2009. - №37. – P. 693–695.
- 68 Gvazava L.N. and Kukuladze V.S. Phytoecdysteroids from *Digitalis ciliata* and *D. purpurea* leaves // *Chemistry of Natural Compounds*. – 2010. - №46(1). – P. 146-147.
- 69 Sautour M., Canon F., Miyamoto T., Dongmo A. and Lacaille-Dubois M.-A. A new ecdysteroid and other constituents from two *Dioscorea* species // *Biochemical Systematics and Ecology*. - 2008. - №36. – P. 559-563.
- 70 Hu J., Shi X., Mao X., Li H., Chen J. and Shi J. Ecdysteroids from the ethanol extract of *Diplopterygium rufopilosum* // *Phytochemistry Letters*. – 2014. - №8. – P. 73–76.

- 71 Ványolós A., Béni Z., Dékány M., Simon A. and Báthori M. Novel ecdysteroids from *Serratula wolffii* // *The Scientific World Journal*. - 2012. - №651275. – P. 5.
- 72 Yi J., Luo Y., Li B. and Zhang G. Phytoecdysteroids and glycosceramides from *Eriophyton wallchii* // *Steroids*. – 2004.- №69. – P. 809–815.
- 73 Su C-R., Ueng Y-F., Dung N.X., Reddy M.V.B. and Wu T-S. Cytochrome P3A4 inhibitors and other constituents of *Fibraurea tinctoria* // *Journal of Natural Products*. – 2007. - №70. – P. 1930-1933.
- 74 Wang P., Li S., Ownby S., Zhang Z., Yuan W., Zhang W. and Beasley R.S. Ecdysteroids and a sucrose phenylpropanoid ester from *Froelichia floridana* // *Phytochemistry*. – 2009. - №70(3). – P. 430–436.
- 75 Muzushvili T.C. and Kemertelidze E.P. Phytochemical investigation of *Helleborus caucasicus* seeds and flowers // *Abstract for International Scientific and Practical Conference: ‘Achievements and Prospects in the Development of Phytochemistry’*. - Karaganda, 2015. - 111 p.
- 76 Yang F-Y., Su Y-F., Wang Y., Chai X., Han X., Wu Z-H. and Gao X-M. Bufadienolides and phytoecdysones from the rhizomes of *Helleborus thibetanus* (Ranunculaceae) // *Biochemical Systematics and Ecology*. – 2010. - №38(4). – P. 759-763.
- 77 Ling T., Zhang Z., Xia T., Ling W. and Wan X. Phytoecdysteroids and other constituents from the roots of *Klaseopsis chinensis* // *Biochemical Systematics and Ecology*. – 2009. - №37. – P. 49–51.
- 78 Yao J-N., Li Z-F., Lou H-Y., Huang L., Liang G-Y., Cao P-X. and Pan W-D. A new ecdysteroidal glycoside from *Lepidogrammitis drymoglossoides* (Bak.) Ching // *Journal of Carbohydrate Chemistry*. – 2014. - №33. – P. 206-211.
- 79 Budešinsky M., Vokac K., Harmatha J. and Cvacka J. Additional minor ecdysteroid components of *Leuzea carthamoides* // *Steroids*. – 2008. - №73. – P. 502-514.
- 80 Novozhilova E., Rybin V., Gorovoy P., Gavrilenko I., Doudkin R. Phytoecdysteroids of the East Asian Caryophyllaceae // *Pharmacognosy Magazine*. - 2015. – Vol.11(4), supplement 1. – S. 225-230.
- 81 Zhu L., Zhang G., Chen L., Wang S., Li P. and Li L. A new ecdysteroside from *Lygodium japonicum* (Thunb.) // *Sw. Journal of Natural Medicine*. – 2009. - №63. – P. 215–219.
- 82 Ho R., Teai T., Loquet D., Bianchini J.-P., Girault J.-P., Lafont R. and Raharivelomanana. Phytoecdysteroids in the genus *Microsorium* (Polypodiaceae) of French Polynesia // *Natural Product Communications*. – 2007. - №2. – P. 1-4.
- 83 Ho R., Girault J.-P., Cousteau P.-Y., Bianchini J.-P., Raharivelomanana P. and Lafont R. Isolation of a new class of ecdysteroid conjugates (glucosyl-ferulates) using a combination of liquid chromatographic methods // *Journal of Chromatographic Science*. – 2008. - №46. – P. 102-110.

- 84 Ho R., Girault J.-P., Raharivelomanana P. and Lafont R. E- and Z-Isomers of new phytoecdysteroid conjugates from French Polynesian *Microsorium membranifolium* (Polypodiaceae) fronds // *Molecules*. – 2012. - №1. – P. 11598-11606.
- 85 Snogan E., Vahirua-Lechat I., Ho R., Bertho G., Girault J.-P., Ortiga S., Maria A. and Lafont R. Ecdysteroids from the medicinal fern *Microsorium scolopendria* (Burm. f.) // *Phytochemical Analysis*. – 2007. - №18. – P. 441-450.
- 86 Jenett-Siems K., Krause N., Siems K., Jakupovic S., Wallukat G. and Melzig M.F. Chemical composition and biological activity of *Paris quadrifolia* // *L. Zeitschrift für Naturforschung*. – 2012. - №67. – P. 565-570.
- 87 Nakamura S., Chen G., Nakashima S., Matsuda H., Pei Y., and Yoshikawa M. Brazilian Natural Medicines. IV. New noroleanane-type triterpene and ecdysterone-type sterol glycosides and melanogenesis inhibitors from the roots of *Pfaffia glomerata* // *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. – 2010. - №58(5). – P. 690-695.
- 88 Simon A., Ványolós A., Béni Z., Dékány M., Tóth G. and Báthori M. Ecdysteroids from *Polypodium vulgare* L // *Steroids*. – 2011. - №76. – P. 1419-1424.
- 89 Daniel M. and Mammen D. Ecdysterone and antioxidants in purslane (*Portulaca oleracea* Linn.) // *Asian Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. - 2014. - №2(2). – P. 137-139.
- 90 Xu H., Shi X., Ji X., Du Y., Zhu H. and Zhang L. Qualitative and quantitative determination of nine main active constituents in *Pulsatilla cernua* by high-performance liquid chromatography coupled to electrospray ionization tandem mass spectrometry // *Journal of Separation Science*. – 2011. - №34. – P. 308–316.
- 91 Huang M-f., Li N. and Jia X-g. (Progress in studies of *Rhaponticum carthamoides* // *Journal of Shenyang Pharmaceutical University*. – 2008. - №7. – P. 17.
- 92 Jia A., Li Y., Zhou J. and Gao J. Three phytoecdysteroids from *Sagina japonica* and potential biotransforming pathways of japonicone // *Chemistry of Natural Compounds*. – 2010. - №46(5). – P. 738-741.
- 93 Larguet H. Les molécules terpéniques (ecdystéroïdes) des fleurs de *Serratula cichoracea*: recherche d'activités antimicrobienne et antioxydante: PhD ... thesis. - Algeria: Université Mentouri Constantine, 2011. - P. 75.
- 94 Pylina Y.I., Volodina S.O., Bacharov D.S. and Volodin V.V. Ecdysteroids of *Serratula quinquefolia* Bieb. ex Willd // 2nd Annual Russian-Korean Conference “Current issues of natural products chemistry and biotechnology”. – Novosibirsk: Poster Presentation, 2010. - 116 p.
- 95 Hunyadi A., Tóth G., Simon A., Mák M., Kele Z., Máthé I. and Báthori M. Two new ecdysteroids from *Serratula wolffii* // *Journal of Natural Products*. – 2004. - №67. – P. 1070-1072.
- 96 Hunyadi A., Gergely A., Simon A., Tóth G., Veress G. and Báthori M. Preparative-scale chromatography of ecdysteroids of *Serratula wolffii* Andrae // *Journal of Chromatographic Science*. – 2007. - №45. – P. 76-86.

- 97 Simon A., Tóth G., Liktor-Busa E., Kele Z., Takács M., Gergely A. and Báthori M. Three new steroids from the roots of *Serratula wolffii*. *Steroids*. – 2007. - №72. – P. 751-755.
- 98 Liktor-Busa E., Simon A. Tóth G., Fekete G., Kele Z. and Báthori M. Ecdysteroids from *Serratula wolffii* roots // *Journal of Natural Products*. – 2007. - №70. – P. 884- 886.
- 99 Liktor-Busa E., Simon A., Toth G. and Bathori M. The first two ecdysteroids containing a furan ring from *Serratula wolffii* // *Tetrahedron Letters*. – 2008. - №49. – P. 1738-1740.
- 100 Simon A., Liktor-Busa E., Tóth G., Kele Z., Groska J. and Báthori M. Additional minor phytoecdysteroids of *Serratula wolffii* // *Helvetica Chimica Acta*. – 2008. - №91. – P. 1640-1645.
- 101 Liktor-Busa E. Analysis of the ecdysteroid profile of *Serratula wolffii* roots: PhD ... thesis. – Hungary: University of Szeged, 2008. - P. 13.
- 102 Das N., Saha T. and Bhattacharjee S. A new biologically active ecdysteroid from the aerial parts of *Sida glutinosa* // *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*. – 2014. - №3(5). – P. 73-78.
- 103 Jadhav A.N., Pawar R.S., Avula B. and Khan I.A. Ecdysteroid glycosides from *Sida rhombifolia* L // *Chemistry & Biodiversity*. – 2007. - №4. – P. 2225-2230.
- 104 Silva da Rosa H., Brum de Camargo V., Camargo G., Garcia C.V., Fuentefria A.M. and Mendez A.S.L. Ecdysteroids in *Sida tuberculata* R.E. Fries (Malvaceae): chemical composition by LC–ESI-MS and selective anti-*Candida krusei* activity // *Food Chemistry*. – 2015. - №182. – P. 193–199.
- 105 Zibareva L.N., Seliverstova A.A., Suksamrarn A., Morozov S.V. and Chernyak E.I. Phytoecdysteroids from the aerial part of *Silene colpophylla* // *Chemistry of Natural Compounds*. – 2014. - №50(3). – P. 571-572.
- 106 Tuleuov B.I., Turdybekov K.M., Khabdolda G., Adekenov S.M., Nurkenov O.A., Tuleuova B.K., Kozhanova A.M., and Almagambetov A.M. Structure and stereochemistry of phytoecdysone from *Silene cretaceae* Fisch // *Russian Journal of General Chemistry*. – 2014. - №84(4). – P. 704–707.
- 107 Zibareva L.N., Yeriomina V.I., Munkhjargal N., Girault J.-P., Dinan L. and Lafont R. The phytoecdysteroid profiles of 7 species of *Silene* (Caryophyllaceae) // *Archives of Insect Biochemistry and Physiology*. – 2009. - №72(4). – P. 234-248.
- 108 Mamadalieva N.Z., El-Readi M.Z., Janibekov A.A., Tahrani A. and Wink M. Phytoecdysteroids of *Silene guntensis* and their in vitro cytotoxic and antioxidant activity // *Zeitschrift für Naturforschung*. – 2011. - №66. – P. 215-224.
- 109 Agzamova M.A., Isaev I.M.O., Mamatkhanov A.U., Isaev M.I.O. and Ibragimov T.F. Phytoecdysteroids from *Silene praemixta* // *Advances in Biological Chemistry*. – 2014. - №4. – P. 1-4.
- 110 Tóth N., Simon A., Tóth G., Kele Z., Hunyadi A. and Báthori M. 26-Hydroxylated ecdysteroids from *Silene viridiflora* // *Journal of Natural Products*. – 2008. - №71. – P. 1461-1463.

111 Emphasizing and Purification 2β , 3β , 14α , $20R$, $22R$, 25 hexahydroxy- 5β (n) cholest-7-en-6-on *Serratula Cardunculus* (pall.) Schischk / A.K. Berkenov, U.M. Datkhayev, S.E. Mombekov // Вестник КазНМУ. – 2016. - №2 (2) – С. 160-164.

112 Tóth N. Ecdysteroid profile of *Silene viridiflora* and the effect of 20-hydroxyecdysone on rat muscle fibres in vivo: PhD ... thesis. - Hungary: University of Szeged, 2010. – P. 66.

113 Mamadalieva N.Z., Janibekov A.A., Girault J.-P. and Lafont R. Two minor phytoecdysteroids of the plant *Silene viridiflora* // Natural Product Communications. - 2010. - №5.- P. 1-4.

114 Jin Y-s., Xu W. and Li Y-s. Isolation and identification of ecdysterones from root of *Silene viscidula* Franch // Journal of Shenyang Pharmaceutical University. – 2011. - №28(4). – P. 269-271.

115 Fang Y., Zhang S-X., Huo C-H., Sauriol F., Shi Q-W. and Kiyota H. Two new phytoecdysteroids from the needles of *Taxus Canadensis* // Zeitschrift für Naturforschung. – 2010. - №65. – P. 1-5.

116 Shi Q-W., Dong M., Huo C-H., Su X-H., Li X., Yamada T. and Kiyota H. $7,8\beta$ -Dihydroponasterone A, a new phytoecdysteroid from the needles of the Japanese yew, *Taxus cuspidate* // Journal of the Brazilian Chemical Society. – 2007.- №18(5). – P. 1081-1084.

117 Велькина Н.А., Одинокоев В.Н. Трансформации экидистероидов в синтезе малораспространенных фитозкидистероидов и структурных аналогов экидистероидов // ЖОрХ. – 2012. - №48. – С. 1141-1165.

118 Получение ацильных производных 2β , 3β , 14α , $20R$, $22R$, 25 -гексагидрокси- 5β (н)-холест-7-ен-6-он и анализ химических сдвигов полученных соединений / А.К. Беркенов, У.М. Датхаев, Б.И. Тулеуов // Вестник КазНМУ. – 2016. - №2 (2). – С. 374-376.

119 Темиргазиев Б.С., Сејка Јан, Драсар Павел, Турдыбеков К.М., Тулеуов Б.И., Адекенов С.М. Исследование пространственного строения $2,3,22$ -ацетокси- $14,20,25$ -гидрокси- $5,9$ (Н)-холест-7-ен-6-она // Сб. тез. междунар. науч. конф. «Лекарственные препараты на основе природных соединений». – Ташкент, 2018. – С. 104-105.

120 Одинокоев В.Н., Афонькина С.Р., Шафиков Р.В., Савченко Р.Г., Галяутдинов И.В., Халилов Л.М., Шашков А.С. $7,8$ -Дигидроаналоги экидистероидов // ЖОрХ. – 2007. - №43. – С. 830-837.

121 Savchenko R.G., Urasaeva Y.R., Galyautdinov I.V., Afonkina S.R., Khalilov L.M., Dolgushin F.M., Odiнокоев V.N. Synthesis of $7,8\alpha$ -dihydro- 14α -deoxyecdysteroids // Steroids. – 2011. - №76. – P. 603-606.

122 Harmatha J., Budesinsky M., Vokac K. Photochemical transformation of 20-hydroxyecdysone: production of monomeric and dimeric ecdysteroid analogues // Steroids. – 2002.- №67. – P. 127-35.

123 Zhu W.M., Zhu H.J., Tian W.S., Hao X.J., Pittman C.u. Jr. The selective dehydroxylation of 20-hydroxyecdysone by Zn powder and anhydrous acetic acid // *Synthetic Commun.* – 2002. - №32. – P. 1385-1391.

124 Savchenko R.G., Urmanova Y.R., Shafikov R.V., Afonkina S.R., Khalilov L.M., Odinson V.N. Regio- and stereodirected transformation of 20-hydroxyecdysone to 2-dehydro-3-epi- 20-hydroxyecdysone under ozonization in pyridine // *Mendeleev Commun.* – 2008. - №18. – P. 191-192.

125 Changtam Ch., Sukcharoen O., Yinguongnarongkul B., Chimnoi N., Suksamrarn A. Functional group-mediated biotransformation by *Curvularia lunata* NRRL 2178: Synthesis of 3-dehydro-2-deoxyecdysteroids from the 3-hydroxy-2-mesyloxy analogues // *Tetr.* - 2008. - №64. – P. 2626-33.

126 Бабаев И.Д. Синтез 6-хлорникотината 20-гидроксиэктизона // *Химия прир. соед.* – 2009. - №45. – С. 385-88.

127 Odinson V.N., Galyautdinov I.V., Ibragimova A.Sh., Veskina N.A., Khalilov L.M., Dolgushin F.M., Starikova Z.A. Unexpectes formation of an oxetane cycle by oxidation of 20-hydroxyecdysone with oxygen in an alkaline medium // *Mendeleev Commun.* – 2008. - №18. – P. 291-214.

128 Kumpun S., Yinguongnarongkul B., Lafont R., Girault J.-P., Suksamrarn A. Stereoselective synthesis and moulting activity of integristerone A and analogs // *Tetr.* – 2007. - №63. – P. 1093-1099.

129 Peterson Q.R., Cambie R.C., Russel G.B. Jones oxidation of 20-hydroxyecdysone // *Austr. J. Chem.* – 2000. - №46. – P. 1961-1964.

130 Kumpun S., Girault J.-P., Dinan L., Blais C.B., Maria A., Dauphin-Villemant C., Suksamrarn A., Yinguongnarongkul B., Lafont R. The metabolism of 20-hydroxyecdysone in mice: relevance to pharmacological effects and gene switch application of ecdysteroids // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* - 2011. - №126. – P. 1-9.

131 Savchenko R.G., Shafikov R.V., Afonkina S.R., Odinson V.N. Transformation 20-hydroxyecdysone to inokosterone // *Mendeleev Commun.* - 2006. - №16. – P. 90-92.

132 Zhang D., Zhang M., Ding B., Wang X.-L., Qiu Z.-Y., Qin Y. Synthesis of a novel phosphate analog of 20-hydroxyecdysone with potent hypoglycemic activity // *J. Asian Nat. Prod. Res.* – 2011. - №13. – P. 297-303.

133 Володин В.В., Сидорова Ю.С., Мазо В.К. 20-гидроксиэктизон - растительный адаптоген: анаболическое действие, возможное использование в спортивном питании // *Вопросы питания.* – 2013. - Т. 82, №6.- С. 24-30.

134 Mansury M.A., Manocha N., Deshmukh V. A review of the metabolism enhancing phytoecdysteroids with optimization of its extraction and purification process // *Journal Global Pharma Technology.* – 2010. - №2 (12). – P. 1-7.

135 Slama K., Lafont R. Insect hormones: ecdysteroids: their presence and actions in vertebrates // *Eur. J. Entomol.* - 1995. – №92. – P. 355-377.

136 Gorelick-Feldman J., Ilic N., Poulev A., Raskin I., MacLean D., Lila M., Cheng D. Phytoecdysteroids increase protein synthesis in skeletal muscle cell // *J. Agric. Food Chem.* - 2008. - №56. – P. 3532-3537.

137 Черных М., Шимановский Н.Л., Шутко Г.В., Сыров В.Н. Эффекты метиландростенолона и экдистерона на физическую выносливость животных и белковый метаболизм в скелетных мышцах. *Фармакол // Токсикол.* - 1988. - №6. – С. 57-62.

138 Seidlova-Wuttke D., Christel D., Kapur P., Nguyen B.T., Jarry H., Wuttke W. β -Ecdysone has bone protective but no estrogenic effects in ovariectomized rats // *Phytomedicine.* – 2010. - №17. – P. 884-889.

139 Мамедалиева Н.З., Эгамбердиева Д., Lafont R., Girault J.P. Фитоэкдистероиды и антибактериальная активность растения *Coronaria Flocuculi* // *Химия прир. соед.* – 2008. - №3. – С. 323-324.

140 Темиргазиев Б.С., Тулеуов Б.И., Романова М.А., Сейдахметова Р.Б., Сейлханов Т.М., Сейлханов О.Т., Салькеева Л.К., Адекенов С.М. Супрамолекулярные комплексы 3-эпи-2-дезоксизекдизона с циклодекстринами и их противовоспалительная активность // *Журнал общей химии РАН.* – 2019. – Т. 89, № 3. – С. 394-399.

141 Kim E.S., Jeong S., Kim J.-H., Park Ch., Kim Sh.-M., Kim J.-K., Lee K.-M., Lee S.-H., So H., Park R. Synergistic effects of the combination of 20-hydroxyecdysone with ampicillin and gentamicin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* // *J. Microbiol. Biotechnol.* – 2009. - №19. – P. 1576-1581.

142 Liu W., Cai M.-J., Wang J.-X., Zhao X.-F. In a nongenomic action, steroid hormone 20-hydroxyecdysone induces phosphorylation of cyclin-dependant kinase 10 to promote gene transcription // *Endocrinology.* – 2014. - №155. – P. 1738-1750.

143 Mamadalieva N., Egamberdieva D., Lafont R., Syrov V.N., Girault J.-P. Polar ecdysteroids and biological activity of the total ecdysteroids from the plant *Silene viridiflora* // *Poster presentation at the 17th Ecdysone Workshop.* – Ylm; Germany, 2008. - P. 78.

144 Szejtli. *Cyclodextrins and Their Inclusion Complexes.* – Budapest: Akademiai Kiado, 1982. - 296 p.

145 Rasheed A., Kumar A.S.K., Sravanthi V.V. Cyclodextrins as Drug Carrier Molecule: A Review // *Sci. Pharm.*- 2008.-Vol. 76, issue 4. –P. 567-598.

146 Brewster ME, Loftsson T. Cyclodextrins as pharmaceutical solubilizers // *Adv. Drug. Del. Rev.*-2007.-Vol. 59, issue 7.-P. 645-666.

147 Ammar H.O., Ghorab M., Mostafa D.M., Macram T.S., Ali R.M. Host-guest system of etodolac in native and modified β -cyclodextrins: preparation and physicochemical characterization // *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*-2013. – Vol. 77, issue 1-4. – P. 121-134.

148 He S., Zhou C., Zhang H., Zhou X. Binding modes of cucurbit[6]uril and cucurbit[7]uril with a series of bis-pyridinium compounds // *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*-2013. – Vol. 76, issue 3-4. –P. 333-344.

149 Chandrasekaran S., Enoch I.V.M.V. Interaction of Coumarin 7 and Coumatin 314 with C-hexylpyrogallo {4} arene // Journal of Solution Chemistry.- 2014.- Vol. 43, issue 2.-P. 375-387.

150 Chernykh E.V., Brichkin S.B. Supramolecular Complex Based on cyclodextrins // High Energy Chemistry. -2010. –Vol. 44, №2. – P.83-100.

151 Maestrelli F., Fuentes G.M., Mura P., Alonso M.J. A new drug nanocarrier consisting of chitosan and hydroxypropyl cyclodextrin // Eur. J. Pharm. Biopharm. – 2006. – Vol. 63, issue 2. – P. 79-86.

152 Rekharsky M.V., Goldberg R.N., Schwarz F.P., Tewari Y.B., Ross P.D., Yamashoji Y., Inoue Y. Thermodynamic and Nuclear Magnetic Resonance Study of the Reactions of α - and β -Cyclodextrin with Model Substances: Phenethylamine, Ephedrines, and Related Substances // J. Am. Chem. Soc. -1995. – Vol. 117, issue 34. – P. 8830-8840.

153 Nikolic V., Ilic D., Nikolic L., Stankovic M., Cacic M., Stanojevic L., Kapor A., Popsavin M. The protection of Nifedipin from photodegradation due to complex formation with β -cyclodextrin // Cent. Eur. J. Chem. – 2010. – Vol. 8, №8 (4). – P. 744-749.

154 Belyakova L. A., Lyashenko D. Yu. Complex formation between benzene carboxylic acids and β -cyclodextrin // Journal of Applied Spectroscopy. – 2008. – Vol. 75, № 3. – P. 314-318.

155 Belyakova L. A., Varvarin A.M., Lyashenko D. Yu., Khora O.V., Oranskaya E.I. Complexation in β -cyclodextrin – Salicylic Acid System // Colloid Journal. – 2007. – Vol. 69, № 5. – P. 546-551.

156 Roik N.V., Belyakova L. A. Influence of β -cyclodextrin on the Protolytic and Complexing Ability of *p*-Aminobenzoic Acid // Russian Journal of Physical Chemistry A. – 2010. – Vol. 84, № 3. – P. 419-424.

157 Roik N.V., Belyakova L. A., Oranskaya E. I. β -cyclodextrin – para-Aminosalicylic Acid Inclusion Complexes // Journal of Applied Spectroscopy. – 2010. – Vol. 77, № 5. –P. 686-691.

158 Soares A., Francisca C., Rui de A., Francisco V. Oral administration of peptides and proteins: nanoparticles and cyclodextrins as biocompatible delivery systems // Nanomedicine. – 2007. – Vol. 2. – P. 183-202.

159 Freitas M.R., Rolimb L.A., Soares M.F.L.R., Rolim-Netob P.J., Albuquerque M.A., Soares-Sobrinhoa J.L. Inclusion complex of methyl- β -cyclodextrin and olanzapine as potential drug delivery system for schizophrenia // Carbohydrate Polymers. 2012. – Vol. 89, issue 4. – P. 1095-1100.

160 Wang J., Jin Z., Xu X. Gamma-cyclodextrin on enhancement of water solubility and store stability of nystatin // J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem. – 2014. – Vol. 78, issue 1-4. – P. 145-150.

161 Jenita M.J., Thulasidhassan J., Rajendiran N. Encapsulation of alkylparabens with natural and modified α - and β -cyclodextrins // J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem. – 2013. – Vol .79, issue 3-4. – P. 365-381.

162 Maeda H., Onodera T., Nakayama H. Inclusion complex of α -lipoic acid and modified cyclodextrins // J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem. – 2010. – Vol. 68, issue 1-2. – P. 201-206.

163 Quintans J.S.S., Menezes P.P., Santos M.R.V., Bonjardim L.R., Guedes J.R., Almedia S., Gelain D.P., Araujo A.A.S., Quintans-Junior L.J. Improvement of p-cymene antinociceptive and anti-inflammatory effects by inclusion in β -cyclodextrin // Phytomedicine. - 2013. – Vol. 20, issue 5. – P. 436-440.

164 Kemelbekov U.S., Hagenbach A., Lentz D., Imachova Sh. O., Pichkhadze G. M., Rustembekov Zh.I., Beketov K.M., Praliev K.D., Gabdulkhakov A., Guskov A., Saenger W., Pharmacology and structures of the free base of the anaesthetic kazcaine and its complex with beta-cyclodextrin // J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem. – 2010. – Vol. 68, issue 3-4. – P. 323-330.

165 Yang C., Xu J., Dong Y., Liu X. // Tianran Chanwu Yanjiu Yu Kaifa. – 1996. – Vol.8. – P.17-19.

166 Володин В.В. // Матер. X Междунар. съезда Фитофарм 2006 «Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения». – Спб., 2006. – С.43-52.

167 Ильина И.В. Народная медицина. – Сыктывкар: Коми книга, 1997. – 120 с.

168 Сыров В.Н., Шахмурова Г.А., Хушбактова З.А. и др. Сравнительное изучение регулирующего влияния экдистерона и неробола на белоксинтезирующие процессы в организме высших животных // Теоретическая и прикладная экология. - 2012.- №1. – С. 13 – 17.

169 Рамазанов Н.Ш. Экдистероиды растений родов *Silene*, *Rhaponticum* и *Ajuga*: автореф. ... док. хим. наук. – Ташкент, 2007. – 49 с.

170 Садыкова Г.А., Аляви А. Л., Абдуллаев А.Х. и др. Изучение препарата «Экдистен» в комплексном лечении больных хронической обструктивной болезнью легких по психологическим тестам // Терапевтический вестник Узбекистана. – 2011. - №2-3. –С. 39.

171 Абдуллаев Т.А., Нагаева Г.А. Применение отечественного препарата «Экдистен» в терапии больных миокардитом // Фармацевтический журнал. - Ташкент, 2007. - №1. – С. 71 – 74.

172 Сыров В.Н., Юсупова Ф.Б., Скосырева О.В., Хушбактова З.А. Экспериментально-клиническая оценка противоязвенной активности Экдистена // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2008. – №2–3. – С.112.

173 Сыров В.Н., Хушбактова З.А. Экдистен – новое метаболически активное средство для использования в терапевтической практике // Актуальные проблемы диагностики, лечения и медицинской реабилитации при заболеваниях внутренних органов: Тезисы докладов V Съезда терапевтов Узбекистана.- Ташкент, 2008. - 108 с.

174 Сыров В.Н., Хушбактова З.А., Джахангирова М.А., Шарипов А.К. Экдистероидсодержащие препараты и дозированные физические нагрузки в подготовке спортсменов. – Ташкент: Лидер Пресс, 2011. – 250 с.

175 Цеомашко Н.Е., Цай Е.А., Сыров В.Н., Азимова Ш.С. Получение дермального эквивалента кожи и изучение регенеративных процессов *in vivo* // Мед. журн. Узбекистана. – 2013.- №4.- С. 97 -100.

176 Рожкова Е.А., Сейфулла Р.Д., Орджоникидзе Г.З., Панюшкин В.В. Коррекция адаптации к физической нагрузке препаратами природного происхождения, обладающими антиоксидантной активностью // Тезисы докладов XIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство».- М., 2006. – С. 581-582.

177 Сыров В.Н., Юлдашева Н.Х., Эгамова Ф.С. и др. Оценка гипогликемического действия фитоэкдистероидов // Эксперим. и клин. фармакол. – 2012. – Т.75, № 5. – С. 28–31

178 Сыров В.Н., Гильдиева М.С., Хушбактова З.А. Изучение пролиферации и апоптоза в тканях различного генеза при воздействии фитоэкдистероидов, циклоартановых гликозидов, флавоноидов и лактонов в организме старых крыс // Тезисы докладов XIV Российского национального конгресса «Человек и лекарство». – М., 2007. –781 с.

179 Сыров В.Н., Хушбактова З.А., Керимов Ф.А., Шарипов А.К. Использование препарата «Экдистен» в подготовке юных спортсменов // Материалы Республиканской научно-практической конференции «Научно-педагогические и медико-биологические проблемы обеспечения спорта высших достижений».- Ташкент, 2011. - С. 254-256.

180 Эмирова Л.Р., Рожкова Е.А, Панюшкин В.В. и др. Влияние цитаминов и их комбинации с экдистеном, апилаком, витамином Е и эссенциале на работоспособность спортсменов // Эксперим. и клин. фармакол. – 2004. – Т.67, № 3. – С. 66–68.

181 Алимов А.В., Пак Е.А., Амизян Н.М. и др. Новорожденные с задержкой внутриутробного развития: методические рекомендации. – Ташкент, 2009. – 16 с.

182 Безматерных К.В., Смирнова Г.В., Володина С.О., Володин В.В., Октябрьский О.Н. Влияние полифенол- и экдистероидсодержащих экстрактов растений на устойчивость *Escherichia coli* к пероксидазному стрессу и антибиотикам // Российский иммунологический журнал. – 2015. – Т. 9(18), №2(1). – С. 632–634.

183 Исламова Ж.И. Экспериментально-клиническое исследование экдистена как эффективного средства в лечении лямблиоза // Сборник статей VII Международной научной конференции «Приоритетные направления в области науки и технологий в XXI веке». – Ташкент: Изд-во CHINOR ENK.- 2014.- Т.1.- С.154-158.

184 Володин В.В., Сыров В.Н., Хушбактова З.А., Володина С.О. Стресс-протекторное действие экистероидсодержащей субстанции Серпистен // Теоретическая и прикладная экология. – 2012. – №1. – С. 18–23.

185 Пат. 2375071 РФ. Антиагрегационное и стресс-лимитирующее средство / В.В. Володин, Н.Б. Петрова, Н.А. Мойсеенко, С.О. Володина; опубл.10.12.2009, Бюл. № 34.

186 Сидорова Ю.С., Селяскин К.Е., Зорин С.Н., Василевская Л.С., Володин В.В., Мазо В.К. Изучение влияния *in vitro* экстракта серпухи венценосной (*Serratula coronata* L.) на биомаркеры общего адаптационного синдрома // Традиционная медицина: научно-практический журнал. – 2014. – №1(36). – С. 57–61.

187 Пат. 2337698 РФ. Противодиабетическое средство для лечения сахарного диабета II типа / В.В. Володин, С.О. Володина; опубл. 10.11.2008. – Бюл. №31.

188 Противолучевое средство: пат. 2326672, Российская Федерация: / А.Г. Кудяшева, В.В. Володин, О.Г. Шевченко, Н.Г. Загорская, С.О. Володина, Л.А. Башлыкова, О.В. Ермакова; Институт биологии Коми НЦ УрО РАН; – № 2006108965/15 заявл. 21.03.06, опубл. 20.06.08. – Бюл. № 17.

189 Гематопротекторное действие экистероидсодержащей субстанции Серпистен / Н.А. Мойсеенко, Ж.Е. Иванкова, Е.Н. Репина, В.В. Володин // Теоретическая и прикладная экология. – 2012. – № 1. – С. 43–48.

190 Влияние полифенол- и экистероидсодержащих экстрактов растений на устойчивость *Escherichia coli* к пероксидазному стрессу и антибиотикам / К.В. Безматерных, Г.В. Смирнова, С.О. Володина, В.В. Володин, О.Н. Октябрьский // Российский иммунологический журнал. – 2015. – Т. 9(18). – № 2(1). – С. 632–634.

191 Борисенков, М.Ф. Влияние светового и электромагнитного излучений Солнца на суточный ритм общей антиоксидантной активности слюны человека на Севера / Борисенков М.Ф., Перминов Е.В., Косова А.Л. // Успехи геронтологии. – 2008. – Т. 21.– № 3. – С. 474–476.

192 Игнатов, Ю.Д. Влияние экистероидсодержащей субстанции из серпухи венценосной *Serratula coronata* L. на трансмембранные токи нейронов моллюска / Ю.Д. Игнатов, В.В. Володин, В.И. Прошева и др. // Экспериментальная клиническая фармакология. – 2006. – № 6. – С. 9–12.

193 Trenin, D. 20-Hydroxycydysone as a human lymphocyte and neutrophil modulator: in vitro evaluation / Trenin D., Volodin V. // Arch. Insect Biochem. Physiol. – 1999. – Vol. 41. – № 3. – P. 156–161.

194 Сыров В.Н., Исламова Ж.И., Хушбактова З.А. и др. Возможность фармакокоррекции экистероидсодержащими препаратами патологических изменений в неблагоприятных экологических условиях // Вестник «Гинбо». – Ташкент, 2010. – №2. – С. 77–83.

195 Сыров В.Н., Эгамова Ф.Р., Хушбактова З.А. и др. Фармакологическая оценка фитоэкистероидов и созданных на их основе препаратов как

потенциальных стимуляторов психической и физиологической активности в нормальных и осложненных условиях // Биологические основы индивидуальной чувствительности к психотропным средствам: материалы 5-ой международной конференции. – М., 2010. – С. 84-85.

196 Ecdysteroids base. – 2010. // <http://www.ecdybase.org>.

197 Тулеуов Б.И. Стероидные соединения растений и лекарственные препараты на их основе. Поиск, химическая модификация и практические аспекты применения. - Караганда: Гласир, 2009. – 208 с.

198 Тулеуов Б.И. Технология фитостероидных препаратов. - Караганда: Гласир, 2017. – 112 с.

199 Рамазанов Н.Ш., Бобаев И.Д., Сыров В.Н., Сагидулаев Ш.Ш., Маматханов А.У. Химия, биология и технология получения фитоэкдистероидов. – Ташкент: Fan va texnologiya, 2016. – 260 с.

200 Государственная Фармакопея Республики Казахстан. – Алматы: Издательский дом «Жибек жолы», 2008. - Т.1. - 567 с.

201 Вехов В.Н., Лотова Л.И., Филин В.Р. Практикум по анатомии и морфологии высших растений.- М., 1980. – 196 с.

202 Прозина М.Н. Ботаническая микротехника. – М.: Высшая школа, 1960. – 208 с.

203 Барыкина Р. П., Веселова Т. Д., Девятов А. Г., Джалилова Х. Х., Ильина Г. М., Чубатова Н. В. Справочник по ботанической микротехнике. - М.: Издательство МГУ, 2004. - 312 с.

204 Доспехов Б.А. Основы статистикой обработки результатов исследований. – М.,1968. –336 с.

205 Государственная Фармакопея Республики Казахстан. – Алматы: Издательский дом «Жибек жолы», 2014. - Т.1. – 562 с.

206 Фисенко В.П. и др. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. - М.: ИИА Ремедиум, 2000.-398 с.

207 WHO Guidelines on Good Practice for the cultivation and harvesting (GACP) of medicinal plants. – Geneva: World Health Organization, 2003 – P. 9–21.

208 Изучение анатомического строения и химического состава эндемичного растения Казахстана – *Rhaponticum karatavicum* Regel et Schmalh / Глашкин А.В., Лебедева М.С., А.К. Беркенов и др. // Научный журнал «Вестник Евразийского национального университета им. Л.Н. Гумилева». – 2014. - № 6 (103). – С. 360-368

209 Чуешов В.И., Гладух Е.В., Сайко И.В. и др. Технология промышленного производства: учебник для студ. высш. учеб. завед. / пер. с укр.: в 2 ч. – Винница: Нова Книга, 2014. – Ч. 1. – 696 с.

210 Чуешов В.И., Гладух Е.В., Сайко И.В. и др. Технология промышленного производства: учебник для студ. высш. учеб. завед. / пер. с укр.: в 2 ч. – Винница: Нова Книга, 2014. – Ч. 2. – 664 с.

211 Технология выделения 2-дезоксизидизона из растительного сырья / А.К. Беркенов, У.М. Датхаев // Молодая фармация – потенциал будущего: сб. матер. VI Всерос. науч. конф. студентов и аспирантов с Междунар. Участием. СПб.: СПХФА, 2016. С. 394-398.

212 Государственная Фармакопея Республики Казахстан // В 3 т. – Алматы: Издательский дом «Жибек Жолы», 2009. – Т. 2. – 804 с.

213 Государственная Фармакопея Республики Казахстан // В 3 т. – Алматы: Издательский дом «Жибек Жолы», 2014. – Т. 3. – 872 с.

214 Государственная Фармакопея Республики Казахстан // В 3 т. – Алматы: Издательский дом «Жибек Жолы», 2008. – Т. 1. – 592 с.

215 Исследование анальгетической активности образцов изолированных из *Rhaponticum karatavicum* regel. et Schamalh / А.К. Беркенов, У.М. Датхаев, Б.И. Тулеуов // Белорусские лекарства: сб. матер. Междунар. научно-практ. конф. – Минск, 17-18 ноября 2016 – С. 14-16.

216 Preparation and analysis of the NMR spectra of the pharmaceutical substance OOSE-11, -12, -13 / Berkenov K., Datkhayev U.M. // Asian J Pharm Clin Res, – 2017. – V. 10, – P. 292-296.

217 Технология создания и исследование безопасности субстанции OSSE-12 / А.К. Беркенов // Актуальные научные исследования в современном мире: сб. научных трудов, XXV Междунар. научн. конф. – Переяслав-Хмельницкий, 2017. – С. 140-144.

218 Технология создания и исследование анаболической активности субстанции OOSE-12 / А.К. Беркенов // Научная дискуссия: вопросы медицины, сб. статей по мат. LX-LXI Междунар. науч.-практ. конф. – Москва, 2017. № 4-5 (46), – С. 129-133.

ҚОСЫМША Б





(19) **МИНИСТЕРСТВО ЮСТИЦИИ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН**

ПАТЕНТ

(11) **№ 2392**

(12) **НА ПОЛЕЗНУЮ МОДЕЛЬ**

(54) **НАЗВАНИЕ:** Способ получения сухого экстракта рапонтикума каратавского *Rhaponticum karatavicum* Regel et Schmalh., обладающего антиоксидантной активностью

(73) **ПАТЕНТООБЛАДАТЕЛЬ:** Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения "Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова" Министерства здравоохранения Республики Казахстан (KZ)

(72) **АВТОР (АВТОРЫ):** Беркенов Айдар Каипович (KZ); Датхаев Убайдулла Махамбетович (KZ); Тулеуов Бораш Игиликович (KZ)

(21) Заявка № 2016/0544.2

(22) Дата подачи заявки: 11.10.2016

Зарегистрирован в Государственном реестре полезных моделей Республики Казахстан 18.09.2017.

Действие патента распространяется на всю территорию Республики Казахстан при условии своевременной оплаты поддержания патента в силе.

Заместитель министра юстиции
Республики Казахстан

Э. Азимова

Сведения о внесении изменений приводятся на отдельном листе в виде приложения к настоящему патенту



МИНИСТЕРСТВО ЮСТИЦИИ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

УДОСТОВЕРЕНИЕ АВТОРА

№ 99578

*Настоящим удостоверяется, что Тулеуов Бораш Игиликович (KZ)
и Беркенов Айдар Каипович (KZ); Датхаев Убайдулла Махамбетович (KZ)
является(ются) автором(ами) полезной модели*

(11) 2392

(54) Способ получения сухого экстракта рапонтикума каратавского *Rhaponiticum karatavicum Regel et Schmalh.*, обладающего антиоксидантной активностью

(73) *Патентообладатель:* Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения "Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова" Министерства здравоохранения Республики Казахстан (KZ)

(21) 2016/0544.2

(22) 11.10.2016

Заместитель министра юстиции
Республики Казахстан

Э. Азимова



ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ ӘДІЛЕТ МИНИСТРЛІГІ

№ 99578

АВТОРДЫҢ КУӘЛІГІ

Тұлеуов Бораш Игиликovich (KZ)

және Беркенов Айдар Каипович (KZ); Датхаев Убайдулла
Махамбетович (KZ)

*пайдалы модельге авторы(лары) болып табылатындығы осымен
қуғандырылады*

(11) 2392

(54) Қаратау аюдәрі өсімдігінен *Rhaponticum karatavicum* Regel et
Schmalh.

антиоксиданттық белсенділігі бар құрғақ экстракт алу тәсілі

(73) *Патент иеленушісі:* Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау және
әлеуметтік даму министрлігінің "С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ
ұлттық медицина университеті" шаруашылық жүргізу құқығындағы
республикалық мемлекеттік кәсіпорны (KZ)

(21) 2016/0544.2

(22) 11.10.2016

Қазақстан Республикасы
Әділет министрінің орынбасары

Э. Əзімова



РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

(19) KZ (13) U (11) 2392
(51) A61P 17/18 (2006.01)

МИНИСТЕРСТВО ЮСТИЦИИ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

ОПИСАНИЕ ПОЛЕЗНОЙ МОДЕЛИ К ПАТЕНТУ

(21) 2016/0544.2

(22) 11.10.2016

(45) 16.10.2017, бюл. №19

(72) Беркенов Айдар Каирович; Датхаев Убайдулла Махамбетович; Тулеуов Боран Игилкович

(73) Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения "Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова" Министерства здравоохранения Республики Казахстан

(56)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ СУХОГО
ЭКСТРАКТА РАПОНТИКУМА
КАРАТАВСКОГО RHARONTICUM
KARATAVICUM REGEL ET SCHMALH.,
ОБЛАДАЮЩЕГО АНТИОКСИДАНТНОЙ
АКТИВНОСТЬЮ

(57) Полезная модель относится к области биоорганической химии, фармацевтической химии и

может быть применена в технологии производства лекарственных средств антиоксидантного действия.

Целью полезной модели является разработка способа получения сухого экстракта обладающего антиоксидантной активностью, из надземной части рапонтникума каратавского (*Rharrhonticum karatavicum* Regel et Schmalh.)

Технический результат заявляемой полезной модели достигается тем, что использовали экологически безопасный способ получения экстракта рапонтникума каратавского с выходом 0,4 кг (10% в пересчете на вес воздушно - сухого сырья *Rharrhonticum karatavicum* Regel et Schmalh.), включающий измельчение сырья, экстракцию 70%-ным этанолом при температуре: 65-70°C с выдержкой данной температуры до 25 минут и с дальнейшим настаиванием 24 часа. Обработки, сушки и получение субстанции. Сухой экстракт рапонтникума каратавского обладает выраженным антиоксидантным эффектом.

(19) KZ (13) U (11) 2392

ҚОСЫМША В

Кесте В 1 - Қаратау аюдәрі шикізатының сапа спецификациясының көрсеткіштері

Сапа көрсеткіші	Ауытқу нормасы	Зерттеу әдісі
Сипаты	Қаратау аюдәрі шикізаты (<i>Rhaponticum karatavicum</i> Rgl. et Schmalh), күрделігүлділер (<i>Asteraceae</i> Dumort.) тұқымдасына жататын гүлдену кезінде жиналған	Сыртқы келбеті ҚР МФ I, т.1, «Шөптер» атты жалпы мақала талаптарына сәйкес болу қажет
Идентификация: А.Макроскопия Жер үсті бөлігі	Биіктігі 6-12 см; тамыр сабағы тік, ұшы көксағыз тәріздес болып келеді; сабақтары жапырақты, сұрғылтым түсті, жабыса мамықтанған; жапырақтары екі жағында да сұрғылт түсті, жұқа, үзік-үзік, жұмыртқа тәріздес қауырсынды-бөлек, доғал, ұштары шеміршек тәріздес сәл ойылған тістерге бөлінген болып келеді және төменгі жапырақтарының шеттері аздап бұйра, ұсақ, жоғарғы жапырақтары көбінесе бірігіп кеткен, тамыр бойындағы және төменгі сабақ жапырақтары шыбық тәріздес, қалғандары қысқа болып келеді; жалғыз себетті; сырты шар тәріздес, жалпақтығы 2-2,5 см., тақыр, сыртқы жапырақтардың қосымша өсінділері түссіз, қатты, сыртқы және орта жапырақтары кең-жұмыртқа тәріздес, жалпақтығы 4-6 мм., 3-5 бөлікке бөлінген, ішкі жапырақтардың қосымша өсінділері ұзыншақ-жұмыртқа тәріздес, тұтас болады; сабағы қызғылт түсті, ұзындығы 2-2,3 мм, ашылғандағы бөлігінің ұзындығы 1-1,2 см, дәндері сарғыш түсті, ұзындығы 6 мм, жалпақтығы 1,5-2 мм, бас жағының шеттерінің бұйрасы аз, айдары ақ, бастауында қылшықтары буындасып кеткен ақшыл қызғылт-сары түстес, ұзындығы 1-1,5см, үш қатарлы болады.	ҚР АНҚ сәйкес
Ұсақталған шикізат	Сабақтардың, жапырақтардың және пішіні әртүрлі гүлдердің бөліктерін тесіктерінің диаметрі 7 мм болатын елеуіштен өту керек. Сабақтар және жапырақтар бөліктерінің түсі жасылдау, гүлінікі көк болып келеді. Иісі өзіне тән	ҚР МФ I, т.1, 2.9.12
В.Микроскопия	Сабағы; Түктері көп жасушалы, қиғаштығы алуан түрлі дәрежеде.	ҚР МФ т.1, 2.8.3

	<p>Біріншілік қабығының жуандығы 95,45±4,49 мкм. Механикалық ұлпа, жуандығы 24,51±1,54 мкм, флоэмалық қабаттың жуандығы 18,45±0,9 мкм Жапырағы; анатомиялық құрылысы дорсовентральді, жапырақ алақанының жуандығы 87,03±4,8 мкм. Гетерогенді мезофилл. Мезофилл жуандығы 45,24±0,91 мкм.</p> <p>Бағаналы паренхима екі қатарлы, жасушалары созылған, биіктігі 8,57±0,45 мкм. Жөке тәрізді паренхима жасушасының ең үлкен диаметрі 6,1±0,45 мкм, ал ең кішісі - 3,78±0,81 мкм. Өткізгіш буданың диаметрі (ксилема), 25,0±1,87 мкм. Жапырақ алақанының бүйір талшықтарында колленхима жоқ немесе өте әлсіз дамыған</p>	
Идентификация - Экдистерон	Хроматограммада Rf шамасы 0.31 жуық сарғыш-жасыл дақ пайда болуы тиіс	ҚР МФ I, т. 1, 2.2.27
Бөгде қоспалар	<p>Жер үсті бөлігі қарайған шикізат бөліктері тамыр қалдықтары үшін 5,0% артық емес, басқа қоспа үшін 2,0% артық емес</p> <p>Ұсақталған шикізат қарайған және қызарған шикізат бөліктері—10,0% артық емес-тесіктер өлшемі 0,2 мм болатын елеуіштен өтетін бөлшектер— 1,0 % артық емес-тесіктер диаметрі 7 мм болатын елеуіштен өтпейтін сабақтардың бөлшектері - 10,0% артық емес</p>	ҚР МФ, т.1, 2.8.2.
Кептіргендегі масса шығыны	7,0 % артық емес	ҚР МФ I, т. 1, 2.2.32
Жалпы күл	10,0 % артық емес	ҚР МФ, т. 1, 2.4.16
10% хлорлы сутегі қышқылында ерімейтін күл	10,0 % артық емес	ҚР МФ, т. 1, 2.8.1.
Сульфатты күл	7,0 % артық емес	ҚР МФ, т. 1, 2.4.14.
Микробиологиялық тазалығы	<p>Дәрілік өсімдік шикізаты ҚР МФ I, т.1, 5.1.4, 4 А категориясы сәйкес болу керек-Өмірге бейім аэробты микроорганизмдердің жалпы саны: 1 г 10⁷ бактериялар және 10⁵ саңырауқұлақтан артық емес-1г 10² <i>Escherichia coli</i> артық емес</p>	ҚР МФ I, т. 1, 2.6.12, т. 2.6.13
Сандық анықтау:	2,0 % кем емес	ГХ ҚР МФ, т. 1,

Фитоэкдистероидтардың жалпы саны		
Радионуклидтер	Мемлекеттік ұйымның талаптарына сәйкес	АНҚ сәйкес
Ауыр металдар	Мемлекеттік ұйымның талаптарына сәйкес	ҚР МФ I, т. 1, 2.4.8, әдіс А
Қаптау	Шикізатты 10 кг және 15 кг үш қабатты крафт- қағаздан жасалған қаптарға буып- түйеді	АНҚ сәйкес
Таңбалау	Орамдаудың бекітілген макетін қараңыз.	АНҚ сәйкес
Тасымалдау	МЕСТ 17768-90Е талаптарына сәйкес	МЕСТ 17768-90Е
Сақтау	Күн түсуден қорғалған, температурасы 25°C аспайтын желдетілген жерде сақталуы тиіс	АНҚ сәйкес
Сақтау мерзімі	2 жыл	АНҚ сәйкес
Фармакологиялық әсері	Антиоксиданттық және Адаптогенді зат	АНҚ сәйкес

ҚОСЫМША Г

Кесте Г 1 - Қаратау аюдәрі сығындысының сапа спецификациясы

Сапа көрсеткіші	Ауытқу нормасы	Зерттеу әдісі
Сипаты	Өзіне тән иісі бар, қою масса ашық-жасылдан жасыл түске дейін	ҚР МФ I, I, т. 1, 2.8.8
Ерігіштігі	96 % спиртте Р және күнбағыс майында ериді	ҚР МФ I, т. 1, 1.4
Идентификация - Экдистерон	Хроматограммада Rf шамасы 0.31 жуық сарғыш-жасыл дақ пайда болуы тиіс	ҚР МФ I, т. 1, 2.2.27
Кептіргендегі масса шығыны	25.0 % көп емес	ҚР МФ I, т.1, 2.2.32
Органикалық еріткіштер қалдығы	0.05 % артық емес	ҚР МФ I, т.1, 2.2.28 ГХ
Ауыр металдар	0.001 % артық емес	ҚР МФ I, т. 1, 2.4.8, әдіс А
Микробиологиялық тазалығы	ҚР МФ I, т. 1, 5.1.4, 3 В категория.бойынша экстракт барлық норма талаптарына сай болу керек аэробты бактериялардың жалпы саны – бактериялар - 10^4 артық емес және саңырауқұлақтар - 10^2 артық емес болуы тиіс 1г сығындыда 10^2 <i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> бактериялары артық болмауы керек	ҚР МФ I, т. 1, 2.6.12 ҚР МФ т. 2, 2.6.13
Сандық анықтау - экдистерон	2,5 % кем емес	ҚР МФ I, т.1, 2.2.28
Орамдау	МЕСТ 30288-95 сәйкес винт мойынды сәуле өткізбейтін шыны бөтелкеге 100 және 250 г субстанция салып, 6-09-5311-87 ТЖ сәйкес қақпақпен жабылуы керек. Бөтелкелерге таңбаланған этикеткаларды жабыстырады.	АНД сәйкес ҚР МФ I, т. 1, 3.2.1, 3.2.2
Таңбалау	Таңбалаудың бекітілген макетін қара	АНД сәйкес
Тасымалдау	МемСТ 17768-90 сәйкес	МЕМСТ 17768-90
Сақтау	25 °С аспайтын температурада құрғақ, қараңғы жерде сақтау керек	АНД сәйкес
Сақтау мерзімі	2 жыл	АНД сәйкес
Негізгі фармакологиялық әсері	Антиоксиданттық және Адаптогенді зат	АНД сәйкес

ҚОСЫМША Д

Кесте Д 1 - «Қаратау аюдәрі» (*Rhaponticum karatavicum* Rgl. et Schmalh), күрделігүлділер (*Asteraceae* Dumort.)
 ДӨШ тұрақтылығын зерттеу нәтижелері, Партия 140620

Орамдау: крафт-қағаздан жасалған қаптар, үш қабатты.						Партия: 140620		
Температура: (18 ± 2) °С. Салыстырмалы ылғалдылығы: (60±5) %						Зерттеу басталған күні: 06.2017 ж		
Көрсеткіштер	Нормалар	Бақылау периодтары, айлар						
		0	3	6	9	12	18	24
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Сипаты	Кептірілген, тұтас немесе ішінара ұсақталған жер үсті бөлігінің сабақтарының жапырақты және гүлді көпжылдық шөптесін өсімдік Қаратау аюдәрі (<i>Rhaponticum karatavicum</i> Rgl. et Schmalh), күрделігүлділер (<i>Asteraceae</i> Dumort.)	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Идентификациясы:	Спецификацияға сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Бөгде қоспалар	Тұтас шикізат - қарайған және қызарған шикізат бөліктері– 10.0% артық емес	8,5	8,5	8,5	8,5	8,4	8,4	8,4
	- қалыңдығы 2 мм болатын сабақ бөліктері– 1% артық емес	0,35 0,86 0,84	0,35 0,86 0,84	0,35 0,86 0,84	0,34 0,86 0,84	0,34 0,85 0,84	0,32 0,85 0,84	0,32 0,85 0,84
	- органикалық қоспалар – 1.0 % артық емес							
	- минералды қоспалар– 1.0 % артық емес	8,5	8,5	8,4	8,4	8,4	8,4	8,3
	Ұсақталған шикізат.	0,55 15,3 0,96	0,55 15,3 0,96	0,55 15,3 0,95	0,54 15,2 0,95	0,54 15,2 0,95	0,53 15,2 0,95	0,53 15,2 0,95

ҚОСЫМША Е

Кесте Е 1 - Қаратау аюдәрі өсімдігінің сығындысының тұрақтылығын зерттеу нәтижелері, серия 0012017

Орамдау: крафт-қағаздан жасалған қаптар, үш қабатты.						Партия: 0012017		
Температура: (18 ± 2) °С. Салыстырмалы ылғалдылығы: (60 ± 5) %						Зерттеу басталған күні: 07.2017 ж		
Көрсеткіштер	Нормалар	Бақылау периодтары, айлар						
		0	3	6	9	12	18	24
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Сипаты	Өзіне тән иісі бар, қою масса ашық-жасылдан жасыл түске дейін	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Идентификациясы:	Спецификацияға сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Кептіргендегі масса шығыны	25.0 % кем емес	14,79	14,80	14,81	14,79	14,80	14,81	14,78
Ауыр металдар	0.001 % артық емес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Микробиологиялық тазалық	ҚР МФ I, т. 1, 5.1.4, 4 В категориясы	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Сандық анықтау: - эдистерон	2,5 % кем емес	2,62	2,62	2,62	2,61	2,61	2,61	2,60
Бөгде қоспалар	Тұтас шикізат - қарайған және қызарған шикізат бөліктері– 10.0% артық емес	8,4	8,4	8,5	8,5	8,4	8,4	8,4

ҚОСЫМША Ж

Кесте Ж 1 - Қаратау аюдәрі өсімдігінің сығындысының тұрақтылығын зерттеу нәтижелері, серия 0322017

Орамдау: крафт-қағаздан жасалған қаптар, үш қабатты.						Партия: 0322017		
Температура: (18 ± 2) °С. Салыстырмалы ылғалдылығы: (60 ± 5) %						Зерттеу басталған күні: 07.2017 ж		
Зерттеу аяқталған күні: 07.2019 ж								
Көрсеткіштер	Нормалар	Бақылау периодтары, айлар						
		0	3	6	9	12	18	24
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Сипаты	Өзіне тән иісі бар, қою масса ашық-жасылдан жасыл түске дейін.	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Идентификациясы:	Спецификацияға сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Кептіргендегі масса шығыны	25.0 % кем емес	14,50	14,70	15,01	13,49	12,80	14,51	14,48
Ауыр металдар	0.001 % артық емес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Микробиологиялық тазалық	ҚР МФ I, т. 1, 5.1.4, 4 В категориясы	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Сандық анықтау: - эйдистерон	2,5 % кем емес	2,63	2,65	2,60	2,61	2,61	2,61	2,59
Бөгде қоспалар	Тұтас шикізат - қарайған және қызарған шикізат бөліктері– 10.0% артық емес	8,4	8,4	8,5	8,5	8,4	8,5	8,5

ҚОСЫМША 3

Кесте 3 1 - Қаратау аюдәрі өсімдігінің сығындысының тұрақтылығын зерттеу нәтижелері, серия 0412017

Орамдау: крафт-қағаздан жасалған қаптар, үш қабатты.						Партия: 0412017		
Температура: (18 ± 2) °С. Салыстырмалы ылғалдылығы: (60±5) %						Зерттеу басталған күні: 07.2017 ж		
Көрсеткіштер	Нормалар	Бақылау периодтары, айлар						
		0	3	6	9	12	18	24
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Сипаты	Өзіне тән иісі бар, қою масса ашық-жасылдан жасыл түске дейін.	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Идентификациясы:	Спецификацияға сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Кептіргендегі масса шығыны	25.0 % кем емес	15,01	13,49	12,80	14,79	14,80	14,81	14,78
Ауыр металдар	0.001 % артық емес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Микробиологиялық тазалық	ҚР МФ I, т. 1, 5.1.4, 4 В категориясы	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Сандық анықтау: - экидистерон	2,5 % кем емес	2,65	2,62	2,62	2,61	2,62	2,63	2,65
Бөгде қоспалар	Тұтас шикізат - қарайған және қызарған шикізат бөліктері– 10.0% артық емес	8,5	8,5	8,5	8,5	8,4	8,4	8,4

ҚОСЫМША И

Кесте И 1 - 20EBCD субстанциясының тұрақтылығын зерттеу нәтижелері, серия 001EBCD

Орамдау: қақпағы бар флакондар						Партия: 001EBCD		
Температура: (18 ± 2) °С. Салыстырмалы ылғалдылығы: (60±5) %						Зерттеу басталған күні: 05.2017 ж		
						Зерттеу аяқталған күні: 05.2019 ж		
Көрсеткіштер	Нормалар	Бақылау периодтары, айлар						
		0	3	6	9	12	18	24
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Сипаты	Ақшыл сәл сарғыш реңкі бар кристаллды ұнтақты зат	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Ерігіштігі	Суда ериді (1:2), 96% спиртта жақсы ериді (1:10).							
Идентификациясы:	Спецификацияға сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Кептіргендегі масса шығыны	0.5% көп болмауы керек. 1.000 г субстанцияны кептіргіш шкафта 100-105 °С кептіреді	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Органикалық еріткіштердің қалдығы	1.0 % артық емес	0,96	0,94	0,93	0,95	0,94	0,93	0,94
Ауыр металдар	0.001 % артық емес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Микробиологиялық тазалық	ҚР МФ I, т. 1, 5.1.4, 4 В категориясы	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Сандық анықтау: - экистерон	95% бен 99% аралығында болу қажет	99%	98%	98%	97%	96%	96%	97%

ҚОСЫМША К

Кесте К 1 - 20EBCD субстанциясының тұрақтылығын зерттеу нәтижелері, серия 003EBCD

Орамдау: қақпағы бар флакондар						Партия: 003EBCD		
Температура: (18 ± 2) °C. Салыстырмалы ылғалдылығы: (60 ± 5) %						Зерттеу басталған күні: 05.2017 ж		
						Зерттеу аяқталған күні: 05.2019 ж		
Көрсеткіштер	Нормалар	Бақылау периодтары, айлар						
		0	3	6	9	12	18	24
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Сипаты	Ақшыл сәл сарғыш реңкі бар кристаллды ұнтақты зат	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Ерігіштігі	Суда ериді (1:2), 96% спиртта жақсы ериді (1:10).							
Идентификациясы:	Спецификацияға сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Кептіргендегі масса шығыны	0.5% көп болмауы керек. 1.000 г субстанцияны кептіргіш шкафта 100-105 °C кептіреді	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Органикалық еріткіштердің қалдығы	1.0 % артық емес	0,93	0,95	0,94	0,95	0,94	0,93	0,94
Ауыр металдар	0.001 % артық емес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Микробиологиялық тазалық	ҚР МФ I, т. 1, 5.1.4, 4 B категориясы	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Сандық анықтау: - эрдистерон	95% бен 99% аралығында болу қажет	96%	96%	97%	97%	96%	96%	97%

ҚОСЫМША Л

Кесте Л 1 - 20EBCD субстанциясының тұрақтылығын зерттеу нәтижелері, серия 002EBCD

Орамдау: қақпағы бар флакондар		Партия: 002EBCD						
Температура: (18 ± 2) °С. Салыстырмалы ылғалдылығы: (60±5) %		Зерттеу басталған күні: 05.2017 ж						
Көрсеткіштер	Нормалар	Бақылау периодтары, айлар						
		0	3	6	9	12	18	24
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Сипаты	Ақшыл сәл сарғыш реңкі бар кристаллды ұнтақты зат	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Ерігіштігі	Суда ериді (1:2), 96% спиртта жақсы ериді (1:10).							
Идентификациясы:	Спецификацияға сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Кептіргендегі масса шығыны	0.5% көп болмауы керек. 1.000 г субстанцияны кептіргіш шкафта 100-105 °С кептіреді	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Органикалық еріткіштердің қалдығы	1.0 % артық емес	0,96	0,94	0,93	0,95	0,93	0,95	0,94
Ауыр металдар	0.001 % артық емес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Микробиологиялық тазалық	ҚР МФ I, т. 1, 5.1.4, 4 В категориясы	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
Сандық анықтау: - экистерон	95% бен 99% аралығында болу қажет	99%	98%	96%	96%	97%	96%	97%

ҚОСЫМША М

УТВЕРЖДЕН

Директор НПЦ «ХимФармСинтез»

Калиниченко Е.Н.

«__» _____ 201__ г.



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 препарата

«20EBCD» субстанциясы

Субстанция «20EBCD»

МНН: -

Наименование и страна организации производителя

НПЦ «ХимФармСинтез», Республика Беларусь

Наименование и страна владельца регистрационного удостоверения

НПЦ «ХимФармСинтез», Республика Беларусь

Наименование и страна организации-упаковщика

НПЦ «ХимФармСинтез», Республика Беларусь

АНД РК 42 –

Вводится впервые

Срок введения установлен с

«__» _____ 201__ г.

Срок действия до

«__» _____ 201__ г.

ИЗДАНИЕ ОФИЦИАЛЬНОЕ ПЕРЕПЕЧАТКА ВОСПРЕЩЕНА

ҚОСЫМША Н

Для служебного пользования. Экз.№ _____

«УТВЕРЖДАЮ»

и.о. директор

ИБОХ НАН РБ

Бабицкая С.В.

«__»

2017 г.



ЛАБОРАТОРНЫЙ РЕГЛАМЕНТ

на получение супрамолекулярного комплекса
экдистерона с β -циклодекстрином

(обозначение регламента)

Рекомендовано к утверждению

Зав.лаб. ХСС

Хрипач В.А. _____

Разработчик:

PhD – докторант «ТФИ»

Беркенов А.К. _____

Гл.специалист

Чащина С.Н. _____

Минск - 2017

ҚОСЫМША О

Для служебного пользования. Экз.№ _____

«УТВЕРЖДАЮ»
Директор
НПЦ «ХимФармСинтез»
Е.Н.Калиниченко
2017 г.




ОПЫТНО-ПРОМЫШЛЕННЫЙ РЕГЛАМЕНТ


на производство фито-субстанции 20EBCD

_____ (обозначение регламента)

Срок действия регламента до «__» _____ 20__ г.

Рекомендовано к утверждению

Начальник производства
Фарина А.В. 

Начальник отдела контроля качества
Будько Е. В. 

Разработчики:

Гл. специалист
Хорушкин А.С. 

PhD – докторант «ТФП»
Беркенов А.К. 

Минск - 2017

ҚОСЫМША П

Для служебного пользования. Экз.№ _____

«УТВЕРЖДАЮ»
и.о. директор
ИБОХ НАН РБ
Бабицкая С.В.
«__» _____ 2017 г.



ЛАБОРАТОРНЫЙ РЕГЛАМЕНТ

на получение супрамолекулярного комплекса
экдистерона с β -циклодекстрином


_____ (обозначение регламента)

Рекомендовано к утверждению

Зав.лаб. ХСС


Хрипач В.А. _____

Гл.специалист

Чашина С.Н.  _____

Разработчик:

PhD – докторант «ТФИ»

Беркенов А.К.  _____

Минск - 2017