

Қазақстан Республикасының Білім және ғылым министрлігі

Қарағанды мемлекеттік медицина университеті

Рахымбай А.Б

**Ультрадыбысты экстракция әдісін қолдану арқылы *Tanacetum Vulgare L.*
өсімдігінің гүлдерінен экстрактивті заттардың қосындысын алу және
технологиясын жасау**

ДИПЛОМДЫҚ ЖҰМЫС

мамандық 5В074800– «Фармацевтикалық өндіріс технологиясы»

Қарағанды 2021

Қазақстан Республикасының Білім және ғылым министрлігі

Қарағанды мемлекеттік медицина университеті

«Қорғауға жіберілген»

Кафедра меңгерушісі _____

**Ультрадыбысты экстракция әдісін қолдану арқылы Tanacetum Vulgare L.
өсімдігінің гүлдерінен экстрактивті заттардың қосындысын алу және
технологиясын жасау**

тақырыбында

ДИПЛОМДЫҚ ЖҰМЫС

5B074800– «Фармацевтикалық өндіріс технологиясы»

Орындаған

Рахымбай.А.Б

Ғылыми жетекші

Кишкентаева.А.С

фарм.ғ.к

Қарағанды 2021

МАЗМҰНЫ

НОРМАТИВТІ НҰСҚАУЛАР

АНЫҚТАМАЛАР, ШАРТТЫ БЕЛГІЛЕР ЖӘНЕ ҚЫСҚАРТУЛАР

КІРІСПЕ

8

1 Әдебиеттік шолу

8

1.1 Түймешетен (*Tanacetum* L.) өсімдігінің табиғатта таралуы, сипаттамасы, химиялық қасиеттері және биологиялық белсенділігі

9

1.1.1 Кәдімгі түймешетен (*Tanacetum vulgare* L.) дәрілік өсімдік шикізатының морфологиялық-анатомиялық талдауы

11

1.1.2 Эфир майларын бөліп алу технологиясы және биологиялық белсенділігі

14

1.1.3 Сесквитерпенді лактондардың бөліп алу технологиясы және биологиялық белсенділігі

17

1.1.4 Флавоноидтарды бөліп алу технологиясы және биологиялық белсеенділігі

23

1.2 Заманауи экстракция әдістері

27

1.3 *Tanacetum* L. өсімдігінен алынатын дәрілік препараттар

31

2 **ЗЕРТТЕУ МАТЕРИАЛДАРЫ МЕН ӘДІСТЕРІ.....**

34

2.1 Зерттеу әдістері.....

34

3 **ЭКСПЕРИМЕНТТІК БӨЛІМ**

36

3.1 Ультрадыбыстық экстракциялауды қолдану арқылы Қарапайым түймешетен (*Tanacetum vulgare* L.) шикізатынан сығындыларды сандық түрде алу.....

36

3.2 Биологиялық белсенді заттардың шығуына экстрагенттің әсері. ...

37

3.5	Қарапайым түймешетен (<i>Tanacetum vulgare</i> L.) сығындысын алу технологиясын жасау	39
	ҚОРЫТЫНДЫ	41
	ҚОЛДАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ	41

НОРМАТИВТІ НҰСҚАУЛАР

Диссертациялық жұмыста қолданылған құжаттардың нормативті нұсқаулары:

• Диссертацияны және авторефератты дайындаудың инструкциясы. Қазақстан Республикасы Білім және ғылым министрлігінің білім және ғылым саласындағы қадағалау және аттестаттау комитеті, Алматы.

- ГОСТ 61-71. Сірке қышқылы
- ГОСТ 3118-77. Тұз қышқылы
- ГОСТ 4171-76. Натрий сульфаты
- ГОСТ 4204-77. Күкірт қышқылы
- ГОСТ 4328-77. Натрий гидроксиді
- ГОСТ 5556-81. Медициналық гигроскопиялық мақта
- ГОСТ 5955-75. Бензол
- ГОСТ 5963-67. 95 %-ды этил спирті
- ГОСТ 6995-77. Метанол
- ГОСТ 7584-77. Зертханалық сүзгі қағазы
- ГОСТ 8417-81. Мемлекеттік өлшемдердің біріңғай жүйесі. Физикалық өлшем бірліктер
- ГОСТ 8751-72. Диоксан
- ГОСТ 9967-74. Диметиламин

- ГОСТ 20015-88. Хлороформ
- ГОСТ 20490-75. Калий перманганаты
- ГОСТ 22300-76. Сірке қышқылының этил эфирі
- ГОСТ 25336-82. Зертханалық шыны құралдар және ыдыстар. Негізгі типтері, параметрлері және мөлшері
- ГОСТ 28498-90. Термометр
- ТУ 6093988-83. Метилиодиді

АНЫҚТАМАЛАР, ШАРТТЫ БЕЛГІЛЕР ЖӘНЕ ҚЫСҚАРТУЛАР

Дипломдық жұмыста қолданылған келесі анықтамалар, шартты белгілер және қысқартулар:

ӘОЖ - әмбебап ондық жүйе

Балқу т. - балқу температурасы

г - грамм

д - дублет

EtOAc - сірке қышқылының этил эфирі

EtOH - этил спирті

ЖҚХ - жұқа қабатты хроматография

ЖЭСХ – жоғары эффективті сұйықтық хроматография

ИҚ-спектрі - инфрақызыл спектрі

кв - квартет

мг – миллиграмм

м.ү. - миллиондық үлес

м - мультиплет

NOESY - ^1H - ^1H ЯМР екі өлшемді спектроскопия

ПМР-спектрі - протонды магнитті резонанс спектрі

Py - пиридин

с – синглет

ССӘТ - спин -спиндік әрекеттесу тұрақтысы

COLOC - ^1H - ^{13}C ЯМР екі өлшемді спектроскопия

COSY - ^1H - ^1H , ^1H - ^{13}C ЯМР екі өлшемді спектроскопия

°C - Цельси градусы

t - триплет

УК-спектрі - ультракүлгін спектрі

ЯМР-спектрі - ядролы магнитті резонанс спектрі

КІРІСПЕ

Тақырыптың өзектілігі: Қазақстанда кең таралған *Asteraceae* өсімдіктерді жүйелі зерттеу олардың биологиялық белсенді сесквитерпендік лактондар көзінде-қазіргі уақытта саны үнемі өсіп отыратын 2000-нан астам қосылыстары бар табиғи объектілердің маңызды тобы екендігін айғақтады. Зерттеушілердің табиғи қосылыстардың осы класына деген қызығушылығы олардың арасында қоздырғыш, фунгицидтер, қабынуға қарсы, бактерияға қарсы, кардиотоникалық, холеретикалық, антимуутагендік және ісікке қарсы әсері бар заттар табылғандығымен түсіндіріледі, бұл сесквитерпендік лактондарды болашақ фармакологиялық препараттардың және өсімдіктерді қорғаудың жаңа экологиялық таза құралдарының көзі ретінде қарастыруға мүмкіндік береді. Соңғы жылдары жаңа дәрілік заттарды іздеуде зерттеушілер сесквитерпенді лактондарға — биологиялық белсенділіктің кең спектрі бар табиғи қосылыстардың кең тобына бет бұруда. Сесквитерпенді лактондарды оқшаулау әдістері өте алуан түрлі, бұл олардың физикалық және химиялық қасиеттерінің, сондай - ақ өсімдік материалдарының түрлерінің айырмашылығына байланысты (сесквитерпенді лактондардың ең көп мөлшері жапырақтары мен гүлдерінен, тамырлары мен қабығынан сәл аз). Оларды оқшаулау әдістерінің дамуы негізінен еріткіштерді таңдаумен және экстракция режимін оңтайландырумен байланысты. Сесквитерпенді лактондарды бөлу технологиясының негізі-шикізатты әртүрлі органикалық еріткіштермен экстракциялау, содан кейін хроматографиялық тазарту.

Экстракцияның классикалық әдістері (перколяция және мацерация) ұзақ және уақытты қажет етеді. Сондықтан қазіргі кезде ультрадыбыстық экстракцияны жиі қолданылады. Ультрадыбыстық экстракцияның артықшылығы процестің ұзақтығын қысқарту болып табылады, экстракцияның өнімділігі мацерация (ісіну) әдісімен тең, сондай-ақ экстракция кезінде улы еріткіштер пайдаланылмайды. Ультрадыбыстық экстракция адамның есту қабылдау ауқымынан жоғары жиіліктерде дыбыстық толқындарды пайдаланады. Осының арқасында ультрадыбыстық өсімдіктердің жасуша қабырғаларын бұзады, осылайша еріткіштің өсімдік шикізатына енуін арттырады.

Сонымен қатар, сесквитерпенді лактондар кейбір стереохимиялық бақыланатын қайта құрулар мен биогенетикалық құруларды зерттеу үшін ыңғайлы. Астровтар тұқымдасы арасында Қазақстан аумағында *Tanacetum vulgare* L. өсімдігі кең таралған. Қазіргі уақытта көптеген созылмалы ауруларды емдеуде дәрілік өсімдік шикізатына негізделген препараттар кеңінен қолданылады, яғни фитопрепараттарды. Соның ішінде *Tanacetum*

vulgare L. өсімдігінің негізіндегі фитопрепараттар жатады. Жалпы Tanacetum vulgare L. қазіргі уақытта Еуропадағы ресми жұмыс істейтін гомеопатиялық фармакопоялардың бірі болып табылатын неміс гомеопатиялық фармакопоясына (German Homeopathic Pharmacopoeia – GHP) кіретінін атап өткен жөн. Ол қазіргі уақытта белсенді түрде қолданылады. Бауыр мен өт қабының ауруларын кешенді емдеуде холеретикалық агент деп санаса болады.

Осылайша, Tanacetum vulgare L. шикізатын қолдана отырып, ультрадыбысты экстракция әдісін қолданып, оның тиімділігін зерттейміз.

Жұмыстың мақсаты: Кәдімгі түймешетен (Tanacetum vulgare L.) өсімдігінен сығынды алудың энергия және ресурс үнемдеуші, экологиялық қауіпсіз технологиясын әзірлеу;

Өсімдік шикізатынан сығындының шығуына әсер ететін факторларды зерттеу;

Жұмыстың алға қойылған тапсырмалары:

Кәдімгі түймешетен (Tanacetum vulgare L. ультрадыбыстық шикізат экстракциясын жүргізу;

Кәдімгі түймешетен (Tanacetum vulgare L.) өсімдігінен ультрадыбыстық экстракция әдісі арқылы қою сығындыны алу;

Өсімдік шикізатынан сығындыны алуға әсер ететін факторларды зерттеу;

Сығынды алу жөніндегі зертханалық регламент әзірлеу.

Зерттеудің ғылыми жаңалығы және теориялық құндылығы: :

Tanacetum vulgare L. өсімдігі шикізатын пайдалана отырып, үнемді, тиімді, қоршаған ортаға зиян келтірмейтін әдісті қолдану.

Дипломдық жұмыстың құрылымы. дипломдық жұмыстың -- бетті құрайды. Жұмыс кіріспеден, -- тараудан, тұжырымнан, әдебиеттер тізімінен және қосымшадан тұрады.

Түймешетен (Tanacetum L.) өсімдігінің табиғатта таралуы, сипаттамасы, химиялық қасиеттері және биологиялық белсенділігі

Түймешетен ежелден медицинада, ветеринарияда және күнделікті өмірде қолданылған. Оның холеретикалық, антигельминтикалық, бактерицидтік қасиеттері, қабынуға қарсы қасиеттері белгілі-олардың барлығы өсімдікте эфир майының болуына байланысты. Түймешетен бүйрек және бауыр

аурулары, гепатит, асқазан-ішек жолдарының бұзылуы, бас ауруы, жүйке сарқылуы, артрит және ревматизм, эпилепсия сияқты ауруларды емдеуге көмектеседі. Одан басқа жаралар мен көгерулерді емдеу үшін және аяқ-қолдардың қысылуы үшін қолданылады [1, 2].

Қазіргі медицинада кептірілген түймешетен гүлдері инфузияны холеретикалық агент ретінде дайындау үшін қолданылады. Асқазан-ішек жолдарының құрамына кіреді. Түймешетен гүлдерінің өндірісінде танцехол препараты алынады, ол түймешетен гүлдерінің құрғақ сығындысы болып табылады. Фармакологиялық әрекет: холеретикалық, гельминтке қарсы, микробқа қарсы [2]. Сонымен қатар, түймешетен гомеопатияда қолданылады. *Tanacetum* препараты әлсіз, жүйке ауруы бар адамдарға, оқу мен дамудан артта қалған балаларға арналған [3].

Халықтық медицинада *Tanacetum L.* шөптері, жапырақтары мен гүлдері қайнатпа, инфузия, бауыр, бүйрек ауруларына арналған тұнбалар түрінде, қабынуға қарсы, антиспазматикалық, диуретикалық, диафоретикалық агент ретінде қолданылады.[7,8] Халықтық медицинада шөптердің қайнатпасы бас ауруы, диарея, гастрит, асқазан жарасы, гепатит, холецистит, энтероколит, эпилепсия, асцит, бас ауруы, паралич, геморрой, ревматизм, артрит, цистит, нефрит, бронх демікпесі, өкпе туберкулезі, жедел респираторлық инфекциялар, диффузды токсикалық зоб үшін қолданылады. Сыртқы жағынан ол жаралар, гангрена, жұлдыру аурулары, майлы себорея, қышынған дерматит, аяқтың құрысуы, дислокация, көгеру, артрит, ревматизм, подагра, бірлескен ауырсыну үшін ауырсынуды басатын және жараларды емдейтін құрал ретінде қолданылады. Тері қатерлі ісігі үшін гүл себеттерінің қайнатпасын қолдануға және тұрмыстық жәндіктерге қарсы қолдануға ұсынылады. *Tanacetum L.* өсімдігін көп мөлшерде жеген кезде жануарларда улануды тудыратыны туралы бақылаулар бар. *Tanacetum L.* негізіндегі дәрі-дәрмектерді жүктілік кезінде қолдану ұсынылмайды, өйткені оның құрамындағы эфир майы миометрияның тонусын жоғарылатады және аллергиялық реакциялар тудыруы мүмкін. Сонымен қатар, емдік әсердің үлкен кеңдігі *Tanacetum L.* жапырақтарының сулы сығындысы үшін анықталған.

Tanacetum L. өсімдігі Арктикада кейде бөтен өсімдік ретінде өседі; еуропалық бөліктің барлық аудандарында; Батыс және шығыс Сібірде, Кавказда, Дағыстанда, Закавказьеде сирек кездеседі; [4] Қиыр Шығыста негізінен бөтен өсімдік ретінде кездеседі: Амурдың оңтүстігінде, Орта Азияда: Арал-Каспий, Балқаш маңы, Памир-Алай, орталық бөлігі Тянь-Шань, Жоңғар Алатауы, Тарбағатай жерлерінде және басқа аудандарға енгізілген.

Егер өсімдіктің жалпы таралуын қарастыратын болсақ, онда келесі аймақтар мен елдерде кездестүруге болады: Батыс Еуропа, Қазақстан, Түркия,

Қытай (Солтүстік бөлігі), Моңғолия, Корея, Жапония (Солтүстік бөлігі), Солтүстік Америка (негізінен бөтен өсімдік ретінде). Еуропаның барлық елдерінде *Tanacetum L.* өсімдігі сәндік және тіпті гүлзар ретінде кеңінен өсіріледі. Кейбір аймақтарда ол тұрақты ретінде тамыр алады. Корсика, Сардиния және Сицилияда *Tanacetum L.* жұқа бөлінген жапырақтармен кездесетіні және кейде жеке түр, сорт немесе сорт ретінде анықталатындығы сипатталған. *Tanacetum L.* Үндістанда, Канадада, Пәкістанда да өседі. *Tanacetum L.* тұқымдасы Солтүстік жарты шардың тропикалық емес аймақтарында, әсіресе Еуропада, орта және оңтүстік-батыс Азияда таралған 50-ге жуық түрді біріктіреді.[5] Олардың 34 түрі КСРО құрамына кіретін елдердің аумағында кездеседі. Қазақстан флорасында 10-нан астам түрі кездеседі. Кейбір авторлар *Tanacetum L.* тұқымына 80-ге дейін түрлі түрлер кіретінін айтады. Түймешетеннің әдеттегі мекендейтін жері-жол бойында, арықтарда, шөгінділерде, адам үйлерінің айналасындағы бос жерлерде, құмды беткейлері бар жартастарда, автокөлік жолдары мен теміржолдардың жанында. Сонымен қатар өсімдіктердің тығыз баурайында кездеседі. Түймешетен құмы көп жеңіл жерлерде тамыр алады, құрғатылған құмды және құмды сазды топырақты жақсы көреді. Қоңыр және қара көмір шахталарының қалдықтарының ластануы сияқты экологиялық қолайсыз жерлерде кең таралған.

Кәдімгі түймешетен гүлдерінің құрамында эфир майы бар [9, 10, 11] (шамамен 1,5-2%) [9,15], ол осы шикізаттың биологиялық белсенді қосылыстарының жетекші тобы болып саналады [12, 13, 14]. Эфир майының басым компоненті-бициклді монотерпен кетондары: β -туйон және α -туйон (47-70%) [12, 13, 15, 16]. Сонымен қатар, майдың құрамында камфора, пинен, туюон, п-цимол, борнеол, камфен, лимонен және т. б. бар.[9, 12, 13, 15]

Кәдімгі түймешетен (Tanacetum vulgare L.) дәрілік өсімдік шикізатының морфологиялық-анатомиялық талдауы

Әдеби шолу ерте жұмыстардан бастап (1955, 1960) және қазіргі зерттеушілердің (2007,2014) мәліметтерімен аяқталатын түймешетеннің морфологиялық және анатомиялық құрылымына әртүрлі ғалымдардың қызығушылығы бар екенін көрсетті. Сонымен, жапырақтың, сабақтың, гүлшоғырдың, жаңа және кептірілген шикізаттың гүлдерінің анатомиялық құрылымы, сондай-ақ жеке мүшелердің ұнтағы сипатталды [16], жапырақтары мен түймешетен сабақтарының гистологиялық құрылымы сипатталған [17].

Соңғы зерттеулерге сәйкес параметрлік түтікшелі гүлдер, орауыш және басқалар сияқты мүшелерді құрайтын әртүрлі тіндердің жасушаларының сипаттамалары қарастырылған[19]. Алайда, зерттеушілердің пікірінше, бірқатар іргелі диагностикалық сәттер шешілген жоқ, атап айтқанда, орауыш парақшаларының көлденең қималарының, бойлық қималарының

ерекшеліктері зерттелмеген. Сонымен қатар, Asteraceae тұқымдасының әртүрлі таксондарының өкілдері үшін жоғары ерекшелігі бар гүлдің құнарлы бөліктерінің құрылымдық ерекшеліктері қарастырылмаған[9]. Бұл құрылымдарды қарастыру түймешетен шикізатын сипаттау кезінде сенімділік деңгейін арттырады.

Гүлшоғырды морфологиялық тұрғыдан күрделі ұйымдасқан құрылым ретінде диагностикалау кезінде оны жеке бөліктерге қарастырған жөн. Бұл зерттеуде гүлшоғырдың келесі бөліктерінің гистологиялық құрылымдық ерекшеліктерін зерттелді: түтікшелі гүлдер (құнарлы және оның стерильді бөліктері), себеттің жоғарғы жағынан 4 см қашықтықтағы гүл шоқтары, ойықтары мен жапырақтары. Морфологиялық тұрғыдан құбырлы гүлді құнарлы бөлікке бөлуге болады: гиноций, андроций және стерильді бөліктері: Королла, каликс. Түймешетен гүлдерінің құнарлы бөлігін анатомиялық-гистологиялық талдау олардың құрылымының келесі ерекшеліктерін анықтады.

Түтікшелі түймешетен гүлдері екіжынысты болады. Андроций бір жақты, гүлде ол бес аталықпен ұсынылған. Олардың біріктірілген антериялары, үлкен, ұзартылған, ұштары бар. Екі ұялы антерлер сары тозаңмен толтырылған. Ұзын аталық жіптері түссіз, кейде екі спиральды тамырдан тұратын өткізгіш байламы бар. Эпидермисі сәл созылған, жұқа қабырғалы жасушалармен ұсынылған. Олардың антерияның түбінде байланыс орналасқан, оның жасуша қабырғалары едәуір қалыңдатылған және тегістелген, бұл лигнинге реакциямен расталады:анилин сульфаты ерітіндісімен өңдеу кезінде лимонды-сары түске боялады.

Ценокарпты түймешетен тәрізді түтікшелі гүлдердің гиноцийі төменгі аналық безімен ұсынылған. Ұзындықтың үштен біріне бөлінген аналық бағанасы гүл тәжісінің түтігінде локализацияланған. Оның екі сары стигмасы бар, беті тегіс емес (сурет. 1, Д). Аналықтың бағанасы өте үлкен, түссіз. Оның түбінде сары балшырындардан жасалған үлкен сақина орналасқан. Бағанның бүкіл бөлігінде екі өткізгіш байлам айқын көрінеді, олардың әрқайсысы тек екі тамырдан тұрады.

Паренхиманың түйінінің ұшының құрамында үлкен мөлшерде кальций оксалаты бар, олардың айтарлықтай дәл осы түйіннің гүл күлтесінде көп орналасқан (сур. 1, Ж). Бұл белгі бұрын сипатталған және фармакопоялық мақалада қарапайым түймешетен шикізатына қолданылады [21].

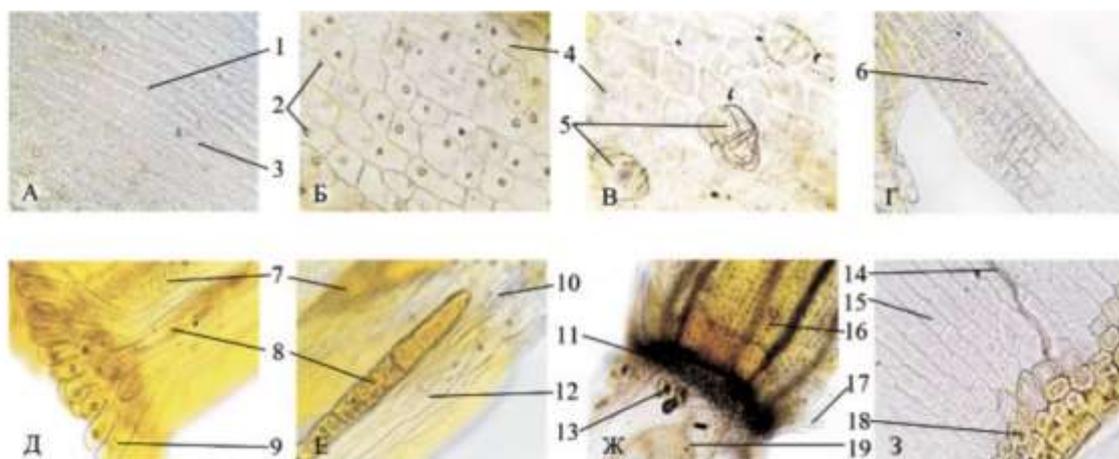
Тұқымша қалыптастыратын төменгі гүл жатынында ұсақ тісті төнірегі бар-редуцияланған тостағаншаның айдары. Аналық бездің эпидермисі гүлдің тәжісінің эпидермисімен салыстырғанда едәуір көп мөлшерде безді екі қатарлы, көп деңгейлі трихомалармен жабылған. Аналық бездің эпидермисінің жасушалары паренхималық, формасы бойынша изодиаметрлік. Аналық бездің негізі үш-төрт қатарлы склерификацияланған жасушалармен

қоршалған, олар анилин сульфатының ерітіндісімен лимонды-сары түске боялған (1, 3 сурет). Қарапайым эпидермалдық жасушаларының түйінімен салыстырғанда олар аз мөлшерді, және одан да көп қалыңдатылған қабықшасы жақсы байқалатын кеуекті арналары бар.

Түтікшелі гүл тәжінің сыртқы бетінде құрылымы бойынша ерекшеленетін үш бөлікті көзбен ажыратуға болады. Гүл тәжісінің түтігінің төменгі бөлігінің эпидермисі аналық безге жақын жұқа қабырғалы, аз немесе аз изодиаметрлік жасушалардан тұрады. Олардың әрқайсысында дерлік кішкентай друздар көрінеді, кішкене үлкейту кезінде гүл тәжінің басқа бөліктерінде көрінбейтін өткізгіш элементтер айқын көрінеді (сурет. 1, Б, В). Гүл тәжінің түтігінің ортаңғы бөлігінде эпидермис жасушалары прозенхима пішінді болады. Қабырғасының жасушаларының қабырғасы қалыңдайды, оларда ұсақ тесіктер жақсы байқалады (сур. 1, А).

Үшінші бөлік, гүл тәжінің аяғы, дөңгелек шыңдары бар бес ұзартылған тістерден тұрады. Олар гүл тәжінің мүшелерінің санына сәйкес бес мөлшерде өткізгіш элементтер (спиральды тамырлар) енеді. Қабыршақтағы эпидермис жасушалары қарқынды түрде сары түске боялған. Күлте алақанын тығыздалған жасуша қатпарлы сырқабықпен бірге қоршап тұрады.

Гүл тәжісінің түтігінің сыртқы бетінің эпидермисінде бұрын басқа авторлар сипаттаған көптеген безді трихомалар кездеседі [19]. Трихомалар екі қатарлы, көп деңгейлі, қуатты сірқабығы бар жасуша мембраналары көрінеді. Тері жамылғысында әлдеқайда көп, әсіресе гүл тәжінің тістері арасындағы бұрыштарда (сурет. 1, В).



Сур. 1. Кәдімгі түймешетен гүлінің анатомиялық және гистологиялық ерекшеліктері:

А-Гүл тәжісі түтігінің эпидермисі күлте алақанына жақын ($\times 400$); Б, В – аналық безге жақын гүл тәжі түтігінің эпидермисі ($\times 400$), з – аталық жіпсесі ($\times 400$); Д – гуланалық стигмасы ($\times 400$); Е – гуланалық бағанасы

($\times 400$); Ж – гүл тәжісінің аналық безмен бірге өсу орны ($\times 100$); З – гүл шоғырының гүл тұзғырына бекітілген орны ($\times 400$).

Перспективалық диагностикалық белгілерден мыналарды қосу қажет деп санаймын:

1. Түтікшелі кәдімгі түймешетен гүлінің құнарлы бөліктерінің құрылымдық ерекшеліктері. Бүрлі қабығы.

2. Андроцийдің құрылымдық ерекшеліктері, атап айтқанда: антериялар, ұштары бар, екі ұялы ми токтарымен біріктірілген; қатты қалыңдатылған тегістелген қабырғалары бар жасушалардан пайда болған байланыстың болуы.

3. Орам жапырақтары құрылымының гистологиялық ерекшеліктері. Орауыш жапырақтарының көлденең қимасында склеренхималық талшықтардың қуатты қабаты.

Эфир майларын бөліп алу технологиясы және биологиялық белсенділігі

T. vulgare эфир майы көптеген биологиялық белсенділікке ие [22; 23; 24]. Эфир майының компоненттік құрамы мен биологиялық белсенділік дәрежесі көптеген факторларға байланысты, олардың ең бастысы өсімдіктің өсу географиясы [25; 26-28; 29].

Эфир майларын кәдімгі түймешетеннен бөліп алу технологиясын әр түрлі ғылыми жұмыстарда зерттелген, соның бірі Шығыс Қазақстандағы зерттеушілер, олар кәдімгі түймешетеннен эфир майын, бөліп зерттеген.

Эфир майын гидродистилляция әдісімен, Клевенджер аппаратында 2 сағат ішінде алынды. Құрылғы Клевенджер әдісі бойынша өсімдік шикізатындағы эфир майының құрамы анықтауға арналған, оны су буымен айдалып және кейіннен көлемін өлшеу арқылы алынған майдың абсолютті қатынасы бойынша пайызбен көрсетілген құрғақ шикізат алынды [30]. Эфир майын алу үшін өсімдіктің жер бетіндегі бөлігі пайдаланды. Эфир майының шығымы 0,2% құрады.

Эфир майының компоненттік құрамын анықтау масс-спектрометриялық детекторы бар Clarus-SQ8 (PerkinElmer) газ хроматографын қолданды. Эфир майының сынамасын дайындау: *T. vulgare* эфир майының шамамен 25 мг (дәл ілулі) сыйымдылығы 25 мл өлшеуіш колбаға салынып, 15 мл гександа ерітіліп, белгіге жеткізіліп, май толығымен араласқанша араластырылды.

Хроматографиялық шарттар: restekrxi® -1 ms капиллярлық баған 0,25 мм x 30 м x 0,25 мкм, сынама көлемі: 1,0 мкл, газ тасымалдағыш емес, жылдамдық

1 мл/мин, ағынның бөлінуі 1: 25, t бағандар: 40°C, 2 С/мин дейін 280ос, t буландырғыш – 280ос, масс-спектрометриялық детектор: t – 240ос, EI+ = 70 eV, сканерлеу уақыты 4-тен 120 минутқа дейін, ионды сканерлеу режимі 39-500 m/z. компоненттердің пайыздық мөлшері иондардың жалпы хроматограммасының шыңдарының аудандарына негізделген автоматты түрде есептелді.

T. vulgare эфир майының компоненттік құрамы

УҰ	Компонент атауы	Құрамы, %
10,372	β -Туйон	0,5
10,68	α -Пинен	1,9
12,893	Сабинен	4,0
12,893	β -Пинен	0,4
14,287	β -Мирцен	2,5
14,91	α -Фелландрен	22,7
15,464	В-терпинен	2,5
15,828	trans- β -Оцимен	3,4
16,114	cis- β -Оцимен	2,3
16,85	γ -Терпинен	10,5
17,578	Лимонен	2,3
18,381	2-метилбутил-метил-бутаноат	0,2
19,041	2-метилбутилизовалериат	0,3
21,191	Cis-сабинен гидрат	0,1
22,538	лавандиол	0,3
22,835	Терпинен-4-ол	1,0
23,21	Trans-Сабинилацетат	0,3
27,344	Лавандиолацетат	0,1
27,67	α -копаен	0,3

37,583	β -Баурбонен	1,0
38,053	β -Елемен	0,2
45,317	Геранилизобутират	0,2
45,761	γ -Елемен	0,6
46,561	А-гвайен	0,2
49,217	Гумулен	1,2
43,811	trans- β -Фарнезен	0,3
50,266	Лавандулилизобутират	0,3
50,912	Гремакрен D	0,9
52,159	β -Селинен	1,1
52,409	α -Селинен	0,7
53,043	Аромандендрен	0,6
53,366	Аристолен	0,3
54,221	Валенсен	0,2
56,393	В-Маалиен	1,4
57,127	(2E, 6E)-Фарнезилпентаноат	0,3
57,523	Гермакрен B	9,7
57,908	Геранилангелат	1,5
58,62	Юненол	0,4
59,361	Изопатуленол	0,2
59,684	Кубебол	0,2
60,073	Аристал-1(10)-ен-9-ол	0,3
62,277	3,5,11-Еудесматриен	0,2
62,901	В-Гвайен	0,2

Барлығы	89,8
---------	------

Кестелік деректерді талдау *T. vulgare* эфир майы әртүрлі монотерпеноидтардан (67 %) және сесквитерпеноидтардан (22,7%) тұратының көрсетеді. Эфир майының негізгі компоненттері β -фелландрен (22,7 %), (2E, 6e)-фарнезилпентаноат (9,7 %), о-цимол (8,0 %), сабинен (4,0 %) және β -терпинен (3,4%) болып табылады.

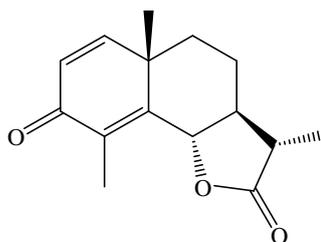
Сесквитерпенді лактондардың бөліп алу технологиясы және биологиялық белсенділігі.

Сесквитерпенді лактондар-табиғи кластар тобының үлкен тобы, негізінен Asteraceae тұқымдасының өсімдіктерінде кездесетін және ісікке қарсы, вирусқа қарсы, иммуностимуляциялық, зеңге қарсы, микробқа қарсы, қабынуға қарсы, мутагенге қарсы, өсімді ынталандыратын, антифидантты белсенділікті көрсететін терпеноидтер. Сондықтан жаңа қосылыстарды іздеу осы сериядағы фармакологиялық әсердің кең спектрі тиімді және түбегейлі жаңа дәрі-дәрмектерді жасауға мүмкіндік береді. Сесквитерпенді лактондарды бөлу технологиясының негізі-шикізатты әртүрлі органикалық еріткіштермен экстракциялау, содан кейін хроматографиялық тазарту. Сесквитерпенді лактондарының жалпы қасиеттері жоқ, оларды оқшаулау кезінде қолдануға болады. Олардың кейбіреулері полярлы емес еріткіштерде жақсы ериді, басқалары тек полярлы, осыған байланысты сесквитерпенді лактондарды оқшаулау әдістері әртүрлі. Сесквитерпенді лактондардың ең көп мөлшері жапырақтар мен гүлдерден, тамырлардан сәл аз бөлінеді. Сондықтан оларды оқшаулау әдістерінің дамуы еріткіштерді таңдаумен және экстракция режимін оңтайландырумен байланысты. Өкінішке орай, бүгінгі таңда фармацевтикалық компаниялар шығаратын сесквитерпенді лактондар негізіндегі дәрі-дәрмектердің саны аз. Фармакологиялық белсенді сесквитерпенді лактондар технологиясын енгізудің күрделілігі фармакологиялық өндіріс оларды өсімдік шикізатынан бөліп алу, алынған сығындыларды тазарту және бөлу тәсілдерінің жетілмегендігімен байланысты. Сесквитерпенді лактондарды оқшаулау әдістері өте алуан түрлі, бұл олардың физикалық және химиялық қасиеттерінің, сондай - ақ өсімдік материалдарының түрлерінің айырмашылығына байланысты (сесквитерпенді лактондардың ең көп мөлшері жапырақтары мен гүлдерінен, тамырлары мен қабығынан сәл аз). Оларды оқшаулау әдістерінің дамуы негізінен еріткіштерді таңдаумен және экстракция режимін оңтайландырумен байланысты.

Сесквитерпенді лактондарды бөлу технологиясының негізі-шикізатты әртүрлі органикалық еріткіштермен экстракциялау, содан кейін хроматографиялық тазарту. Экстракцияның классикалық әдістері (перколяция

және макерация) ұзақ және уақытты қажет етеді. Перспективалық әдістердің бірі ультрадыбыстық экстракция әдісін қолдану болып табылады, оның артықшылығы процестің ұзақтығын қысқарту, оны келесі жағдайларда жүргізу төмен температурада және улы емес еріткіштерді алу үшін қолдану мүмкіндігі.

Бастапқы антигельминтикалық препарат ретінде медициналық мақсатта қолданылған алғашқы сесквитерпенді γ -лактон α -сантонин болып табылады[31].



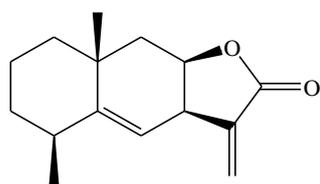
Сантонинді алудың технологиялық процесі 5 кезеңнен тұрады [31].

Бірінші кезеңде цитрустық жусанның гүл себеттері суға малынған және кем дегенде 60% кальций оксиді бар әкпен араластырылады. α -Сантонин лактон сақинасының ашылуымен сілтілік ерітіндіде ериді, сантонин қышқылының тұзын түзеді. Екінші кезеңде сантонин қышқылының кальций тұзын сумен жеті рет шаймалайды. α -сантониннің құрамы сүзгіде шегінде 0,7-1,4 % ауытқиды. Үшінші кезеңде экстракторды экстракциялау және ағызу аяқталғаннан кейін экстракторға өткір бу жіберіліп, эфир майы су буымен шығарылады. Алынған май натрий сульфатының үстіне қойылып, кептіріледі. Эфир майын айдау аяқталғаннан кейін экстрактор түсіріледі. α -сантониннің экстракция сатысында шығуы 95% құрайды.

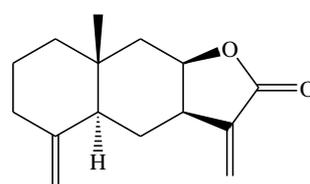
Төртінші кезеңде құрамында сантон қышқылының кальций тұзы, шайырлар және басқа да экстрактивті заттар бар концентрацияланған сорғыш азот қышқылымен қышқылданады. Бұл кальций нитраты мен сантонин қышқылын түзеді, ол баяу α -сантонинге айналады. α -Сантонин-сырең бейтарап реакцияға дейін он рет сумен жуылады, содан кейін центрифугада сығылады, кептіру шкафына ауыстырылады және 66-68°C температурада кептіріледі. Өндірістің бесінші кезеңі техникалық α -сантонинді этил спиртінен бірнеше рет кристалдандыру арқылы тазарту және кейіннен арнайы құрастырылған сүзгі аппаратында тазарту болып табылады. α -сантонинді кристаллизаторлардан центрифугаға өткізеді, онда сығылады және дистилденген сумен жуылады. Осы кезеңде таза α -сантониннің шығуы 80-84% құрайды. α -сантониннің жалпы шығуы бастапқы шикізаттағы мақсатты заттың құрамына, сондай-ақ жүргізілген қайта кристаллизация санына байланысты. Осылайша, сесквитерпенді лактон α -сантонинін өндіру технологиясы шығару кезінде бірнеше процесті пайдаланатын еңбек шығыны

болып табылады. Салыстырмалы тиімді антигельминтикалық препараттардың құрылуына байланысты α -сантонин өндірістен шығарылды.

Құрамында 95% - дан кем емес мөлшерде сесквитерпендік лактондар алантолактон және жоғары изоалантолактон (*Inula helenium* L.) бар "Алантон" препараты ойық жара ауруын емдеуде қолданылады [32]. Сесквитерпенді лактондар әдетте Өсімдік шикізатынан әртүрлі органикалық еріткіштермен экстракция арқылы шығарылады – 85% этил спирті [33], ацетон [34], хлороформ, бензол, мұнай эфирі [33], этанол мен гексан қоспасы (1:4) [34], сондай-ақ экстрагентпен тамырларды өңдеу кезінде ультрадыбысты қолдану ұсынылады [35, 36]. Бөлу кезінде олар кеңінен қолданылады колоночную хроматография Al_2O_3 , силикагеле және силикагеле қосымша өңделген 15 жаңа $AgNO_3$ [36]. Алайда, GMP стандарттарына сәйкес улы еріткіштерді – хлороформ, бензол және т. б. пайдалануға тыйым салынады.



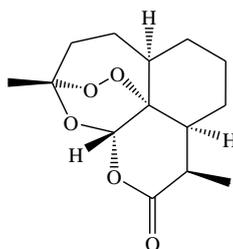
Алантолактон



Изоалантолактон

Үлкен алантолактон алу әдісі келесі артықшылықтарға ие: технологиялық процесті бірнеше рет жеңілдету және бірқатар операцияларды болдырмау (су буымен айдау, ыстық қышқыл мен сілтінің әсері). Ал әдістің кемшілігі ол-ацетон мен мұнай эфирінің жанғыш еріткіштерін, сондай-ақ улы бензолды қолдану болып табылады.

Алантолактон мен изоалантолактонды *Inula helenium* L. тамырларынан оқшаулау әдістері туралы әдеби деректерді қорытындылай келе, қымбат органикалық еріткіштерді пайдаланудан бас тартуға мүмкіндік беретін ультрадыбыстық өңдеуді қолдана отырып спиртті экстракция басым әдіс екенін атап өтуге болады. Бірқатар әлемдік ғылыми орталықтарда кеңінен зерттелген препараттардың бірі қытай ғалымдары әзірлеген жыл сайынғы жусаннан (*Artemisia annua* L.) оқшауланған артемизининнің сесквитерпен лактоны негізінде безгекке қарсы "Хингаосу" препараты болып табылады [37].



Артемизинин

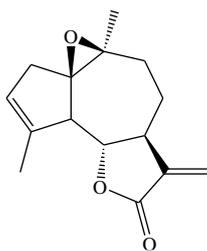
Бірқатар компаниялар [37-41] органикалық еріткіштерді қолдана отырып, жыл сайынғы жусан шикізатынан артемизининді алудың бірнеше әдісін ойлап тапты, мысалы: гексан, этилацетат қоспасы: №6 экстракциялық май еріткіші (Number 6 Extraction Solvent Oil), ал Қытай, Италия және Германияның басқа да компаниялары [42-48] сығымдалған газдарды экстрагент ретінде пайдаланды: бутан, CO₂-газ, көмірқышқыл газы және су. Көмірқышқыл газы микротолқынды экстракциямен бірге, сондай-ақ, модификаторы бар көмірқышқыл газы (этил спирті). Yunnan Normal University ғалымдары артемизининді экстракциясыз алу тәсілін ұсынды [49]. Sanofi (Франция) компаниясы дигидроартемизинин қышқылынан жартылай синтетикалық жолмен артемизинин алудың неғұрлым ұзақ тәсілін әзірледі [50].

Артемизининнің негізгі өндірушілері: Қытайда "Novanat Bioresource Co Ltd", "Guilin Pharmaceutical Co Ltd", "Chongqing Kerui Pharmaceutical Ltd", "Shanghai Natural Bio-Engineering Co Ltd"; Вьетнамда "Vedic Fanxipang Pharma Chemic Co Ltd", "Mediplantex National Pharmaceutical Ltd", "Saokim Pharma"; Кения "ботаникалық экстракттар Epz Ltd", Мадагаскарда "Bionexh", Францияда "Sanofi Aventis", Үндістанда "Ajanta Pharma Ltd", "Calyx chemical and Pharmaceuticals LTD" [37].

Арглабиннің сесквитерпен лактоны (6) негізінде "Фитохимия" халықаралық ғылыми-өндірістік холдингінде қазіргі уақытта Қарағанды фармацевтикалық зауыты шығаратын "Арглабин" бірегей дәрілік препараты әзірленді. "Арглабин" алу тәсілі әлемнің 11 елінде патенттелген, атап айтқанда Жапония, Қытай, АҚШ, Ұлыбритания, Германия, Швейцария, Франция, Австрия, Италия, Нидерланды және Швеция [34].

"Фитохимия" өндірісінде GMP талаптарына сәйкес сесквитерпенді арглабин лактонын тегіс жусаннан бөлу және тазартудың тиімді және экологиялық қауіпсіз технологиясы әзірленді. Дистрибуцияның центрифугалық хроматографиясын қолдана отырып, тегіс жусанның көмірқышқылды сығындысынан арглабинді бөлу әдісі препараттық өндеу және оның негізінде субстанцияны өндіріске енгізу үшін оңтайлы екендігі эксперименталды түрде анықталды.

Бұл ретте, арглабиннің сандық шығуын қамтамасыз ететін аса критикалық жағдайда CO₂-газды пайдалана отырып, тегіс жусан шикізатын экстракциялау режимінің оңтайлы параметрлері айқындалды.

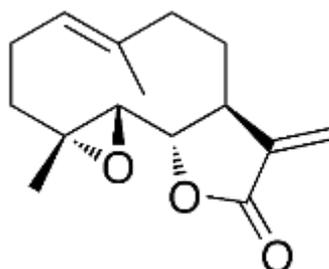


Арглабин

Колонна хроматографиясымен салыстырғанда орталықтан тепкіш үлестіру хроматографиясын қолдана отырып, тегіс жусан сығындысынан арглабирнді бөлу әдісі жақсы өнімділікпен, толық автоматтандырумен және процестің ұзақтығын қысқартумен сипатталатыны экспериментальды түрде анықталды. Бұл әдіс сорбенттер мен жоғары таза еріткіштерді қолдануды қажет етпейді. Осылайша, әзірленген технология мақсатты заттың тазалығы кемінде 99,0% болатын өсімдік шикізатынан арглабиннің CO₂-сығындысынан 30% - ға дейін және 2% - дан астам шығуын қамтамасыз етуге мүмкіндік берді.

Арглабиннің сесквитерпен лактонын бөлу және тазартудың әзірленген технологиясы "Арглабин" бірегей дәрілік препаратын өндіру үшін Қарағанды фармацевтикалық зауытында енгізілді.

Бүгінгі таңда 6000нан астам сесквитерпендік лактондардың құрылымдары құрылды, олардың ең көп мөлшері гүлді өсімдіктерден- Asteraceae (Compositae) тұқымдасының өкілдерінен ерекшеленеді, сонымен қатар бұл заттардың саңырауқұлақтарда, мүктерде және жануарлар әлемінің кейбір өкілдерінде болуы бізге белгілі. Бұл шолу соңғы онжылдықта Канада, АҚШ, Германия, Корея, Сингапур, Қытай, Испания, Швейцария, Бразилия және басқа елдердің зерттеушілерінің назарын аударатын партенолидтің биологиялық белсенділігінің түрлерін қарастырады — олар сесквитерпендік лактон, транс, транс-гермакран түрлерін.



Партенолид

Партенолидтің негізгі көзі-*Pyrethrum parthenium* (L.), және *Tanacetum vulgare*, Asteraceae тұқымдастары. Өсімдік мигрень шабуылдарының, ревматоидты артриттің және етеккірдің бұзылуының алдын-алу және емдеуде белсенді қолданылады. Сондай-ақ, *Michelia Rajaniana*, *Tanacetum larvatus*, өсімдіктерінің құрамында партенолид кездеседі, сондай-ақ *Tanacetum microphyllum* [51, 52], *Magnolia grandiflora* [53], *Liriodendron tulipifera* және *Magnolia virginiana* [54] құрамында.

Қатерлі ісік химиотерапиясы саласында соңғы жарты ғасыр ішінде қатерлі ісік жасушаларына әсері аз болатын дәрілердің күші болды. Нәтижесінде, бұл дәрі-дәрмектер қалыпты жасушаларды бұзады, осылайша айтарлықтай жанама әсерлерді тудырады, кейде өлімге әкеледі. Жақын арада табиғи дәрі — дәрі-дәрмектердің жаңа ұрпағы қол жетімді болады деп уәде етеді-күшті және аз уытты, олардың әрекеті рақ клеткаларына тән процестерге

бағытталған болады. Терапиядағы бұл революция бүгінде зертханаларда айқын көрінеді және келесі онжылдықта клиникалық тәжірибеге енеді. Табиғи қосылыстардың осы саладағы перспективалы кластарының бірі-сесквитерпенді лактондар, олардың көпшілігі цитотоксикалық *in vitro*, ал кейбіреулері ісікке қарсы *in vivo* әсерін көрсетеді [55].

XX ғасырдың соңында бірнеше зерттеулер жарияланды, оғдағы жазулар бойынша *in vitro* тәжірибелерінде партенолид 3-9 pM концентрациясында белсенділік көрсете отырып, рак клеткаларының көптеген жолдарының (тышқан фибросаркома, адам лимфомасы, жатыр мойны және мұрын-жұтқыншақ рак клеткалары) көбеюін тежейді деп айтылған.

Ұсақталған Tanacetum L өсімдігінен сығындыны алу үшін сесквитерпенді лактон өсімдіктерден май арқылы экстрагирленетіні сипатталады. Жалпы, өсімдіктерден сесквитерпенлактонды алу полярлы емес органикалық еріткіштің көмегімен жүзеге асырылады, сонымен қатар мұнай эфирі, гексан немесе хлороформ туралы да айтылады. Бұл ретте бірінші полярлы емес еріткіштің көмегімен экстракциядан кейін оны буландырады, содан кейін сығынды кемінде бірінші элюат ретінде екінші полярлы емес еріткіш арқылы хроматографиялайды. Сонымен қатар, фосфат буферлік ерітіндісімен экстракция белгілі. Белгілі экстракция әдістері салыстырмалы түрде аз шығуды қамтамасыз ететіні анықталды. Сонымен қатар, Tanacetum L-дан алынған сесквитерпенді лактондар салыстырмалы түрде тұрақсыз. Өнертабысқа сәйкес ұсынылатын құрам Tanacetum L - дан сесквитерпенді лактон партенолидтерімен фармацевтикалық белсенділігі бар құрам сандық жағынан басым ингредиенттер ретінде мынадай технологиялық операциялар арқылы алынады: - өсімдіктерді жұқа тарту; - CO₂ көмегімен экстракцияланады. Белсенділікті анықтайтын сесквитерпенді лактондар: партенолид, сантамарин және де оларды Tanacetum Vulgare L-дан фракциялар бойынша да алуға болады. Осындай фракциялау арқылы сығынды алынады, ол жұмсақ желатиннен жасалған капсулаларда майлы түрінде қолданылады және ешқандай көлденең байланыстарды анықтамайды.

Моника Гузман және басқалар партенолидтің жедел лейкоздың бастапқы миелобласттарының тұрақты апоптозын және созылмалы лейкемия миелобласттарының жойылуын, гемопозеге қатысатын сау жасушаларды сақтай отырып тудыратынын анықтады. Сонымен қатар, прекурсорлық жасушалар мен бағаналы жасушаларды талдау партенолидтің өткір миелобласттардың прекурсорларына селективті әсер ететіндігін көрсетті. Лейкемия және бағаналы жасуша популяциясы, осылайша, бағытталған лейкемия бағаналы жасуша терапиясында дәрі-дәрмектердің жаңа класын ұсынады [56]. Мишель Шнайдермен бірге панкреатикалық аденокарциноманы емдеуде партенолидті стероид емес қабынуға қарсы препараттармен біріктіруде біріктірілген химиотерапиялық тәсілдің орынды екенін көрсетті[57].

Соңғы зерттеулер көрсеткендей, партенолид және оның туындылары холангиокарцинома терапиясында (қолайсыз болжамы бар өт жолдарының карциномасы) [58] және В-созылмалы лимфоцитарлық лейкемия (В-CLL) – лейкоздың ең көп таралған түрлерінің бірі [59]. 2005 жылы партенолидтің катерлі ісікке қарсы белсенділігі АҚШ-та патенттелді [60].

Партенолидтің қабынуға қарсы және гипертензияға қарсы әсері *in vivo* арқылы расталды - каррагенан қабыну моделінде гипералгетикалық реакцияның едәуір блокадасы және егеуқұйрықтың ісінуінің төмендеуі байқалды [61]. Осындай дозаға тәуелді әсер *Tanacetum Vulgare* [62] хлороформды экстракцияны егеуқұйрықтарға ауызша енгізу кезінде байқалды. Алайда, көкбауыр мен егеуқұйрық бауырындағы қабынуға қарсы белсенділікті зерттегенде (IL-6, TNF- α , IL-1 β және COX-2 модельдері), Alexa Smolinski және James Pestka партенолид тек бір геннің – IL-6 өрнегіне әсер еткенін көрсетті [63].

Табылған әдеби дереккөздерді сүйене отыра партенолидте биологиялық белсенділіктің кең спектрі бар екенін көрсетті. Бұл кәдімгі түмшетен биологиялық белсенді қоспалардың құрамдас бөлігі ретінде ғана емес, сонымен қатар биологиялық белсенді сесквитерпенді лактондардың жеке препараты немесе көзі ретінде қарастыруға мүмкіндік береді.

Әдеби ақпаратқа жүргізілген талдау бойынша, микротолқынды және ультрадыбыстық экстракция әдістерінің үлкен тартымдылығы мен тиімділігінен басқа, оларды енгізу сесквитерпенді лактондарды өндіру процесін айтарлықтай арзандатуға мүмкіндік береді деген қорытынды жасауға болады. Осылайша, флюидтік экстракция, ультрадыбыстық экстракция, сұйық хроматография сияқты сесквитерпенді лактондарды бөлу және тазарту үшін инновациялық әдістерді қолдану технологиялық процестерді оңайлатуға, өндірістік шығындарды қысқартуға мүмкіндік береді, осылайша еңбек өнімділігін арттырады және түпнұсқалық дәрілік препараттың өзіндік құнын төмендетеді.

Флавоноидтарды бөліп алу технологиясы және биологиялық белсенділігі.

Фитопрепараттардың перспективті көздерінің бірі құрамында флавоноидтары бар дәрілік өсімдіктер болып саналады, олар өсімдіктерде кең таралуына және үлкен құрылымдық дамуына байланысты қазіргі уақытта фармакогнозия, фармация және медицина саласындағы зерттеушілердің назарында [64-69]. Флавоноидтар - бұл құрылымдық әртүрлілікпен, жоғары және жан-жақты белсенділікпен және төмен уыттылықпен сипатталатын табиғи ерекше қосылыстардың ең көп класы. Флавоноидтардың биологиялық белсенділігінің кең амплитудасы олардың химиялық құрылымдарының әртүрлілігімен және олардан туындайтын әртүрлі физика-химиялық

қасиеттерімен байланысты. Бұл қызығушылық флавоноидтардың ағзаға эволюциялық тұрғыдан сәйкес келетіндігімен байланысты

Олар антиоксидантты, ангиопротекторлық, гепатопротекторлық, холеретикалық, диуретикалық, нейротропты және басқа да маңызды фармакологиялық қасиеттерге ие. Сонымен қатар, жоғарыда аталған фармакологиялық әсерлер жаңа шөптік препараттарды жасау саласындағы ғалымдарды көбірек тартады. Соңғы 10-15 жыл ішінде флавоноидтары бар фармакопоялық өсімдіктердің саны 11 - ден 30-ға дейін көбейгенін атап өткен жөн [70, 71, 67]. Сонымен қатар, флавоноидты өсімдіктер негізінде дәрілік препараттардың құрылуына олардың химиялық құрамын, "химиялық құрылым – спектрлік сипаттамалары" және "компоненттік құрамы - фармакологиялық қасиеттері" қатарындағы тәуелділіктерді жеткіліксіз дәрежеде зерттеуге кедергі келтіреді. Бұл фармакологиялық әсерлердің көрінісі тұрғысынан белсенді заттардың жалпы маңыздылығын, сондай-ақ дәрі-дәрмектерді алу мен талдаудың ғылыми негізделген технологияларын түсіндіруде жүйелі тәсілдің болмауына әкеледі. Сонымен қатар, қазіргі уақытта флавоноидтары бар дәрілік өсімдіктер мен фитопрепараттардың шикізатын объективті стандарттау мәселесі өткір тұр, өйткені көптеген жағдайларда талдау әдістерінде дәлелдер базасы жоқ немесе қазіргі аспаптық мүмкіндіктер пайдаланылмайды. Фармакогностикалық, химиялық, технологиялық құрамында флавоноид бар фармакопоялық өсімдіктердің шикізаттарын фармакологиялық зерттеу антиоксидантты, гепатопротекторлық, диуретикалық, ноотропты, анксиолитті фитопрепараттарды, оның ішінде импортты алмастыратын дәрілерді құрудың орындылығы негізделген.

Кәдігі түймешетен гүлдерінің флавоноидтары негізінен апигенинмен (5,7,41-тригидроксифлавоноид), акацетинмен (5,7-дигидрокси-4-метоксифлавоноид), лютеолинмен (5,7,31,41-тетрагидроксифлавоноид) ұсынылған), цинарозидпен (7-O-β-d-глюкопиранозид 5,7,31,41-тетрагидроксифлавоноид), эупатилинмен (5,7-дигидрокси-6,31,41-триметоксифлавоноид), яцеидинмен (5,7,41-тригидрокси-3,6,31-триметоксифлавоноид), яцеозидинмен (5,7,41-тригидрокси-6,3-диметоксифлавоноид) өзінің спектрлік сипаттамалары бойынша, оның ішінде алсіз-пен кешенді түзілу жағдайында жақынмен ұсынылған.

Кәдімгі түймешетеннің құрамындағы флавоноидтар

Тривиальды атауы	Химиялық атауы
лютеолин	2-(3,4-дигидроксифенил)-5,7-дигидрокси-4-хроменон
апигенин	5,7-дигидрокси-2-(4-гидроксифенил)-4Н-1-бензопиран-4-он

акацетин	5,7-дигидрокси-2-(4-метоксифенил)хромен-4-он
кверцетин	2-(3,4-дигидроксифенил)-3,5,7-тригидрокси-4Н-хромен-4-он
изорарметин	3,5,7-тригидрокси-2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)хромен-4-он
цинарозид	2-(3,4-дигидроксифенил)-5-гидрокси-7-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидрометил)оксан-2-ил]оксихромен-4-он
тилианин	2-(4-метоксифенил)-5-гидрокси-7-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидрометил)оксан-2-ил]оксихромен-4-он
хризоэриол	5,7-дигидрокси-2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)хромен-4-он
диосметин	5,7-дигидрокси-2-(3-гидрокси-4-метоксифенил)хромен-4-он
космосенин	2-(4-гидроксифенил)-3,5-дигидрокси-7-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидрометил)оксан-2-ил]оксихромен-4-он
аксиларин	5,7-дигидрокси-3,6-диметокси-2-(3,4-дигидрокси)хромен-4-он
кверциметин	2-(3,4-дигидроксифенил)-3,5-дигидрокси-7-[(2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидрометил)оксан-2-ил]оксихромен-4-он

Кәдімгі түймешетен препараттарын қолданудың шектеулі болуы олардың әрқайсысында барлық дерлік химиялық қосылыстардың, соның ішінде улы заттардың жиынтығы болатындығына байланысты. Басқа ауруға әдетте, кейбір жеке қосылыстар әсер етеді. Зерттеуші Орлин.Н.А түймешетеннен жеке компоненттерді және ең алдымен флавоноидты медициналық тұрғыдан

өте құнды табиғи қосылыс ретінде бөліп алу үшін зертханалық зерттеулер жүргізді. Кәдімгі түймешетен гүлдерінен флавоноидтарды бөлшек алу әдісі қолданылды. Схема келесідей: түймешетеннің құрғақ гүлшоғырлары фарфор ерітіндісінде ысқылауға ұшырады және тесік өлшемі бір миллиметр елек арқылы елеуге ұшырады. Ұсақталған кәдімгі түймешетен гүлдерінің дәл ілмегі сүзгі қағаз пакетіне салынып, үш сағат бойы хлороформмен экстракция жүргізілді, тербелетін машинада үнемі араластырылды. Осы операцияның нәтижесінде құрамында улы туюжон бар эфир майы алынды. Хлороформ бөлініп, ілулі пакет кептіргіште кептірілді. Туйонды оқшаулау үшін хлороформды алу қайта өңделді. Одан кейін этил спиртімен бөлшек экстракция жүргізілді. Экстракция алдымен 80% спиртпен жүргізілді. Ілгегі бар кептірілген пакет су моншасында 85-900С температурада кері тоңазытқышы бар түбі дөңгелек колбаға орналастырылды, экстракция ұзақтығы 1,5 сағат. Алынған спирт өндірісі бірдей жағдайларда бөлінді және қайта алынды, бірақ бұл жолы 95% этил спиртімен. Этанолдың екі экстракциясы біріктіріліп, спиртті вакуумды кептіру шкафында 600С жоғары емес температурада айдау жүргізілді. Осыдан кейін сулы ерітінді көміртегі тетрахлоридімен тазартылды. Белгіш құйғышқа берілген су ерітіндісіне ерітінді көлемінің оннан бір бөлігі мөлшерінде төртхлорлы көміртек қосылды. Қарқынды шайқалудан кейін көміртек тетрахлоридінің қабатын бөлу жүргізілді. Көміртек тетрахлоридімен тазартылған су сығындысы фазалар толық стратификацияланғанға дейін этилацетатпен бес рет өңделген. Біріктірілген этилацетат сығындысы кептіру шкафында 650с температурада кептіріліп буланған. алынған ұнтақтың сапалы реакциялары шығарылған зат флавоноид екенін растады.

Ал басқа зерттеушілер Илларионова А.Б және Легостева А.Б кәдімгі түймешетеннен флавоноидтарды ультрадыбыстық экстракция арқылы анықтап, қанша мөлшерде бар екенін зерттеді. Әдістемеге сәйкес шикізаттың аналитикалық сынамасы диаметрі 1мм тесіктері бар електен өтетін бөлшектердің мөлшеріне дейін ұсақталады. шамамен 1 г ұсақталған шикізат сыйымдылығы 100 мл шлифті колбаға орналастырылады, сондан сон 50 мл 70% этил спиртіні қосады. Колбаны тығынмен жабады және $\pm 0,01$ г дейінгі дәлдікпен таразыда өлшейді, колбаны кері тоңазытқышқа бекітеді және қайнаған су моншасында (қалыпты қайнау) 60 минут бойы қыздырады, содан кейін колбаны сол тығынмен жабады, қайтадан өлшейді және жетіспейтін экстрагентті бастапқы массаға дейін толтырады. Шығару қағаз сүзгісі арқылы сүзіледі және 30 минут салқындатылады. Сыналатын ерітінді мынадай түрде дайындалады: алынған 1 мл алуды сыйымдылығы 25 мл өлшегіш колбаға салады, 1 мл 3% алюминий хлоридінің спирт ерітіндісін қосады және ерітінді көлемін 96% этил спиртімен белгіге жеткізеді. Салыстыру ерітіндісі ретінде бірдей жағдайларда дайындалған ерітінді қолданылады, бірақ алюминий хлориді қосылмайды. Оптикалық тығыздықты өлшеу толқын ұзындығы 400 нм болатын "UV-VISspectrophotometer Shimadzu" аспабында жүргізілді.

Әрі қарай, шикізатты екі фазалы экстрагенттер жүйесімен ультрадыбыстық экстракция-өсімдік шикізаты жүргізілді: май: этил спирті 70% = 1:10:10 [72]. Фракцияларды жақсы бөлу үшін экстракциядан кейін сығындыларды Центрифугалау жүргізілді 6000 айн/мин 10 минут. Май фазасы бөлгіш ваннада алкоголь-су фазасынан бөлініп, спектрофотометрдегі оптикалық тығыздық толқын ұзындығы 200÷800 нм диапазонында өлшенді, ал май фазасы үшін салыстыру ерітіндісі жүгері майы, ал алкоголь-су үшін – 70% этил спирті болды. Мұнай фазасы сусыз натрий сульфатымен алдын ала құрғатылған. Салыстырмалы аспект ретінде, экстрагенттердің екі фазалы жүйесін шығарумен қатар, 70% этил спирті мен жүгері майын шикізат:экстрагент = 1:10 қатынасында бірдей шарттар мен бақылау нүктелерінде бөлек экстракция жүргізілді.

Айта кету керек, флавоноидтар негізінен сулы-спиртті фазасына ауысуы керек, бірақ олар флавоноидтардың май фазасында таралатынын және су-спиртті экстракция уақыты (15 минуттан көп) артқан кезде ғана байқады. Бұл, ең алдымен, екі фазалы экстрагенттер жүйесімен экстракция процесінде полярлы фазамен байланысқа байланысты гидрофильді биологиялық белсенді заттардың жасушалық құрылым материалымен байланысы әлсірейді, содан кейін май фазасында сіңірілген гидрофильді биологиялық белсенді заттардың еруі, содан кейін мұнай фазасында гидрофильді заттар жиналғаннан кейін жүйеде интерфазалық таралу жүреді. Олардың қорытындылары:

1. Кәдімгі түймешетен гүлдеріндегі флавоноидтардың мөлшерін сандық анықтау қарапайым цинарозидке қарағанда 1,69% құрайды.
2. Шикізатты ультрадыбыстық экстракциялау нәтижелері екі фазалы экстрагенттер жүйесімен экстрагирлеу кезінде кірістіліктің артатынын көрсетті, яғни экстракцияланған таза майға қарағанда май фазасында жақсы жүреді.
3. Экстракция процесінің оңтайлы уақыты анықталды, бұл 7 минутты құрайды.
4. Алынған нәтижелер даму кезінде маңызды болуы мүмкін және май сығындылары негізінде косметика өндірісінде пайда көрсете алады.

Заманауи экстракция әдістері.

Экстракция дегеніміз-құрамдас бөліктерді ерітінділерден немесе қатты материалдардан селективті еріткіштермен (экстрагенттермен) алу процесі. Бүгінгі таңда экстракцияның ең әмбебап және ежелгі түрі-шай қайнату немесе кофе жасау. Ғасырлар бойы адамдар өсімдіктің, жемістің немесе тамырдың барлық дерлік жапырақтарын қайнату арқылы қатты/сұйық экстракция жүргізді. Жұмыс барысында олар фармакологиялық белсенділігі бар бірқатар сығындыларды анықтады. Бұл қосылыстардың көпшілігі медициналық

мақсатта пайдаланылды. Қатты/сұйық экстракция-бұл сусындарды дайындау және табиғи өнімдерді оқшаулау үшін қолданылатын ең көп таралған әдіс, ал сұйық экстракция-бұл органикалық зертханада қолданылатын өте кең таралған әдіс. Көптеген жағдайларда экстракция дистилляциямен бірге қолданылады. Ректификацияға жылу шығыны бастапқы ерітіндінің концентрациясының жоғарылауымен төмендейтіндіктен, экстракция арқылы ерітіндіні алдын-ала шоғырландыру бастапқы қоспаны бөлу үшін жылу шығынын азайтады.

Мацерация

Мацерация (лат. macerare-жібіту) - экстрагирлеудің ең көне әдісі. Сығындыларды мацерация әдісімен алу келесідей: белгілі бір ұсақталуы бар дәрілік өсімдік мацераторға салынып, есептелген мөлшерде экстрагентпен құйылады. Қажетті уақытты талап етіңіз. Содан кейін шығарып алу құяды және қорғауда 2-5 тәулік температурасы 80С. Әдістің артықшылықтары: жабдықтың қол жетімділігі мен қарапайымдылығы.

Кемшіліктері: ұзақтығы, биологиялық активті заттар кешенінің толық шығарылмауы, инфузияның ұзақтығына байланысты балласты заттардың көп мөлшерін алуға көшу. [87-93]

Ремацерация

Ол мацерация процесінен ерекшеленеді, өйткені экстрагент бірнеше бөлікке бөлінеді. Дәрілік өсімдік экстрагенттің бір бөлігіне құйылуын талап етіледі. Алғашқы инфузиядан кейін экстракция төгіліп, дәрілік өсімдік экстрагенттің келесі бөлігімен құйылады. Жиі қолданылады, және экстрагент екіге бөлінеді.

Әдістің артықшылықтары: экстракция процесі жеделдетіледі және дәрілік өсімдік пен экстрагенттегі концентрация айырмашылығының артуына байланысты биологиялық белсенді заттардың өнімділігі артады[88, 89, 91, 93].

Перколяция

Перколяция әдісі (лат. percolare-түссіздену) экстрагентті қатпарлы өсімдік арқылы үздіксіз сүзуден тұрады. Перколяция жалған цилиндр болып табылатын арнайы перколятор цистерналарында жүзеге асырылады. Төменгі жағында су төгетін краны болады.

Перколяция процесі келесі кезеңдерден тұрады:

I кезең - шикізатты суландыру

Ұнтақталған және шаңнан тазартылған дәрілік өсімдік 1/2 мацерациялық резервуарға немесе таза экстрагенттің тең көлеміне малынған және жабық ыдыста 4-5 сағатқа қалдырылады. Осы кезеңде шикізатты капиллярлық

сіңіруі жүзеге асырылады, концентрацияланған жасушаішілік шырын (бастапқы шырын) пайда болады.

II кезең-тұнбаға түсуі. Шикізаттың анатомиялық сипаттамаларына байланысты (нәзік, борпылдақ немесе өрескел, боялған) кезең 24 немесе 48 сағатқа созылады. Ол үшін өсімдік материалы перколяторға тығыз орналастырылады, "айна" пайда болғанға дейін экстрагентпен ашық түсіру кезінде құйылады, яғни тегіс бетке. Бұл кезеңде экстрактивті заттар экстрагентке шығарылады, шекара қабаты пайда болады.

III кезең-перколяцияның өзі. Бұл экстрагентті шикізат қабаты арқылы тікелей сүзу. Перколяция процесі синхронды түрде жүреді.

Төменгі кран арқылы экстракция қандай жылдамдықпен құйылса, жаңа экстрагент сол жылдамдықпен жоғарыдан беріледі. Перколяция белгілі бір жылдамдықпен жүзеге асырылады: өндірісте ол сағатына жұмыс көлемінің $1/24$ немесе $1/48$ бөлігіне сәйкес келеді. Осы жылдамдықта экстрагент дәрілік өсімдіктен биологиялық белсенді заттардың қажетті мөлшерін алып тастай алады және концентрация айырмасы белгілі бір деңгейде сақталады. Перколяция әдісімен сығындыларды алу келесіден тұрады: дәрілік өсімдіктер аз мөлшерде экстрагентпен құйылады және ісінуге қалдырылады. Содан кейін шикізат перколяторға жүктеледі және ашық су төгетін кранмен экстрагентпен "Айнаға" құйылады. Жабық су төгетін кранмен қажетті уақытты талап етіңіз. Содан кейін олар таза экстрагентті бірдей жылдамдықпен перколяторға құйып, сағатына перколятор көлемінің $1/48$ – $1/24$ жылдамдығымен баяу перколяциялайды. Перколяция процесі биологиялық белсенді заттарды алудың қажетті толықтығына жеткенге дейін жалғасады.

Әдістің артықшылығы: биологиялық белсенді заттардың өнімділігі артады, өйткені концентрацияның максималды таза болады.[87, 91-97]

Реперколяция

Ол перколяция процесінен ерекшеленеді, өйткені дәрілік өсімдік бірнеше тең немесе тең емес бөліктерге бөлінеді (көбінесе үш бөлікке).

Босин бойынша Реперколяция

Дәрілік өсімдік үш тең бөлікке бөлініп, үш перколяторға жүктеледі. Бірінші перколяторға экстрагенттің қажетті мөлшері құйылады және белгілі бір уақыт талап етіледі. Сорғыш төгіліп, екінші перколяторға жіберіледі, талап етіледі. Сорғышты екінші перколятордан ағызып, үшіншіге өткізіп, дайын өнімді талап етіңіз және ағызыңыз. Әдістің артықшылықтары: дәрілік өсімдіктің бөліктерге бөлінуі оның толық сарқылуына және одан да көп шығуына мүмкіндік береді.

Әдістің кемшілігі: екінші және кейінгі перколяторлардағы шикізат бірінші перколятормен салыстырғанда аз мөлшерде азаяды[97,87].

АҚШ фармакопеясы бойынша Реперколяция

Әдістің мәні-шикізат 5:3:2 қатынасында үш бөлікке бөлініп, үш перколяторға құйылады. Бірінші перколяторға экстрагентті қажетті мөлшері құйылады және белгілі бір уақыт талап етіледі. Сорғыш төгіліп, екінші перколяторға жіберіледі, талап етіледі. Сорғышты екінші перколятордан ағызып, үшіншіге өткізіп, дайын өнімді талап етіңіз және ағызыңыз[97,87, 98].

Қарсы экстракция

Қарама-қарсы экстракция принципі-дәрілік өсімдік пен экстрагент бір-біріне қарай жылжиды. Бұл таусылған дәрілік өсімдіктің таза экстрагентпен байланысын қамтамасыз етеді және дәрілік өсімдік пен сығындыдағы биологиялық белсенді зат концентрациясының айырмашылығын арттырады. Әдістің артықшылықтары: үлкен

биологиялық белсенді заттың шығуы, экстрагенттің шығын нормаларын азайту. Кемшіліктері: салыстырмалы түрде төмен өнімділік[99, 87, 90-94].

Циркуляциялық экстракция

Бұл әдіс төмен қайнау температурасы және шамалы булану жылуы бар ұшпа экстрагенттерді қолданғанда қолданылады. Циркуляциялық экстракция "Сокслет" типті қондырғыда жүзеге асырылады. Шикізат аппаратқа жүктеледі, қажетті мөлшерде экстрагентпен құйылады және белгілі бір уақытқа талап етіледі. Содан кейін артық экстрагент беріледі және сорғыш сифон құрылғысы арқылы буландырғышқа құйылады, онда экстрагент буға айналады, содан кейін бу тоңазытқышта конденсацияланады, жинаққа және қайтадан шикізатқа түседі. Биологиялық белсенді заттың белгілі бір өнімділігіне қол жеткізгеннен кейін экстракторға айдау желісін жауып, экстрагентті қалың сығынды алғанға дейін сығындыдан шығарады. Әдістің артықшылықтары: экстрагенттің аз мөлшерін пайдалану, фазалық шекарада жоғары концентрация айырмашылығын құру, экстракция процесінің ұзақтығын қысқарту, биологиялық белсенді заттың жоғары шығымдылығы.

Әдістің кемшіліктері: биологиялық белсенді заттар ұзақ температураға ұшырайды, экстрагентті шығаруға көп мөлшерде жылу жұмсалады. Егер біз төмен қайнау температурасы мен төмен булану жылуы бар экстрагентті қолдансақ, соңғы кемшілікті ішінара жоюға болады[99, 87, 90-94].

Чулков Әдісі

Әдістің мәні келесідей: дәрілік өсімдік тең бөліктерге бөлініп, перколяторға жүктеледі (көбінесе 4 немесе 5 перколятор қолданылады). Экстрагент алғашқы перколяторға "Айнаға" дейін құйылады және қажетті уақытты талап етеді. Екінші күні сорғыш төгіліп, екінші перколяторға ауыстырылады, тұнбаға түседі. Үшінші күні сорғыш екінші перколятордан ағызылып, үшіншіге ауыстырылаып, тұнбаға түседі. Сол сияқты, сорғыштар төртінші күні алынады. Бесінші күннен бастап олар дайын өнімді алады, бұл төртінші перколятордан алынған сорғыш. Бірінші перколятордың шикізаты толығымен таусылады, перколятор түсіріледі, оған шикізаттың жаңа бөлігі орналастырылады. Содан кейін перколятор нөмірлері ауыстырылады: 1-ден 4-ке, 2-ден 1-ге, 3-тен 2-ге, 4-тен 1-ге, төрт перколяторды қолданған кезде экстракция процесі бес күнге созылады. Әдістің артықшылықтары: шикізат болған кезде процесті шексіз жүргізуге болады. Әдістің кемшіліктері: экстрагенттің үлкен шығыны, экстракция процесінің ұзақтығы[87, 96].

Виброэкстракция

Жаппай тасымалдау процесін діріл арқылы күшейтуге болады. Діріл шикізатты ұнтақтауға, сондай-ақ конвекцияның, турбуляцияның және экстрагенттің пульсациясының пайда болуына ықпал етеді. Әдістің кемшіліктері: араластырғыштарды пайдалану кезінде температураның жоғарылауы. Сонымен қатар, биологиялық белсенді заттардың қасиеттерін өзгертуге және экстрагенттің ұшып кетуі мүмкін, және де дәрілік өсімдіктің қарқынды ұсақталуы сорғышты суспензиядан тазартуды қиындатуы мүмкін.

Электромагниттік өріс әсерімен экстракция

Электромагниттік өріс биологиялық белсенді зат молекулаларының ылғалдану (сольватация) дәрежесін төмендету арқылы экстракция кезінде заттардың десорбциясын арттырады, нәтижесінде дегидратацияланған молекулалардың еркін диффузия коэффициентінің жоғарылауы және молекулалардың жасуша мембраналары арқылы өтуін жеделдету орын алады.

Ультрадыбыстық экстракция

Экстракция процесін жеделдету ультрадыбыстың әсерімен бірге (тербеліс жиілігі 20000 Гц-тен жоғары) келесі факторларға байланысты:

-Дәрілік заттар бөлшектерінің дисперсиясы есебінен фазалардың бөліну шекарасының ұлғаюы;

-Өсімдік материалы жасушаларының ішінара бұзылуы;

-Жоғары концентрация айырмасын құру және конвективті диффузияның пайда болуы;

-Жылу әсері;

Дыбыстық толқындардың таралу ортасында сығымдау және сирету аймақтарының ауысуы байқалады, молекула экстракторының барлық құрамы, сұйықтық мөлшері және шикізат бөлшектері тербелмелі қозғалысқа қатысады. Бұл жағдайда массаның тасымалдануына, заттардың еруіне ықпал ететін күшті турбулентті ағындар, гидродинамикалық ағындар пайда болады, тіпті жасуша ішіндегі заттардың қарқынды араласуы жүреді, бұған экстракцияның басқа әдістерімен қол жеткізу мүмкін емес. Әсер етуші заттардың шығуына ультрадыбыстық сәулеленудің қарқындылығы мен ұзақтығы, экстрагенттің температурасы, дәрілік өсімдік шикізаты мен экстрагенттің арақатынасы әсер етеді. Бұл модификацияның басты артықшылығы-экстракцияның төмен ұзақтығы. Әдістің кемшіліктерінің қатарында жабдықтың қымбаттығын, белсенді заттарға қатысты ультрадыбыстың жоғары агрессивтілігін, яғни кавитацияның гидродинамикалық соққыларының әсерінен молекулалардың жойылуын атауға болады [100, 94].

***Tanacetum L.* өсімдігінен алынатын дәрілік препараттар.**

Қазіргі уақытта ҚР дәрілік заттардың мемлекеттік тізіліміне мынадай дәрілік препараттар енгізілді.

Танацехол қабықпен қапталған таблеткалар-холеретикалық агент, бұл *Tanacetum L.* гүлдерінен тазартылған құрғақ сығынды. Препараттың негізгі компоненттері флавоноидтар: апигенин, лютеолин, хризозеириол, диосметин, кверцетин, изорамнетин, цинарозид. Препарат айқын холеретикалық, спазмолитикалық, гепатопротекторлық және антиоксиданттық белсенділікке ие. Қазіргі уақытта Танацехол созылмалы кальцийлі емес холециститтерде, өт жолдарының дискинезиясында холеретикалық және антиспазмодикалық агент ретінде қолданылады. Сонымен қатар, препаратты гепатиттер мен бауыр циррозы кезінде бауыр функциясын жақсарту үшін гепатопротекторлық құрал ретінде ұсынуға болады [73, 74, 75, 76, 77].

Беллацехол қабықпен қапталған таблеткалар-белладонна алкалоидтарының қосындысы мен *Tanacetum L.* флавоноидтарының қосындысы. Препарат белладонна сығындысының спазмолитикалық, анальгетикалық белсенділігін қалпына келтіретін, антиоксидантты холеретикалық және гепатопротекторлық қасиеттерімен біріктіреді. Ол созылмалы гастрит, гастродуоденит, оның ішінде созылмалы калькуляциялық емес холецистит, гепатохолециститпен асқынған асқазан жарасы бар науқастарда бауыр мен өт қабының функционалды белсенділігін жақсартатын, қалпына келтіру процестерін күшейтетін

ауырсыну, антиспазматикалық дәрілік түр ретінде қолданылады.[73, 74, 78]

Сибектан таблеткалары-гепатопротекторлық дәрі. Құрамы: Tanacetum L. сіріндісі, сүт ошаған дақ сіріндісі, гиперикум перфорацияланған сіріндісі, қайың жапырағы сіріндісі. Препарат созылмалы гепатит, холецистит, өт қабының дискинезиясы, цирроз және бауырдың майлы дистрофиясы үшін қолданылады.[73, 74]

"Желчегонный сбор №3 дәрілік түрі-құрамы: түймедақ гүлдері 23%, жалбыз жапырақтары 23%, гүл мариголдтары 23%, Жарма шөптері 23%, танси гүлдері 8%. Коллекцияның инфузиясы холеретикалық, қабынуға қарсы, антиспазматикалық әсерге ие. Ол созылмалы калькуляциялық емес холецистит, созылмалы гепатит, өт дискинезиясы үшін кешенді терапияда қолданылады.[79, 73]

Полифитохол-өсімдік тектес аралас препарат, холеретикалық, орташа қабынуға қарсы және антиспазматикалық әсерге ие. Құрамына кіреді: түймешетен гүлдері, итмұрын жемістері, қалақай екіжақты жапырағы, мия тамыры. Ол өт жолдарының гипомоторлы дискинезиясы, калькуляциялық емес холецистит, тастардың пайда болу бейімділігі бар өт құрамының өзгеруі, постхолецистэктомиялық синдром үшін қолданылады.[80, 81]

Танацин препараты-холеретикалық белсенділігі бар қарапайым түймешетен гүлдерінен алынған флавоноидтардың қосындысы. Қолдану көрсеткіштері-холецистит, холангит, гепатит.[82]

Setarud (IMOD™) дәрілік препараты иммуномодуляциялайтын құрал ретінде мәлімделеді. Tanacetum vulgare L. өсімдігі, итмұрын - Rosa canina L. және екіжақты қалақай - Urtica dioica L. өсімдік сығындыларының қоспасынан тұрады. Иранда АИТВ жұқтырған науқастарды емдеу үшін осы препаратты қолдану тәжірибесі бар.[83,84,85]

Сыртқы қолдануға арналған дәрілік формалар мен косметиканы дамыту үшін ғалымдар тобы эфир майы мен осы өсімдіктің флавоноидтарының негізгі компоненттері бар қарапайым түймешетеннің спиртті-глицерин сығындысының технологиясын негіздеді және жасады.[86]

ЗЕРТТЕУ МАТЕРИАЛДАРЫ МЕН ӘДІСТЕРІ

Ғылыми зерттеулерге қолданылған материалдар мен әдістер Қазақстан Республикасының Мемлекеттік Фармакопеясының ЖФМ, United States Pharmacopeia, British Pharmacopeia, ФМ, УФМ және Қазақстан Республикасының аумағында қолданылатын өзге де нормативтік құжаттар талаптарына сай.

Зерттеу материалдары

Қолданылған материалдар

Шикізат ретінде-ұсақталған *Tanacetum L.* өсімдігі қолданылды.

Экстрагент ретінде 96% спирт

Ультрадыбыстық аппарат НО-230.00

кептіргіш шкаф;

аналитикалық таразылар;

техникалық таразы;

көлемі 100 мл шыны стақандар;

шыны шұңқырлар;

дистилденген су;

көлемі 1, 2, 5, 10 мл тамшуырлар;

Зертханалық ультрадыбыстық экстрактор НО-230.00 ультрадыбыстық өріс әсерінен өсімдік шикізатынан биологиялық белсенді заттарды экстрагентке(су, спирт немесе су-спирт сұйықтығы) экстрагирлеу процесін зертханалық жағдайда жүргізуге арналған.



Жасалған жері: Ресей, Вологда қаласы.

Техникалық сипаттамасы:

Айнымалы токтың жиілігі 50 гц

Қоректендіру кернеуі 220 в

Бір эмитенттің қуаты 0,1 квт

Эмитенттердің саны 1

Ваннаның көлемі 4,5 л

Экстрактордың габариттік өлшемдері 430x350x420

Басқару блогының габариттік өлшемдері 400x250x400

Зерттеу әдістері

Кәдімгі түймешетен гүлдерінің сығындысындағы флавоноидты және фенолды қосылыстарды бөлу үшін жұқа қабатты хроматография әдістері қолданылды. Флавоноидты және стероидты компоненттердің құрамын анықтау үшін инфрақызыл әдіс қолданылды.

Жұқа-қабатты хроматография силуфололық пластинкаларды қолданды, сорбент-силикагель, төсем-алюмийнді фольга, қабат қалыңдығы-100мкм, пластина ұзындығы 15x15см.

Хроматограммаларда флавоноидты қосылыстарды анықтау үшін алюминий хлориді немесе ферум хлориді және 10% спирт ерітіндісі қолданылды, содан кейін ультракүлгін сәулелену қолданылды. Ол сарғылт түске, уақыт өте кызыл-қоңыр түске ауысады.

Ал сесквитерпенді лактондарды үшін инфрақызыл әдісі қолданылаы. Күкірт қышқылы мен ванилин қоспасында аңықталады, яғни күлгін түсті бояу береді.

Ультрадыбыстық экстракциялауды қолдану арқылы Қарапайым түймешетен (*Tanacetum vulgare L.*) шикізатынан сығындыларды сандық түрде алу.

Ультрадыбысты экстракция процесінде, экстрагент ретінде этанол, этанол:су 1:1 қатынасында ісінуге қойылады.

2-3 мм дейін ұсақталып кептірілген 0,2 кг кәдімгі түймештенді алдымен 10 минутқа экстрагент пен шикізат 1:20 қатынасында ісінуге қойылады.

Кәдімгі түймешетен лабораториялық ультрадыбыстық аппаратта НО-230.00 (22 кГц) бөлме температурасында 20-22°C белгіленген уақыт аралығынды жүргізілді.

Ультрадыбыстық өңдеуден кейін сұйық сығынды, яғни сулы-этанолды роторлы буландырғышта қоюландырып, бөлгіш воронкада хлороформмен өңделеді, органикалық қабат су қабатынан бөлінеді. Органикалық қабат айналмалы буландырғышта қоюландырылып, нәтижесінде қоныр түсті сығынды алынды.

Кесте 1-Уақыт және экстрагентке байланысты ультрадыбысты экстракция әдісі арқылы кәдімгі түймешетен гүлдерінен сығындыны алу нәтижелері.

№ эксперимент	Экстрагент	Уақыт, мин	Экстрагент шығыны	
			г	%
1	Этанол	30	2,65	1,33
2	Этанол	60	2,95	1,48
3	Этанол	90	2,95	1,45
4	Этанол:су(1:1)	30	2,31	1,15
5	Этанол:су(1:1)	60	2,33	1,16

6	Этанол:су(1:1)	90	2,33	1,16
---	----------------	----	------	------

Жоғарыда аталған әдіске ұқсас, біз кәдімгі түймешетенді спирттік экстракциясын 30, 60 минут ішінде хлороформмен шығармай жүргіздік, нәтижесінде белгілі бір иісі бар орташа ашық сары реңктің хартолеписінің қалың сығындылары алынды, сығындының шығуы 1.33-1.48%.

Экстракция 22 кГц ультрадыбыстық толқындардың бірдей қарқындылығында үш рет қайталанды. Ультрадыбыстық кавитацияның параметрлері – экстракция температурасы мен ұзақтығы – салыстырмалы түрде жоғары экстракция өнімділігін алу үшін оңтайландырылған. Ультрадыбыстық әсер ету кезінде және ультрадыбыспен арасында араластыру қажет, бұл экстрагент пен ультрадыбыстық әсердің алынатын шикізатқа қол жетімділігін қамтамасыз етеді.

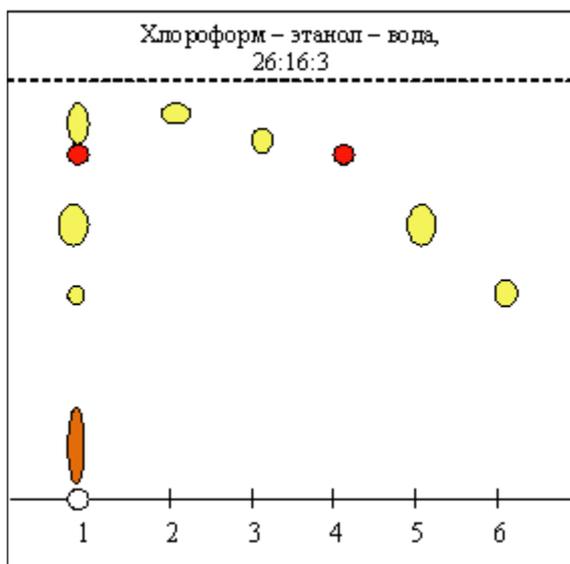
Сесквитерпенді лактон құрамы этанолмен 60 минут экстракция кезінде салыстырмалы түрде жоғары болды.

Биологиялық белсенді заттардың шығуына экстрагенттің әсері.

Өсімдік шикізатынан биологиялық белсенді заттарды экстракциялау әдістемесін таңдау құрамындағы қайталама метаболиттің физика-химиялық табиғатына, өсімдік материалының табиғатына (жаңа піскен бөліктер, кептірілген бөліктер) және олардың физикалық жай-күйіне (бөлшектердің мөлшері) байланысты болады.

Шығарудың барлық әдістерін 2 топқа бөлуге болады – статикалық және динамикалық. Статикалық экстракция әдістерімен шикізат мезгіл-мезгіл экстрагентпен құйылады және белгілі бір уақытты талап етеді. Динамикалық әдістерде экстрагенттің тұрақты өзгеруі немесе экстрагент пен өсімдік материалдарының үздіксіз қозғалысы жүреді.

Шығарудың статикалық әдістері ең қарапайым және зерттелген. Олардың негізгі кемшіліктері: өсімдік материалынан дәрілік заттардың толық алынбауы, процестің ұзақтығы, сығындыдағы балласты заттардың жоғары мөлшері және жеткілікті еңбек сыйымдылығы.

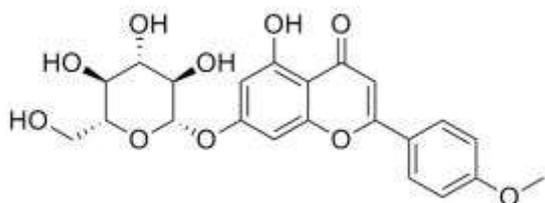


Қарапайым түймешетен гүлдерінен заттардың жұқа қабатты хроматограммасы мен сулы-спирт алу схемасы.

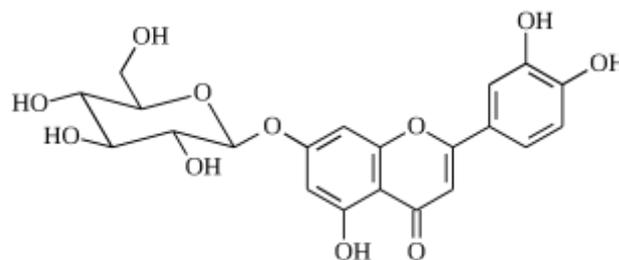
Белгілеулер: 1-шикізаттан сулы-спиртті алу; 2 – акацетин (2); 3 – апигенин; 4 – қосылыс 5; 5 – тилианин; 6-космосин.

Талдаудың жұқа қабатты хроматографиясының нәтижелері флавоноидтармен бірге 1-4 және 5 қосылысымен (R_f мәні шамамен 0,8) экстракция хроматограммасында дайындық жұқа-қабатты хроматография әдісімен алынған 6 қосылысы (R_f мәні шамамен 0,15) табылатындығын көрсетеді.

Тилианинді (басым флавоноид) және басқаларды окшаулау флавоноидтер әдістемелік тәсілдердің дұрыстығын растайды. Флавоноидтардың мөлшерін анықтаудан тұратын қарапайым түймешетен шикізаттары мен препараттарын стандарттау спектрофотометрия және мемлекеттік химиялық құрылымы бойынша тилианинге жақын цинарозидтің үлгісі көрсетіледі.

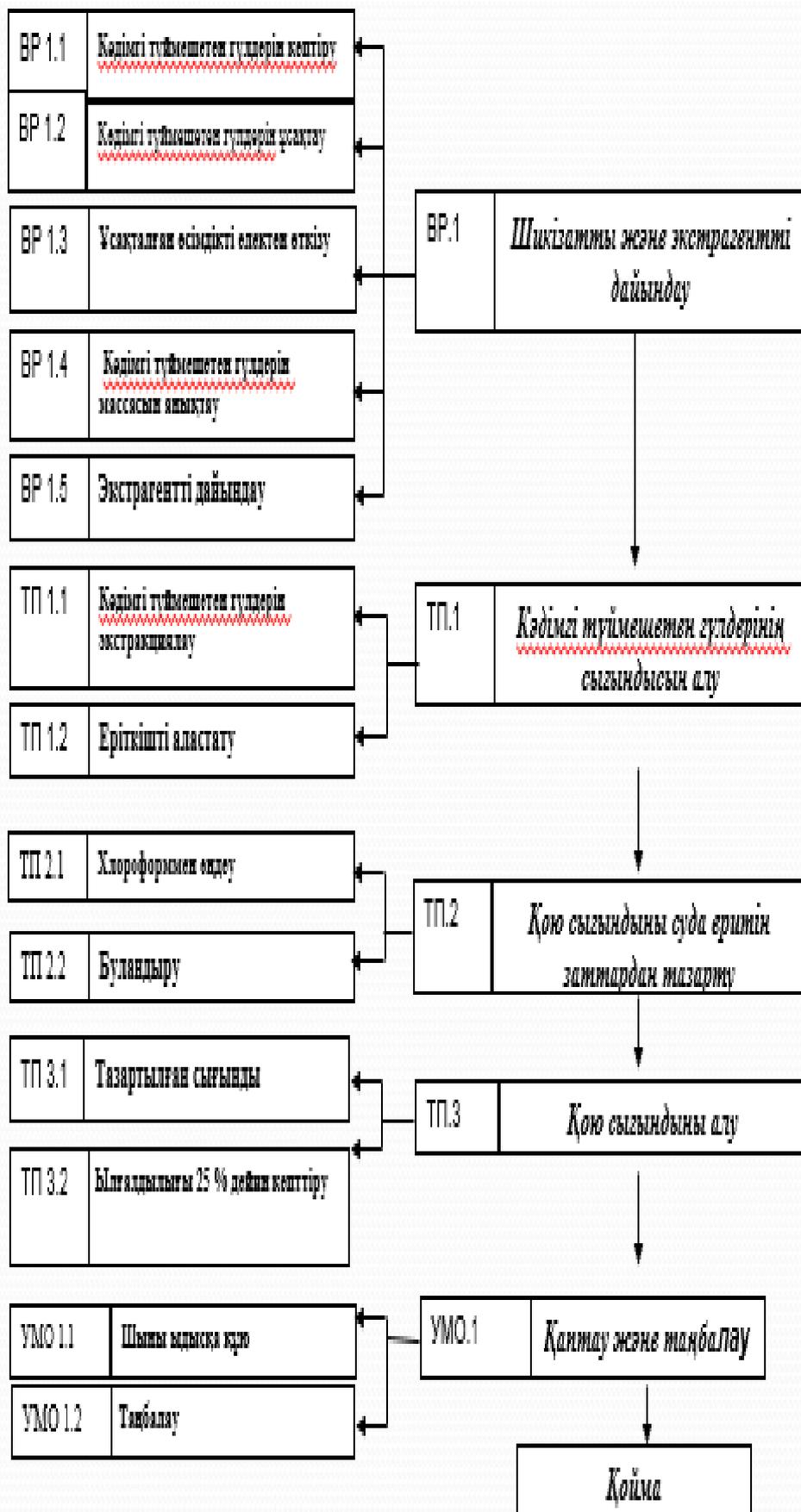


Тилианин



Цинарозид

Кәдімгі түймешетен гүлдерінен сығынды алу технологиялық сызбанұсқасы



Қосалқы жұмыстардың кезеңдері

ВР.1-Кәдімгі түймештен гүлдерін кептіру

ВР 1.2 Кәдімгі түймешетен гүлдерін анықтау

Кәдімгі түймешетеннің құрғақ шикізатынан сабақтар алынып тасталады. Гүл себеттер мен жапырақтар жұқа пышақ диірменінде ұсақталады.

2-5 мм-ге дейін ұсақтау. орташа хартолепистің құрғақ ұсақталған шикізаты

ВР 1.3-ке беріледі.

ВР 1.3 Ұсақталған өсімдікті електен өткізу.

Ортаңғы хартолепистің құрғақ ұсақталған шикізаты електен өткізіледі диаметрі 5 мм. Кәдімгі түймешетеннің құрғақ ұсақталған еленген шикізатында заттың сандық құрамын хроматография әдісімен анықтау жүргізіледі.

ВР 1.4 Шикізат массасын анықтау

Кәдімгі түймешетеннің құрғақ ұсақталған еленген шикізаты РП-150 медициналық таразыларында 0,2 кг өлшенеді.

Кәдімгі түймешетеннің орташа анықталған құрғақ ұсақталған еленген шикізатының массалары ТП 1.1-ге беріледі.

ВР 1.5 Экстрагентті дайындау

ТП 1.1 Кәдімгі түймешетен шикізатын экстракциялау

Кәдімгі түймешетен лабораториялық ультрадыбыстық аппаратта НО-230.00 (22 кГц) бөлме температурасында 20-22°C белгіленген уақыт аралығынды жүргізіледі. Шикізат пен экстрагент 1:20 қатынасында салынып, экстракцияланады. Сығынды ТР 1.2-ге келеді.

ТП 1.2 Еріткішті аластату

Экстракция уақыты аяқталғаннан кейін сығынды айналмалы буландырғышқа салынады. Айналмалы буландырғышта қоюлану процесі жүреді. 60 С температурада процесс орындалады, алынған қалың сығынды ТП 2-ге түседі.

Осы кезеңді өткізуге кететін жалпы уақыт шығындары (ТП.1), атап айтқанда,

3,5 кг кәдімгі түймешетен алу үшін сығындысын алу үшін 3-5 жұмыс күні кетеді.

ТП 2.1 Хлоформмен өндеу

ТП 2.2 Буландыру

ТП 3.1 Тазартылған сығынды

Органикалық қабат айналмалы буландырғышта қоюландырылып болған соң, нәтижесінде тазартылған қоныр түсті сығынды алынды.

ТП 3.2 Ылғалдылығы 25% дейін кептіру

УМО 1.1 Шыны ыдысқы құю

УМО 1.2 Таңбалау

Жапсырмада елді, өндірушіні, оның тауарлық белгісін және мекен-жайын, Мемлекеттік, латын және орыс тілдеріндегі препараттың атауын көрсетеді препараттың массасы, сақтау шарттары, тіркеу нөмірі, нөмірі сериясы, жарамдылық мерзімі. Содан кейін препарат қоймаға жіберіледі.

Қорытынды

Алғаш рет кәдімгі түймешетен (*Tanacetum Vulgare L.*) дәрілік өсімдігінің ультрадыбыстық экстракциясы жүргізілді.

Өсімдік шикізатынан сығындыларды сандық алуды қамтамасыз ететін оңтайлы жағдайлар, яғни тиімді уақыт аралығы 60 минут, экстрагент этанол алынды.

Алынған сығындылардың құрамында, сесквитерпенді лактондар, лютеолин, апигенин және тағы басқа флювоноидтарды бар екеніндігі анықталды.

Алғаш рет сығындыны алудың энергия және ресурс үнемдейтін, экологиялық қауіпсіз технологиясы әзірленді, экстракция барысында қолданылатын қымбат еріткіштерді пайдаланбау және экстракция барысының ұзақтығын қысқартуға мүмкіндік береді.

Қою сығындыны алуға арналған зертханалық регламент жобасы әзірленді.

Әдебиеттер тізімі

1. Индия гомеопатическая фармакопея. 1990; изд. 6 (Homeopathic Pharmacopoeia of India. — 1990. 6th ed.).
Краснюк И.И., Валевко С.А., Михайлова Г.В.
2. Фармацевтическая технология: Технология

лекарственных форм. — М.: Академия, 2006. — 592 с.

3. Материалы конгресса «Человек и лекарство» Materials

Congress “Man and Medicine”.

4. Самылина, И.А. Атлас лекарственных растений и сырья: Учебное пособие по фармакогнозии / И.А. Самылина, А.А. Сорокина. — М.: Автор. академия; Товарищество научных изданий КМК, 2008. — 318с.

5. Гаммерман, А.Ф. Дикорастущие лекарственные растения СССР / А.Ф. Гаммерман, И.И. Гром. — М.: Медицина, 1976. 288 с.

6. 121. Самылина, И.А. Атлас лекарственных растений и сырья: Учебное пособие по фармакогнозии / И.А. Самылина, А.А. Сорокина. — М.: Автор. академия; Товарищество научных изданий КМК, 2008. — 318с.

7. 206. Rauha Jussi-Pekka. The search for biological activity in Finnish plant extracts containing phenolic compounds: academic dissertation / Jussi-Pekka Rauha, - Helsinki, 2001. — 72 p.

8. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование; Семейство Asteraceae (Compositae) / Г.М. Балабас; под ред. П.Д. Соколова. — СПб.: Наука, 1993. - С. 190-192.

9. Атлас лекарственных растений России / под общей ред. академика РАМН и РАСХН, профессора Быкова. — М., 2006. — 346 с.

10. Землинский, С.Е. Лекарственные растения СССР / С.Е. Землинский. — М.: Медгиз, 1958 — 610 с.

11. Самылина, И.А. Атлас лекарственных растений и сырья: Учебное пособие по фармакогнозии / И.А. Самылина, А.А. Сорокина. — М.: Автор. академия; Товарищество научных изданий КМК, 2008. — 318с.

12. Куркин В.А. Основы фитотерапии: Учебное пособие для студентов фармацевтических вузов. Самара: ООО «Офорт», ГОУ ВПО «СамГМУ Росздрава», 2009. — 963 с.

13. Куркин, В.А. Фармакогнозия: Учебник для студентов фармацевтических вузов / В.А. Куркин. — Самара: ООО «Офорт», ГОУ ВПО «СамГМУ», 2004. — 1180 с.

14. Куркина, А.В. Анатомо-морфологическая диагностика цветков пижмы обыкновенной / А.В. Куркина // Modern Phytomorphology. — 2013. — Vol. 4. — P. 245-248.

15. Куркин, В.А. Фармакогнозия: Учебник для студентов фармацевтических вузов / В.А. Куркин. – Самара: ООО «Офорт», ГОУ ВПО «СамГМУ», 2004. – 1180 с.
16. Schmandke, H. Metabolism and action of α - and β -thujone. [Stoffwechsel und Wirkung der α - und β -thujone] / H. Schmandke // Ernährungs Umschau. – 2005. – Vol. 52, No 10. – P. 404-405.
17. Tali V.S. Farmakognostitseskoe isutsenie pizhmy. Avtoreferat kand. farmats. nauk. Tartu, 1955. 20 p.
18. Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv.
Ofi cial'noe izdanie po sostojaniju na 1 aprelja 2009 goda: v 2-h t. T.1. Moscow, 2009, 1359 p.
19. Самылина, И.А. Фармакогнозия. Атлас: учебное пособие: в 3 т. / И.А. Самылина, О.Г. Аносова. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2007. – 2 т. – С. 146–150.
20. Федоров Ал.А. Атлас по описательной морфологии высших растений. Соцветие / Ал.А. Федоров, З.Т. Артюшенко. – Л.: «Наука» ленинградское отделение, 1979. – 296 с.
21. Самылина, И.А. Фармакогнозия. Атлас: учебное пособие: в 3 т. / И.А. Самылина, О.Г. Аносова. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2007. – 2 т. – С. 146–150.
22. 1. Айсабаева Е.О., Ефанова А.Б., Савченко Т.С., Янилкин В.В., Настапова Н.В., Племенков В.В. Антиоксидантная способность эфирных масел растений // Химия и технология растительных веществ: VII Всероссийская научная конференция. – Сыктывкар, – 2011. – С. 15.
23. Хусаинова А.И. Фармакогностическое исследование цветков пижмы обыкновенной (*Tanacetum vulgare* L.). Диссертация...канд. фарм. наук. Самара: СГМУ, 2015. – С. 206.
24. Kumar V., Tyagi D. Chemical Composition and Biological Activities of Essential Oils of Genus *Tanacetum* – a review. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*. – 2013. – 2. – P. 159–163.
24. Мильшина Л.А., Ефремов А.А., Первышина Г.Г. Влияние абиотических факторов окружающей среды на компонентный состав эфирного масла

- пижмы обыкновенной (*Tanacetum vulgare* L.). Вестник КрасГАУ. – 2010. – № 8. – С. 139–143.
25. Mockute D., Judzentiene A. The myrtenol chemotype of essential oil of *Tanacetum vulgare* L. var. *vulgare* (tansy) growing wild in the Vilnius region. *Chemija*. – 2003. – 14 (2). – P. 103–107.
26. Piras A., Falconieri D., Bagdonaite E., Maxia A., Gonçalves M.J., Cavaleiro C., Salueiro L., Porcedda S. Chemical composition and antifungal activity of supercritical extract and essential oil of *Tanacetum vulgare* growing wild in Lithuania. *Natural Product Research*. – 2014. – 28 (21). – P. 1906–1909.
28. Raal A., Orav A., Gretchushnikova T. Essential Oil Content and Composition in *Tanacetum vulgare* L. Herbs Growing Wild in Estonia. *Journal of Essential Oil Bearing Plants*. – 2014. – 17 (4). – P. 670–675.
29. Szolyga B., Gnilka R., Szczepanik M., Szumny A. Chemical composition and insecticidal activity of *Thuja occidentalis* and *Tanacetum vulgare* essential oils against larvae of the lesser mealworm, *Alphitobius diaperinus*. *Entomologia Experimentalis et Applicata*. – 2014. – 151 (1). – P. 1–10
30. Государственная Фармакопея СССР. Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье МЗ СССР. 11-е изд. – М., 1990. – С. 400.
31. С.А. Минина, И.Е. Каухова Химия и технология фитопрепаратов. Из-во: М.- 2009.- С.504-506.
32. Патент СССР. № 577034. Способ получения сесквитерпеновых лактонов /Хворост П.П., Колесников Д.Г., Комиссаренко Н.Ф., Оболецева Г.В., Видюкова А.И., Хаджай Я.И., Лучкова М.М., Георгиевский В.П., Дегтяров Л.Д., Зинченко В.В. заявл. 15.04.1976, опубл.25.10.1977. Бюл. № 39.
33. Патент СССР №727646 Способ получения алантолактона /Плеханова Н.В., Луговская С.А., Федорченко Г.П. Заявл.02.02.1978, опубл. 15.04.1980. Бюлл. №14.
34. И.А. Милман Аланто-и изоалантолактон //Химия природ. соедин. – 1990. - №3.- С.307.

35. Пат. СССР №1710062 Способ получения сесквитерпеновых лактонов/Бабаев Н.Ф., Серкерев С.В., заявл. 09.01.1990, опубл.07.02.1992. Бюлл. №5.
36. A. Trendafilova, Ch. Chanev, M.Todorova Ultrasound-assisted extraction of alantolactone and isoalantolactone from *Inula helenium* roots.// *Pharmacognosy magazine*.-2010.-№6(23).-P. 234-237.
37. И.А. Хабаров технология производства артемизинина из сырья полыни однолетней (*Artemisia annua* L.) // *Фармацевтический бюллетень*.-2016.-№1-2.-С.89-93.
38. Пат. US 6685972A. Process for isolating artemisinin from *Artemisia annua*/ Kumar Sushil, Gupta Shiv Kumar, Singh Digvijay, Gupta Madan Mohan, Jain Dharam Chand, Kahol Atul Prakash, Khanuja Suman Preet, Singh Ram Govind; опубл. 02.10.2003.
39. Пат. CN 103694249A. Production technology for extracting artemisinin from *Artemisia annua*. Hu Canhua, Lei Yurong. Заявл. 28.12.2013 г., опубл. 02.04.2014г.
40. Пат. CN 102617591A. Method for producing artemisinin from *Artemisia annua* serving as Chinese herbal medicine. Xiao Yuan, Dongbin Zhou, Junfei Gao, Chujin Shu. Заявл. 07.03.2012 г., опубл. 01.08.2012 г.
41. Пат. CN 103664988A. Extraction and separation method for artemisinin. Li Zhipin. Заявл.25.12.2013 г., опубл. 20.01.2016 г.
42. Пат. CN 102219790A. Green extraction process for artemisinin. Shengqun Huang, Wugou Liu, Zongyan Huang, Huaxing Tan, Xueping Kong. Заявл. 05.05.2011 г., опубл. 19.10.2011 г.
43. Пат. CN 104628739A. Extraction technology of artemisinin. Tan Binfeng. Заявл. 09.11.2013 г., опубл. 20.05.2015 г.
44. Пат. CN 1931860A. Process of extracting, separating and purifying artemisinin from sweet wormwood herb. Gang Xu, Liang Deng, Yaping Zhao. Заявл. 28.09.2006 г., опубл. 19.08.2009 г.
45. Пат. US 20100331553. Process for manufacturing artemisinin. Villanova Luciano, Villanova Azzurra, Cisale Felicia, Villanova Luigi. Заявл. 25.09.2008 г., опубл. 30.12.2010 г.
46. Пат. CN 104140433A. Artemisinin preparation method. Lan He. Заявл. 10.05.2013 г., опубл.12.11.2014 г.
47. Пат. CN 103647480A. Method for extracting artemisinin and application of artemisinin. Nanjing Zelang Medical Technology Co. Ltd. Заявл. 10.10.2013 г., опубл. 25.12.2013 г.

48. Пат. DE 10336056 A 1. Extracting pharmacological agent from *Artemisia annua*, useful for treating cancer and AIDS in addition to malaria, comprises using carbon dioxide at relatively low temperature and pressure /Doebel Katrin, Sandau Petra, Franke Horst, Pulz Otto. Заявл. 01.08.2003 г., опублик. 24.02.2005 г.
49. Пат. CN 103333178A. Method for preparing antimalarial active compound artemisinin through direct column chromatography. Chen Yegao, Ma Yanfang, Cui Guangxin. Заявл. 29.07.2013 г., опублик. 02.10.2013 г.
50. Пат. US 2015328617. Method and device for the synthesis of artemisinin. Seeberger Peter, Kopetzki Daniel, Lirvesque Francois. Заявл. 29.08.2011 г., опублик. 19.11.2013 г.
51. Aljancic I. Parthenolide from the aerial parts of *Tanacetum larvatum* / I. Aljancic, V. Vajs, V. Bulatovic // *Biochem. Syst. Ecol.* - 2001. - Vol. 29(6). - P. 655-657.
52. Petrovic S. D. Evaluation of *Tanacetum larvatum* for an anti-inflammatory activity and for the protection against indomethacin-induced ulcerogenesis in rats | S. D. Petrovic, S. Dobric, D. Bokonjic et al. // *J. Ethnopharmacol.* — 2003.
53. Feltenstein M. W. Anti-inflammatory and anti-hyper-algesic effects of sesquiterpene lactones from *Magnolia* and Bear's foot / M. W Feltenstein., W. Schuhly, J. E. Warnick et al. // *Pharmacol. Biochem. Behav.* - 2004. - Vol. 79(2).
54. Frankfater C. Processing of a sesquiterpene lactone by *Papilio glaucus* caterpillars. | C. Frankfater, W. Schuhly, F. Fronczek et al. // *J. Chem. Ecol.* — 2005. — Vol. 31(11).- P. 2541—2550.
55. Gopal Y. N. V. Parthenolide Specifically Depletes Histone Deacetylase 1 Protein and Induces Cell Death through Ataxia Telangiectasia Mutated | Y. N. V. Gopal, T. S. Arora, M. W Van Dyke // *Chem. Biol.* - 2007. -Vol. 14(7). - P. 813—823.
56. Guzman M. L. The sesquiterpene lactone parthenolide induces apoptosis of human acute myelogenous leukemia stem and progenitor cells / M. L. Guzman, R. M. Rossi, L. Karnischky et al. // *Blood.* – 2005 – Vol. 105(11). –P. 4163–4169.
57. Yip-Schneider M. T. Parthenolide and sulindac cooperate to mediate growth suppression and inhibit the nuclear factor- κ B pathway in pancreatic carcinoma cells / M. T. Yip-Schneider, H. Nakshatri, C. J. Sweeney et al. //
58. Kim J. H. Susceptibility of Cholangiocarcinoma Cells to Parthenolide-Induced Apoptosis / J. H. Kim, L. Liu, S. O. Lee et al. // *Cancer Res.* – 2005 – Vol. 65(14). – P. 6312–6320.

59. Marin G. H. Parthenolide has apoptotic and cytotoxic selective effect on B-chronic lymphocytic leukemia cells /G. H. Marin, E. Mansilla // J. Appl. Biomed. – 2006 – N 4– P. 135–139.
60. Nakshatri H., Sweeney C. J. Use of Parthenolide to inhibit cancer : US patent 6,890,946 B2. – 2005 May 10
61. Feltenstein M. W. Anti-inflammatory and anti-hyperalgesic effects of sesquiterpene lactones from Magnolia and Bear's foot / M. W. Feltenstein., W. Schuhly, J. E. Warnick
et al. // Pharmacol. Biochem. Beha. – 2004 – Vol. 79(2).– P. 299–302.
62. Petrovic S. D. Evaluation of Tanacetum larvatum for an anti-inflammatory activity and for the protection against indomethacin-induced ulcerogenesis in rats / S. D. Petrovic, S. Dobric, D. Bokonjic et al. // J. Ethnopharmacol. – 2003– Vol. 87(1). – P. 109–113.
63. Smolinski A. T. Comparative effects of the herbal constituent parthenolide (Feverfew) on lipopolysaccharide- induced inflammatory gene expression in murine spleen and liver / A. T. Smolinski, J. J. Pestka // J. Inflamm. – 2005 – Vol. 2(6). – P. 1–8.
64. Корулькин Д.Ю., Абилов Ж.А., Музычкина Р.А., Толстиков Г.А. Природные флавоноиды. – Новосибирск: Академическое издательство «Гео», 2007. – 232 с.
65. Куркин В.А. Современные аспекты химической классификации биологически активных соединений лекарственных растений // Фармация. – 2002. – Т. 50. – № 2. – С. 8–16.
66. Куркин В.А. Расторопша пятнистая – источник лекарственных средств (обзор) // Химико-фармац. журнал. –2003. – Т. 37. – № 4. – С. 27–41.
. Куркина А.В. Флавоноиды фармакопейных растений: монография. – Самара: ООО «Офорт»; ГБОУ ВПО СамГМУ Минздравсоцразвития России, 2012. – 290 с.
67. Макарова М.Н., Макаров В.Г. Молекулярная биология флавоноидов (химия, биохимия, фармакология): руководство для врачей. – СПб., 2010. – 428 с.
68. Муравьева Д.А., Самылина И.А., Яковлев Г.П. Фармакогнозия: учебник. – М.: Медицина, 2002. – 656 с.
69. Flavonoids: Chemistry, Biochemistry, and Applications /Edited by Øyvind M. Andersen and Kenneth R. Markham. – Boca Raton; London; New York: CRC Press Taylor & Francis

Group, 2006. – 1197 p.

70. Куркин В.А. Фармакогнозия: учебник для студентов

фармацевтических вузов (факультетов.). – 2-е изд., перераб.

и доп. – Самара: ООО «Офорт»; ГОУ ВПО «СамГМУ Росздрава», 2007. – 1239 с.

71. Куркин В.А. Основы фитотерапии: Учебное пособие для студентов фармацевтических вузов. – Самара: ООО

«Офорт», ГОУ ВПО «СамГМУ Росздрава», 2009. – 963 с.

72. Вайнштейн В.А., Каухова И.Е. Основные факторы и кинетика двухфазной экстракции растительного сырья // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2015; 10: 64–70.

73. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. – Электрон. дан., 2014. – Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>.

74. Колхир, В.К. Фитопрепараты ВИЛАР - для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта и гепато-билиарной системы / В.К. Колхир, А.И. Багинская // Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения: Материалы VIII Международного съезда. – Миккели, Финляндия, 2004. – С. 103-110.

75. Машковский, М.Д. Лекарственные средства: В 2 т. – Изд. 14-е, перераб., испр. и доп. – М.: Новая волна, 2002. – 540 с.

76. Самылина, И.А. Атлас лекарственных растений и сырья: Учебное пособие по фармакогнозии / И.А. Самылина, А.А. Сорокина. – М.: Автор. академия; Товарищество научных изданий КМК, 2008. – 318с.

77. ФС 42-3116-95. Танацехол. / Фармакопейный государственный комитет. – Введ. 16.03.95. М., 1995. – 6 с.

78. Крепкова, Л.В. Доклиническое изучение безопасности фитопрепаратов, обладающих гепатопротекторными свойствами / Л.В. Крепкова и др. // Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения: Материалы VIII Международного съезда. Миккели, Финляндия, 2004. – С. 111-113.

79. ВФС 42-2558-95. Сбор желчегонный № 3 / Фармакопейный государственный комитет. – Введ. 09.07.96. – М., 1996. – 12 с.

80. Российская, Г. И., Разработка препарата желчегонного действия на основе сбора из шести видов лекарственного растительного сырья: автореф. дисс. ... канд. фарм. наук: 15.00.02 / Российская Галина Ивановна. – М., 1985. – 19 с.

81. Российская, Г. И., Разработка препарата желчегонного действия на основе сбора из шести видов лекарственного растительного сырья: дисс. ... канд. фарм. наук: 15.00.02 / Российская Галина Ивановна. – М., 1985. –220 с.
82. Патент 460871 Союз Советских Социалистических Республик, М. Кл. А. 61k 27/14, № 84557131-16. Желчегонное средство Танацин / Э.Е. Алешинская, А.И. Баньковский, Л.П. Купцова, А.Б. Николаев; заявл. 05.07.63; опубл. 25.02.75. – Бюл. № 7.
83. Khairandish, P. Preclinical and phase 1 clinical safety of Setarud (IMODTM), a novel immunomodulator / P. Khairandish, M. Mohraz, B. Farzamfar, M. Abdollahi, M.H. Shahhosseiny, H. Madani, B. Sadeghi, R. Heshmat, F. Gharibdoust, H.R. Khorram-Khorshid // DARU. – 2009. – Vol. 17, № 3. – P. 148-156.
84. Khorshid, H.R.C. Hepatoprotective effects of setarud against carbon tetrachloride-induced liver injury in rats / H.R.C. Khorshid, J.A. Azonov, Y.A. Novitsky, B. Farzamfar, M.H. Shahhosseiny // Indian Journal of Gastroenterology. – 2008. – Vol. 27, № 3. – P. 110-112.
85. Paydary, K. Safety and efficacy of Setarud (IMOD™) among people living with HIV/AIDS: A review / K. Paydary, S. Emamzadeh-Fard, H.R.K. Khorshid, K. Kamali, S. SeyedAlinaghi, M. Mohraz // Recent Patents on Anti-Infective Drug Discovery. – 2012. – Vol. 7, No. 1. – P. 66-72.
86. Погребняк, А.В. Разработка технологии спирто-глицеринового экстракта пижмы обыкновенной / А.В. Погребняк, Л.В. Погребняк, Л.С. Ушаков // 67-ая Межрегиональная конференция по фармации и фармакологии «Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции»: сборник научных трудов. – Пятигорск, 2012. - Вып. 67. – С. 188-190.
87. Ажгихин, И.С. Избранные лекции по курсу технологии лекарств заводского производства: для слушателей факультета повышения квалификации провизоров и преподавателей фармацевтических ин-тов. Ч.2 / И.С. Ажгихин, В.Г. Гандель; под. Ред И.С. Ажгихина, 1972 – 190 с.
88. Муравьев, И.А. К изучению процесса ремацерации солодкового корня, заготовленного от солодки уральской / И.А.Муравьев, В.А. Маняк // Лекарственные сырьевые ресурсы Иркутской области. –Иркутск, 1968 – Вып. 5 – С. 130 – 134
89. Муравьев, И.А. Зависимость условий ремацерации солодкового корня от способа его измельчения /И.А. Муравьев,н В.А. Маняк // Актуальные вопросы фармации. – Ставрополь, 1974 – Вып. 2 – С.235 – 240
90. Husa, W. Drug extraction. The swelling of powdered drugs in liquid / W. Husa,

G.R. Jones // J. Am. Pharm. Ass. – 1973 – V.26 – P. 20 – 23

91. Schulz, O.E. Gesetzmässigkeit der

Mazeration und Percolation 1 / O.E. Schulz, J. Klotz // Grundlagen der galenische Pharmazie. Arzneimittel-Forsch. – 1953 – S. 471

92. Schulz, O.E. Versuche zur Verbesserung von Extraktionsausbeuten / O.E. Schulz, J. Klotz // Grundlagen der galenische Pharmazie. Arzneimittel-Forsch. – 1954 – S. 325

93. Schulz, O.E. Gesetzmässigkeit der

Mazeration und Percolation 2 / O.E. Schulz, J. Klotz // Grundlagen der galenische Pharmazie. Arzneimittel-Forsch. – 1953 – S. 529

94. Пшуков, Ю.Г. Влияние ультразвука на коэффициент диффузии глицирризиновой кислоты и экстрактивных веществ в корне солодки гладкой / Ю.Г. Пшуков, В.Д. Пономарев // Материалы Всес. науч. конф. по совершенствованию производства лекарств и галеновых препаратов. – Ташкент, 1969 – С. 184 – 186

95. Müller, R.H. Pharmaceutische Technologie – Moderne Arzneiformen / R.H.

Müller, G.E. Hildebrand. – Stuttgart: Wiss. Verlagsgesellschaft, 1998 – 94 s.

96. Корольков, П.Н. Перколяционный гидролиз растительного сырья / П.Н. Корольков. – Москва: Лесная промышленность, 1968 – С. 36 – 38

97. Пономарев, В.Д. Экстрагирование лекарственного сырья / В.Д. Пономарев. – М.: Медицина, 1976 – 238 с.

98. United States Pharmacopeial 27, NF 22, 2004 – 3031 p.

99. Kurt, H. Lehrbuch der ceutischen Technologie mit einer Einführung in die Biopharmazie / H. Kurt. – Stuttgart: Wiss. Verl.-Ges., 2002 – 286 s.

100. Заморуева, Т.А. Исследование гидродинамики слоя некоторых видов лекарственного растительного сырья применительно к условиям экстракции: Автореф. дис. канд. фарм. наук: 15.00.02 / Т.А. Заморуева. – Москва, 1965 – С. 26 – 39