

РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

Министерство инвестиций и развития

Министерство здравоохранения и социального развития

Министерство образования и науки

# ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ БЮЛЛЕТЕНЬ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

2016  
№ 1-2



ISSN 2224-0225  
№ 1-2 (173)  
2016 г.  
Издается с 1996 г.

**Главный редактор:**  
С.М. Адекенов  
(Республика Казахстан,  
г. Караганда)

**Зам. главного редактора:**  
Г.А. Атажанова  
(Республика Казахстан, г. Караганда)

**Редакционный совет:**  
В.Л. Багирова  
(Российская Федерация, г. Москва),  
В.С. Чучалин  
(Российская Федерация, г. Томск),  
А.У. Тулегенова  
(Республика Казахстан, г. Алматы),  
А.К. Сариев  
(Российская Федерация, г. Москва),  
Ю.В. Подпужников  
(Украина, г. Киев),  
М. Iqbal Choudhary  
(Пакистан, г. Карачи),  
К.Н.С. Baser  
(Турция, г. Эскишехир),  
G. Appendino  
(Италия, г. Навера),  
J. Hohmann  
(Венгрия, г. Сегед)  
Г.П. Павелковская  
(Республика Казахстан, г. Алматы),  
К.Б. Мурзагулова  
(Республика Казахстан, г. Павлодар),  
Е.Г. Толоконников  
(Республика Казахстан, г. Караганда),  
Г.М. Мухаметжанова  
(Республика Казахстан, г. Караганда)

**Технический секретарь:**  
Сафронова М.В.  
(Республика Казахстан, г. Караганда)

**Адрес редакции:**  
100009, Республика Казахстан, г. Караганда,  
ул. М. Газалиева, 4  
тел.: 8 (7212) 43-31-44  
e-mail: phyto\_pio@mail.ru

Отпечатано в типографии  
ТОО «Гласир»,  
Тел.: 8(7212) 433-857, 431-705;  
e-mail: glasirkg@mail.ru  
www.glasir.kz

Номер подписан в печать  
19.08.2016 г.  
Тираж: 1000 экз.

При перепечатке ссылка на журнал  
«Фармацевтический бюллетень»  
обязательна

## НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

*Издание зарегистрировано Комитетом информации и архивов Министерства связи и информации Республики Казахстан. Свидетельство о постановке на учет периодического печатного издания №11473-Ж, выдано 24 февраля 2011 года.*

Рекламодатели предупреждены об ответственности за рекламу не зарегистрированных, не разрешенных к применению Министерством здравоохранения РК лекарственных препаратов, за достоверность сведений в рекламе и объявлениях.

Оставляем за собой право редакторской правки статей.

**Уважаемые читатели!**

*Очередной номер издания посвящен технологии современных лекарственных препаратов на основе растительных веществ и коммерциализации результатов научной и научно-технической деятельности.*

*В данном журнале представлена информация о создании Фармацевтического кластера на базе Международного научно-производственного холдинга «Фитохимия», а также приведены материалы семинара по коммерциализации технологий, состоявшегося в г. Караганде 20 февраля 2016 года с участием ОО «Альянс профессионалов по коммерциализации технологий» (г. Астана).*

*18 февраля 2011 года Глава государства Нурсултан Абишевич Назарбаев подписал новый Закон Республики Казахстан «О науке». Опыт предыдущих лет показал, что Закон о науке имеет большое будущее и соответствует мировым стандартам. По мнению международных экспертов, грамотная реализация Закона может привести к продвижению отечественной науки. Сегодня перед казахстанской наукой стоят две задачи: интеграция на мировом уровне и реальный вклад в отечественную экономику.*

*Для внедрения результатов научных исследований в практику должен использоваться механизм коммерциализации технологий. В октябре 2015 года принят Закон «О коммерциализации результатов научной и (или) научно-технической деятельности».*

*Принятию Закона о коммерциализации способствовал положительный опыт реализации Проекта коммерциализации технологий совместно с Всемирным банком. В перспективе реализация нового проекта «Стимулирование продуктивных инноваций» совместно с Всемирным банком развития будет способствовать развитию коммерциализации в Казахстане и предусмотрено создание Центров коммерциализации за рубежом.*

*Сейчас в рамках реализуемой совместно с Всемирным банком программы «Коммерциализация технологий» выполняются 65 научных проектов.*

*Основываясь на полученных результатах и высоких стандартах, Правительство Республики Казахстан и Всемирный банк завершают работу над разработкой нового Проекта по стимулированию продуктивных инноваций, который позволит укрепить и преумножить достигнутые на сегодня результаты, и продвинуть инновации на качественно новый уровень. Новый проект будет работать в 2016 году и предложит ряд возможностей научному сообществу, а также государственному и частному секторам в части эффективного сотрудничества в финансировании НИОКР на международном уровне, что в итоге будет способствовать повышению конкурентоспособности казахстанской экономики.*

*В настоящее время Министром образования и науки принято решение объединить ТОО «Центр коммерциализации технологий» с АО «Фонд науки». И одним из главных направлений деятельности АО «Фонд науки» станет организация работы по внедрению в практику и коммерциализации результатов научной и научно-технической деятельности. АО «Фонд науки» будет оказывать содействие по созданию стартап-компаний, внедрению результатов научной и научно-технической деятельности в собственное производство, заключению лицензионных договоров или договоров уступки исключительных прав на результаты научно-технической деятельности, привлечению частных инвестиций, государственно-частному партнерству.*

*Министерством образования и науки РК разработаны новые подходы к программно-целевому финансированию научных исследований.*

*Новые подходы грантового финансирования будут направлены на реализацию прикладных научных исследований и разработок, ориентированных на коммерциализацию научных результатов с привлечением средств бизнес-партнера (софинансирование не менее 50%).*

*Конкурс по проектам прикладных исследований включает следующие критерии:*

- после первого года реализации проекта должно быть наличие гарантированного обязательства бизнес-партнера или предложения по коммерциализации;
- после второго года реализации у проекта должна быть финансовая поддержка бизнес-партнера.

*Конечный результат проекта – это лицензионное соглашение на использование объекта интеллектуальной собственности, промышленные технологии, опытный образец.*

*Сфера интеллектуальной собственности затрагивает все аспекты жизнедеятельности. В любой отрасли экономики, здравоохранения, образования и науки, культуры и сельского хозяйства используются и создаются объекты интеллектуальной собственности. Это научно-исследовательские и опытно-конструкторские разработки, технологические решения, произведения науки, литературы и искусства, товарные знаки и т.д.*

*Основным фактором экономического роста государства является ускоренное развитие инновационных процессов, и эффективная система охраны объектов интеллектуальной собственности является важной составляющей экономической жизни любого промышленно развитого государства.*

*Коммерциализация объектов интеллектуальной собственности включает в себя, прежде всего, внедрение результатов интеллектуальной деятельности в производство; передачу технологий в рамках совместных предприятий и иные формы.*

*Согласно Правилам коммерциализации результатов научной и (или) научно-технической деятельности количество заключенных лицензионных договоров является одним из критериев оценки результативности процессов коммерциализации.*

*Министерство юстиции РК провело анализ по зарегистрированным договорам уступки и лицензионных соглашений за период с 2000 по 2015гг.*

*Таблица*

**Число зарегистрированных лицензионных договоров (2010-2015 гг.)**

	<b>2010</b>	<b>2011</b>	<b>2012</b>	<b>2013</b>	<b>2014</b>	<b>2015</b>	<b>Всего</b>
<i>Изобретения</i>	34	0	2	14	17	14	81
<i>Полезные модели</i>	0	1	0	1	5	5	12
<i>Промышленные образцы</i>	0	0	0	0	3	3	6
<i>Товарные знаки</i>	72	82	146	88	193	260	841
<b>Лицензионные договоры о предоставлении прав на использование изобретений</b>							
					<b>2014</b>	<b>2015</b>	
<i>Заключенные между национальными лицами</i>					8	9	
<i>Заключенные между иностранными лицами</i>					5	1	
<i>Лицом, передающим право, выступает казахстанское лицо, а лицом, принимающее право, – иностранное</i>					0	0	
<i>Лицом, передающим право, выступает иностранное лицо, а лицом, принимающее право, – казахстанское</i>					4	3	

*Из данных таблицы видно, что за последние два года не заключен ни один лицензионный договор на использование изобретения между национальным лицензиаром и иностранным лицензиатом, в то время как 7 лицензионных договоров было заключено между иностранным лицензиаром и национальным лицензиатом. Это означает, что казахстанские технические решения не пользуются спросом, мы приобретаем их за рубежом.*

*Необходимо отметить, что для развития рынка интеллектуальной собственности необходимо наладить работу службы патентования и охраны интеллектуальной собственности. В республике отсутствуют специалисты- патентоведы.*

*АО «Фонд науки» МОН РК провел анализ деятельности служб и отделов патентования и состояния метрологии, стандартизации научной и научно-технической деятельности.*

*Из 77 высших учебных заведений и 21 научно-исследовательских институтов только 6 научных организаций подтвердили наличие отдельных служб и отделов патентования интеллектуальной собственности, а в 5-ти ВУЗах и НИИ функции службы патентования выполняют Офисы коммерциализации. И только в 3-х организациях имеются специалисты-патентоведы. Только в 3-х университетах существуют структурные подразделения, координирующие деятельность научных структур и ученых в вопросах метрологии, стандартизации и сертификации научной и научно-технической деятельности; только в 2-х университетах имеются сотрудники со специальным образованием в области метрологии и стандартизации.*

*У большинства заявителей отсутствуют методические навыки подачи заявки на изобретения. Необходимо решать вопрос о подготовке специалистов в области патентования в ВУЗах республики, имеющих соответствующую материально-методическую базу и квалифицированный профессорско-преподавательский состав.*

*Важным направлением работы по коммерциализации является создание доступной базы данных патентов РК и других документов интеллектуальной собственности, в том числе зарубежных источников.*

*Таким образом, необходимо ориентировать казахстанских ученых на разработку технологий самого высокого уровня, чтобы разрабатываемая продукция была ориентирована на экспорт.*

*Целесообразно создавать совместные предприятия с зарубежными научно-исследовательскими институтами или компаниями, что позволит расширить рынок сбыта казахстанской отечественной продукции или технологий.*

*Также в данный номер журнала вошли результаты научных работ по технологии современных лекарственных препаратов на основе растительного сырья.*

*Статья Качалиной Т.В. с соавторами посвящена анализу современного состояния разработок, проводимых в Всероссийском научно-исследовательском институте лекарственных и ароматических растений (г. Москва) на основе субстанций растительного происхождения.*

*В обзорной статье А.Н. Жабаяевой «Технология получения препаратов на основе ромашки аптечной (*Matricaria chamomilla* L.)» приведены данные по получению препаратов на основе ромашки аптечной (*Matricaria chamomilla* L.).*

*В статье профессора Г.А. Атажановой «Эфирные масла в технологии получения моющих и косметических средств» обобщены сведения о применении эфирных масел из растений в технологии получения современных моющих и косметических средств. Приведены технологии получения ароматических туалетных мыл, шампуней, ополаскивателей и зубных эликсиров с использованием эфирных масел.*

*Обзор И.А. Хабарова посвящен технологии производства сесквитерпенового лактона артемизинина. В работе приведены сравнительные данные по экстракции полыни однолетней методом мацерации, микроволновой экстракции, ультразвуковой экстракции и сверхкритической флюидной экстракции.*

*В экспериментальной работе Э.Г. Керимли, С.В. Серкерова приведены результаты химического изучения растения рода *Fraxinus* L.*

*В статье Н.Г. Титовой рассмотрены технология получения лекарственных препаратов на основе календулы лекарственной (*Calendula officinalis* L.). Показаны основные компании-производители, специализирующиеся на производстве лекарственных средств из данного вида сырья.*

*С уважением,  
редакционная коллегия журнала  
«Фармацевтический бюллетень»*

**Информация  
о семинаре «Основы коммерциализации технологий»**

20 февраля 2016г. на базе Международного научно-производственного холдинга «Фитохимия» состоялся обучающий семинар по теме: «Основы коммерциализации технологий». Организаторы семинара - ОО «Альянс профессионалов по коммерциализации технологий» (г. Астана) и АО «МНПХ «Фитохимия».

В работе семинара приняли участие ведущие ученые, научные сотрудники, PhD-докторанты, магистранты холдинга «Фитохимия», Карагандинского государственного университета им. Е.А.Букетова, Карагандинского государственного медицинского университета, Карагандинского государственного технического университета, Карагандинского экономического университета Казпотребсоюза, Карагандинского государственного индустриального университета, Химико-металлургического института им. Ж.А.Абишева, Института проблем комплексного освоения недр, НИИ регионального развития – всего более 70 участников.

Вышеназванный обучающий семинар посвящен вопросам интеграции науки с бизнесом, коммерциализации технологии результатов научно-исследовательских работ, которые были рассмотрены на Коллегии МОН от 5 февраля 2016 года. На данной Коллегии МОН РК обсуждался новый принцип и подходы к финансированию научных проектов, научно-технических программ, и одна из позиций, которой придерживается Министерство образования и науки и Комитет науки - это привлечение бизнес-структур для научных проектов, научно-технических программ. Привлечение в производство бизнес-структур связано с тем, чтобы результаты наших научно-исследовательских работ и разработок были востребованы.

На обучающем семинаре «Основы коммерциализации технологий» специалисты ОО «Альянс профессионалов по коммерциализации технологий» рассмотрели вопросы развития системы коммерциализации технологий в Казахстане и дали разъяснение по Закону Республики Казахстан «О коммерциализации результатов научной и (или) научно-технической деятельности»;

управлению проектами коммерциализации технологий: от идеи до рынка на примере фармацевтических технологий. Особое внимание уделили вопросам передачи технологий, стандартных образцов, заключению лицензионных соглашений на использование объектов интеллектуальной собственности, вопросам развития системы коммерциализации технологий фармацевтического производства; определению фармацевтического рынка, маркетингу оригинальных казахстанских лекарственных препаратов.



Выступление Президента ОО «Альянс профессионалов по коммерциализации технологий» А. Шаменова

Президент ОО «Альянс профессионалов по коммерциализации технологий» Абильда Шаменов ознакомил с деятельностью своей организации.

Он отметил, что Альянс профессионалов по коммерциализации технологий, как компетентная организация, является площадкой для технологических брокеров и всех, кто профессионально занимается сопровождением проектов коммерциализации технологий. Альянс профессионалов по коммерциализации технологий был создан в рамках проекта Коммерциализации Технологий МОН РК и Всемирного Банка и нацелен на распространение знаний и опыта, полученных в процессе работы с портфелем различных технологий. Альянс Профессионалов по Коммерциализации Технологий служит мостом между представителями бизнеса и науки.

Затем Абильда Шаменов представил доклад «Развитие системы коммерциализации технологии в Казахстане», который посвящен Закону Республики Казахстан «О коммерциализации результатов научной и

(или) научно-технической деятельности», сотрудничеству бизнеса и науки с целью внедрения конкурентоспособных разработок, повышению компетенции сотрудников офисов коммерциализации технологий, ВУЗов, технопарков, бизнес инкубаторов, технологических предприятий, улучшению нормативно-правовой базы в сфере коммерциализации технологий, международному опыту, в частности офисов коммерциализации технологий в США, вопросам грантового финансирования и средствам инвесторов, практическим аспектам продвижения проектов коммерциализации: от идеи до рынка.



Выступление эксперта в области коммерциализации технологий А. Мамраевой

Эксперт в области коммерциализации технологий Адина Мамраева представила доклад по организации и функционированию стартап компаний. Она ознакомила участников семинара с формированием и запуском стартап компаний, определением рынка, маркетингом и продажей в стартап компаниях на примере фармацевтического рынка, принципом формирования команды, ролью научного руководителя и предпринимателя в команде, бизнес-моделями, этапами финансирования компаний, венчурными фондами.

В своем докладе она обратила внимание, что в Казахстане более чем 80 предприятий - иностранных и местных производителей изделий медицинского назначения. Отечественные предприятия: Карагандин-

ский фармацевтический завод, Химфарм, Глобал Фарм, Нобел АФФ, фармацевтические компании «Ромат» и «Досфарм» представляют собой предприятия полного цикла, включая разработку и внедрение технологических процессов, производство готовых лекарственных форм, реализацию их лечебным учреждениям и потребителям через дистрибьюторскую и аптечную сети. В десятку крупных дистрибьюторов фармацевтических препаратов на территории республики входят компании Медсервис Плюс, Зерде, ЭМИТИ Интернешнл, Инкар, Медикус, Интерфарма, Акниет, Стофарм и Ромат.

В соответствии с Законом основной формой государственной поддержки является реализация Программ содействия коммерциализации результатов научной и (или) научно-технической деятельности. Эти программы будут разрабатываться на всех уровнях, начиная с ВУЗов и научных организаций. Под руководством Комитета науки МОН РК с учетом предложений отраслевых государственных органов, местных исполнительных органов, ВУЗов и научных организаций будет разработана Республиканская программа.

В Программе основные виды коммерциализации будут поддержаны в рамках грантового и программно-целевого финансирования с активным привлечением частных инвестиций и капитала. Эти вопросы затрагивала лекция эксперта в области коммерциализации технологий Абылай Ахымбекова «Составление заявок на гранты по коммерциализации технологий».

Лектор дал конкретные рекомендации по составлению заявок на грантовое финансирование, презентации к заявляемым проектам, по усилению заявки, на какие моменты надо обратить внимание и какие типичные ошибки допускаются при составлении заявок, на что обращают внимание эксперты при экспертизе заявки, ознакомил с этапами рассмотрения заявок, привлечением казахстанских и зарубежных экспертов.



Выступление эксперта в области коммерциализации технологий А. Ахымбекова

А также дал разъяснение новой схеме финансирования грантовых проектов и научно-технических программ, направленных на коммерциализацию результатов научных исследований с привлечением финансовых средств бизнес – партнера.

И заключительный доклад эксперта в области коммерциализации технологий по интеллектуальной собственности и лицензированию Абая Жангабылова посвящен вопросам защиты интеллектуальной собственности и лицензирования технологий.

Правовая охрана интеллектуальной собственности – необходимое условие при коммерциализации технологий.



Выступление эксперта в области коммерциализации технологий по интеллектуальной собственности и лицензированию А. Жангабылова

Докладчик представил практические аспекты патентования объектов промышленной собственности в Казахстане и за рубежом, показал этапы защиты интеллектуальной собственности, лицензирования техно-

логий, формы передачи прав на объекты интеллектуальной собственности и виды лицензионных договоров, проконсультировал участников семинара по заключению договоров на лицензирование технологий и вопросам авторского вознаграждения в Казахстане и за рубежом.

Президент Альянса профессионалов по коммерциализации технологий Абдильда Шаменов отметил, что учеными холдинга «Фитохимия» проводится активная работа по коммерциализации научных разработок и их внедрение непосредственно в производство.

В холдинге «Фитохимия» осуществляется принцип сквозных научно-технических разработок от фундаментальных исследований, включая прикладные разработки, до внедрения наукоемких технологий в производство. При этом достигнуты значительные успехи как фундаментального, так и прикладного характера, что позволило создать основу для внедрения в производство наукоемких разработок конкурентоспособной фармацевтической продукции с высоким казахстанским содержанием. Организованы производственные участки, на которых расположено уникальное и дорогостоящее оборудование, которые могут служить для организации контрактного производства.

Сотрудниками Холдинга изучено более 500 видов растений Казахстана, из которых выделены и идентифицированы более 1000 природных соединений, на их основе синтезировано свыше 2000 новых производных, разработаны и внедрены в производство 72 новых оригинальных лекарственных препаратов. Среди них противоопухолевый препарат «Арглабин», гепатопротектор «Салсоколин», включенные в Лекарственный формуляр Казахстана (Приказ МЗСР РК №593 от 09 сентября 2011 года), а также противопаразитарный препарат «Саусалин», гипополипдемическое средство «Атеролид», адаптогенный препарат «Экдифит» и др.

На базе Международного научно-производственного холдинга «Фитохимия» функционирует Республиканский банк биологически активных соединений и стандартных образцов лекарственных веществ, который в настоящее время содержит стандартные образцы и информационную базу дан-

ных по 3600 природным соединениям и их производным.

В Казахстане в настоящее время не существует единого центра по разработке стандартных образцов лекарственных веществ. В странах ближнего зарубежья разработкой государственных стандартных образцов занимаются Институт стандартизации лекарственных средств МЗ РФ (г. Москва), Всероссийский институт лекарственных и ароматических растений (ВИЛАР, Москва) и др. А в дальнем зарубежье поставкой стандартных образцов занимаются такие компании, как LGC Standards (Польша), Chroma Dex (США), «Phyto Lab» (Германия) и др., имеющие в своих каталогах более 50000 образцов лекарственных соединений.

Следует отметить, что стоимость стандартных образцов лекарственных веществ с высокой степенью чистоты, предлагаемая вышеперечисленными компаниями, очень дорогая. Так, например, стоимость 1 грамма трицина составляет 23100 евро, 1 грамма изоаланталактона – 19200 евро, 1 грамма артемизинина – 3300 евро, 1 грамма экдистерона - 4440 евро, 1 грамма лютеолина - 6000 евро.

В связи с этим, Республиканский банк биологически активных соединений и стандартных образцов лекарственных веществ холдинга «Фитохимия» имеет большую перспективу в плане привлечения инвестиций иностранных компаний.

Для привлечения инвестиции путем использования интеллектуальной собственности холдингом «Фитохимия» проводятся работы по патентованию образцов ряда биологически активных соединений. После оценки полученных патентов, холдинг внесет их в виде акций в уставной капитал создаваемых совместных инновационных предприятий, что послужит стимулом для новых разработок и их авторов в плане продвижения и внедрения в производство созданных технологий.

Так, для реализации проекта «Строительство 2-ой очереди фармацевтического завода в г. Караганде» привлекалась инвестиция АО «Национальный инновационный фонд РК» на сумму 338000000 тенге путем использования интеллектуальной собственности холдинга «Фитохимия», а именно па-

тентов РК №№13247 и 10913 на способ получения препарата «Арглабин».

Для организации производства оригинальных лекарственных препаратов имеются оцененные патенты: Евразийский патент №011072 «Способ получения цитопротекторного средства «Салсоколлин» на сумму 351929000 тенге; Инновационные патенты РК №23473 по гидрохлориду гармина, обладающего фармакологической активностью на сумму 109528958 тенге, №23374 по способу получения препарата «Саусалин» на сумму 206785000 тенге и Патент РК №28028 «Способ получения противотуберкулезного, антимикробного и противовоспалительного препарата «Эферол» на основе эфирного масла полыни гладкой (*Artemisia glabella* Kar. et Kir.)» на сумму 253142 960 тенге, которые можно использовать для привлечения бизнес - структур.

Холдинг «Фитохимия» и Карагандинский фармацевтический завод располагают уникальным технологическим оборудованием по сверхкритической флюидной экстракции сжиженным диоксидом углерода. Это позволит размещать на данных предприятиях контрактное производство по сверхкритической CO<sub>2</sub>-экстракции лекарственного растительного сырья и получения экстрактов для фармацевтических и косметологических компаний, таких как ООО «Биолит» (РФ, г. Томск), ООО «Нева-Косметик» (РФ, г. Санкт-Петербург), ПК «Фирма «Кызыл Май». Уже поступили запросы на производство CO<sub>2</sub>-экстрактов на базе ТОО «КФЗ», в том числе и от венгерской компании «Panpharma LTD».

Испытания на биологическую активность являются обязательным компонентом всех фармакологических исследований. В Казахстане в настоящее время не существует единого центра для проведения расширенных скрининговых биологических и фармакологических исследований. Во многих научных учреждениях и институтах республики проводятся лишь единичные скрининговые исследования по определенным видам биологической активности.

Перспективность создания системы эффективного биологического и фармакологического скрининга новых природных соединений и их производных обусловлена вы-

сокой потребностью Казахстана в качественном лекарственном сырье и лекарственных препаратах, обладающих высокой активностью, сравнительной доступностью для населения и способных создать конкуренцию импортным лекарствам.

Поэтому, в структуре холдинга «Фитохимия» имеется лаборатория экспериментальной и клинической фармакологии, на базе которой проводится скрининг природных соединений и их производных. Методики, разработанные на базе данной лаборатории, могут быть использованы для изучения образцов природных соединений и их производных на антимикробную, цитотоксическую, противовоспалительную, спазмолитическую, анальгетическую и жаропонижающую активности по заказу Научно-исследовательских центров, ВУЗов и т.д.

После завершения выступлений докладчиков ООО «Альянс профессионалов по

коммерциализации технологий» состоялось обсуждение вопросов. В обсуждении активное участие приняли: директор Карагандинского фармацевтического завода, доктор фармацевтических наук Е.Г.Толоконников, главный технолог Международного научно-производственного холдинга «Фитохимия», член-корреспондент НАН РК, доктор фармацевтических наук Х.И.Итжанова, директор НИИ экономических и правовых исследований Карагандинского экономического университета Казпотребсоюза, доктор юридических наук, доцент Т.А.Ханов, руководитель Центра коммерциализации технологий КарГУ им. академика Е.А.Букетова А.С. Балтабеков.

Семинар прошел содержательно и имел дискуссионный характер. Участникам семинара выданы соответствующие сертификаты.

**Информация  
о Карагандинском фармацевтическом кластере**

22 января 2016 года в Акимате Карагандинской области под председательством заместителя Акима Карагандинской области А.М. Ахметжанова состоялось подписание Соглашения о создании Консорциума «Фармацевтический кластер».



**Обсуждение  
консорциального соглашения  
«Фармацевтический кластер»**

Постановлением Правительства Республики Казахстан от 16 июля 2015 года № 535 были утверждены критерии и Правила проведения конкурсного отбора территориальных кластеров.



**Подписание Соглашения о создании  
Консорциума «Фармацевтический кластер»**

Акимат Карагандинской области обратился в Правительство РК (№15-7.3794 от 04.09.2015г.) с предложением по созданию и развитию в Карагандинской области фармацевтического кластера, который будет функционировать в форме консорциума для развития отечественной фармацевтической отрасли.

Согласно поручения Заместителя Премьер-Министра РК № 20-49/3650 от 10.09.2015г. в Министерстве образования и

науки РК 29 сентября 2015г. состоялось совещание под председательством вице-министра образования и науки РК с участием представителей министерств экономики, инвестиций и развития, юстиции, здравоохранения и социальной защиты, сельского хозяйства Республики Казахстан, по результатам которого принято решение поддержать инициативу Акимата Карагандинской области о создании регионального фармацевтического кластера.



**Выступление заместителя Акима  
Карагандинской области А.М. Ахметжанова**

Данный фармацевтический кластер позволит усилить организацию совместных научных исследований на основе использования современных достижений науки и инноваций, а также подготовку квалифицированных специалистов в сфере фармации, технологии лекарств, биотехнологии, лекарственного растениеводства и медицины, обеспечит эффективное участие предприятий кластера в формировании добавленной стоимости готовой фармацевтической продукции и будет способствовать коммерциализации научных разработок и их внедрению непосредственно в производство с заключением лицензионных соглашений между научно-исследовательскими организациями.

В состав участников фармацевтического кластера вошли 17 предприятий, в числе которых: АО «Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия», РГП на ПХВ «Карагандинский государственный медицинский университет» МЗСР РК, ТОО «Карагандинский фармацев-

тический завод», АО «Медицинский университет Астана», Медицинский центр Управления делами Президента РК, ПК «Фирма «Кызыл-Май» и другие.

Необходимый потенциал стать кластерообразующим предприятием и объединить вокруг себя компании, работающие в области медицинской, фармацевтической, сельскохозяйственной науки и образования, фармацевтического производства, а также возделывания лекарственного растительного сырья имеет «Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия», который является крупным научно-производ-

ственным комплексом, тесно сотрудничающий со всеми вышеприведенными организациями.

Объем выпускаемой участниками кластера фармацевтической продукции составит более 2 млн. ампул, 150 млн. таблеток, капсул и 2 млн. мягких лекарственных форм в год, по 72 наименованиям отечественных конкурентоспособных лекарственных препаратов.

Участниками кластера подготовлена и представлена в Министерство инвестиций и развития Программа по развитию фармацевтического кластера на 2016 – 2018 гг.

СОГЛАШЕНИЕ О СОЗДАНИИ КОНСОРЦИУМА  
«ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ КЛАСТЕР»

г. Караганда

«22» января 2016г.

АО «Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия», в лице председателя правления Адекенова С.М., действующего на основании Устава, ТОО «Карагандинский фармацевтический завод», в лице директора Толоконникова Е.Г., действующего на основании Устава, РГП на ПХВ «Карагандинский государственный медицинский университет» МЗСР РК, в лице ректора Досмагамбетовой Р.С., действующей на основании Устава, АО «Медицинский университет Астана», г. Астана, в лице ректора Шайдарова М.З., действующего на основании Устава, ГУ «Медицинский центр Управления делами Президента РК», г. Астана, в лице руководителя Бенберина В.В., действующего на основании Устава Центра и Положения о медицинском центре, РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники МЗСР РК г. Караганды» в лице Директора Нигматулина А.З., действующего на основании Устава, КГКП «Каркаралинский сельскохозяйственный колледж» при акиме Карагандинской области", в лице Директора Оспанова С.К., действующего на основании Устава, РГУ «Баянаульский национальный природный парк» Комитета лесного хозяйства и животного мира МСХ РК, в лице директора Ахметжанова С.Б., действующего на основании Положения, КГКП «Карагандинский медицинский колледж» при акиме Карагандинской области, в лице Директора Нурбекова А.Н., действующего на основании Устава, ЧУ «Темиртауский медицинский колледж», в лице Директора Брамонтовой С.П., действующей на основании Устава, ТОО «Технопарк Сары-Арка», в лице директора Цой А.В., действующего на основании Устава, ТОО «Гласир», в лице Директора Камзеева Д.С., действующего на основании Устава, ТОО «Аптека №80», в лице Директора Исеновой Г.М., действующей на основании Устава,

ТОО «Балхаш-Фармация», в лице Директора Смаиловой Г.Е., действующей на основании Устава, ПК «Фирма «Кызыл май», г. Алматы, в лице председателя Цимбалюка М.В., действующего на основании Устава, КХ «Самал», Восточно-Казахстанская область, в лице руководителя Акшаганова А.М., ТОО «Центр фитотерапии», в лице Директора Морозовой О.В., действующей на основании Устава, далее совместно именуемые в дальнейшем «Участники», заключили настоящее Соглашение о нижеследующем:

### 1. ПРЕДМЕТ СОГЛАШЕНИЯ

1.1. Участники договорились о создании Консорциума «Фармацевтический кластер» (далее - Консорциум) и обязуются совместно действовать с целью эффективного участия предприятий в разработке и производстве фармацевтической продукции, углубления и расширения интеграции науки, образования и производства, повышения инновационной активности в системе образования и науки, в том числе привлечения инвестиций для развития отечественного фармацевтического производства и расширения материально-технической базы предприятий региона за счет формирования на принципах государственно-частного партнерства, эффективных механизмов взаимодействия органов власти, образования, науки и производства.

1.2. Деятельность Консорциума направлена на решение следующих основных задач:

1.2.1. Развитие государственно-частного партнерства в области организации фармацевтического производства.

1.2.2. Создание условий для подготовки и переподготовки кадров в области технологии лекарств и лекарственного растениеводства.

1.2.3. Участие в выполнении совместных научных исследований, развитие опытно-экспериментальной и лабораторной

базы исследований для ее совместного использования, совместное участие в разработках программ международного сотрудничества в сфере науки и производства.

1.2.4. Комерциализация результатов научных исследований.

1.2.5. Повышение инновационной активности в системе образования, науки и производства.

1.2.6. Организация производства лекарственного растительного сырья.

1.2.7. Участие в добавленной стоимости готовой фармацевтической продукции, выпускаемой по результатам деятельности кластерообразующих предприятий и соразмерного распределения прибыли.

1.2.9. Внедрение результатов НИР в производственный процесс предприятий.

1.2.10. Организация производства отечественных лекарственных препаратов по стандартам GMP на основе наукоемких технологий.

1.2.11. Маркетинг и продвижение на казахстанском и зарубежных рынках отечественной фармацевтической продукции.

## **2. ПОРЯДОК УПРАВЛЕНИЯ И ОРГАНИЗАЦИОННАЯ СТРУКТУРА КОНСОРЦИУМА**

2.1. Для координации совместной деятельности предприятий-участников фармацевтического кластера, создается Рабочая группа, кандидатуры в состав которой выдвигаются Участниками Консорциума и акиматом Карагандинской области.

2.2. Контроль за реализацией программ деятельности Консорциума осуществляет Наблюдательный Совет (Совет), состав которого утверждается Участниками Консорциума.

2.2. Совет является высшим органом управления и контроля реализации партнерских программ в рамках настоящего Соглашения.

2.3. Основными вопросами Совета являются:

- определение стратегии Консорциума;
- утверждение программ деятельности Консорциума;

- одобрение кандидатуры Управляющей компании - исполнительного органа Консорциума;

- утверждение бюджета и контроль целевого расходования средств, предназначенных на реализацию программ Консорциума;

- присоединение и исключение членов Консорциума;

- заслушивание и утверждение отчетов по выполнению программ Консорциума.

2.4. Структура, порядок формирования, функции и регламент работы Совета определяются Положением, согласованным Участниками в установленном порядке.

Списочный состав Совета утверждается протоколом собрания Участников Консорциума.

## **3. УПРАВЛЯЮЩАЯ КОМПАНИЯ**

3.1. Организацию, сопровождение и контроль деятельности Участников по реализации задач Консорциума осуществляет исполнительный орган Консорциума – Управляющая компания.

3.2. Основными направлениями деятельности Управляющей компании являются:

- обеспечение в рамках действующего законодательства организации исполнения решений Совета;

- организационно-техническое сопровождение работы Совета и Консорциума в целом;

- организация работы Участников и сторонних организаций по реализации программ деятельности Консорциума;

- аккумуляция и распределение средств Участников и целевых средств из иных источников для обеспечения реализации программ Консорциума.

3.3. Управляющая компания избирается Участниками из числа предприятий, входящих в состав Консорциума и утверждается Наблюдательным советом.

## **4. ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ**

4.1. Источниками финансирования программ деятельности Консорциума являются собственные средства участников

Консорциума и привлеченные инвестиции, в том числе по государственно-частному партнерству.

## **5. ЧЛЕНСТВО В КОНСОРЦИУМЕ**

5.1. Настоящий Консорциум открыт для присоединения к нему других организаций, разделяющих его цели и принципы.

5.2. Выход Участника из Консорциума осуществляется на основании письменного заявления, направленного Участником в Наблюдательный Совет и регламентируется действующим законодательством РК.

## **6. СРОК ДЕЙСТВИЯ СОГЛАШЕНИЯ**

6.1. Настоящее Соглашение вступает в силу с даты подписания его всеми

Участниками и действует до тех пор, пока не будет принято решение о ликвидации Консорциума.

## **7. ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ**

7.1. Настоящее Соглашение не отменяет и не накладывает ограничения на другие договоры и соглашения, действующие между Сторонами, и не препятствует заключению между ними отдельных договоров и соглашений в рамках совместной деятельности.

7.2. Настоящее Соглашение может быть изменено и дополнено по взаимному согласию Сторон путем подписания дополнительных соглашений, являющихся неотъемлемой частью настоящего Соглашения.

## **8. ПОДПИСИ СТОРОН**

АО «Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия»  
Председатель правления

 Алекханов С.М.

ТОО «Карагандинский фармацевтический завод»,  
Директор

 Тselоконников Л.Г.

РГП на ПХВ «Карагандинский государственный медицинский университет» МЗСР РК  
Ректор

 Серметов

ГУ «Медицинский университет Караганда»  
Ведущий

 Найдаров М.З.

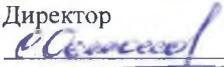
ГУ «Медицинский Центр Управления делами Президента РК»  
Руководитель

 Бенберин В.В.

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» МЗСР РК г. Караганды  
Директор

 Нigmatулин А.З.

КГКП «Каркаралинский сельско-хозяйственный колледж»  
при акиме Карагандинской области  
Директор

 Оспанов С.К.

РГУ «Баянаульский национальный природный парк»  
Комитета лесного хозяйства и животного мира МСХ РК

Директор  Ахметжанова С.Б.

КГКП «Карагандинский медицинский колледж»  
при акиме Карагандинской области  
Директор

 Нурбеков А.Н.

ЧУ «Темиртауский медицинский колледж»  
Директор

 Брамонтова С.П.

ТОО «Технопарк Сары-Арка»

Директор  Цой А.В.

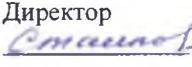
ТОО «Глазир»

Директор  Камзеев Д.С.

ТОО «Аптека №80»

Директор  Исенова Г.М.

ТОО «Балхаш-Фармация»

Директор  Смаилова Г.Е.

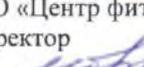
ПК «Фирма «Кызыл-май»

Председатель  Цимбалюк М.В.

Крестьянское хозяйство «Самал»

Руководитель проекта  Акмаганов А.М.

ТОО «Центр фитотерапии»

Директор  Морозова О.В.



# PannonPharma LTD.

PannonPharma производит фармацевтические препараты с 1995 года. Компания также проводит фармацевтические анализы, занимается разработкой аналитических методов, а также фармацевтическими исследованиями и разработками (R & D). Работа над качеством фармацевтических продуктов занимает важную сферу деятельности предприятия.

PannonPharma занял свое заслуженное место в венгерской фармацевтической промышленности. Развитие дженериков принесло развивающейся компании профессиональное признание.

PannonPharma является членом Венгерской Ассоциации Фармацевтических Производителей (MAGYOSZ).

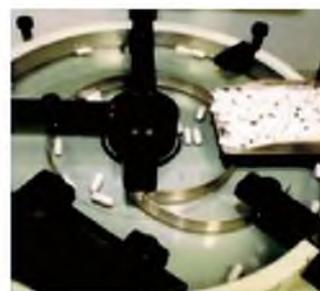
Первым дженериком, который был представлен на рынке, был жаропонижающий и обезболивающий лекарственный препарат Panalgorin®. На сегодняшний день портфель продуктов PannonPharma Ltd. насчитывает более семидесяти препаратов, в том числе таблетки, капсулы, гранулы, растворы, стерильные растворы, мази и инъекции. Среди наиболее продаваемых и известных препаратов являются Panalgorin® в виде таблеток, Chinotal®, Chinopamil® в виде капсул, таблетки Metothyrin®, Phlogosol®, Phlogosam® в виде мазей и пены, Diphedan® в виде 100 мг. таблеток и Septosyl® глазная мазь.

PannonPharma разрабатывает, производит и реализует противотуберкулезные препараты Isonicid®, Rifazid®, Rifamed®, Pyrazinamid.

Компания имеет разрешение на производство нестерильных фармацевтических продуктов твердых лекарственных форм.

PannonPharma имеет следующие сертификаты:

- лицензия производителя (нестерильные фармацевтические продукты, твердые лекарственные формы);
- лицензия GMP;
- сертификат ISO 9001: 2008.



7720 Печварад Pannonpharma út 1. Венгрия

Тел: + 36-72- 566-750

Офис в Budakalász

2011 Budakalász Lupaszigeti út 4. Hungary

Тел: +36 26 340 594

e-mail: info@pannonpharma.hu

УДК: 347.77

## КАК ПОЛУЧИТЬ ПАТЕНТ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН

*А.Т. Жангабылов*

e-mail: info@atcp.kz

ОО «Альянс Професионалов по Коммерциализации Технологий», Республика Казахстан, г. Астана

В статье подробно раскрывается механизм выдачи охранных документов, какие оплаты необходимо производить заявителю за оказание услуг в сфере интеллектуальной собственности, сроки действия охранных документов, с какого момента начинается охрана изобретения.

В соответствии с Законом Республики Казахстан №300 от 07 апреля 2015 г. «О внесении изменений и дополнений в некоторые законодательные акты Республики Казахстан по вопросам правового регулирования сферы интеллектуальной собственности» инновационный патент на изобретение исключен из системы патентования изобретений Республики Казахстан.

Условия патентоспособности и содержание экспертизы заявки на выдачу патента на изобретение не изменились. Патент на изобретение будет выдаваться по результатам проверки промышленной применимости, мировой новизны и изобретательского уровня.

В свою очередь, в соответствии с внесенными указанным выше Законом изменениями, заявки на выдачу патента на полезную модель могут быть поданы на все объекты, которые патентуются как изобретения, за исключением диагностических, терапевтических и хирургических способов лечения людей или животных.

Между тем, проверка соответствия заявленной полезной модели условиям патентоспособности «новизна» и «промышленная применимость» на стадии экспертизы осуществляться не будет. Патент на полезную модель будет выдаваться на риск и под ответственность заявителя.

Согласно новому Закону, к промышленному образцу относится художественно-конструкторское решение изделия промышленного или кустарно-ремесленного производства, определяющее внешний вид изделия. Промышленному образцу предоставляется правовая охрана, если он является новым, оригинальным.

Таким образом, в соответствии с действующим законодательством, права на изобретение, полезную модель и промышленный образец охраняются патентом, который удостоверяет приоритет, авторство и исключительное право.

Изобретение, полезная модель и промышленный образец относятся к объектам промышленной собственности.

Как правило, изначально необходимо определить, было ли запатентовано где-либо еще в мире подобное изобретение. Выяснить, не посягает ли Ваше изобретение на чужую интеллектуальную собственность можно с помощью патентного поиска, для определения известного уровня техники. Патентный поиск – это процесс отбора соответствующих запросу документов или сведений по одному или нескольким признакам из массива патентных документов. Патентный поиск осуществляется посредством информационно-поисковой системы, а также с привлечением соответствующих экспертов в области той или иной отрасли науки. Поиск по определению уровня техники можно проводить на основе ключевых слов и индексов международной патентной классификации.

*Международная патентная классификация.* Международная патентная классификация (МПК) представляет собой иерархическую классификационную систему, используемую для классификации изобретений и поиска патентных документов. Она охватывает все области знаний, объекты которых могут подлежать защите охраняемыми документами. МПК разделена на восемь разделов, имеющие следующие названия:

А: Удовлетворение жизненных потребностей человека

В: Различные технологические процессы; транспортирование

С: Химия; металлургия

Д: Текстиль; бумага

Е: Строительство и горное дело

Ф: Машиностроение; освещение; отопление; оружие и боеприпасы; взрывные работы

Г: Физика

Н: Электричество

После проведения поиска по определению уровня техники и принятия решения о необходимости получения охраны на объект промышленной собственности следует оформить заявку на выдачу патента Республики Казахстан на объект промышленной собственности и подать ее в экспертную организацию – Республиканское государственное предприятие «Национальный институт интеллектуальной собственности» Министерства юстиции Республики Казахстан (РГП «НИИС»), которое проведет ее экспертизу, т.е. установит соответствие заявленного решения всем требованиям законодательства (как формальным, так и существенным). При положительном результате экспертизы, уполномоченный орган – Департамент по правам интеллектуальной собственности Министерства юстиции Республики Казахстан принимает решение о выдаче, в противном случае – решение об отказе в выдаче патента на объект промышленной собственности.

В большинстве случаев оформление заявки осуществляется через патентного поверенного, который представляет интересы заявителя в процессе ведения делопроизводства по заявке. Это является не обязательной, но рекомендуемой процедурой, поскольку оформление заявки и ведение дел до выдачи патента являются сложной задачей.

Следует отметить, что заявители из государств, таких как Россия, Кыргызстан, Узбекистан, Грузия, Азербайджан, с которыми Республика Казахстан заключила международные соглашения в области охраны прав объектов промышленной собственности, могут подавать заявки и вести дела по получению охранных документов без патентных поверенных.

Оформить же заявку без назначения патентного поверенного не могут физические лица, проживающие за пределами Республики Казахстан, иностранные юридические лица, а также физические лица, постоянно проживающие в Республике Казахстан, но временно находящиеся за ее пределами, если для переписки указан адрес не в пределах Республики Казахстан.

**Патент на изобретение** выдается после проведения формальной экспертизы и экспертизы заявки по существу.

Заявка на выдачу патента на изобретение должна содержать:

- заявление;

- описание, раскрывающее его с полнотой, достаточной для осуществления специалистом в соответствующей области знаний;

- формулу, для определения объема правовой охраны, определяющую объект изобретения и выражающую его сущность;

- чертежи и иные материалы, если они необходимы для понимания сущности;

- реферат;

- документ, подтверждающий оплату за подачу заявки (согласно тарифам РГП «НИИС»);

- доверенность, в случае ведения делопроизводства через представителя (патентного поверенного).

Формальная экспертиза заявки на выдачу патента на изобретение проводится после установления даты подачи заявки и при этом проверяются:

- наличие документов, которые должны содержаться в заявке или прилагаться к ней;

- соответствие оплаты установленным размерам;

- соблюдение установленных требований к документам заявки, включая соблюдение требования единства изобретения без анализа существа изобретения;

- соблюдение порядка ведения делопроизводства по заявке;

- соблюдение установленного порядка представления дополнительных материалов;

- правильность классифицирования изобретения по МПК, осуществленного заявителем. При отсутствии такого классифицирования, оно осуществляется экспертной организацией. Также класси-

фицирование осуществляется и при проведении информационного поиска и при экспертизе заявки по существу.

Если заявка содержит все необходимые документы и соблюдены установленные к ним требования, заявитель уведомляется о положительном результате формальной экспертизы.

Экспертиза заявки по существу проводится при условии завершения формальной экспертизы с положительным результатом и при представлении документа, подтверждающего оплату проведения экспертизы заявки по существу.

Целью экспертизы заявки по существу является проверка соответствия заявленного решения условиям патентоспособности: новизне, изобретательскому уровню и промышленной применимости.

Экспертиза по существу представляет собой процесс исследования сущности заявленного решения в сравнении с мировым уровнем техники, отраженным в известных источниках патентной документации и не патентной литературы, выявленных в результате проводимого патентно-информационного поиска.

Для определения уровня техники и соответствия заявленного технического решения условиям патентоспособности проводится информационный поиск, который является одним из самых ответственных этапов экспертизы. Информационный поиск осуществляется при условии представления документа, подтверждающего оплату за экспертизу по существу. При проведении поиска, в первую очередь, определяется предмет поиска, понятие сущности заявленного изобретения и определяется, по каким техническим объектам должен быть осуществлен поиск для выявления аналогов заявленного изобретения. Предмет поиска определяется на основании формулы изобретения с учетом описания и чертежей (если таковые имеются).

Если в результате экспертизы заявки будет установлено, что заявленное решение в испрашиваемом заявителем объеме правовой охраны соответствует условиям патентоспособности изобретения, экспертной организацией выносится положительное заклю-

чение о выдаче патента на изобретение с формулой изобретения, согласованной с заявителем, с указанием установленного приоритета.

**Патент на полезную модель** выдается по результатам экспертизы заявки на выдачу патента на полезную модель.

Заявка на выдачу патента на полезную модель должна содержать:

- заявление;
- описание, раскрывающее его с полнотой, достаточной для осуществления специалистом в соответствующей области знаний;
- формулу, для определения объема правовой охраны, определяющую объект изобретения и выражающую его сущность;
- чертежи и иные материалы, если они необходимы для понимания сущности;
- реферат;
- документ, подтверждающий оплату за подачу заявки (согласно тарифам РГП «НИИС»);
- доверенность, в случае ведения делопроизводства через представителя (патентного поверенного).

В ходе проведения экспертизы заявки на выдачу патента на полезную модель проверяются наличие необходимых документов и выполнение установленных к ним требований, определяются дата приоритета заявки, возможность отнесения заявленного предложения к объектам, охраняемым в качестве полезных моделей, проверяется единство полезной модели.

Полезной модели предоставляется правовая охрана, если она является новой и промышленно применимой.

Если в результате экспертизы будет установлено, что заявка относится к объектам, охраняемым в качестве полезных моделей, и документы соответствуют установленным требованиям, выдается положительное заключение экспертной организации на выдачу патента на полезную модель. То есть, экспертиза по существу для полезных моделей не проводится, и патент выдается на риск и под ответственность заявителя.

По заявке на промышленный образец экспертная организация проводит формальную экспертизу и экспертизу по существу.

Заявка на промышленный образец должна содержать:

- заявление о выдаче патента с указанием авторов промышленного образца и лиц, на имя которых испрашивается патент, а также их местожительство или местонахождение;

- комплект пригодных для репродуцирования изображений изделия (изделий) или макета, дающих полное детальное представление о заявляемом образце (образцах);

- описание промышленного образца, включающее перечень его существенных признаков;

- документ, подтверждающий оплату за подачу заявки;

- доверенность, в случае ведения делопроизводства через представителя.

После завершения формальной экспертизы с положительным результатом экспертная организация проводит экспертизу заявки по существу.

Экспертиза заявки по существу включает:

- установление возможности отнесения заявленного предложения к объектам, охраняемым в качестве промышленного образца;

- проведение информационного поиска в отношении заявленного промышленного образца для определения уровня художественно-конструкторского решения;

- проверку соответствия заявленного решения условиям патентоспособности, и осуществляется при условии представления документа, подтверждающего оплату экспертизы заявки по существу.

Если в результате экспертизы заявки по существу экспертная организация установит, что заявленное предложение в испрашиваемом заявителем объеме правовой охраны соответствует условиям патентоспособности промышленного образца, то выдается положительное заключение экспертной организации на патент с совокупностью существенных признаков, согласованных с заявителем, с указанием установленного приоритета.

Положительные заключения о выдаче патента на объект промышленной собственности экспертной организации направляются в уполномоченный орган для принятия решения. В случае принятия уполномоченным органом положительного решения о выдаче

патента на объект промышленной собственности экспертная организация уведомляет заявителя об этом и о необходимости представления документов, подтверждающих соответствующую оплату за подготовку к выдаче патента на объект промышленной собственности, включая публикацию, а также уплату государственной пошлины за их выдачу.

Если в результате экспертизы заявки будет установлено, что заявленное решение в испрашиваемом заявителем объеме правовой охраны не соответствует условиям патентоспособности изобретения, экспертной организацией выдается отрицательное заключение.

При несогласии с отрицательным заключением экспертной организации заявитель может подать в уполномоченный орган возражение в установленные Патентным законом Республики Казахстан сроки.

На основании решения уполномоченного органа о выдаче патента на объект промышленной собственности при представлении заявителем в установленные сроки документов, подтверждающих соответствующую оплату за подготовку к выдаче патента на объект промышленной собственности, включая публикацию, а также уплату государственной пошлины за выдачу, вносятся в соответствующий Государственный реестр Республики Казахстан (далее – Госреестр) с присвоением соответствующего номера.

В Госреестре регистрируются также все изменения правового статуса патента после его выдачи.

Патент на объект промышленной собственности выдается одновременно с публикацией сведений в официальном бюллетене экспертной организации «Өнеркәсіп меншігі» - «Промышленная собственность» (далее – бюллетень).

Сведения о выдаче патента на изобретение, публикуются по истечении восемнадцати месяцев, а сведения о выдаче патента на полезную модель/промышленный образец – двенадцати месяцев с даты подачи заявки. По ходатайству заявителя эти сведения могут быть опубликованы ранее указанного срока.

После публикации сведений о выдаче патента на объект промышленной собствен-

ности при условии оплаты в установленном размере (согласно тарифам РГП «НИИС»), любое заинтересованное лицо по ходатайству может получить сведения по ним в виде письменной справки или выписки из Госреестра.

Необходимо отметить, что Патентным законом Республики Казахстан установлена выдача одного охранного документа при наличии нескольких лиц, на имя которых испрашивался охранный документ.

Автору изобретения, не являющемуся патентообладателем, выдается официальное удостоверение - «Автордың кәуәлігі» (авторское свидетельство), подтверждающее его авторство.

Если в выданном охранном документе имелись очевидные или технические ошибки, они подлежат исправлению экспертной организацией по требованию патентообладателя. В случае внесения исправлений в выданный охранный документ патентообладателю выдается специальный документ в виде Приложения к охранному документу, который является неотъемлемой частью охранного документа.

Охранный документ с полным описанием изобретения и удостоверение автора (-ов) в комплекте направляются заказным почтовым отправлением в адрес патентообладателя или адрес представителя (патентного поверенного) на основании выданной доверенности на получение, либо по письменной просьбе - в иной адрес, указанный заявителем.

В ходе делопроизводства по заявке со стороны заявителя имеется необходимость в установленные сроки оплачивать за работы и услуги, оказываемые РГП «НИИС» в соответствии с Тарифами, утвержденными Приказом министра Министерства юстиции Республики Казахстан от 26 мая 2015 года № 294 с учетом последующих изменений (<http://kazpatent.kz/index.php/ru/law/guidelines/tariffs>).

Согласно указанным нормативным документам при оплате за некоторые совершаемые юридически значимые действия, отдельным категориям физических и юридических лиц, имеющих право на подачу заявки или обладающих правом на охранный документ, предоставлены льготы.

Участники и инвалиды Великой Отечественной войны, инвалиды, учащиеся общеобразовательных школ, профессионально-технических училищ, среднетехнических учебных заведений, студенты высших учебных заведений (при предоставлении копии нотариально заверенного удостоверяющего документа установленного образца), являющиеся единственными авторами изобретений, и испрашивающие охранный документ на свое имя или являющиеся патентообладателями, могут произвести оплату за соответствующие действия с льготами, т.е. 2% от установленной Прейскурантом общей суммы.

Как уже было упомянуто выше, кроме оплаты за работы и услуги, оказываемые РГП «НИИС», при представлении документа об оплате за подготовку документов к выдаче, включая публикацию (в течение трех месяцев с даты направления заявителю уведомления о выдаче охранного документа), заявитель обязан подтвердить также уплату государственной пошлины за выдачу охранного документа в соответствии с Налоговым кодексом Республики Казахстан, в размере одного месячного расчетного показателя, зачисляемая в доход республиканского бюджета.

Также, патентообладатель обязан до истечения текущего года действия охранного документа производить оплату последующего года его действия, т.е. производить оплату за поддержание охранного документа в силе. Первая оплата за поддержание охранного документа в силе производится в двухмесячный срок с даты публикации сведений о выдаче охранного документа и включает оплату за предшествующие годы, начиная с даты подачи заявки. При невыполнении этого условия действие охранного документа досрочно прекращается, соответственно прекращается исключительное право патентообладателя на изобретение. Действие охранного документа прекращается досрочно с первого дня года действия, за который не произведена оплата. Экспертная организация производит публикацию о досрочном прекращении действия охранных документов в бюллетене.

Действие патента может быть восстановлено по ходатайству патентообладателя в

течение трех лет с даты истечения срока оплаты за поддержание патента в силе. К ходатайству о восстановлении прилагается документ, подтверждающий оплату за подготовку документов к восстановлению действия патента и за поддержание его в силе за период действия, срок оплаты которого был пропущен. Экспертная организация не позднее двух месяцев с даты подачи ходатайства о восстановлении публикует в бюллетене сведения о восстановлении действия патента. Дата публикации является датой восстановления действия патента.

Патент на изобретение действует в течение двадцати лет с даты подачи заявки, при условии соблюдения своевременной оплаты за поддержание охранного документа в силе.

В отношении изобретения, относящегося к лекарственному средству, пестициду (ядохимикату), для применения которых, требуется получение разрешений в порядке, установленном законодательством Республики Казахстан о разрешениях и уведомлениях, срок действия исключительного права

и удостоверяющего это право патента может быть продлен по ходатайству патентообладателя, но не более чем на пять лет.

Указанный срок продлевается на время, прошедшее с даты подачи заявки на выдачу патента на изобретение до даты получения первого разрешения на применение изобретения за вычетом пяти лет.

Патент на полезную модель действует в течение пяти лет с даты подачи заявки. Срок его действия может быть продлен по ходатайству патентообладателя, но не более чем на три года.

Патент на промышленный образец действует в течение пятнадцати лет с даты подачи заявки. Срок его действия может быть продлен по ходатайству патентообладателя, но не более чем на пять лет.

Исключительное право на использование охраняемых объектов промышленной собственности осуществляется патентообладателем в период действия охранного документа, начиная с даты публикации в официальном бюллетене сведений о выдаче этого охранного документа.

### **Литература**

1. Закон Республики Казахстан №300 от 07 апреля 2015г. «О внесении изменений и дополнений в некоторые законодательные акты Республики Казахстан по вопросам правового регулирования сферы интеллектуальной собственности».
2. Патентный закон Республики Казахстан(с изменениями и дополнениями по состоянию на 07.04.2015 г.).
3. Правила составления, подачи и рассмотрения заявки на изобретение, внесения сведений в государственный реестр изобретений Республики Казахстан, а также выдачи охранного документа от 27.08.2015г.
4. Правила составления, подачи и рассмотрения заявки на полезную модель, внесения сведений в государственный реестр полезных моделей Республики Казахстан, а также выдачи охранного документа от 27.08.2015г.
5. Правила составления, подачи и рассмотрения заявки на промышленный образец, внесения сведений в государственный реестр промышленных образцов Республики Казахстан, а также выдачи охранного документа от 27.08.2015г.
6. Официальный сайт РГП «Национальный институт интеллектуальной собственности»: [www.kazpatent.kz](http://www.kazpatent.kz).

**ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНДА ПАТЕНТТІ ҚАЛАЙ АЛУҒА БОЛАДЫ**

***А.Т. Жанғабылов***

e-mail: info@atcp.kz

«Технологияларды Коммерцияландыру бойынша Кәсіпқойлар Альянсы» ҚБ, Қазақстан Республикасы, Астана қ.

Мақалада зияткерлік меншікті қорғау құжаттарын беру механизмі, осы саладағы қызмет үшін тапсырыс беруші қандай төлемдер жасауы тиіс, қорғау құжаттарының жарамдылық мерзімі, өнертабысты қорғау қай кезден басталатыны жан-жақты баяндалады.

**HOW TO GET A PATENT IN THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN**

***A.T. Zhangabylov***

e-mail: info@atcp.kz

GS "Alliance of Professionals on Commercialization of Technologies", Republic of Kazakhstan, Astana

The article describes in details the mechanism of issuing protection documents, payment which must be carried out by applicant for the provision of intellectual property services, the term of documents protection, the moment protection of invention begins.



## НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ ВЕНГРИИ (GYÓGYNÖVÉNYKUTATÓ INTÉZET KFT)

Научно-исследовательский институт лекарственных растений Венгрии создан в 1915 году для обеспечения растущего спроса на лекарственные травы и растительные препараты высокого качества. Научно-исследовательский институт лекарственных растений Венгрии занимается исследованием, разработкой и совершенствованием видов и сортов лекарственных растений, а также производством и продажей зарегистрированных лекарственных средств растительного происхождения.

Первая в истории система государственной сертификации качества для выращивания, переработки, контроля качества и выпуска серии препаратов на основе растительного сырья была разработана в Научно-исследовательском институте лекарственных растений и представлена в 1925-1930 годах.

С 2008 года Научно-исследовательский институт лекарственных растений Венгрии входит в состав PannonPharma Pharmaceuticals Group.

Основная деятельность:

- производство лекарственного сырья, растительных экстрактов и готовой фармацевтической продукции, косметических средств;
- разработка, производство лекарственных и косметических средств;
- технология растениеводства, селекция растений;
- производство материала для размножения растений;
- сохранение видов растений;
- работа над генофондом растений;
- технические, химические, биологические тесты и анализы;
- биотехнологические исследования и разработки;
- генетические, молекулярная биология и генетические исследования;

Виды продукции:

Нестерильные продукты:

Жидкие лекарственные формы:

- настойки, экстракты жидкие и густые растворы; в соответствии с Ph.Hg.VII, Ph.Hg.VIII, . и Ph.Eur6.;
- растворы;
- вода очищенная Ph.Hg.VIII.

Твердые лекарственные формы:

- растительные экстракты (за исключением Extractum opii) в соответствии с Ph.Hg.VII, Ph.Hg.VIII.. и Ph.Eur.6.



Budakalász, Lupaszigeti u. 4, 2011 Hungary

Тел.: + 36-26-340-533e

E-mail: info@gynki.hu

## ПРАКТИКА ВЕДУЩИХ ОФИСОВ КОММЕРЦИАЛИЗАЦИИ ТЕХНОЛОГИЙ США И УРОКИ ДЛЯ КАЗАХСТАНА

*А.А. Ахымбеков*

e-mail: info@atcp.kz

ОО «Альянс Профессионалов по Коммерциализации Технологий», Республика Казахстан, г. Астана

В статье говорится о коммерциализации технологий. Показано, когда и где зародилась коммерциализация технологий. Приведены успешные практики коммерциализации технологий. Так же в статье говорится о вкладе офисов коммерциализации технологий (ОКТ). Автор подробно расписывает миссию, деятельность, модели ОКТ. Использование практик функционирования зарубежных ОКТ и их внедрение даст возможность активизировать процессы коммерциализации технологий в Казахстане и, как результат, будет способствовать общему экономическому росту страны.

Что значит коммерциализация технологий? Чем занимаются офисы коммерциализации технологий? На сегодняшний день в Казахстане эти и многие другие вопросы остаются недостаточно раскрыты для широкой публики, а самое главное для руководителей и сотрудников университетов и научных институтов. Разберемся по порядку.

Термин «Коммерциализация технологий» появился в США – это процесс, направленный на получение положительного экономического эффекта от использования научно-технических разработок. Иными словами, внедрение в промышленное производство результатов интеллектуальной деятельности, созданных отечественными учеными и новаторами при содействии офисов коммерциализации технологий.

Всматриваясь в тенденцию экономического развития передовых стран, очевидно, что немалое внимание уделяется развитию инновациям и научно-техническому прогрессу, при этом речь идет не только о финансировании науки, но и о продвижении созданных разработок и технологий на местный и мировой рынки. Однако возникает вопрос: «Каким образом внедрить технологию или продукт в промышленность?!». Как известно, ученые в своем большинстве, независимо от национального признака, не обладают навыками ведения бизнеса, необходимыми для его создания на базе собственных разработок. В то же время, если компания планирует достичь конкурентных преимуществ путём совершенствования технологического процесса, то неизбежно возникает

вопрос о том, где найти информацию о технологиях, которые могут позволить повысить эффективность бизнеса.

Столкнувшись с такими вопросами и проблемами в 1980 году в США вышел в свет «Акт Бэя-Доула» (Bayh-Dole Act), согласно которому университеты обязаны патентовать результаты своих исследований, а также заниматься их коммерциализацией. «Акт Бэя-Доула» не только позволил передавать созданную на государственные деньги интеллектуальную собственность университетам, но и разрешил эксклюзивное лицензирование изобретений, что является ключевым условием их коммерциализации. Такой комплексный подход дал положительные результаты.

Таким образом, в университетах США и других стран, коммерциализация создаваемых разработок возведена в статус третьей миссии, наряду с образовательной и научно-исследовательской деятельностью, несоблюдение которой влечёт за собой наказание в виде лишения университета прав на созданную им интеллектуальную собственность. Эта миссия была возложена на офисы коммерциализации технологий (ОКТ), основная функция которых обеспечение участников инновационных процессов всеми необходимыми услугами для реализации их потенциала и развития инновационных возможностей.

На сегодняшний день существует множество моделей ОКТ, которые преследуют одну и ту же цель – продвижение научно-технических разработок на рынок. Основ-

ными показателями успешности офисов коммерциализации является количество раскрытых изобретений, заявок на патент, полученных патентов, и в конечном итоге, количество заключенных лицензионных со-

глашений и запущенных стартап компаний. В таблице 1 ниже указаны ведущие университеты США и основные показатели успешности ОКТ.

Таблица 1

**Ведущие университеты США и основные показатели успешности ОКТ**

Университет	Раскрытие изобретений	Заявок на патент	Присуждено патентов	Соглашения о лицензировании	Стартапы	Прибыль, млн.
Висконсин (2010)	350	200	130	61	2	\$86.0
Принстон (2009)	77	107	38	33	N/A	\$65.6
Стэнфорд (2009)	443	N/A	N/A	77	9	\$65.1
МИТ (2010)	530	184	166	57	16	\$60.1
Вашингтон (2009)	349	262	40	220	10	\$50.4
Корнелл (2010)	338	420	140	114	N/A	\$31.9
Калифорния (2009)	333	179	60	37	N/A	\$28.9
Сан диего (2009)	373	286	64	85	9	\$26.3
Мичиган (2009)	350	151	72	78	8	\$18.3
Джон Хопкинс (2009)	352	579	46	99	10	\$16.2
Гарвард (2010)	301	133	38	37	7	\$10.1
Сент-Луис(2009)	125	106	50	44	2	\$7.9
Питтсбург(2010)	225	69	33	54	N/A	\$6.1
Колорадо (2009)	258	204	24	61	11	\$4.4

Зарубежные ВУЗы уделяют значительное внимание на раскрытие изобретений, поскольку каждая раскрытая технология является потенциальным доходом для университета. Такая практика показывает, что прибыль от ОКТ формируется из лицензионных соглашений и долей в стартап компаниях, которые могут достигать до 30%. Кроме того, опыт США и не только, свидетельствует о необходимости государственной финансовой поддержки процесса коммерциализации технологий, особенно в странах, где научно-исследовательские организации являются в основном государственными.

Во всем мире ОКТ могут быть созданы на основе любой организационно-правовой формы, исходя из конкретной ситуации и интересов учредителей. Наиболее часто используемыми являются следующие формы:

- структурное подразделение (департамент, отдел, не являющимся самостоятельным хозяйствующим субъектом);
- юридическое лицо – коммерческая организация (ТОО, АО и т.д.);
- юридическое лицо – некоммерческая организация (фонд, ассоциация, союз и т.д.);
- консорциум – простое товарищество (особая форма организации хозяйственной

деятельности без образования юридического лица).

Например, офис коммерциализации технологий при Университете Стэнфорд является структурным подразделением, там культура коммерциализации технологий берёт своё начало ещё с 1969 года, т.е. Казахстан в этом процессе отстаёт на 45 лет. Что примечательно, прибыль от той или иной технологии в Университете Стэнфорд делится поровну между автором, кафедрой и факультетом.

Следует отметить, что офисы коммерциализации технологий выполняют множество важнейших функций, таких как: предоставление необходимой информации работникам сферы исследований и разработок университетам, компаниям, осуществляющим научно-техническую деятельность; анализирование содержания и хода выполнения научных исследований с целью оценки коммерческой значимости и охранных способностей полученных результатов; проведение переговоров по вопросам стратегии и тактики использования интеллектуальной собственности и др.

Опыт ведения ОКТ в США и в большинстве других стран свидетельствует о необходимости следующих основных составляющих инфраструктуры: законодательной базы, регулирующей деятельность по коммерциализации технологий; финансовой

поддержки как со стороны государства, так и со стороны частного сектора; опытного квалифицированного персонала.

С целью содействия развитию высокотехнологичных отраслей промышленности Казахстана целесообразно использовать изученную практику функционирования зарубежных ОКТ. Во-первых, следует стремиться к организации чёткого и гибкого процесса трансфера интеллектуальной собственности в продаваемое на рынке бизнеспредложение. При этом необходимо сформировать полную инновационную цепочку, что позволит довести проект от идеи до создания малого предприятия с перспективами роста. Во-вторых, государственная политика в области инноваций и формируемая инфраструктура должны быть связаны единой концепцией развития, для того чтобы объединить участников инновационного процесса и стимулировать коммерциализацию технологий. В-третьих, университеты и исследовательские учреждения должны быть обеспечены такими условиями, при которых коммерциализация технологий становится выгодным как для учёных, так и для промышленности.

Всё это даст возможность активизировать процессы коммерциализации технологий в Казахстане и, как результат, будет способствовать общему экономическому росту страны.

## **АҚШ-ТЫҢ ТЕХНОЛОГИЯЛАРДЫ КОММЕРЦИЯЛАНДЫРУДАҒЫ ЖЕТЕКШІ КЕҢСЕЛЕРІНІҢ ТӘЖІРИБЕСІ ЖӘНЕ ҚАЗАҚСТАН ҮШІН САБАҚТАРЫ**

*А.А. Ахымбеков*

e-mail: info@atcp.kz

«Технологияларды Коммерцияландыру бойынша Кәсіпқойлар Альянсы» ҚБ, Қазақстан Республикасы, Астана қ.

Мақалада технологияларды коммерцияландыру туралы баяндалады. Технологияларды коммерцияландыру қашан және қайда басталғаны көрсетілген. Технологияларды коммерцияландырудың табысты тәжірибелері келтірілген. Сондай-ақ, мақалада технологияларды коммерцияландыру кеңселерінің (ТКК) үлесі туралы айтылған. Автор ТКК міндеттері, қызметі, түрлері туралы жан-жақты баяндайды. Шетелдік ТКК-нің жұмыс істеу тәжірибелерін пайдалану және оларды енгізу Қазақстандағы технологияларды коммерцияландыру үдерістерін ширатуға мүмкіндік береді де, соның нәтижесінде, елдің жалпы экономикалық өсуіне ықпал етеді.

**PRACTICE OF LEADING TECHNOLOGY COMMERCIALIZATION OFFICES OF THE  
USA AND LESSONS FOR KAZAKHSTAN**

***A.A. Akhymbekov***

e-mail: info@atcp.kz

GS "Alliance of Professionals on Commercialization of Technologies", Republic of Kazakhstan,  
Astana

The article describes technology commercialization. It illustrates when and where technology commercialization was originated. Successful practices of technology commercialization are given in the article. Furthermore, article refers to the contribution of technology commercialization offices(TCO). Author describes mission, activity and TCO model in details. The use of functioning practices of foreign TCO and its implementation give chance to intensify technology commercialization in Kazakhstan and as the result promote general economic growth of the country.



## Компания «Бионорика СЕ» - один из крупнейших в мире производителей растительных лекарственных препаратов

В основу работы компании положено стремление к постоянному развитию исследовательской деятельности. Как фитониринговая компания, «Бионорика СЕ» открывает новые возможности в лечении многих заболеваний. Фитониринг раскрывает потенциал лекарственных растений с использованием последних научных исследований и инновационных технологий инженерии.

Работа компании «Бионорика СЕ» направлена на повышение эффективности и популяризацию лекарственных средств растительного происхождения.

Компания «Бионорика СЕ» в своих препаратах объединяет традиционные знания в области фитотерапии и новейшие результаты исследований. Методы выращивания растений компанией «Бионорика СЕ», экстракции и производства задают мировые стандарты. Производят современную медицину все более «натуральной», а значит, более безопасной для здоровья человека.

Компания «Бионорика СЕ» существует уже более 70-и лет, развивает производство высокоэффективных лекарственных препаратов из растений. На основе этой непрерывной работы на протяжении десятилетий были созданы лекарства наивысшего качества. Такие препараты, как Синупрет®, Мастодинон® и Канефрон® Н, олицетворяют высокую международную репутацию и успех фирмы.

Kerschensteinerstr. 11-15 92318  
Neumarkt, Germany  
tel.: 0049 9181 231-90  
fax: 0049 9181 231-265



*Цех, в котором происходит экстракция*



*Вакуумный экстрактор*



*Лаборатория в Институте*



*Производственная линия по упаковке твердых лекарственных средств в блистеры*

УДК: 347.77(1-87)

## ПАТЕНТОВАНИЕ ЗА РУБЕЖОМ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ НАУЧНЫХ РАЗРАБОТОК И ТЕХНОЛОГИЙ

**А.Т. Жангабылов**

e-mail: info@atcp.kz

ОО «Альянс Професионалов по Коммерциализации Технологий», Республика Казахстан, г. Астана

Статья посвящена вопросам патентования за рубежом отечественных научных разработок и технологий. Описана система РСТ и каковы преимущества этой системы. В статье дано разъяснение, в каких случаях необходимо зарубежное патентование, когда надо начинать зарубежное патентование, в каких странах надо охранять изобретение, как получить патентную охрану за рубежом.

### 1. Общие положения

Следует помнить, что патент имеет территориальное действие, т.е. казахстанский патент действует только на территории Казахстана, американский – только на территории США и так далее. Таким образом, если не получен патент, действующий в данной стране, то изобретение в этой стране охраняться не будет. Это означает, что любое юридическое или физическое лицо в данной стране может без каких-либо ограничений производить, использовать, ввозить или продавать продукцию, созданную на основе этого изобретения.

То есть, если вы получили только казахстанский патент на изобретение, во всех других странах кроме Республики Казахстан ваше изобретение не охраняется. При использовании другими компаниями вашего изобретения в этих странах у вас не должны спрашивать разрешения, с вами не должны заключать лицензионные соглашения и вам не должны выплачивать вознаграждения как патентообладателю.

Патентная охрана вашего изобретения в зарубежных странах позволит вам воспользоваться исключительными правами на запатентованное изобретение в этих странах. Наличие зарубежных патентов позволит вам заключать лицензионные соглашения с зарубежными компаниями на использование вашего изобретения, развивать связи с зарубежными организациями и получать совместно с ними доступ на рынки этих стран.

Зарубежное патентование имеет смысл, если вы:

1) планируете экспорт продукции, созданной на основе вашего изобретения;

2) планируете производство такой продукции за рубежом;

3) предполагаете заключение лицензионных соглашений с зарубежными партнерами.

Порядок патентования за рубежом отечественных изобретений и полезных моделей, созданных в Республике Казахстан, регламентируется статьей 37 Патентного Закона РК. Согласно требованиям этой статьи подача в зарубежные страны заявки на объекты промышленной собственности может быть осуществлена по истечении трех месяцев с даты подачи заявки на выдачу охранного документа Республики Казахстан в РГП «Национальный институт интеллектуальной собственности» (далее – экспертная организация) или ранее после проверки наличия сведений, составляющих государственную тайну.

Если вы хотите, чтобы ваше изобретение охранялось за рубежом с даты подачи заявки на получение национального патента в РГП «НИИС», то вам необходимо подать заявку на получение зарубежных патентов в течение 12 месяцев с даты приоритета, т.е. с даты подачи заявки в национальное патентное ведомство.

Таким образом, в общем случае заявку на зарубежные патенты надо подавать не ранее 3 месяцев и не позднее 12 месяцев с даты подачи заявки в национальное патентное ведомство.

Охрана изобретения во многих странах является достаточно дорогостоящим делом, поэтому необходимо тщательно выбирать страны, в которых вам действительно необходима патентная охрана вашего изобретения. При выборе стран патентования вы

должны ответить на следующие основные вопросы:

- В каких странах наиболее вероятна коммерциализация запатентованного продукта?

- Какие основные географические рынки у аналогичных продуктов?

- В каких странах действуют ваши основные конкуренты?

- На территории какой страны будет изготавливаться ваш продукт?

- Какие расходы связаны с патентованием в каждой стране? Какие средства есть у вас для этого?

- Насколько трудно обеспечить защиту патентных прав в каждой стране?

Существует три основных процедуры получения охраны изобретения за рубежом:

1) *Национальная процедура.* В этом случае заявка на патент подается в национальное патентное ведомство каждой выбранной страны на требуемом языке с оплатой установленных пошлин. Этот путь может быть достаточно непростым и дорогостоящим, если речь идет о большом числе стран патентования. Однако, если выбранных стран одна или несколько, такой путь получения зарубежных патентов может оказаться наиболее быстрым.

2) *Региональная процедура.* Если ряд стран являются членами региональной патентной системы, то, подав заявку в соответствующее региональное ведомство, можно испрашивать патентную охрану на территории всех или нескольких таких стран. Казахстан является членом Евразийской патентной конвенции, и его заявители (как физические, так и юридические лица) могут испрашивать патентную охрану на территории всех или нескольких стран – участниц Евразийской патентной конвенции, подав заявку в Евразийскую патентную организацию через уполномоченный государственный орган в сфере охраны изобретений, полезных моделей, промышленных образцов. Кроме Евразийской патентной организации ([www.eapo.org](http://www.eapo.org)) региональными патентными ведомствами являются: Европейское патентное ведомство ([www.epo.org](http://www.epo.org)), Патентное ведомство совета по сотрудничеству арабских государств Персидского залива ([www.gccpo.org](http://www.gccpo.org)), Африканская организация

интеллектуальной собственности ([www.oapi.int](http://www.oapi.int)), Африканская региональная организация интеллектуальной собственности ([www.ari-pro.org](http://www.ari-pro.org)).

3) *Международная процедура.* Эта процедура предусматривает подачу международной заявки по Договору о патентной кооперации (РСТ) с последующим переходом на национальную фазу для получения патентов в выбранных странах. Международная заявка (или РСТ заявка) может быть подана либо в национальное или региональное патентное ведомство, либо в «Получающее ведомство» в рамках РСТ, которым является Всемирная организация интеллектуальной собственности, расположенная в г. Женеве, Швейцария. Важным преимуществом системы РСТ является наличие дополнительных 18 месяцев к уже имеющемуся 12-месячному приоритетному периоду. Таким образом, у вас появляется дополнительное время для изучения перспектив коммерциализации изобретения и выбора зарубежных стран, где действительно целесообразно получение патентной охраны. Кроме того, в рамках процедуры РСТ заявители получают Отчет о международном поиске и Заключение Международного поискового органа, которые содержат ценную информацию о патентоспособности их изобретений. На основе этой информации заявители могут принять решение о целесообразности продолжения зарубежного патентования. Подача РСТ заявки значительно снижает первоначальные затраты на патентование по сравнению с национальными процедурами, поскольку одна такая заявка, составленная на одном языке, с оплатой единых пошлин, имеет юридическое действие во всех государствах – участниках Договора о патентной кооперации (148 стран).

## II. Система РСТ и каковы преимущества этой системы

РСТ (Patent Cooperation Treaty) – это международный Договор о Патентной Кооперации, административные функции которого выполняет Всемирная организация интеллектуальной собственности (ВОИС). Данный договор заключен между 148 странами-участницами Парижской конвенции. РСТ позволяет осуществлять патентование

изобретения одновременно в каждой из большого числа стран путем подачи одной «международной» патентной заявки вместо подачи нескольких отдельных национальных или региональных патентных заявок. Выдача патентов остается под контролем национальных или региональных патентных ведомств в ходе так называемой «национальной фазы».

Процедура патентования в рамках РСТ, хотя и не приводит к получению единого «международного» патента, имеет существенные преимущества:

- подача одной международной заявки подразумевает на указание всех стран-участниц для возможного получения национальных/региональных патентов;

- при условии первичной оплаты сравнительно небольших по размеру пошлин Заявителю предоставляется легальная отсрочка на 30-31 месяц с даты подачи первой (приоритетной) патентной заявки, для оценки своих финансовых ресурсов, выработки или оптимизации патентно-лицензионной политики, поиска инвесторов, национальных патентных представителей, выбора стран для дальнейшего патентования и определения шансов на успешное получение соответствующих национальных патентов;

- вы можете быть уверены, что, если ваша международная заявка соответствует предписанной РСТ форме, она не может быть отклонена по формальным признакам патентным ведомством любого Договаривающегося государства РСТ в ходе национальной фазы патентования;

- на основании отчета о международном поиске и письменного сообщения (мнения) можно с достаточной степенью вероятности оценить шансы на патентование вашего изобретения;

- в ходе осуществляемой по выбору международной предварительной экспертизы есть возможность изменить международную заявку и тем самым привести ее в порядок до начала патентования в различных патентных ведомствах;

- для вас в качестве заявителя международная публикация извещает мир о вашей заявке, что может стать эффективным средством рекламы и поиска потенциальных лицензиатов.

Подавая международную заявку, заявитель должен знать, что ее проведение будет состоять с двух фаз – международной и национальной.

Международная фаза подразделяется на четыре основных этапа:

- подача международной заявки и ее обработка в получающем ведомстве;

- подготовка отчета о международном поиске и письменного сообщения о патентоспособности заявленного изобретения, осуществляемая Международным поисковым органом (МПО) не позднее 3 месяцев от даты получения МПО копии для поиска или 9 месяцев от даты приоритета в зависимости от того, какой из этих сроков истекает позже;

- международная публикация заявки вместе с отчетом о международном поиске и письменного сообщения о патентоспособности изобретения, осуществляемая ВОИС сразу после истечения 18 месяцев от даты приоритета (такая публикация может быть ускорена по желанию заявителя, которая должна сопровождаться оплатой соответствующей пошлины);

- (необязательный этап) подготовка отчета о международной предварительной экспертизе, осуществляемая органом международной предварительной экспертизы (ОМПЭ) не позднее, чем 28 месяцев от даты приоритета или 6 месяцев от даты оплаты пошлины за обработку и пошлины за предварительную экспертизу в зависимости от того, какой из этих сроков истекает позже, в случае, когда заявитель подал требование (которое должно прийти от заявителя в ОМПЭ или в получающее ведомство не позднее, чем 22 месяца от даты приоритета) на проведение такой экспертизы. Отчет о международной предварительной экспертизе содержит вывод о соответствии изобретения критериям новизны, изобретательского уровня и промышленной пригодности и носит рекомендательный характер.

Национальная фаза начинается с выполнения требований Статьи 22 или 39(1) РСТ, т.е. подачи международной заявки (как правило, до истечения 30 месяцев, а в некоторых ведомствах до истечения 31 месяца от даты приоритета) в ведомство той страны-участницы РСТ, на территории которой заявитель хочет получить охрану, или в то ре-

гиональное ведомство, в рамках которого он желает получить охрану, и заканчивается при благоприятном для заявителя результате выдачей соответствующего охранного документа. Размеры пошлины за подачу заявки при ее переводе в национальную фазу, а также язык перевода определяются национальным законодательством соответствующих государств или региональными ведомствами.

Международная заявка казахстанскими заявителями подается в экспертную организацию, которая, выступая в качестве «получающего ведомства», берет на себя ответственность за координацию всех процедурных мероприятий на международной фазе, включая получение документов, их пересылку и иные формы взаимодействия с ВОИС.

Экспертная организация является компетентным получающим ведомством в отношении международной заявки на изобретение, если, по крайней мере, один из ее заявителей является гражданином Республики Казахстан или лицом, проживающим или имеющим местонахождение в Республике Казахстан.

Любое лицо, владеющее действующим промышленным или торговым предприятием на территории Республики Казахстан, рассматривается как проживающее или имеющее местонахождение в Республике Казахстан.

Международная заявка подается в экспертную организацию в трех экземплярах, каждый из которых должен быть пригоден для прямого репродуцирования.

Международная заявка может содержать заявление о приоритете одной или нескольких предшествующих заявок, поданных в какую-либо страну-участницу Конвенции. При этом такая международная заявка должна быть подана не позднее 12 месяцев от даты приоритета (или самого раннего приоритета, если заявляется приоритет нескольких предшествующих заявок), который согласовывается со Статьей 4 Конвенции.

**Международная заявка должна содержать:**

• заявление РСТ (форма РСТ/RO/101), (можно скачать на сайте [www.kazpatent.kz](http://www.kazpatent.kz))

• описание, раскрывающее его с полнотой, достаточной для осуществления специалистом в соответствующей области знаний;

• формулу, для определения объема правовой охраны, определяющую объект изобретения и выражающую его сущность;

• чертежи и иные материалы, если они необходимы для понимания сущности;

• реферат.

Экспертная организация проверяет международную заявку на соответствие требованиям статьи 11(1) и статьи 14 РСТ. По международной заявке, прошедшей проверку с положительным результатом, устанавливается дата ее международной подачи.

**Пересылка международной заявки:**

Один экземпляр, так называемый «registration copy», по которой установлена дата международной подачи, пересылается экспертной организацией в Международное бюро ВОИС. Второй экземпляр международной заявки – «search copy» - направляется экспертной организацией в Международный поисковый орган, указанный в заявлении международной заявки. Третий экземпляр – «home copy» - хранится в экспертной организации.

Экспертная организация в качестве компетентного получающего ведомства принимает международные заявки на русском или английском языке. Если заявитель для целей статьи 15 РСТ в качестве Международного поискового органа выбирает Федеральное Государственное учреждение «Федеральный институт промышленной собственности» Федеральной службы по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам» (ФИПС) международная заявка подается на русском языке, если выбрано Европейское патентное ведомство (ЕПВ), международная заявка подается на английском языке.

С момента международной публикации, осуществляемой ВОИС, заявленному решению предоставляется временная правовая охрана, что позволяет Заявителю, в дальнейшем получившему патент в той или иной стране, потребовать от лиц, начавших использовать изобретение (полезную модель)

после официальной публикации, - материальной компенсации за соответствующий период использования технического решения на территории соответствующей страны, в случае, если это допускается законами государства. Международная публикация также способна привлечь внимание инвесторов, которые, заинтересовавшись заявленным решением, могут принять решение об инвестировании в дальнейшее патентование изобретения (полезной модели) в каких-либо странах с целью его внедрения и эффективной коммерциализации. Результаты предварительного международного поиска публикуются отдельно или вместе с заявкой РСТ и доступны для всеобщего ознакомления на сайте ВОИС [www.wipo.org](http://www.wipo.org).

При том, что существуют различные стратегии зарубежного патентования, процедура РСТ имеет ряд несомненных преимуществ и выбирается лидерами инновационных отраслей в целях оптимизации патентно-правовой защиты своих разработок за рубежом.

**Размеры пошлин, подлежащих к оплате при подаче международной заявки в соответствии с РСТ на международной фазе:**

1. Международная пошлина за подачу международной заявки для юридических лиц составляет – 1 384 USD. Международная пошлина за подачу международной заявки для физических лиц снижена на 90%, то есть составляет – 138,4 USD. За каждый лист свыше тридцати взимается дополнительная пошлина в размере - 16 USD. Международная пошлина за подачу взимается в пользу ВОИС.

2. Пошлина за проведение международного поиска уплачивается в пользу Международного поискового органа. Если в качестве Международного поискового органа выбрано ФИПС, указанная пошлина оплачивается в доход федерального бюджета в российских рублях в размере – 6750 рублей. Если в качестве Международного поискового органа выбрано ЕПВ, пошлина за проведение международного поиска составляет на сегодняшний день – 1875 евро.

3. Пошлина за обработку и пересылку материалов международной заявки оплачи-

вается в пользу экспертной организации, и составляет 10 264,8 тенге.

### **III. Получение регионального патента**

Из перечисленных выше региональных патентов наиболее популярны Евразийский патент и Европейский патент.

Получение национального патента на изобретение необходимо в том случае, если вы хотите его использовать только на территории одного государства. Однако если вы не ограничиваетесь этим, планируете расширять бизнес и извлекать максимальную прибыль на территории ряда стран СНГ, существует возможность получения Евразийского патента. Для граждан Республики Казахстан он удобен как в географическом, так и в финансовом плане (большие льготы).

Возможность получения Евразийского патента связана с существованием Евразийской патентной организации, которая объединяет 8 стран евразийского региона: Азербайджанскую Республику, Республику Армения, Республику Беларусь, Республику Казахстан, Кыргызскую Республику, Российскую Федерацию, Республику Таджикистан и Республику Туркменистан.

**Преимуществами получения Евразийского патента являются:**

- упрощение и удешевление процедуры получения охранного документа, действующего во всех странах - участницах Конвенции (одна евразийская заявка на одном языке (русском) — одна экспертиза — единый евразийский патент);

- обязательную проверочную систему экспертизы евразийских заявок и как следствие получение надежных евразийских патентов на изобретения;

- гармонизацию охраны прав патентообладателей в пределах единого патентного пространства на основе Конвенции и связанных с ней других нормативных актов.

Евразийская патентная конвенция вступила в силу 12 августа 1995 года. Основной целью Конвенции и учрежденной ею Евразийской патентной организации (ЕАПО) является создание международной региональной системы правовой охраны изобретений на основе единого евразийского патента, действующего на территории всех государств - участников Конвенции.

Изначально евразийский патент действует на территории всех государств - участников Евразийской патентной организации, но поддерживать его в силе нужно в каждой стране отдельно. Поэтому, если отпадает целесообразность поддержания в силе патента в части стран, можно продолжать уплачивать годовые пошлины только в тех государствах, в которых патентная защита действительно необходима.

Евразийские патенты действуют на территории Республики Казахстан наравне с патентами Республики Казахстан. Поэтому, решив запатентовать свою разработку, заявитель может подать казахстанскую заявку, а может сразу же выбрать вариант евразийского патентования (в этом случае евразийская заявка подаётся через РГП «НИИС»). Можно подать евразийскую заявку и при наличии уже поданной казахстанской заявки (в течение 12-ти месяцев с даты приоритета), воспользовавшись правом конвенционного приоритета, либо перейти на региональную фазу в Евразийском патентном ведомстве в рамках процедуры РСТ (если подана международная заявка).

**Заявка должна содержать:**

- заявление о выдаче евразийского патента;
- описание изобретения;
- формулу изобретения;
- чертежи и реферат.

Процедуру рассмотрения заявки на выдачу евразийского патента в Евразийском патентном ведомстве можно разделить на два этапа:

- установление даты подачи евразийской заявки, проведение формальной экспертизы, поиск по заявке и публикация заявки;
- проведение экспертизы по существу, выдача и публикация патента.

При формальной экспертизе проверяются наличие и правильность оформления документов. Если документы соответствуют предъявленным требованиям, проводится патентный поиск, целью которого является выявление предшествующего уровня техники. Осуществив данную процедуру, Евразийское ведомство формирует отчет и направляет его заявителю.

Заявка публикуется Евразийским ведомством вместе с отчетом о патентном по-

иске незамедлительно по истечении 18 месяцев с даты приоритета.

После проведения формальной экспертизы Евразийское ведомство проводит экспертизу по существу евразийской заявки.

Если установлено, что изобретение отвечает условиям патентоспособности, Евразийское ведомство принимает решение о выдаче евразийского патента. После принятия решения о выдаче евразийского патента Евразийским ведомством осуществляется его регистрация в Реестре евразийских патентов с присвоением номера. Затем, в течение 6 месяцев производится публикация сведений о выдаче этого патента в Бюллетене Евразийского ведомства.

**Пошлины при рассмотрении заявки и выдаче патента** (казахстанским заявителям предоставляется льготный тариф по уплате пошлин):

- единая процедурная пошлина за подачу евразийской заявки – 2550 рублей (дополнительная пошлина за каждый пункт формулы изобретения свыше пятого – 220 рублей);

- за проведение экспертизы евразийской заявки по существу – 2550 руб. в отношении одного изобретения (в отношении группы изобретений дополнительно 1900 руб.);

- за выдачу евразийского патента и его публикацию - 1600 руб.

Евразийский патент после его выдачи действует во всех Договаривающихся государствах, в течение 20 лет с момента подачи заявки.

Для поддержания евразийского патента в силе необходимо уплачивать годовую пошлину, размер которой равен сумме годовых пошлин, установленных каждым из Договаривающихся государств для поддержания в силе евразийских патентов на своей территории, где необходимо действие патента.

Средний срок рассмотрения заявки от даты ее подачи до получения патента обычно составляет 12-18 месяцев. При оплате дополнительных тарифов можно ускорить процедуру рассмотрения евразийской заявки.

Европейская патентная конвенция (ЕПК) разработала единую европейскую процедуру выдачи патентов на базе одной заявки и создала стандартную структура па-

тентного права, предназначенную для более легкой, дешевой и надежной охраны изобретений в странах – участницах ЕПК.

Европейская патентная конвенция объединяет более 30 государств, в т.ч.:

Австрия, Бельгия, Германия, Греция, Дания, Ирландия, Испания, Италия, Кипр, Лихтенштейн, Люксембург, Монако, Нидерланды, Португалия, Великобритания, Турция, Финляндия, Франция, Швейцария, Швеция, Болгария, Чехия, Эстония, Словакия, Словения, Венгрия, Румыния, Польша, Исландия, Латвия, Литва; ЕПК также распространяется на Албанию, Боснию и Герцеговину, Хорватию, бывшую югославскую республику Македонию.

В каждой стране – участнице ЕПК, на территории которой действует европейский патент, патентообладателю предоставляются те же права, которые бы ему предоставил национальный патент данного государства.

**Преимущества получения европейского патента:**

- снижение затрат времени и трудоемкости патентования;
- единый патент, действие которого распространяется на все страны-участницы;
- получение юридически более сильного патента, т.к. патент выдается только после экспертизы по существу, в то время как в ряде стран национальное законодательство не предусматривает экспертизу (явочная система);
- экономия расходов на патентование при необходимости патентной охраны изобретения более, чем в 4-х странах (стоимость получения европейского патента, как правило, равно стоимости получения трех или четырех национальных патентов).

**Процедура выдачи европейского патента.**

Заявка на выдачу европейского патента подается в Европейское патентное ведомство (ЕПВ). Заявка может быть также подана через национальное патентное ведомство заявителя, если это предусмотрено законодательством страны заявителя. Заявка, поданная в национальное патентное ведомство, имеет то же правовое значение, как и заявка, поданная непосредственно в Европейское патентное ведомство.

Центральным офисом Европейского патентного ведомства является его мюнхенское представительство. Европейское патентное ведомство имеет также представительства в Гааге, Берлине, Вене, и в Брюсселе:

Языками Ведомства являются английский, немецкий, французский.

Процедура экспертизы и выдачи европейского патента может быть проведена на одном из этих языков. Язык делопроизводства определяется заявителем.

**Заявка на европейский патент должна содержать:**

- заявление о выдаче европейского патента;
- описание изобретения;
- один или несколько пунктов формулы изобретения;
- чертежи, на которые сделаны ссылки в описании или в формуле изобретения;
- реферат

Дополнительно представляются:

- декларация о действительных авторах изобретения (может быть подана после подачи заявки, но не позднее 16 месяцев с даты приоритета);
- заверенная копия приоритетной заявки, если имеется притязание на приоритет (может быть подана после подачи заявки, но не позднее 16 месяцев с даты приоритета);
- документ об уплате пошлины за подачу заявки и проведение информационного поиска (может быть представлен после подачи заявки, но не позднее 1 месяца с даты подачи).

**Порядок рассмотрения европейской заявки.**

В процессе рассмотрения европейской заявки проводится формальная экспертиза и патентный поиск. По их результатам в Европейском патентном бюллетене публикуются отчет о поиске и информация о европейской заявке на выдачу патента. В отчете о поиске приводится библиографическая информация о документах, найденных ЕПВ, которые в дальнейшем будут использованы для оценки новизны и изобретательского уровня заявленного технического решения, описанного в заявке. В отчете не оценивается патентоспособность заявки, а сам отчет пересылается заявителю для ознакомления по почте

до вынесения окончательного решения о выдаче или отказе в выдаче патента. Это делается для того, чтобы заявитель, ознакомившись с результатами поиска и проанализировав их, мог скорректировать или отозвать свою заявку, в случае отсутствия в ее материалах новизны или изобретательского уровня. Материалы заявки публикуются через 18 месяцев от даты подачи. Они содержат описание, формулу, чертежи и реферат. Временная правовая охрана изобретения начинается сразу после публикации.

Далее, в случае уплаты пошлины и поступления соответствующего ходатайства заявителя, которое может быть подано не позднее чем через 6 месяцев после публикации, ЕВП проводит экспертизу по существу - анализ материалов заявки на соответствие критериям патентоспособности и правилам оформления.

Решение по заявке выносится несколькими экспертами ЕВП, в случае если, по их мнению, заявка соответствует требованиям патентоспособности, то принимается решение о выдаче патента. Патент вступает в силу при согласии заявителя с итоговым текстом описания, уплате им пошлины и переводе пунктов формулы изобретения на два официальных языка Конвенции, не являющихся языками делопроизводства по заявке, после чего заявитель получает патентную грамоту и становится патентообладателем.

Датой выдачи европейского патента считается дата публикации данных о его выдаче в Патентном Бюллетене Европейского патентного ведомства.

#### ***Процедура валидации европейского патента в отдельных странах.***

В течение, как правило, 3-х месяцев с даты публикации сведений о выдаче патента необходимо «валидировать» его в странах, где планируется патентная охрана изобретения, и за указание на которые была уплачена пошлина. Если в какой-либо указанной стране не будет выполнена процедура валидации, это равносильно тому, что действие европейского патента не будет распространяться на эту страну, и в ней владелец патента теряет исключительное право на изобретение.

В процессе валидации необходимо предоставить в национальные патентные ведомства перевод материалов заявки на на-

циональные языки выбранных стран и оплатить официальные пошлины за валидацию. Однако в связи с вступлением с 01 апреля 2008 года в силу Лондонской конвенции, в ряде стран ЕПК требования по переводу были значительно упрощены, и, следовательно, значительно уменьшилась финансовая нагрузка на заявителя на этапе валидации.

Так, в соответствии с данным соглашением:

- подача Европейской заявки на английском языке обеспечивает автоматическую валидацию Европейского патента в Великобритании, Германии, Франции, Швейцарии/Лихтенштейне, Люксембурге и Monaco без необходимости предоставления национальных переводов и назначения местных патентных поверенных;

- в случае подачи заявки на английском языке в таких странах как Голландия, Швеция, Хорватия, Дания и Исландия необходимо предоставлять перевод лишь формулы изобретения;

- при валидации в Латвии и Словении европейской заявки, поданной на любом из официальных языков Европейского Патентного Ведомства, необходимо предоставлять лишь перевод формулы изобретения.

#### ***Расходы на получение европейского патента.***

Стоимость европейского патента определяется, в основном, количеством указанных государств, где испрашивается патентная охрана и планируемым временем поддержания патента в силе. В ходе делопроизводства по рассмотрению заявки на выдачу патента должны быть уплачены:

- пошлина за подачу заявки,
- за проведение поиска,
- пошлина за 1-ый и каждый последующий пункт формулы изобретения,
- пошлина за указание государств (соответственно, за расширение действия на территорию государств, не являющихся участниками ЕПК),
- пошлина за проведение экспертизы по существу,
- за выдачу и за публикацию патента, равно как и годовые пошлины, которые должны платиться с третьего года, исчисляя со дня подачи заявки.

В качестве приблизительной оценки суммы всех пошлин до момента выдачи патента (имеющего 30 страниц описания и 15 пунктов формулы изобретения, включая 3-ю и 4-ю годовые пошлины) можно указать сумму порядка 5-5.5 тысяч евро. Помимо этой суммы необходимо учесть расходы на профессионального представителя перед ЕПВ.

В качестве дополнительных статей расходов после выдачи европейского патента патентообладателю необходимо учесть расходы на национальные валидации, которые, в зависимости от выбранных стран, могут

включать оплату пошлин за валидацию, услуги на национального представителя (патентного поверенного) и перевод описания и (или) формулы изобретения на национальный язык или на другие официальные языки ЕПВ.

После выдачи европейского патента он переходит под юрисдикцию патентных ведомств соответствующих указанных государств. При этом годовые пошлины за поддержание патента в силе уплачиваются уже в национальные патентные ведомства выбранных государств.

### **Литература**

1. Официальный сайт Всемирной организации интеллектуальной собственности – [www.wipo.int](http://www.wipo.int).
2. Официальный сайт Европейского патентного ведомства – [www.epo.org](http://www.epo.org).
3. Официальный сайт Евразийского патентного ведомства – [www.eapo.org](http://www.eapo.org).
4. Изобретая будущее: Введение в тему «Патенты для малых и средних предприятий», Серия: «Интеллектуальная собственность для бизнеса», Номер 3, Москва, 2009, Публикация ВОИС №917, 74 с.
5. Как получить европейский патент. Руководство для заявителей, часть 1, 12-ое издание Европейского патентного ведомства, 2009, 118 с.
6. Проспект «Получение европейского патента», Официальный сайт Федеральной службы по интеллектуальной собственности (Роспатент) – <http://www.rupto.ru/rupto/nfile/4efdd7ff-2faa-11e1-351c-9c8e9921fb2c/Pol>.

## **ОТАНДЫҚ ҒЫЛЫМИ ЖОБАЛАР МЕН ТЕХНОЛОГИЯЛАРДЫҢ ШЕТЕЛДЕРДЕ ПАТЕНТТЕЛУІ**

**А.Т. Жангабылов**

e-mail: [info@atcp.kz](mailto:info@atcp.kz)

«Технологияларды Коммерцияландыру бойынша Кәсіпқойлар Альянсы» ҚБ, Қазақстан Республикасы, Астана қ.

Мақала отандық ғылыми жобалар мен технологиялардың шетелдерде патенттелу мәселесіне арналған. ПКШ жүйесі сипатталып, осы жүйенің артықшылықтары туралы баяндалған. Мақалада шетелдік патенттеудің қандай жағдайларда қажет екендігі, шетелдік патенттеуді қашан бастау керектігі, өнертабысты қай елдерде қорғау қажеттігі, патенттік қорғауды шетелдерде қалай алуға болатыны туралы түсінік берілген.

## **PATENTING ABROAD INDIGENOUS SCIENTIFIC RESEARCH RESULTS AND TECHNOLOGIES**

**A.T. Zhangabylov**

e-mail: [info@atcp.kz](mailto:info@atcp.kz)

GS "Alliance of Professionals on Commercialization of Technologies", Republic of Kazakhstan, Astana

The article concentrates on issues of patenting indigenous scientific research results and technologies abroad. The system of PCT and its advantages is described. This article gives explanation about the cases when foreign patenting is necessary, when it is better to start foreign patenting, in which countries protect the invention, how to get a patent protection abroad.

## КОММЕРЦИАЛИЗАЦИЯ ИННОВАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ НА ОТЕЧЕСТВЕННЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕДПРИЯТИЯХ

**Х.И. Итжанова<sup>1</sup>, Е.Г. Толоконников<sup>1</sup>, С.М. Адекенов<sup>2</sup>**

e-mail: phyto\_pio@mail.ru

<sup>1</sup> ТОО «Карагандинский фармацевтический завод», Республика Казахстан, г. Караганда

<sup>2</sup> АО Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия», Республика Казахстан, г. Караганда

В представленном обзоре обсуждаются вопросы коммерциализации инновационных технологий в отечественной фармацевтической отрасли. В статье приведен анализ состояния технологии фармацевтического производства в Казахстане, рассмотрены слабые и сильные стороны развития отрасли, внедрение международных стандартов GMP, представлена информация по модернизации производств и обновлению инженерной инфраструктуры заводов, внедрению современных маркетинговых технологий в логистических центрах.

Фармацевтический рынок является одним из самых высокодоходных и быстрорастущих секторов мировой экономики. Принимая во внимание специфичность рынка, направленного на восстановление и поддержание здоровья людей, наши современники всё меньше экономят на медикаментах, что подтверждает наблюдаемый на мировом рынке стабильный рост объемов продаж лекарственных средств.

Росту продаж лекарств на мировом рынке способствуют множество факторов. Прежде всего, это общий рост заболеваемости из-за усиливающегося влияния техногенных факторов и ухудшения экологической обстановки. Во-вторых, это тенденция «старения населения» в развитых странах. В-третьих, в Китае, Индии, России, странах Восточной Европы, рост уровня доходов населения приводит к использованию более дорогостоящих и качественных препаратов.

Лидирующее положение транснациональных фармацевтических компаний на мировом рынке связывают с широким использованием достижений генетической и клеточной инженерии, биотехнологии, позволяющих фирмам разрабатывать и производить препараты со значительно улучшенными фармакокинетическими свойствами, хорошей переносимостью и высокой стабильностью.

Конкурентные преимущества ведущих транснациональных фармацевтических компаний заключаются в следующем:

- широкая сеть дилеров и дистрибьюторов;
- наличие сети заводов в различных странах;
- относительно низкие цены на препараты-аналоги других производителей - за счет наличия заводов и широкой дилерской сети;
- единый для всех заводов товарный знак;
- единая рекламная кампания для всех заводов - производителей и дистрибьюторов;
- широкий ассортимент и номенклатура продукции;
- наличие собственных исследовательских лабораторий;
- выпуск продукции, ориентированной на различные сегменты рынка;
- гарантия безопасности применения выпускаемых лекарств;
- разработка новых видов лекарств;
- репутация фирм (работа на рынке долгие годы).

Фармацевтическая промышленность, как одна из ведущих отраслей мировой экономики, ориентируется, прежде всего, на прибыли. Производители вкладывают средства в экономически более выгодные разработки - для лечения рака, артрита, а также неинфекционных хронических болезней (сахарный диабет, сердечно-сосудистые, иммунные заболевания, паркинсонизм, болезнь Альцгеймера и т.п.), распространенных в

основном в развитых странах. Поскольку платежеспособность населения здесь высока, медицинская помощь доступна, существует медицинское страхование, фарминдустрия охотнее производит средства для лечения этих групп заболеваний. Такую продукцию можно продавать по высокой цене и иметь стабильно высокие доходы.

Казахстан, имея большую территорию, выгодное географическое положение, богатый выбор растительного лекарственного сырья и являясь сравнительно стабильной и экономически благополучной страной, имеет перспективы для развития фармацевтической промышленности. Этому способствует наблюдаемая в мировой практике тенденция к увеличению доли фармацевтических препаратов растительного происхождения, которые, по прогнозам ВОЗ, в ближайшие десять лет превысят в общем объеме 60% от всех лекарственных средств.

В нашей Республике имеется значительный научно-технический потенциал в области разработки и производства лекарственных препаратов растительного происхождения и богатая база дикорастущего растительного сырья для фармацевтической промышленности.

Глава государства в Стратегии "Казахстан-2050" поставил задачу перед отечественными фармпроизводителями обновить производственные активы в соответствии с новейшими технологическими стандартами, провести модернизацию производств и обновление инженерной инфраструктуры.

В Республике в настоящее время проводятся мероприятия по совершенствованию нормативной правовой базы для взаимного признания регистрационных удостоверений на лекарственные средства производителей государств-членов Таможенного союза, произведенных в условиях надлежащей производственной практики Good Manufacturing Practices (GMP). С 2017 года предъявлено требование внедрения международных стандартов ко всей фармацевтической промышленности, где основным требованием к продукции фармзаводов является качество выпускаемых препаратов.

Сегодня руководством страны поставлены стратегические цели развития фармацевтической отрасли, в числе которых - обеспечение 50% внутренних потребностей в лекарствах за счет отечественных производителей лекарственных средств.

Для развития фармацевтической отрасли в последние годы было принято несколько государственных программ:

Программа развития фармацевтической промышленности в РК на 2010 – 2014 гг. (Программа 2010-2014);

Государственная программа «Саламатты Қазақстан» на 2011-2015 гг.;

Государственная программа развития здравоохранения РК «Денсаулық» на 2016-2020 гг. (Программа Денсаулық).

По информации Департамента Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности МЗСР РК, по состоянию на 1 января 2016 года в республике насчитывается 119 фармацевтических производителей, из них 51 – производители лекарственных средств, 68 – производители изделий медицинского назначения.

В 2015 году отечественными производителями выпущено продукции на сумму свыше 32 млрд. тенге.

С 2011 года в АО «Химфарм» компанией «Польфарма» инвестировано 90 млн. долларов США. Введен в эксплуатацию ампульный цех с производительностью 350 млн. ампул в год.

В ТОО «Глобал Фарм» с 2012 года компанией «Абди Ибрахим» инвестировано порядка 23 млн. долларов США при общей стоимости проекта 60 млн. долларов. Работы по запуску производства продолжаются.

В АО «Нобель АФФ» инвестировано порядка 37 млн. долларов США на модернизацию по стандартам GMP производства онкологических, противодиабетических, гастроэнтерологических, противовирусных, антибактериальных препаратов и антибиотиков.

На данном предприятии разместили контрактное производство компании «Санофи» (Франция) и «Эббот» (США).

Стоимость проекта модернизации ТОО «Карагандинский фармацевтический комплекс» российской компанией «Фармстандарт» оценивается в 30 млн. долларов США.

ТОО «СК-Фармация» дано право заключать долгосрочные договора с отечественными производителями на срок 10 лет.

Объем закупа продукции у отечественных производителей ТОО «СК-Фармация» в 2015 году составил 75% от общего государственного закупа.

В 2009 году данный показатель был на уровне 13%.

В настоящее время ТОО «СК-Фармация» заключен 21 долгосрочный контракт на закуп свыше 500 наименований лекарственных средств и изделий медицинского назначения.

Государственная поддержка отечественных производителей позволяет сохранить привлеченные инвестиции и способствует устойчивому развитию фармацевтической отрасли, а также внедрению международных стандартов.

Так, на сегодняшний день сертификат GMP получили 7 отечественных компаний на 13 производственных участков:

1. АО «Нобель АФФ» - цех твердых лекарственных форм, цех мягких лекарственных форм.

2. АО «Химфарм» - цех асептической рассыпки порошков, цех по производству инъекционных растворов в ампулах шприцевого наполнения, производственный цех инъекционных и инфузионных растворов.

3. ТОО «ВИВА Фарм» - производственный участок твердых лекарственных форм.

4. ТОО «ФитОлеум» - производственный участок масляных экстрактов, производственный участок суппозиториев.

5. ТОО «Эйкос-фарм» - производственный участок твердых лекарственных форм.

6. ТОО «Келун-Казфарм» - производственный участок стерильных инфузионных растворов, цех по производству инъекционных онкологических препаратов.

7. ТОО «Элиас» - производственный участок по рассыпке стерильных лекарственных средств.

В соответствии с дополнениями и изменениями, внесенными в Кодекс РК «О здоровье народа и системе здравоохранения» от 06 апреля 2015 года, соблюдение требований стандартов надлежащих фармацевтических практик G×P будет являться обязательной нормой для субъектов фармацевтического рынка с 1 января 2018 года.

По данным международного эксперта Европейского Банка Реконструкции и Развития (ЕБРР) в сфере здравоохранения и фармацевтики Бьерна Эриксона, в мире объем рынка лекарственных средств составляет порядка 1000 млрд. (1 триллиона) долларов США и данный рынок демонстрирует средний рост 5-6% в год.

На долю дженериков приходится порядка 405 млрд. долларов США, на долю оригинальных патентованных препаратов – 595 млрд. долларов, из которых дженерики могут заместить продукцию на 100 млрд. долларов США.

Рост объемов производства фармацевтической продукции на 12% за 2012-2014 гг. обусловлен модернизацией и расширением отечественных предприятий, приходом ряда иностранных инвесторов (Pfizer, Sanofi, Nobel, Polpharma, Pharmstandard.), увеличением номенклатуры производимой продукции с 300 до 800 препаратов. На рисунке 1 представлена динамика объемов производства фармацевтической промышленности за январь-декабрь 2015 г., где в денежном выражении объем производства составил 31,8 млрд. долл. США.

**Динамика объемов производства фармацевтической промышленности, млрд. тенге**  
*(Тенденция роста производства отечественной фармацевтической продукции)*



**Рисунок 1.** Динамика объемов производства фармацевтической промышленности

В фармацевтической промышленности объем производства за январь-февраль 2016 г. составил 5,2 млрд. тенге (ИФО 100,8%) (рисунок 2). Рост произошел благодаря проведению государственных закупок, а также обеспечению гарантированного объема бесплатной медицинской помощи населению (ГОМБП).

**Производство фармацевтической продукции по регионам РК за январь 2016 г., млн. тенге**

*(Концентрация отрасли в трех регионах: ЮКО, Алматинская область и г. Алматы)*



**Рисунок 2.** Производство фармацевтической продукции по регионам РК

В перечень экспортируемых и импортируемых продуктов Казахстана входят сыворотки иммунные, вакцины, ЛС из отдельных смесей и веществ, ЛС содержащие гормоны и антибиотики, ЛС содержащие витамины, алкалоиды и др. Результаты исследования представлены на рисунке 3.

**Экспорт/импорт основных видов продукции фармацевтической промышленности за январь 2016 г.**

НАИМЕНОВАНИЕ ТОВАРА, СТРАНЫ	ЭКСПОРТ	ИМПОРТ
Сыворотки иммунные	54,8%	23,9%
Вакцины	22,8%	0,5%
ЛС из отдельных веществ или смесей веществ	17,2%	52,9%
ЛС, содержащие гормоны	2,3%	1,0%
ЛС, содержащие антибиотики	0,6%	8,7%
ЛС, содержащие витамины	0,5%	1,1%
ЛС, содержащие алкалоиды	0,01%	2,9%
Другие	1,81%	9,0%

**Рисунок 3.** Перечень экспортируемой и импортируемой продукции Казахстана

Евразийской экономической комиссией, в отношении казахстанского фармацевтического рынка проведен анализ по состоянию фармацевтической отрасли в разрезе стран ЕАЭС, где определены слабые и сильные стороны развития. На рисунке 4 приведен Swot- анализ фармацевтической отрасли Казахстана.

СЛАБЫЕ СТОРОНЫ:	СИЛЬНЫЕ СТОРОНЫ:
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ доминирующее положение на казахстанском рынке фармацевтических компаний из стран ЕС, Индии, Турции</li> <li>✓ низкий экспортный потенциал из-за несоответствия предприятий требованиям международного стандарта GMP</li> <li>✓ отсутствие кадров, способных работать по международным стандартам</li> <li>✓ проблемы доступа к кредитным ресурсам</li> <li>✓ отсутствие современных технологий производства</li> <li>✓ длительная процедура регистрации препаратов</li> <li>✓ акцент системы государственного закупа на приобретение дорогостоящих оригинальных препаратов в ущерб массовым дженерикам</li> <li>✓ заинтересованность значительной части врачей назначать импортные препараты, а сотрудников аптек - предлагать покупателям дорогостоящие импортные препараты</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ готовность отрасли к модернизации и озвученная государственная поддержка</li> <li>✓ обеспечение спроса в рамках ГОБМП через государственные закупки лекарственных средств, изделий медицинского назначения</li> <li>✓ потенциал экспорта до 2014 г. на рынки стран СНГ, а также Монголии</li> <li>✓ политическая стабильность Казахстана и выгодное географическое расположение</li> </ul>

**Рисунок 4.** Swot- анализ фармацевтической отрасли Казахстана

Анализ фармацевтической отрасли Казахстана показывает зависимость нашей страны от импортных лекарственных средств и низкий потенциал экспорта. Основная проблема заключается в отсутствии квалифицированных кадров, способных работать по международным стандартам и в отсутствии современных технологий производства препаратов, а также в длительной процедуре регистрации фармацевтической продукции.

С 2011 года завод АО "Химфарм" вошел в состав европейской компании Polpharma, являющейся одной из тридцати крупнейших дженериковых компаний в мире. На сегодняшний день на долю АО "Химфарм" с торговой маркой Santo Member of Polpharma Group приходится около 45% внутреннего рынка потребления лекарственных препаратов.

На Шымкентском фармацевтическом заводе проведена модернизация технологии, включающая возведение нового производственного комплекса, построенного в рамках инвестпрограммы, позволяющего дополнительно производить до 350 млн. ампул и 4 млн. флаконов упаковок инфузионных растворов. Новый цех увеличил мощность действующего производства на 40%. К тому же мощность завода позволяет производить до одного миллиарда штук таблеток, капсул, гранул, 24 миллиона флаконов антибиотиков и 20 миллионов флаконов сиропов ежегодно. Открытие нового лабораторного комплекса позволило тестировать собственную продукцию и исследовать привозное сырье. На рисунках 5 и 6 представлены производственные участки завода Santo Member of Polpharma Group.



**Рисунок 5. Производственные участки Santo Member of Polpharma Group**

В рамках реализации масштабной инвестиционной программы компании SANTO создано инновационное, экспортоориентированное производство полного цикла, способное обеспечить потребителей доступными и качественными отечественными лекарствами. В цехе установлено современное оборудование, которое соответствует строгим условиям обеспечения требуемого класса чистоты по целому ряду параметров: стерильности микродозировочных машин, флаконов и пробок, по подготовке воды, кондиционированию воздуха. На сегодняшний день предприятие способно производить в год до 24 миллионов флаконов стерильных антибиотиков, соответствующих европейским стандартам.

Порошковые антибиотики на предприятии выпускались и раньше, однако внедрение европейского стандарта качества, позволило выпускать препараты группы пенициллинов и цефалоспоринов отдельно. Для этого потребовалась модернизация существующего цеха, в котором налажено производство асептической рассыпки 17 наименований порошков антибиотиков из группы цефалоспоринов.



**Рисунок 6.** Производственные участки Santo Member of Polpharma Group

Компания имеет два сертификата соответствия международного стандарта Надлежащей Производственной Практики (GMP):

1. Сертификат соответствия международного стандарта GMP на стерильное производство инъекционных растворов в цехе по производству ампул и инфузий;
2. Сертификат соответствия международного стандарта GMP на производство инфузионных препаратов в пакетах и бутылках. Компания осуществляет экспорт на рынки пяти стран - Россия, Кыргызстан, Таджикистан, Монголия, Туркменистан и обеспечивает потребности внутреннего рынка.

В данное время налажено производство ампулированных форм и антибиотиков во флаконах: цефалоспоринового ряда третьего и четвертого поколения – «Цефтриаксон», «Цефтазидим» и «Цефуросим», макролидных антибиотиков из группы азалидов – «Азитромицин», анестезирующего средства – «Лидокаин» порошок для приготовления раствора для внутримышечных инъекций, 1.0 г в комплекте с растворителем (лидокаина гидрохлорид, раствор для инъекций 1% - 3.5 мл), опиоидного синтетического анальгетика – «Трамадол», производное циклогексанола, обладающего центральным действием и действием на спинной мозг, бронхорасширяющее средство «Эуфиллин» 2,4 % по 5 мл в виде раствора для инъекций. Также компанией «SANTO» отработана технология получения суспензионных форм препарата «Ибуфен», «Ибуфен Д», дженериковых таблеток, капсул, сиропов и бальзамов.

Перспективным направлением АО «Химфарм» является реализация проекта по строительству цеха для производства таблетированных лекарственных форм по стандартам GMP. Финансирование проекта осуществляется за счет средств АО «Банк развития Казахстана». В будущем в инъекционном цехе планируется наладить выпуск онкологических и биотехнологических препаратов.

В рамках осуществления инвестпроекта по строительству нового фармацевтического завода по мировым стандартам в Казахстане в 2012 году крупнейшая фармацевтическая компания Турции «Абди Ибрахим» приобрела 60 % доли участия в ТОО «СП Глобал Фарм».

Компания «Abdi Ibrahim Global Pharm» имеет полный цикл производства лекарственных средств и производит таблетированные, капсулированные формы лекарственных препаратов высокого качества (рисунок 7).



**Рисунок 7.** Производственные участки компании «Abdi Ibrahim Global Pharm» по выпуску твердых лекарственных форм

Она экспортирует свою продукцию в такие страны, как Азербайджан, Узбекистан, Украина и участвует в государственных закупках, проводимых единым дистрибьютором ТОО «СК Фармация», а также в тендерах по закупке фармацевтических услуг в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи на амбулаторном уровне. Компания производит более ста двадцати препаратов, которые широко используются для лечения и профилактики сахарного диабета, туберкулеза, кардиологических, психоневрологических, гастро-энтерологических, дерматологических, гинекологических, эндокринных и др. заболеваний. Проектная мощность производства составляет 1,2 млрд. таблеток, 252 млн. капсул и 9 млн. флаконов лиофилизированных препаратов, производственная площадь равна 19.200 кв.м. Одним из путей модернизации совместного предприятия являются передача технического ноу-хау и строительство завода, соответствующего стандартам GMP, увеличение инновационных учреждений экспортного центра для региона СНГ.

Ведущим отечественным производителем лекарственных средств в Казахстане является предприятие «Нобел Алматинская фармацевтическая фабрика», основанное в 2002 году. Нобел АФФ является одним из первых фармацевтических производителей в Республике Казахстан, который получил сертификат GMP. Сертифицированный национальными и международными органами, Нобел АФФ функционирует в соответствии с международными стандартами. Компания имеет сертификаты ISO 9001:2008 и ISO 17025, которые подтверждают качество Нобел АФФ.

Нобел АФФ имеет одну из крупнейших сетей продаж и торговых представителей в Казахстане, предлагает рецептурные и безрецептурные продукты, которые охватывают широкую область применения. В настоящее время, Нобел АФФ производит 350 млн. таблеток, 150 млн. капсул, 20 млн. бутылок сиропа и суспензий, 10 млн. тюбиков кремов и помад. На рисунке 8 приведены производственные цеха, где выпускается более 200 фармацевтических препаратов.



**Рисунок 8.** Производственные цеха Нобел АФФ

Карагандинским фармацевтическим заводом (ТОО «КФЗ») в 2014-2015 гг. проведена модернизация производства, приобретено оборудование для производства твердых лекарственных форм в виде таблеток и капсул, произведенное специально по заказу ТОО «КФЗ» компанией «Tianfan Pharmaceutical Machinery Factory» (г. Шанхай, КНР): таблет-пресс марки ZP-10, вакуумное устройство марки «ХСJ 1.1», устройство для обеспыливания таблеток марки «SZS-100», емкости с шнековым устройством для подачи субстанции объемом -50 л, смесители марки «HD-20» и «V-20», просеиватель субстанции марки «CF30B», этикетировочная машина марки «ХТ 1210», блистеровочной и картонажной машины марки «SMZ- 125» и др. Произведен монтаж данного оборудования и его ввод в эксплуатацию. По итогам модернизации производства получены Свидетельство об аккредитации № 004357 от 27.01.2015г. в качестве субъекта научной и научно-технической деятельности, обновленная государственная лицензия №ФД65005037Р от 21.08.2015г. без ограничения срока действия на фармацевтическую деятельность: изготовление лекарственных средств в условиях промышленного производства, оптовую и розничную реализацию фармацевтических препаратов.



**Рисунок 9.** Производственные участки ТОО «КФЗ» после модернизации

В сравнении с аналогичным оборудованием, установленном на различных фармацевтических предприятиях, выпускающих твердые лекарственные формы, в том числе оригинальных препаратов из растительных субстанций, оборудование ТОО «КФЗ» имеет ряд отличий и преимуществ (таблица).

Таблица

**Сравнительные характеристики технологического оборудования отдельных производителей для таблетирования и капсулирования оригинальных лекарственных препаратов**

Компании производители лекарственных средств	Используемое оборудование	Преимущества оборудования	Недостатки оборудования
1	2	3	4
ТОО «Павлодарский фармацевтический завод» (Ромат) (г. Павлодар, РК)	«Diosna», Германия; «Frewitt», Швейцария; «Hofmann», Австрия; «Metos Viking», Финляндия; таблеточным прессом «Manesty» на 25 станций, Великобритания; роликовый компактер марки LGJ – 160, Китай; капсулонапол-няющая машина марки «Siemens Touch NJP - 1200», Китай; Коутер марки Donghuan BG – 80D, Китай	Подходит для производства различных дженериковых препаратов.	Ручное управление. Не адаптировано к опытно-промышленному производству. Сложное в обслуживании. Требуется дополнительный персонал для обеспечения бесперебойного процесса.
1	2	3	4
ООО «Артлайф» (г. Томск, РФ)	Комплектация оборудования фирмы Fette GmbH и компании Glatt.	Полностью автоматизированное управление технологическими процессами в виде автономных систем. Современные программы моделирования и масштабирования процесса производства.	Требуются значительные финансовые вложения (дорогостоящее). Невозможность оперативной перенастройки оборудования под выпуск новых препаратов.
ТОО «Карагандинский фармацевтический завод» (г. Караганда, РК)	Таблет-пресс марки ZP-10, вакуумное устройство марки «ХСJ 1.1», устройство для обеспыливания таблеток марки «SZS-100», емкости с шнековым устройством для подачи субстанции объемом - 50 л, смесителей марки «HD-20» и «V-20» просеиватель субстанции марки «CF30B», КНР.	Высокая производительность. Возможность производства таблеток и капсул из различных субстанций. Безопасная и герметичная система с возможностью регулировки технологических характеристик. Легко открывающиеся панели и изолированные двери для предотвращения перекрестного загрязнения. Компактное. Подходит для опытно-промышленного производства.	

Предприятие "Кызылмай" осуществляет обширный научный поиск, изучает региональное лекарственное сырье и разрабатывает лечебно-профилактические средства только на основе натуральных продуктов и по собственным патентам. Так, за небольшой срок существования фирмы, в производственный процесс было внесено свыше 20 технологических "ноу-хау".

Для усовершенствования и автоматизации производства постоянно обновляется парк производственного оборудования в цехах, где: проведен запуск разливочно-упаковочного комплекса (Россия); установлены микробиологические фильтры-очистители всемирно известной фирмы «Сарториус» (Германия); запущен комплекс оборудования по дозированию и упаковке растительного сырья и сборов в фильтр-пакеты (Аргентина, Италия); введен в эксплуатацию цех, оборудованный линией по производству первичной суппозиторной упаковки; запущена линия blisterной упаковки капсул (Китай).

Выпускаемый перечень средств лекарственных препаратов достаточно разнообразен, в большей части не имеет аналогов и представлен двумя большими группами: фармацевтическими препаратами и БАД.

Ассортимент продукции ПК «Фирма Кызылмай» включает 97 наименований: мазь «Алифит», 6 видов бальзамов на растительной основе, 14 видов меда с растительными экстрактами, 10 видов полифитового масла, 2 олеогеля, 14 видов суппозитория, 8 видов сиропов, 28 наименований фиточаев и эвкалиптовые пластинки. Продукция фирмы «Кызылмай» представлена на рисунке 10.



Рисунок 10. Фитопродукция ПК «Фирма Кызылмай»

ТОО «Аманат» – один из ведущих казахстанских дистрибьюторских холдингов, входящих в ТОП -3 оптовых операторов фармацевтического рынка Казахстана. В состав холдинга входят – оптовая компания и розничная сеть в Караганде, Карагандинской области, Павлодаре, Астане, Балхаше, Темиртау, Усть-Каменогорске. Компания имеет сертификаты системы менеджмента качества СТ РК ИСО 9001-2009, надлежащей дистрибьюторской практики СТ РК 1614-2006, отлаженную транспортную логистику и мощную филиальную сеть (рисунок 11).



Рисунок 11. Дистрибьюторская компания ТОО «Аманат»

ТОО «Аманат» большое внимание уделяет работе с государственными, бюджетными организациями, на долю которых приходится более 30% общих продаж. Предприятие прошло путь от аптечного киоска до оптово-розничной компании, занимающей одно из лидирующих мест в стране. Сегодня ТОО «Аманат» - это коллектив из более 700 специалистов, отлаженная система доставки. По результатам 2011 г. компании удалось повысить уровень обслуживания клиентов до 99,97%, на 50% увеличить пропускную способность склада, в 2 раза сократить число заявок, содержащих отказы.

В сентябре 2012 года компания "Аманат" совместно с компанией LogistiX автоматизировала работу своего нового логистического центра в г. Караганде. Для реализации проекта применена отраслевая адаптируемая система управления складом LEAD WMS 4. В ходе автоматизации проведена адаптация ИТ – решения под специфику бизнес-процессов логистического центра с учетом отраслевой специфики "Аманат", реализована интеграция WMS с корпоративной информационной системой и конвейерным оборудованием компании Schaefer.

На сегодняшний день все складские процессы логистического центра, общей площадью более 11000 кв.м., полностью управляются WMS-системой, позволяющей также осуществлять полный контроль работы персонала, техники и складского оборудования в режиме реального времени, сократив влияние человеческого фактора и оптимизируя издержки на выполнение складских операций. Кроме того, WMS-система позволяет учитывать возможность появления новых процессов на складе в долгосрочной перспективе за счет расширения ее функциональности и возможности дальнейшей адаптации.

В современных условиях фармацевтический рынок Казахстана является одним из развитых в СНГ. Преодолен дефицит и обеспечена насыщенность разнообразными видами готовых лекарственных средств и изделий медицинского назначения. Возросла культура обслуживания. Этому способствовали высокие темпы социально-экономического развития страны, рост благосостояния населения. В настоящее время в Казахстане внедрены главные мировые тенденции развития фармацевтических рынков - консолидация и развитие вертикально-интегрированных компаний в дистрибьюторском, производственном и розничном секторах.

Увеличивается количество аптечных сетей. Внедряются современные маркетинговые технологии. Доля аптечных сетей в общем объеме коммерческого сектора фармацевтического рынка Казахстана в денежном выражении стабильно растет. По

оценкам экспертов, к 2020 году до 80% коммерческого фармацевтического рынка страны будут контролировать аптечные сети.

Получит развитие интернет-торговля лекарственными средствами (ЛС). Развитие дистанционных продаж ЛС осложняется отсутствием нормативной базы, регламентирующей их деятельность. Сегодня в Казахстане насчитывается единицы интернет-аптек, в основном предоставляющих сервисные услуги по доставке товаров – лекарственных средств сектора «здоровье» и парафармацевтики.

По мере развития аптечных сетей всё большее развитие будут получать прямые связи их с производителями фармпродукции. При этом будет наблюдаться сокращение числа дистрибьюторов, специализирующихся на перекупке и перепродаже лекарств.

## **ОТАНДЫҚ ФАРМАЦЕВТИКА КӘСПОРЫНДАРЫНДА ИННОВАЦИЯЛЫҚ ТЕХНОЛОГИЯЛАРДЫ КОММЕРЦИАЛИЗАЦИЯЛАУ**

**Х.И. Итжанова<sup>1</sup>, Е.Г. Толоконников<sup>1</sup>, С.М. Адекенов<sup>2</sup>**

e-mail: phyto\_pio@mail.ru

<sup>1</sup>«Қарағанды фармацевтикалық зауыты» ЖШС, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ.

<sup>2</sup>«Фитохимия» Халықаралық ғылыми-өндірістік холдингі» АҚ, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ.

Шолуда отандық фармацевтика саласында инновациялық технологияларды коммерциализациялау мәселелері талқыланған. Мақалада Қазақстандағы фармацевтика өндірісінің дамуының әлсіз және күшті жақтары қарастырылған; өндірістің технологиялық жағдайына сараптама келтірілген. GMP халықаралық стандартын енгізу, зауыттардың инженерлік инфрақұрылымын жандандыру, өндірісті модернизациялау және логистикалық орталықтарда заманауи маркетинг технологиясын енгізу бойынша ақпараттар келтірілген.

## **COMMERCIALIZATION OF INNOVATIVE TECHNOLOGY ON THE BASIS OF DOMESTIC PHARMACEUTICAL PLANTS**

**Kh.I. Itzhanova<sup>1</sup>, E.G. Tolokonnikov<sup>1</sup>, S.M. Adekenov<sup>2</sup>**

e-mail: phyto\_pio@mail.ru

<sup>1</sup> LLP «Karaganda pharmaceutical plant», Republic of Kazakhstan, Karaganda

<sup>2</sup> JSC «International research and production holding «Phytochemistry», Republic of Kazakhstan, Karaganda

The issues of commercialization of innovative technology in republican pharmaceutical branch were discussed in this article. The context analysis of pharmaceutical industry in Kazakhstan, weak and strong sides of its development, introduction of international GMP standards, modernization of production process and maintenance of engineering infrastructure of plants, integration of modern marketing technologies in logistic centers were considered in the article.



## ЗАО «Фармцентр ВИЛАР»

Предприятие работает на базе Всероссийского научно-исследовательского института лекарственных и ароматических растений (ВИЛАР) с 1959 года.

ЗАО «Фармцентр ВИЛАР» - это современное предприятие с высокими стандартами качества. Более 50 современных фитопрепаратов из растительного сырья, которые являются уникальными разработками ВИЛАР, выпускаются под зарегистрированными торговыми марками и хорошо известны всей России.

ЗАО «Фармцентр ВИЛАР» постоянно расширяет ассортимент выпускаемых лекарственных средств из растительного сырья и обеспечивает контроль качества на всех этапах производства - от производства сырья до производства лекарственных препаратов.

Продукция ЗАО «Фармцентр ВИЛАР» направлена на:

- защиту от вирусов и микробов;
- лечение мерцательной аритмии сердца;
- лечение мигрени, головокружения, головной боли и вегето-сосудистой дистонии;
- лечение мочекаменной болезни, удаление камней в почках;
- лечение герпеса, гриппа, вирусных инфекций, в том числе ОРВИ.



ЗАО "Фармцентр ВИЛАР"  
117216, Россия, г. Москва, ул. Грина, д. 7, строение 29  
Телефон: (499) 519 - 30 - 88



УДК 615.322.

## СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ РАЗРАБОТОК ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ ФИТОСУБСТАНЦИЙ В ВИЛАР

*Качалина Т.В., Мазина П.Г., Джавахян М.А., Семкина О.А.*

e-mail: vilarnii@mail.ru

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР), Российская Федерация, г. Москва

Данная статья посвящена современному состоянию разработок в области создания лекарственных препаратов на основе субстанций растительного происхождения. В институте за 85 лет проведен комплекс исследований по поиску и изучению перспективных источников получения биологически активных веществ, разработке методов их выделения из растений и стандартизации. Эти исследования нашли свое отражение в создании новых препаратов для использования в фармакотерапии различных заболеваний.

В 2016 году исполняется 85 лет Всероссийскому научно-исследовательскому институту лекарственных и ароматических растений (ВИЛАР), единственной и известнейшей в России научно-исследовательской организации, проводящей весь комплекс научных исследований по принципу: «От растения до лекарственного препарата». Неотъемлемой частью ВИЛАР является и его Ботанический сад, которому в этом году исполняется 65 лет.

С первых дней своего существования институт работал над проблемой создания высокоэффективных и безопасных лекарственных средств из лекарственного растительного сырья. И успехи в этом плане очевидны – более 100 лекарственных препаратов выведено на фармацевтический рынок. Многие из них не имеют аналогов среди зарубежных препаратов.

И сегодня ВИЛАР в строю. В экспедициях, проводимых институтом, продолжают-ся научные изыскания новых перспективных видов растений. Интродукция, селекция, создание новых сортов лекарственных растений – все это направлено на совершенствование сырьевой базы. Метабомика био-объектов стала одним из приоритетных направлений института. И в этом аспекте продолжается поиск новых биологически активных веществ (БАВ) для создания отечественных лекарственных фитопрепаратов по разным фармакотерапевтическим группам.

Благодаря развитию этих научных направлений сегодня в ВИЛАР ведутся разработки новых лекарственных фитосредств

разнонаправленного фармакологического действия.

При разработке антимикробных лекарственных средств из корней кубышки желтой (*Nuphar lutea* L. Sm.) использована сумма хлористоводородных солей алкалоидов нуфлеина и тиобинуфаридина, относящихся к группе бимолекулярных фуранохинолидинов [1], из корней шалфея лекарственного (*Salvia officinalis* L.) – очищенный модифицированный экстракт корней шалфея [2,3]. Разработаны и находятся на разных стадиях доклинического исследования суппозитории и быстрорастворимые таблетки с лютенирином [4,5,6]; гель и крем экстракта корней шалфея [7,8].

Значительное внимание уделяется разработке тиреотропных препаратов. Из сухих экстрактов травязюника европейского (*Lycopus europaeus* L.) и корней лапчатки белой (*Potentilla alba* L.) получены твердые желатиновые капсулы, продолжается работа по отработке параметров технологического процесса получения сухого экстракта плодов дурнишника обыкновенного (*Xanthium strumarium* L.) [9,10].

К числу недавних исследований можно отнести разработку сухого экстракта из травы володушки золотистой (*Bupleuinaurei* Fish L.) и содержащих его капсул и геля гепатопротекторного действия [11,12].

Из надземной части эхинацеи пурпурной (*Echinacea purpurea* L.) получен сухой экстракт эстифан, таблетки на его основе и сок травы эхинацеи иммуностимулирующего действия [13,14].

Актуальной является разработка вено-тонизирующих лекарственных средств на основе винограда культурного (*Vitis vinifera* L.) листьев красных экстракта сухого (ВЛКЭС) в таких лекарственных формах как крем и твердые желатиновые капсулы [15,16].

Противовоспалительные препараты представлены лекарственными формами в виде таблеток и геля, содержащими сабельника болотного (*Comarum palustre* L.) экстракт сухой (СБЭС), обладающий противовоспалительным действием, а также гели суппозитории на основе арники облиственной (*Arnica foliosa* Nutt.) экстракта сухого, обладающего ранозаживляющей и противовоспалительной активностью [17,18,19].

Разрабатываются не только монопрепараты. Большое внимание уделяется разработке комбинированных лекарственных препаратов, позволяющих комплексно воздействовать на многие патологические процессы в организме, т.к. рациональное сочетание лекарственных растений расширяет их терапевтические возможности.

Так, получен патент на комбинированное аппликационное лекарственное фитосредство, содержащее фитосубстанции сангвиритрин и алпизарин (патент РФ 2561593), обладающее антимикробным, противовирусным действием.

Известно ранозаживляющее лекарственное средство «Санглирен», содержащее сангвиритрин, масло расторопши, глицерин и коллаген (Патент РФ №2143260, дата публ. 27.12.1999 г.).

Разработаны составы и технология твердой и жидкой лекарственных форм на основе растительных экстрактов из эвкалипта прутовидного (*Eucalyptus viminalis* L.) и эхинацеи пурпурной (*Echinacea purpurea* L.), обладающих антимикробным, противовоспалительным и иммуностимулирующим действием.

Установлено наличие выраженной вено-тонизирующей и противовоспалительной активности мягких лекарственных форм на основе смеси сухих экстрактов травы арники облиственной (*Arnica foliosa* Nutt.) и семян каштана конского (*Aesculus Hippostanum* L.) [20].

Гепатопротекторной, антиоксидантной, мембраностабилизирующей и желчегонной активностью обладает «Сибектан» — оригинальное комплексное лекарственное средство, в состав которого входят танацехол — сухой очищенный экстракт, полученный из цветков пижмы обыкновенной (*Nanacetum vulgare* L.), силимар — сухой экстракт обезжиренного жома плодов расторопши пятнистой (*Silibum marianum* L.), сухие экстракты березы повислой (*Betula pendula* Roth.) и зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum* L.) [21].

В копилке института находятся разработки прежних лет, которые сейчас тоже найдут свое применение. Это такие лекарственные препараты как:

- «Флакозид» - противовирусное средство (в отношении вирусов гепатита и герпеса), получаемое из листьев бархата амурского — *Phellodendron amurense* Rupr. и бархата Лавалья — *Phellodendron amurense* var. *Lavallei* (Dode) Sprague;

- «Алпизарин» - противовирусное лекарственное средство, получаемое из травы копеечника альпийского (*Hedysarum alpinum* L.);

- гипогликемическое средство «Арфазетин сбор», смесь измельченного сырья лекарственных растений: побегов черники обыкновенной (*Vaccinium myrtillus* L.), створок бобов фасоли обыкновенной (*Phaseolus vulgaris* L.), корней аралии маньчжурской (*Aralia clata* (Mig.) Siim., *A. mandshurica* Rupr. Et Maxim), плодов шиповника (розы) (*Rosa* L.), травы хвоща полевого (*Equisetum arvense* L.), травы зверобоя продырявленного и пятнистого (*Hypericum perforatum* L., *Hypericum Maculatum* Crantz), цветков ромашки аптечной (*Matricaria Chamomilla* L.);

- гастропротективное средство «Беллацехол», в состав которого входят сухой экстракт из цветков пижмы обыкновенной (*Tanacetum vulgare* L.) и сумма алкалоидов красавки (белладонны) (*Atropa belladonna* L.);

- фотосенсибизирующее средство «Аммифурин» и «Анмарин» - антимикотического действия, получаемые из плодов амми большой (*Ammi majus* L.);

- «Гипорамин» — противовирусное лекарственное средство, из листьев облепихи крушиновидной (*Hippophae rhamnoides* L.);

- «Хелепин» — противовирусное лекарственное средство, получаемое из травы дикорастущего растения леспециды копеечниковой (*Lespedeza hedysaroides* (Pall.) Kitag.) и многие другие.

В дальнейших планах института найдут свое место осуществленные разработки и исследования еще не изученных растений, представляющих большой интерес для практической медицины.

### Литература

1. Шейченко О.П., Шейченко В.И., Толкачев О.Н., Фатеева Т.В., Шипулина Л.Д., Быков В.А., Сокольская Т.А. Способ получения лютенурина. Патент РФ 2292218, 27.012007, приор. 12.07.2005.
2. Савина А.А., Сокольская Т.А., Федотов А.Г., Шипулина Л.Д., Фатеева Т.В., Шейченко В.И., Кирьянова И.А., Сидельников Н.И., Громакова А.И., Лаская О.Ф., Соколова А.И. Способ получения 7- гидроксиройлеанола, обладающего антимикробным действием. Патент РФ 25545001, приор. 26.09.2013.
3. Савина А.А., Шейченко В.И., Сокольская Т.А., Ильин М.М., Фатеева Т.В., Лаская О.Ф., Бушуева М.К., Кирьянова И.А. Изучение химического состава корней шалфея лекарственного. Ройлеаноны. // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2015. – №4. – с. 3-6.
4. Вичканова С.А. Лютенурин – лекарственное средство из кубышки желтой противомикробного и контрацептивного действия. Доклинические и клинические исследования. // Материалы конференции, посвященной 75- летию ВИЛАР. Химия, технология, медицина.– М., 2006. с.426 - 433.
5. Вичканова С.А., Крутикова Н.М. Особенности применения лютенурина, эвкалимина и сангвиритрина, фитопрепаратов антимикробного действия при инфекционно-воспалительных заболеваниях в дерматологии // XX Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». Симпозиум «Фитофармакология и фитотерапия в дерматологии», М., 2013. с.112.
6. Качалин Д.С., Охотникова В.Ф., Качалина Т.В., Малышева Н.А., Родичева Е.В. Исследование изменения структурно-механических свойств вагинальных суппозиторий лютенурина антимикробного действия под влиянием температурного фактора // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2014. – №12. – с. 47-48.
7. Давыдова, А.В., Джавахян М.А. Крем антибактериального действия: оптимальный состав и технология изготовления // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. – 2015. – Т. 8. – № 3. – С. 4-14.
8. Давыдова, А.В., Джавахян М.А. Выбор оптимального состава крема антибактериального действия по некоторым показателям // Молодые ученые и фармация XXI века: Сборник научных трудов второй научно-практической конференции. – Москва, 2014. – с. 243-248.
9. Охотникова В.Ф., Малышева Н.А., Родичева Е.В., Качалина Т.В., Балакина М.В. Разработка технологии получения капсул, содержащих зюзника европейского экстракт сухой. // Сборник научных трудов Всероссийской конференции, посвященной 95-летию со дня рождения А.И. Шретера «От растения к препарату: традиции и современность». – 2014. с.262-265.
10. Охотникова В.Ф., Балакина М.В. Разработка технологии капсул, содержащих лапчатки белой экстракт сухой. // Сборник научных трудов Всероссийской конференции, посвященной 95-летию со дня рождения А.И. Шретера «От растения к препарату: традиции и современность». – 2014, с.162-165.
11. Канунникова Ю.С., Джавахян М.А. Изучение параметров экстрагирования суммы биологически активных веществ травы володушки золотистой. // Первая Научно-Практическая конференция аспирантов и молодых ученых «Молодые ученые и фармация XXI века», Москва, 2013. – с. 70-73.

12. Канунникова Ю.С., Джавахян М.А. Разработка параметров экстрагирования суммы биологически активных веществ травы володушки золотистой (*Herba Vupleuri aurei*). // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии, №5, 2013. – с.35.
13. Стихии В.А., Сенина Т.А., Охотникова В.Ф., Качалина Т.В., Сидорова Е.А., Колхир В.К., Сакович Г.С. Иммуностимулирующее средство Эстифан и способ его получения // Патент РФ № 2137490 от 26.03. 1998 – 8с. Бюлл. Изобр №26, 20.09.
14. Качалина Т.В., Стихии В.А., Охотникова В.Ф., Сенина Т.А. Технологические особенности разработки таблеток эстифана - нового иммуностимулирующего препарата из травы эхинацеи пурпурной. // Химико-фармацевтический журнал.-1999.- №4.-с.37-39.
15. Дул В.Н., Даргаева Т.Д., Кирьянов А.А., Сайбель О.Л., Сокольская Т.А., Ферубко Е.В., Шилина Н.Л., Громакова А.И. Способ получения средства, обладающего антиоксидантной активностью. // Патент на изобретение RUS 2568908 22.08.14.
16. Лескова Т.Е., Ферубко Е.В., Колхир В.К., Сокольская Т.А. Изучение некоторых специфических фармакологических свойств экстракта винограда красных листьев. // Сборник материалов конгресса. Тезисы докладов. ЗАО РИЦ «Человек и лекарство», 2013. С.373-374.
17. Охотникова В.Ф., Качалина Т.В., Балакина М.В., Джавахян М.А., Семкина О.А., Качалин Д.С., Климова Е.И., Михеева Н.С., Сокольская Т.А. Современные мягкие лекарственные формы содержащие фитопрепараты. // Вопросы биологической, медицинской и фарм. химии. - 2013, №11, с.121-126.
18. Климова Е.И., Демина Н.Б., Сокольская Т.А., Охотникова В.Ф., Сайбель О.Л. Разработка состава и технологии таблеток с экстрактом сабельника болотного // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2008. – №3. – с.29-33.
19. Охотникова В.Ф., Михеева Н.С., Семкина О.А., Джавахян М.А., Азаркова А.Ф., Качалина Т.В., Сокольская Т.А. Разработка суппозиторий на основе арники облиственной экстракта сухого. // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2013. – №5. – с.11-15.
20. Бондаренко О.В., Семкина О.А., Джавахян М.А., Сокольская Т.А., Грибкова Е.И. Перспективные лекарственные формы для лечения заболеваний нижних конечностей. // Вопросы биологической, медицинской и фарм. химии. - 2014, Т.12, №11, с.36-40.
21. Глызин В.И., Кирьянов А.А., Сокольская Т.А., Качалина Т.В., Охотникова В.Ф., Тарева Н.В. Сибектан – комплексный растительный гепатопротектор. // Сборник научных трудов, посвященный 70-летию ВИЛАР. Химия, технология, медицина. – Москва, 2000, с.37-41.

## **БДХӨИ-да ФИТОСУБСТАНЦИЯЛАР НЕГІЗІНДЕ ДӘРІЛІК ЗАТТАР ЖАСАУДЫҢ ҚАЗІРГІ ЖАҒДАЙЫ**

**Качалина Т.В., Мазина П.Г., Джавахян М.А., Семкина О.А.**

e-mail: vilarnii@mail.ru

«Бүкілресейлік Дәрілік және хошіісті өсімдіктерді ғылыми-зерттеу институты» федералдық мемлекеттік бюджеттік ғылыми мекемесі (БДХӨИ ФМБҒМ), Ресей Федерациясы, Мәскеу қ.

Бұл мақала өсімдік тектес субстанциялар негізінде дәрілік препараттар жасау саласының қазіргі жағдайына арналған. Институтта биологиялық белсенді заттар алудың келешек көздерін іздестіру мен зерттеу, оларды өсімдіктерден бөлу мен стандарттау әдістері бойынша 85 жыл ішінде кешенді зерттеулер жүргізілген. Бұл зерттеулер түрлі аурулардың фармакотерапиясында пайдалануға арналған жаңа препараттар жасауда пайдасын тигізді.

**CURRENT STATUS OF DEVELOPMENTS OF MEDICINAL PRODUCTS  
ON THE BASIS OF PHYTOSUBSTANCES IN VILAR**

***Kachalina T. V., Mizina P. G., Dzhavakhyan M. A., Semkina O. A.***

e-mail: vilarnii@mail.ru

Federal state budgetary scientific institution “Russian research institute of medicinal and essential plants” (FSBSI VILAR), Russia, Moscow

The article discusses the issue of current status of developments in the field of medicinal products on the basis of herbal-derived substances formation. A set of investigations on search and study of prospective sources of deriving biologically active substances, development the methods of their isolation from raw materials and standardization was carried out for 85 years in institution. These investigations are reflected in formation of new medicinal products for use in pharmacotherapy for various diseases treatment.

## ТОО «Карагандинский фармацевтический завод»



В 2005 году по личному поручению Президента Республики Казахстан Н.А.Назарбаева построена и введена в эксплуатацию первая очередь Карагандинского фармацевтического завода для производства оригинальных конкурентоспособных фитопрепаратов, включающая цех ампулирования и сублимационной сушки, а также лабораторию контроля качества. А в ноябре 2008 года построена и введена в эксплуатацию вторая очередь фармзавода - цех экстракции и синтеза субстанции лекарственных препаратов.



Карагандинский фармацевтический завод осуществляет внедрение и выпуск конкурентоспособных лекарственных форм оригинальных фитопрепаратов на основе наукоемких технологий (государственная лицензия МЗ РК №ФД6500006РМПФЗ от 22 мая 2009 г.).

Производственная мощность комплекса: 2 млн. ампул, 150 млн. таблеток, капсул и 2 млн. мягких лекарственных форм оригинальных фитопрепаратов в год.

Производственные участки Карагандинского фармацевтического завода соответствуют стандартам GMP и оснащены современным фармацевтическим оборудованием компаний «Найтек Инструмент», «Гензер», «Альфа Хром» (Германия), «Милипор», «Кроматон» (Франция), «Натек» (Австрия) и др.



Важным звеном в технологическом цикле Карагандинского фармацевтического завода является наличие сырьевой базы 1500 га для производства растительного сырья в опытном хозяйстве (с. Березняки Бухар-Жырауского района Карагандинской области), где возделывается лекарственное сырье для получения оригинальных фитопрепаратов. Объем заготавливаемого лекарственного сырья составляет 40 тонн в год.

Завод располагает уникальной технологией производства оригинальных фитопрепаратов «Арглабин», «Салсоколлин», «Атеролид», «Саусалин» и «Экдифит» на собственном сырье и субстанции.



На Карагандинском фармацевтическом заводе используется для экологически безопасной экстракции растительного сырья углекислотный экстрактор, работающий на сжиженном диоксиде углерода. Сверхкритическая флюидная установка УЭ-1 позволяет работать в различных режимах с варьированием температуры, давления, продолжительности процесса и получить экологически чистый продукт, соответствующий стандартам GMP.

В соответствии с Европейскими стандартами, очистка экстрактов проводится с использованием современного оборудования: установки быстрого центробежного распределения в комбинации с высокоэффективным жидкостным хроматографом фирмы «AlphaStom OHG» («АльфаХром», Германия), которая обеспечивает эффективность технологического процесса, экономию растворителей в 10 раз в сравнении с классической хроматографией и получением продуктов с чистотой 99% на стадии очистки и разделения.



Выпускаемая продукция завода: 72 наименования оригинальных лекарственных препаратов. За 2013-2015 гг. для клиник Республики организовано производство опытных партий препаратов: 600000 флаконов Арглабина и более 400000 таблеток Салсоколлина, 20000 таблеток и 10000 капсул Атеролида, 30000 таблеток Саусалина, 50000 таблеток Экдифита.

Коллектив Карагандинского фармацевтического завода за вклад в развитие отечественной фармацевтической отрасли, соответствие производства международным стандартам и выпуск качественной, конкурентоспособной фармацевтической продукции удостоен диплома лауреата XI регионального конкурса - выставки «Алтын Сапа».



ТОО «Карагандинский фармацевтический завод»  
Республика Казахстан, 100009, г. Караганда,  
ул. Ботаническая, 10/1. тел.(7212)437018

УДК 615.32: 615.412.5

## ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ РОМАШКИ АПТЕЧНОЙ (*MATRICARIA CHAMOMILLA* L.)

**А.Н. Жабаяева**

e-mail: phyto\_pio@mail.ru

АО «Международный научно- производственный холдинг «Фитохимия», Республика Казахстан, г. Караганда

В статье приведены сведения о сортах ромашки аптечной, химическом составе, технологии и стандартизации препаратов, полученных на основе биологически активных соединений ромашки аптечной (*Matricaria chamomilla* L.).

На фармацевтическом рынке имеются ряд препаратов на основе ромашки аптечной, предназначенных для лечения и профилактики воспалительных процессов, заболеваний желудочно-кишечного тракта.

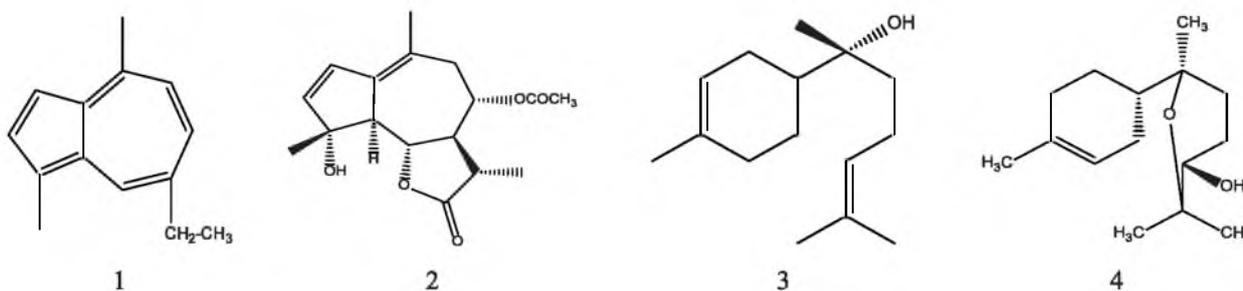
Для создания многокомпонентных фитопрепаратов используют комбинации концентрированных, водных и водно-спиртовых извлечений из лекарственного растительного сырья (экстракты, настойки). При этом значительная их часть представлена в жидких лекарственных формах для наружного применения.

Ромашка аптечная (*Matricaria chamomilla* L.) однолетнее растение семейства Сложноцветных или Астровых (*Asteraceae*). В настоящее время хозяйства, возделывающие ромашку аптечную, используют, в основном, тридиплоидные и тетраплоидные сорта ромашки. Соцветия, цветки и семена у тетраплоидной ромашки (Подмосковная) крупнее, чем у диплоидной формы (Азулена, Сибирская бизаболольная), более выровненные, менее облиственные и имеют удлиненную цветоножку [1-3]. Отбор лучших форм позволил значительно повысить урожайность и качество соцветий возделываемой (диплоидной) популяции, названной сортопопуляцией Азулен.

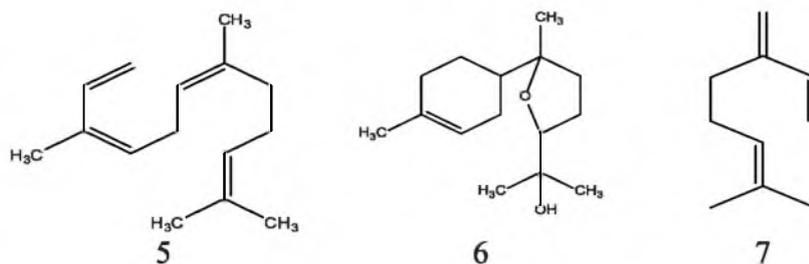
Многолетние сортоиспытания показали, что сорт Карагандинский превосходит возделываемую ромашку аптечную сорта Азулена по урожайности соцветий и сбору эфирного масла с 1 га на 19-35 % [2].

Ежегодная потребность фармацевтической отрасли Российской Федерации в лекарственном сырье ромашки превышает 250 т.

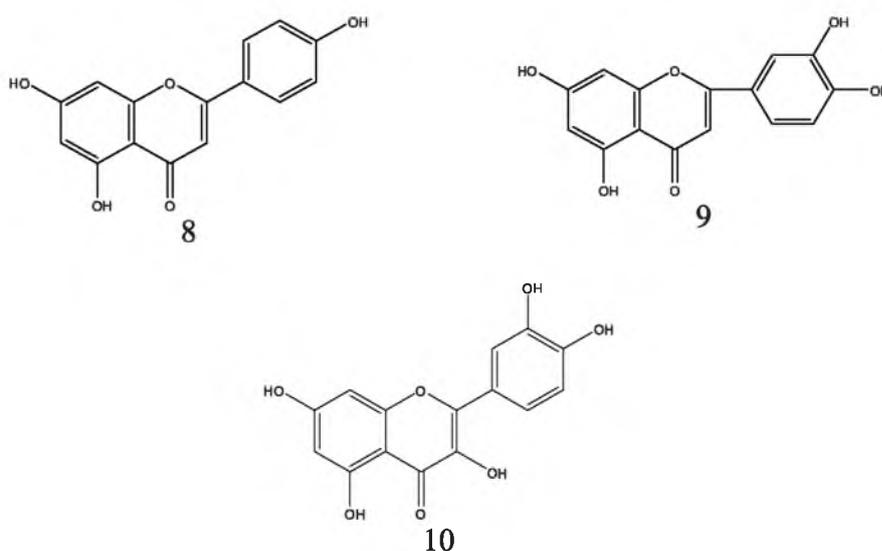
Соцветия ромашки аптечной содержат 0,2-0,8% эфирного масла, основные действующие вещества которого – хамазулен (1) и его предшественник – прохамазулен или матрицин (2), а также сесквитерпеновые спирты –  $\alpha$ -бизаболол (3) и  $\alpha$ -бизаболол-оксид А (4).



Селекционные сорта содержат эфирного масла до 1 %, хамазулена (1) в масле - более 10%. Кроме хамазулена в масле содержатся другие сесквитерпеноиды (до 50%) - фарнезен (5),  $\alpha$ -бизаболол (3), бизабололоксиды А (4) и В (6), монотерпен мирцен (7) и др.



В цветках найдено значительное количество флавоноидов, производных апигенина (8), лютеолина (9) и кверцетина (10), обладающих противовоспалительными и антивирусными свойствами [4].

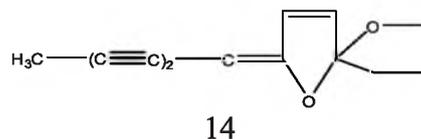
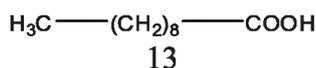
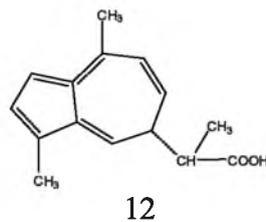
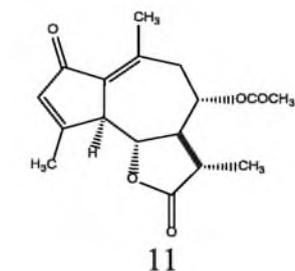


Состав эфирного масла ромашки аптечной, полученного отгонкой паром, изучался неоднократно, в результате было выделено несколько веществ, в том числе и вещество синего цвета, названное азуленом. Изучение химической структуры азулена привело к открытию нового класса соединений, который назвали азуленами. В соответствии с этим азулен из эфирного масла ромашки аптечной стал именоваться хамазуленом (1). Вещества, из которых образуется хамазулен, принято называть прохамазуленами. Прохамазуленами ромашки аптечной являются сесквитерпеновые лактоны гваянового типа – матрицин (2) и матрикарин (11), однако при обработке цветков ромашки аптечной паром только матрицин превращается в хамазулен. Промежуточным продуктом

этого превращения является хамазуленкарбоновая кислота (12).

Помимо хамазулена при фракционной разгонке эфирного масла ромашки аптечной были выделены сесквитерпеновый углеводород состава  $C_{15}H_{24}$ , трициклический спирт состава  $C_{15}H_{26}O$  и смесь сесквитерпеновых спиртов состава  $C_{15}H_{26}O$  и  $C_{15}H_{24}O$ , а из кислотной фракции выделена каприновая кислота (13).

Из свежего эфирного масла был выделен также транс-ен-ин-бициклоэфир (14) в виде двух изомеров. Эти же полииновые вещества из соцветий ромашки аптечной были выделены также экстракцией смеси петролейного эфира и диэтилового эфира с последующим хроматографическим разделением экстракта.



В зависимости от содержания бизаболола (3) и бизабололоксидов в эфирном масле соцветий Шилхер выделил 4 хемотипа ромашки аптечной: 1- преобладает бизабололоксид А (4), 2 - преобладает бизабололоксид В (6), 3- преобладает α-бизаболол (3), 4 – почти равные соотношения – бизаболола и бизабололоксидов А и В [5].

Качество сырья цветков (соцветий) ромашки аптечной регламентируется ГОСТ Р 50247-92 «Цветки ромашки», включающий следующие числовые показатели: массовая доля эфирного масла в % – менее 0,3; влажность – не более 14%; золы общей – не более 12 %; золы, не растворимой в 10 %-ном растворе хлористоводородной кислоты, - не более 4%; массовая для листьев, стеблей, корзинок с остатками цветоносов длиннее 3 см – не более 9%; погрубевших и почерневших корзинок – не более 5%; органической примеси (части других неядовитых растений и корзинки других видов ромашки) – не более 3%; минеральной примеси (земля, песок, камешек) – более 0,5%.

Качество сырья травы ромашки аптечной регламентируется ТУ 9373-089-04868244-98 «Трава ромашки аптечной», включающий следующие числовые показатели: содержание суммы фенольных соединений в пересчете на лютеолин – не менее 1%, эфирного масла – не менее 0,1%; хамазулена в эфирном масле – не менее 5%; влажность – не более 13%; золы общей – не

более 11 %; цветочных корзинок и их частей – не менее 30%; органической примеси – не более 7%; минеральной примеси – не более 0,5% [1].

Фармакологический эффект цветков ромашки обусловлен его противовоспалительным, спазмолитическим, ветрогонным действием.

В народной медицине цветки ромашки применяют в виде настоя внутрь при воспалениях поверхности желудка и болезненных спазмах кишечника наиболее активными в этом плане считаются бизаболол и полиены, подавляющие выделение гистамина, серотонина и брадикинина, усиливающих воспалительный процесс и хамазулены, обладающие антиаллергическим эффектом, а также флавоноиды и кумарины оказывают спазмолитическое влияние. При использовании вытяжки ромашки наружно для лечения конъюнктивитов, стоматитов, рожистых воспалений кожи оказывает противовоспалительное, антиаллергическое действие.

В качестве дополнительной терапии при различных инфекционно-воспалительных заболеваниях кожи, для поддерживающей терапии при экземе, язвах голени, пролежнях; и воспалительных процессах кожи, при пеленочном дерматите используют 1 % мазь «Камилосан» (Asta Medica). В состав мази входят: сухой экстракт цветков ромашки, шерстный воск, вазелин жёлтый, вода очищенная [6].

Известны комбинированные средства, обладающие противовоспалительным, анти-септическим, регенеративным, адаптогенным и иммуномодулирующим действиями, в состав которых входит ромашка аптечная [7-9].

Для создания многокомпонентных фитопрепаратов используют комбинации концентрированных спиртовых, водных и водно-спиртовых извлечений из лекарственного растительного сырья (экстракты, настойки).

Суммарные лекарственные препараты содержат довольно высокий процент БАВ, а применение комбинации извлечений из нескольких видов лекарственного растительного сырья позволяет получить хороший терапевтический эффект их удобно дозировать и они имеют длительный срок хранения. На рынке в настоящее время представлены 6 препаратов (таблица 1) на основе ромашки аптечной. Эти препараты широко известны и пользуются заслуженным спросом в стоматологической практике для профилактики и лечения воспалительных заболеваний полости рта [10].

Одними из самых популярных средств фитотерапии в настоящее время являются водно-спиртовые извлечения из лекарственного растительного сырья [11,12].

В университете медицинских наук Shahrekord (Иран) проведено клиническое исследование влияния экстракта ромашки аптечной на обучение и функции памяти при болезни Альцгеймера. Результаты показали, что этанольный экстракт *Matricaria chamomilla* L. улучшает воздействие на дефицит памяти и может положительно сказываться на здоровье пациентов с болезнью

Альцгеймера и отклонением в поведении [13].

Результаты исследований [14,15] показали, что *Matricaria chamomilla* L. можно рассматривать как потенциальный источник в разработке эффективных противогрибковых композиций, пригодных для лечения дерматофитии и других грибковых инфекций.

Для создания эффективных препаратов, содержащих гамму экстрактивных веществ, на основе ромашки перспективными методами экстракции являются методы перколяции, реперколяции и сверхкритическая флюидная экстракция.

Известен способ получения жидкого экстракта ромашки, согласно которому экстракцию растительного сырья ведут 40-100 % низшим спиртом при температуре 10-60 °С. Недостатками данного способа, является не стабильность биологически активных компонентов экстракта при его хранении. Для увеличения стабильности экстракта был предложен метод экстракции противоточной перколяции в батарее экстракторов.

Экстракцию ромашки аптечной проводили 50 % спиртом этиловым в батарее из 6 экстракторов, загруженных по 40 кг сырья каждый, противоточной экстракцией при длительности настаивания каждой загрузки сырья 10-12 часов и температуре 15-25 °С. После подключения очередного экстрактора со свежим сырьем и сбора с него экстракта, экстрактор с истощенным сырьем из батареи отключают, экстрагент из него сливают и из шпота регенерируют этиловый спирт.

Таблица 1

Основной ассортимент лекарственных средств на основе ромашки аптечной

Название препарата	Основные биологически активные вещества	Основные фармакологические эффекты	Показания к применению	Противопоказания	Способ применения
1	2	3	4	5	6
Ромашки экстракт жидкий ( <i>Extr Chamomilla fluidum</i> )	Эфирные масла	Противовоспалительный, противомикробный, противовосудный, спазмолитический, усиливающий процессы регенерации	Воспалительные заболевания в стоматологической, гастроэнтерологической, проктологической и дерматологической практике	Беременность, непереносимость	20-30 капель 3 раза в день за пол часа до еды
Ротокан ( <i>Rotokan</i> ) смесь экстрактов ромашки, календулы и тысячелистника	Флавоноиды	Противовоспалительный, спазмолитический, усиливающий процессы регенерации, гемостатический	Воспалительные заболевания в стоматологической, гастроэнтерологической и дерматологической практике	Беременность, непереносимость компонентов, повышенная свертываемость крови, повышенная секреция пищеварительных желез	Внутрь ½ чайной ложки на ½ стакана воды 3-4 раза в день. Для микроклизм – 1 чайная ложка на 502-100 мл воды 1-2 раза в день. Наружно – 1 чайная ложка на стакан воды.
Алором линимент ( <i>Liniment Aloromum</i> ) Смесь сока алоэ, экстрактов ромашки и календулы	Эфирные масла, флавоноиды	Противовоспалительное (местное), антисептическое, болеутоляющее	В комплексной терапии при артрите, плексите, радикулите, миозите, миалгии, полиартрите, тендовагините, наружных гематомах, а также для профилактики пролежней.	Линимент нельзя наносить на поврежденную кожу.	Наносят на кожу тонким слоем 2-3 раза в день, слегка массируя пораженные участки. Курс лечения 5-15 дней.

Продолжение таблицы 1

1	2	3	4	5	6
Ретукан ( <i>Resicatum</i> ) Водно-спиртовой экстракт цветков ромашки аптечной	Флавоноиды	Противовоспалительное, ранозаживляющее	Кольпиты, цервициты, эрозия шейки матки, другие воспалительные заболевания влагалища и шейки матки; обработка раневых поверхностей влагалища и промежности, возникших во время родов	Повышенная чувствительность к компонентам. Дети в возрасте до 12 лет.	Наружно в виде влагалищных промываний и орошений (разводят 2-3 столовые ложки на 1 л воды) 2-3 раза в день, ежедневно в течение 3-4 недель
Ромазулаи ( <i>Romasulan</i> ) Экстракт ромашки и эфирное масло ромашки	Азулен - 6 %	Противовоспалительное, антисептическое, дезодорирующее	Гастриты, дуодениты, колиты, расстройства ЖКТ, сопровождающиеся метеоризмом; воспалительные заболевания полости рта (стоматиты, гингивиты), воспалительные дерматозы, трофические язвы и др.	Незначительная аллергическая реакция на компоненты	Внутрь по ½ чайной ложки, разведенной в 1 стакане воды. Наружно - для промываний клизм, компрессов (1,5 столовой ложки на 1 л воды)
Ромашки цветки ( <i>Flores Chamemillae</i> )	Эфирное масло (сесквитерпены матрицин, м атрикарин), флавоноиды, полисахариды, каротиноиды, аскорбиновая кислота и др.	Противовоспалительное, спазмолитическое, противоаллергическое, потогонное, антисептическое, вяжущее; усиливает процессы регенерации.	Спазмы кишечника, метеоризм, понос, воспалительные заболевания полости рта, простудные заболевания.	-	Внутрь и наружно. В виде настоя (10:200) по 1-5 столовых ложек за 30 минут до еды 2-3 раза в день. Наружно для полосканий, примочек и клизм.

После этого в экстрактор подают «острый» пар и отгоняют 30 л водного раствора голубого цвета, насыщенного эфирным маслом. Полученный экстракт выдерживают при температуре  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 5 суток, выпавший осадок отделяют, а фильтрат доводят до готовой лекарственной формы путем прибавления солюбилизатора, перемешивания, контроль качества, фасовки и упаковки. Технологическая схема производства представлена на рисунке 1. После 12 месячного хранения содержание эфирного масла в препарате составляет 96,5 % от содержания его в исходном экстракте [16].

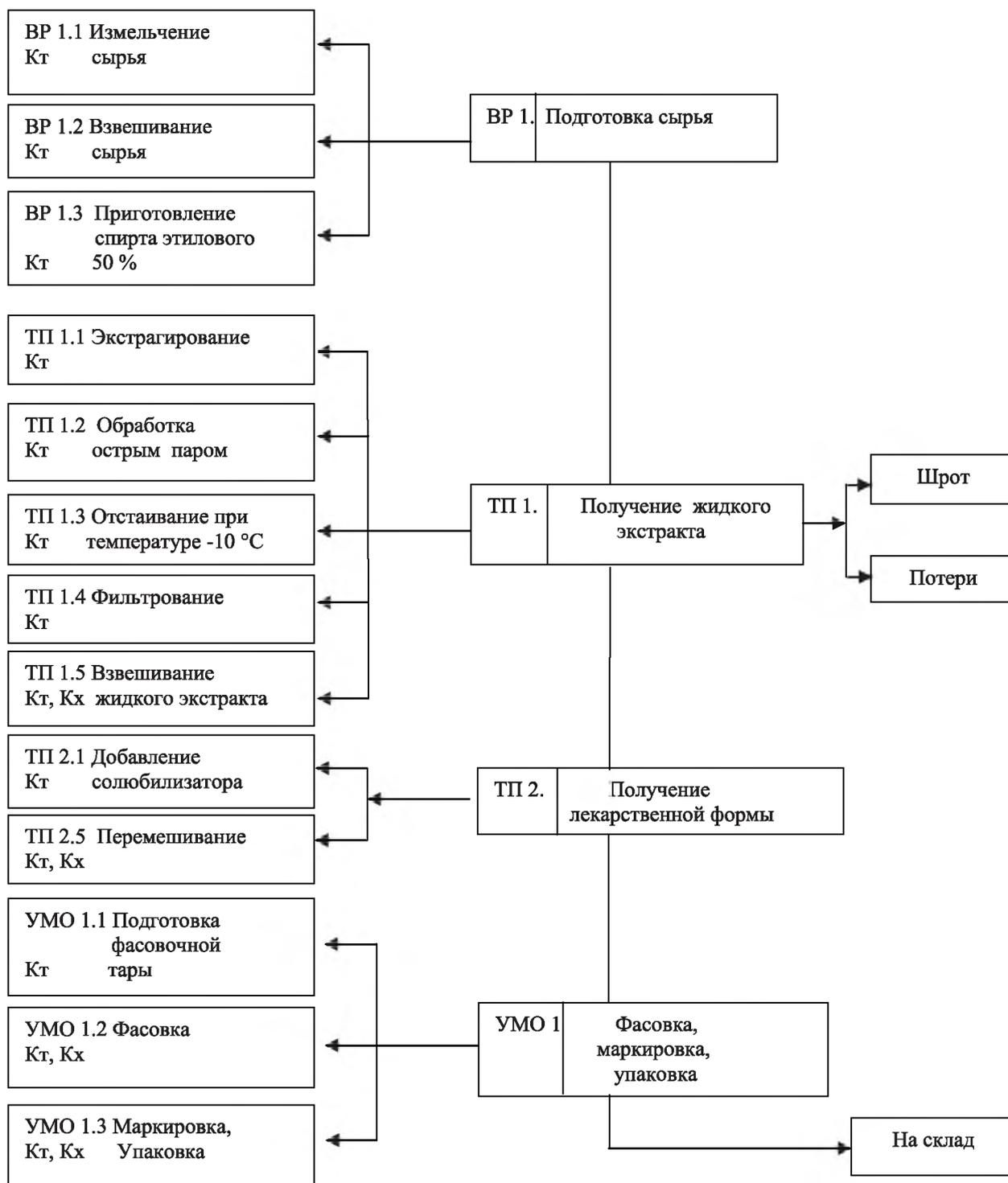
Один из способов получения экстрактов ромашки с повышенным содержанием азулена, бизаболола (3), апигенина (8) и эфирного масла заключается в следующем: свежее сырье ромашки аптечной экстрагируют этанолом в лопастном двухвальном смесителе лоткового типа при числе оборотов смесителя 65 об/мин. Через 30 минут подвергаемой экстракции материал отжимают и экстракт фильтруют. В экстракте определяют содержание активных веществ (азулена, бизаболола (3), эфирного масла, апигенина (8) [17].

Предложен патент на способ получения экстракта ромашки с повышенным содержанием азулена и бизаболола следующим образом: лекарственное растительное сырье ромашки экстрагируют этанолом в лопастном двухвальном смесителе лоткового типа при числе оборотов смесителя 65 об/мин. Экстракцию осуществляют при температуре  $10-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Через 30 минут подвергаемый экстракции материал отжимают, фильтруют, в полученном экстракте определяют содержание активных веществ [18]. Недостатком данного способа является не избирательность экстрагента – этилового спирта, т.к. помимо целевых компонентов извлекается широкий диапазон веществ, в том числе и балластные.

Известен способ получения из ромашки аптечной экстракта, обогащенного флавоноидами. Шрот цветков ромашки аптечной, полученного после обработки цветков хладомом-12, гексаном, хлористым метиленом, четыреххлористым углеродом или двуокисью углерода, экстрагируют 55%-ным этиловым спиртом. Скорость перколяции 300 мл/ч. Полученный экстракт упаривают до определенного объема, прибавляют ацетона и нагревают на водяной бане до полного растворения продукта. Сиропообразный раствор смешивают с полиамидным сорбентом (10:2,5), однородную смесь высушивают на воздухе в тонком слое в течение 9 ч. Сухую смесь загружают на хроматографическую колонку, заполненную полиамидным сорбентом (10:1,7), смешанного с водой до образования "зеркала" над сорбентом.

Целевой продукт представляет собой сыпучий порошок коричневого цвета со слегка зеленоватым оттенком. Выход 27,2 г (2,48% в пересчете на абсолютно сухой продукт). Содержание суммы флавоноидов в продукте 35,8% содержание апигенина и его глюкозидов 4,2% [19].

Активные соединения и характерные ароматы ромашки могут быть извлечены с помощью сверхкритической флюидной экстракции в значительной эффективности (выше 90%). Из экстракта ромашки с помощью хорошо подобранных параметров ( $P = 120-160\text{ бар}$ ,  $T = 40-50$ ) можно выделить полисахариды, растительные кислоты и нерастворимые флавоноиды. Полученный безводный экстракт имеет желтый цвет. Эксперименты показывают, что экстракция с использованием  $\text{N}_2\text{O}$  при аналогичных условиях позволяет получить экстракт ромашки с большим выходом, чем экстракция диоксидом углерода [20]. Но некоторые активные соединения не выделяются с помощью  $\text{N}_2\text{O}$ , а количество нежелательных соединений только увеличивается [21].



**Рисунок 1.** Технологическая схема получения жидкого экстракта ромашки

В последнее время наблюдается повышенный интерес к извлечению нелетучих компонентов из ромашки аптечной. Спазмолитическая активность ромашки в основном объясняется за счет наличия флавоноидных соединений, в первую очередь, из-за апигенина (8) [22]. Согласно экспериментам [23] было показано, что апигенин может быть извлечен с помощью сверхкритической флюидной экстракции.

Авторами Petra Kotnik и др. проведена сверхкритическая флюидная экстракция соцветий ромашки. Химический состав CO<sub>2</sub>-экстрактов сравнивали с экстрактами, полученными на аппарате Сокслета, дистилляцией и мацерацией. Полученные экстракты анализировали с помощью ВЭЖХ на  $\alpha$ -бизаболол (3), матрицин (2) и хамазулен (1) гравиметрическим методом на содержание эфирного масла и воска. Наибольшее содержание активных компонентов в экстрактах и высокий выход продукта были получены с использованием сверхкритической флюидной экстракции при 250 бар и 40 °C [24].

Немецкие ученые исследовали практическую возможность использования жидкого экстракта ромашки для наружного применения. Результаты исследований показали возможность комплексного использования ромашки аптечной, выращиваемой в Латвии. Сырье смачивали растворителем в количестве в соотношении 1:2, после 4 часового отстаивания, сырье и растворитель перенося в перколятор заливается при открытом спусковом кране растворителем до образования «зеркала», т.е. гладкой поверхности. Оставляют в перколяторе на 24 часа. Перколяцию начинают с медленной скорости. Свежий растворитель добавляют непрерывно таким образом, чтобы препарат был постоянно погружен в жидкости. Первая часть перколятора была заполнена, что соответствует 85% от массы сырья. Перколяция продолжалась до истощения сырья. В качестве экстрагента использовали воду очищенную, полиэтиленгликоль 400 (ПЭГ 400), твин 80, метил парагидрогкисбензоат [25].

На основе экстракта ромашки аптечной, полученного при экстракции 40% этиловым спиртом, с добавлением спиртовых экстрактов календулы лекарственной и тысячелистника обыкновенного (соотношение

2:1:1) разработан суммарный препарат «Ротокан», обладающий противовоспалительной, антисептической, гемостатической активностью [26]. Сырье для экстракции, содержащее ромашку аптечную, календулу лекарственную, тысячелистник обыкновенный, измельчают, обрабатывают 40-70% водным раствором этилового спирта методом настаивания и смешивают экстракты, полученные из каждой травы в отдельности вышеуказанных соотношениях.

В связи с разнородностью и многокомпонентностью состава препаратов на основе ромашки аптечной таких как «Ротокан», «Ротокан ВИЛАР», «Ретукан» оценка качества данных препаратов до настоящего времени, в большинстве случаев, остаются открытыми. Контроль качества может быть решен только при использовании в анализе лекарственного растительного сырья и лекарственных средств, содержащих эфирные масла, стандартных образцов терпеноидной природы и флавоноидов, т.е. основного класса действующих веществ, входящих в состав, как исходного сырья, так и готового лекарственного средства.

Стандартизацию препарата «Ротокан ВИЛАР» разработанного Всероссийским институтом лекарственных и ароматических растений (ВИЛАР) проводили по ВФС 42-1640-96. Согласно ВФС качества препарата определяли по сухому остатку, содержанию спирта, наличию тяжелых металлов, подлинности и определению содержания БАВ (методом перманганометрии по сумме окисляемых веществ).

Сотрудниками ВИЛАР [27] были разработаны методики определения подлинности ротокана с помощью тонкослойной хроматографии и количественного определения суммы БАВ по содержанию суммы фенольных соединений. Эти методики включены в нормативный документ на препарат «Ротокан». Для количественного определения суммы БАВ препарата «Ротокана» был предложен спектрофотометрический метод, который основан на реакции окисления фосфорно-молибденовой кислотой (реактив Фолина) в слабощелочной среде. Измеряют оптическую плотность на спектрометре при длине волны 745 нм в кювете толщиной слоя 10 мм. Одновременно измеряют оптическую

плотность раствора стандартного образца лютеолина (9).

Содержание суммы фенольных соединений в пересчете на лютеолин в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D \cdot m_0 \cdot 50 \cdot 50 \cdot 100}{D_0 \cdot 2 \cdot 50 \cdot 50 \cdot 1} = \frac{D \cdot m_0 \cdot 50}{D_0}$$

Где: D – оптическая плотность испытуемого раствора;

D<sub>0</sub> - оптическая плотность рабочего раствора стандартного образца лютеолина;

m<sub>0</sub> – масса лютеолина стандарта в граммах.

В нормативном документе на препарат «Ротокан ВИЛАР» содержание лютеолина должно быть не менее 0,15 %.

Разработка методов оценки качества лекарственного растительного сырья «Ромашки аптечной цветки» и лекарственных средств на его основе с использованием стандартного образца гвайазулена [28].

В настоящее время ЛРС «Ромашки аптечной цветки» стандартизуется лишь по количественному содержанию эфирного масла, что не отражает в полной мере качество лекарственного растительного сырья.

Стандартизация препарата «Рекутан», до настоящего времени осуществляется по реакции на флавоны и определению содержания эфирного масла гравиметрическим методом, что фактически является определением сухого остатка отгона. В связи с этим, разработаны унифицированные методики определения подлинности и количественного содержания азуленов в ромашки аптечной цветках и препаратов на ее основе с ис-

пользованием СО гвайазулена. Определение подлинности ромашки аптечной цветков на первом этапе, методами ТСХ и ГЖХ изучен терпеноидный состав спиртовых извлечений, полученных из анализируемых объектов. При этом методом ТСХ установлено, что только в спиртовом извлечении из ромашки аптечной цветков и сбора грудного № 4, содержится терпеноидное соединение, которое по значению R<sub>f</sub> и окраске пятна соответствует СО гвайазулена, что может быть использовано для определения подлинности ромашки аптечной цветков и сбора грудного № 4.

Разработанные методики использованы при определении подлинности и количественного содержания азуленов в препаратах ромашки аптечной цветков: «Ромазулан», «Рекутан», «Сбор грудной № 4».

Количественное определение азуленов в лекарственных препаратах «Ромазулан» и «Рекутан» в пересчете на гвайазулен. Для количественного определения суммы азуленов разработаны методики, основанные на использовании ГЖХ с применением СО гвайазулена, после соответствующей пробоподготовки. Метрологические характеристики методик приведены в таблице 2.

Таблица 2

**Метрологические характеристики методик количественного определения суммы азуленов в препаратах «Ромазулан» и «Рекутан»**

Наименование препарата	X <sub>ср</sub> , %	S <sup>2</sup>	S	P	t (P,f)	Δx	ε, %
Ромазулан	0,026	0,00000017	0,00041	0,95	2,57	0,0007	2,72
Рекутан	0,016	0,00000039	0,00063	0,95	2,57	0,0004	2,83

Как видно из данных таблицы 2 относительная ошибка определения в препаратах «Ромазулан» и «Рекутан» не превышает ±2,72% и ±2,83% соответственно. По разработанным методикам проанализировано 10

опытных серий ЛРС «Ромашки аптечной цветки» и по 5 серий лекарственных препаратов «Ромазулан» и «Рекутан». На основании полученных результатов установлено, что содержание суммы азуленов в эфирном

масле ромашки аптечной цветков в пересчете на гвайазулен должно быть не менее 7 %, норма содержания азуленов в пересчете на гвайазулен в лекарственных препаратах «Ромазулан» и «Рекутан» - не менее 0,02% и 0,01% соответственно.

Разработаны методики определения подлинности и количественного содержания терпеноидов азуленового ряда в ромашки аптечной цветках и препаратах на ее основе: эфирном масле, сборе грудном №4, «Рекутан» и «Ромазулан», с использованием стандартного образца гвайазулена. Полученные результаты были использованы для создания проектов ФС на «Гвайазулена - стандартный образец»; изменений и дополнений к фармакопейной статье «Ромашки аптечной цветки» по показателям «Подлинность», «Числовые показатели», «Количественное определение».

Таким образом, анализ литературных источников показывает, что на фармацевтическом рынке имеются препараты на основе

сырья ромашки аптечной, использующихся для лечения и профилактики воспалительных заболеваний. Комбинирование различных видов растительного сырья способствуют повышению эффективности и расширению спектра фармакологического действия препаратов растительного происхождения для профилактики и лечения заболеваний полости рта.

В исследуемой группе лекарственных средств жидкие лекарственные формы – растворы, экстракты занимают лидирующее положение.

В основе технологии получения данных препаратов используют устаревшие методы экстракции, которые требуют больших временных и трудовых затрат. Исходя из проведенных исследований, подтверждается актуальность и перспективность использование современных инновационных технологий в производстве новых лекарственных препаратов на основе ромашки аптечной и их стандартизации.

## Литература

1. Ромашка аптечная (Ромашка ободранная) – *Chamomilla recutita* (L.) Rauschert (*Matricaria recutita* L., *M. Chamomilla* L.) // в кн: Энциклопедия лекарственных растений, возделываемых в России. И.Д. Семенихин, В.И. Семенихин. Москва, 2013. – Т. 1. - С. 154-161.
2. Ромашка аптечная // в кн: Возделывание лекарственных растений в условиях Западной Сибири и центрального Казахстана В.Б. Загуменников, С.Е. Дмитрук, Т.Н. Загуменникова, С.М. Адекенов, А.Ф. Христенко. Томск, Научно – технической литературы. - 2001. С. 139-153.
3. Hdn sel R., Strichar O., Steinegger E. Pharmakognosie – Phytopharmazie. – Berlin, Springer. 1999. – S. 61-62.
4. Лекарственное сырье растительного и животного происхождения фармакогнозия. Г.П. Яковлева. Санкт-Петербург. 2006. – с. 211-216
5. Коновалова О. А., Рыбалко К.С. Биологически активные вещества Ромашки аптечной // *Растительные ресурсы*. - 1982. - Т.18. – С. 116-127.
6. Патент РФ 2188662. Способ получения биологически активной композиции, обладающей противовоспалительной активностью/ Ушанова В. М., Лебедева О. И., Рубчевская Л.П., Воронин В.М., Репях С.М.; опубл. 10.09.2002.
7. Ушанова В.М., Воронин В.М., Репях С.М. Исследование влияния компонентов лекарственного растительного сырья на состав получаемых экстрактов // *Химия растительного сырья*. - 2001. - №3. - С. 105-110.
8. Патент РФ 2159113. Средство, обладающее противовоспалительным, антисептическим и регенеративным действием/ Гурманова Ш.И., Гурбанов В.Г.; опубл. 20.11.2000.
9. Патент РФ 2516886. Средство, обладающее адаптогенной и иммуномоделирующей активностью/ Лубсандоржиева П.Б., Шантанова Л.Н., Балдандоржиева М.В., Хобракова В.Б., Дашинамжилов Ж.Б., Николаев С.М., Кохан С.Т.; опубл. 20.05.2014.
10. Миронов С.Е., Фетисова А.Н. Состояние Российского рынка фармацевтической продукции растительного происхождения для профилактики и лечение воспалительных заболеваний полости рта // *Health & education millennium*. – 2013. – Vol.15, №1-4. - P. 385-389.

11. Багирова В.Л., Северцева В.А. Настойки, экстракты, эликсиры и их стандартизация. - Санкт-Петербург, СпецЛит.- 2001. – 223 с.
12. Г.Е. Пронченко Лекарственные растительные средства. – Москва, Гэотар-мед. – 2002. – 288 с.
13. Alibabaei Z., Rabiei Z., Rahnama S., Mokhtari S., Mahmoud R. *Matricaria chamomilla* extract demonstrates antioxidant properties against elevated rat brain oxidative status induced by amnestic dose of scopolamine //Medical Plants Research Center, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran.
14. Jamalian A., Shams-Ghahfarokhi M., Jaimand K., Pashootan N., Amani A., Razzaghi-Abyaneh M. Chemical composition and antifungal activity of *Matricaria recutita* flower essential oil against medically important dermatophytes and soil-borne pathogens //Journal de Mycologie Médicale. - 2012. – Vol. 22. – P. 308-315.
15. Tolouee M., Alinezhad S., Saberi R., Eslamifar A., Javad Zad S., Jaimand K., Taeb J., Rezaee M., Kawachi M., Shams-Ghahfarokhi M., Razzaghi-Abyaneh M. Effect of *Matricaria chamomilla* L. flower essential oil on the growth and ultrastructure of *Aspergillus niger* van Tieghem //International Journal of Food Microbiology. – 2010. – P. 127–133.
16. Патент СССР 1782602. Способ получения жидкого экстракта ромашки /П.П. Хворост, В.В. Зинченко, Н.М. Тимченко, Н.Ф. Комиссаренко, В.Д. Столяров, В.В. Беликов, Н.Г. Воробьев, А.Г. Котов; опубл. 23.12.93.
17. Патент 1642947. Способ получения экстракта ромашки/ Дегусса А.Г., Отто Исаак, Райхольд Карле; опубл. 19.09.85.
18. Патент 1782602 SU. Способ получения жидкого экстракта ромашки/ Хворост П.П., Зинченко В.В. Тимченко Н.М.; опубл. 29.10.1990.
19. Патент СССР 1534792. Способ получения экстракта ромашки, обогащенного флавоноидами /Драник П.И., Долганенко Л.Г., Прокопенко А.П., Беликов В.В., Ларьяновская Ю.Б., Оболенцева Г.В., Борисенко Ю.Б.; опубл. 30.04.1995.
20. Stahl E., Quirin K.-W., Gerard D. Verdichtere Gase zur Extraction und Raffination, Springer-Verlag, Heidelberg, 1987.
21. EP 58365. Behr N., Ettingshausen O., Van Der Mei H., Wuest R. Eur. Pat. Appl; 1982.
22. Zekovic Z.// J. Essent. Oil Res. - 2000. - Vol. 12. – P. 85.
23. Scalia S., Giuffreda L., Pallado P. //J. Pharmaceut. Biomed. Analysis. – 1999. - Vol. 21. – P. 549.
24. Petra Kotnik, Mojca Kkerget, Eljko Knez Supercritical fluid extraction of chamomile flower heads: Comparison with conventional extraction, kinetics and scale-up //Journal of Supercritical Fluids. - 2007. - Vol. 43, № 2. - P. 192–198.
25. I. Berene, I. Daderte, L. Zvirgzdina, V. Iriste The complex technology on products of German chamomile //Medicina. - 2003. - Vol. 39. – P.127-131.
26. Патент РФ 1561262. Состав, обладающий противовоспалительной активностью «Ротокан» / Мартынова Р.Г., Коновалова О.А., Рыбалко К.С., Городнюк Т.И., Колхир В.К., Лескова Т.Е., Белова Л.Ф., Сакович Г.С., Багинская А.И., Соколов С.Я.; опубл. 30.10.94, бюл. 20.
27. А.Е. Бурова, О.А. Коновалова, Т.А. Скольская Стандартизация препарата «Ротокан» //в сб. Труды Всероссийского научно-исследовательского института лекарственных и ароматических растений «Химия, технология, медицина». Москва, 2000. С. 43-47.
28. Уанкпо Б.Б. Современные подходы к оценке качества лекарственных препаратов, содержащих эфирные масла и терпеноиды эфирных масел, на примере ромашки аптечной цветков: автореф..... канд. фарм. наук: Санкт-Петербург, 2008. – 23 с.

**ДӘРІЛІК ТҮЙМЕДАҚ НЕГІЗІНДЕ (*MATRICARIA CHAMOMILLA* L.)  
ДӘРІ АЛУДЫҢ ТЕХНОЛОГИЯСЫ**

***A.N. Жабаета***

e-mail: phyto\_pio@mail.ru

«Фитохимия» «Халықаралық ғылыми-өндірістік кешені» АҚ, Қазақстан Республикасы,  
Қарағанды қ.

Мақалада дәрілік түймедақтан (*Matricaria chamomilla* L) биологиялық белсенді қосылыстар негізінде алынған дәрілердің технологиясы және оларды стандарттау, дәрілік түймедақтың түрлері, химиялық құрамы туралы мәліметтер келтірілген.

Фармацевтика нарығында асқазан-ішек жолы ауруларына, ісіп-қызару процесін алдын-алуға және емдеу үшін тағайындалған дәрілік түймедақ негізінде дайындалған дәрілер бар.

Көп компонентті фитопрепараттарды жасауда дәрілік өсімдіктер шикізатынан (сығынды, тұнба) су және сулы-спиртті айыру үшін қойытылған комбинация пайдаланылады. Сонымен бірге олардың біраз бөлігі сыртқы қабылдау үшін сұйық дәрі түрінде ұсынылады.

**TECHNOLOGY OF DERIVING PREPARATIONS BASED ON CHAMOMILE  
(*MATRICARIA CHAMOMILLA* L.)**

***A. N.Zhabayeva***

e-mail: phyto\_pio@mail.ru

JSC «International research production holding «Phytochemistry» Republic of Kazakhstan,  
Karaganda

This article provides information about the sorts of chamomile, chemical composition, technology and standardization of preparations based on biologically active compounds of chamomile (*Matricaria chamomilla* L).

On pharmaceutical market there is a number of preparations on the basis of chamomile, for the treatment and prevention of inflammatory processes, diseases of gastrointestinal tract.

For the production of multi-component herbal medicinal products, the combinations of concentrated hydrotherapeutic and hydro-alcoholic extractions from medicinal raw materials (extracts, elixirs) are used. What is more, the significant part is presented in liquid formulations for external use.

## РОМАЗУЛАН®

### противовоспалительное средство растительного происхождения

**Состав (на 100 г):**

Активные компоненты:

Ромашки аптечной экстракт жидкий - 95,881 г

Вспомогательный компонент:

твин 80 (Полисорбат 80).



*Matricaria chamomilla L.*

**Фармакологические свойства:**

Комбинированный препарат, оказывает противовоспалительное действие, а также спазмолитическое, ветрогонное и противомикробное действие.

**Показания к применению:**

Внутри: в комплексной терапии гастрита, дуоденита, колита, метеоризма.  
Наружно: при воспалительных заболеваниях кожи (трещины, укусы насекомых и др.)

Местно: при воспалительных заболеваниях слизистой оболочки полости рта и глотки, вагинитах.

**Противопоказания:**

Повышенная чувствительность к компонентам препарата.

При приеме внутрь: беременность, период грудного вскармливания, детский возраст (до 12 лет)

**Способ применения и дозы:**

Внутри, при желудочно-кишечных заболеваниях: препарат принимают в разведенном виде - по ½ чайной ложки на стакан (200 мл) теплой воды - 2-3 раза в день. Курс лечения 2-3 недели. Проведение повторных курсов лечения возможно по рекомендации врача. Наружно (повязки, промывания, компрессы) и местно (в виде клизм, полосканий, влагалищных спринцеваний) препарат применяют в разведенном виде - ½ столовой ложки на 1 литр воды.

**Побочное действие:**

Возможны аллергические реакции.

**Производитель:**

К.О.Биофарм С.А.  
010011, Румбляня, Бухарест,  
ул. Логофэт Тэуту № 99, сектор 3



## ЭФИРНЫЕ МАСЛА В ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ МОЮЩИХ И КОСМЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

*Г.А. Атажанова*

e-mail: g-atazhanova@mail.ru

АО «Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия», Республика Казахстан, г. Караганда

В статье обобщены сведения о применении эфирных масел из растений в технологии получения современных моющих и косметических средств. Приведены технологии получения ароматических туалетных мыл, шампуней, ополаскивателей и зубных эликсиров с использованием эфирных масел. Рассмотрены классификация и современный ассортимент средств гигиены полости рта, шампуней, мыл и проблемы, которые можно решать при рациональном использовании эфирных масел для производства современных моющих и косметических средств.

В настоящее время сложился устойчивый рынок эфирных масел и стабильный спрос на эту продукцию, которая используется в производстве фармацевтической продукции, пищевых продуктов, парфюмерных и косметических средств, других видов экономической деятельности. Стоимость эфирного масла на мировом рынке, в зависимости от его вида, составляет от 30 до 4500 долларов США за 1 кг. Объектом международной торговли являются около 300 видов эфирных масел, объемы продаж колеблются от нес-

кольких килограммов до 30 тыс. т и более. Основной объем производства находится в странах Америки – 40 %, Азии – 30 %, Европы – 25 %. К оптовым покупателям этой продукции относятся США, ФРГ, Великобритания и Япония. Больше всего эфирных масел потребляет пищевая промышленность – 50% от общего объема производства, затем парфюмерия (30%), фармацевтика (15%), косметика (5%) и медицинская ароматерапия (около 1%) (рисунок 1) [1].



**Рисунок 1.** Применение эфирных масел в различных отраслях

В пищевой промышленности эфирные масла используют при производстве кондитерских изделий, алкогольной продукции, хлебных изделий, различных соусов и мясных продуктов [2-3].

Косметический рынок традиционно является одной из наиболее динамичных и прибыльных отраслей экономики. Традиционно он включает в себя декоративную косметику, средства гигиены и средства по ухо-

ду за кожей. Декоративная косметика, на сегодняшний день в нашей стране практически не выпускается, этот сегмент потерян надолго, если не навсегда [4].

Косметика - учение о средствах и методах улучшения внешности человека. Косметикой также называют средства и способы ухода за кожей, волосами и ногтями, также ротовой полостью, применяемые с целью улучшения внешности человека, а также вещества, применяемые для придания свежести и красоты лицу и телу [5].

В каждой стране имеется свой собственный список косметики, закреплённый законодательным путём. Так, в некоторых странах мыло не относится к косметике. В России в список косметики входят эфирные масла, основные инструменты ароматерапии.

**Мыла.** Многолетний мировой опыт, которым и в настоящее время пользуются практически все фирмы, основан на том, что лучшее мыло получается при использовании говяжьего жира и кокосового масла. Причем берут 85–75 % говяжьего жира и 15–25 % кокосового масла. Такое соотношение получило название «классическая рецептура», или «эталонная». Активный поиск эквивалентных, более дешевых источников сырья продолжается до сих пор, но основу высококачественных туалетных мыл, как и четверть века назад [6], по-прежнему обеспечивает это оптимальное сочетание кокосовых и говяжьих кислот.

Линия мыловаренного производства обычно включает: участок подготовки сырья, варочное отделение, композиционный смеситель, участок механической обработки мыльной массы (измельчение, пилирование, формование бруска, резка, штамповка), закрутку и/или укладку в коробочки, групповую упаковку, укладку на поддоны и штабелирование готовой продукции.

Непрерывный процесс мыловарения появился в конце 1930-х годов вместе с непрерывным процессом гидролиза (расщепления) жиров водой и паром высокого давления в башне высотой 15–24 м. Очищенные, деаэрированные жиры и масла закачи-

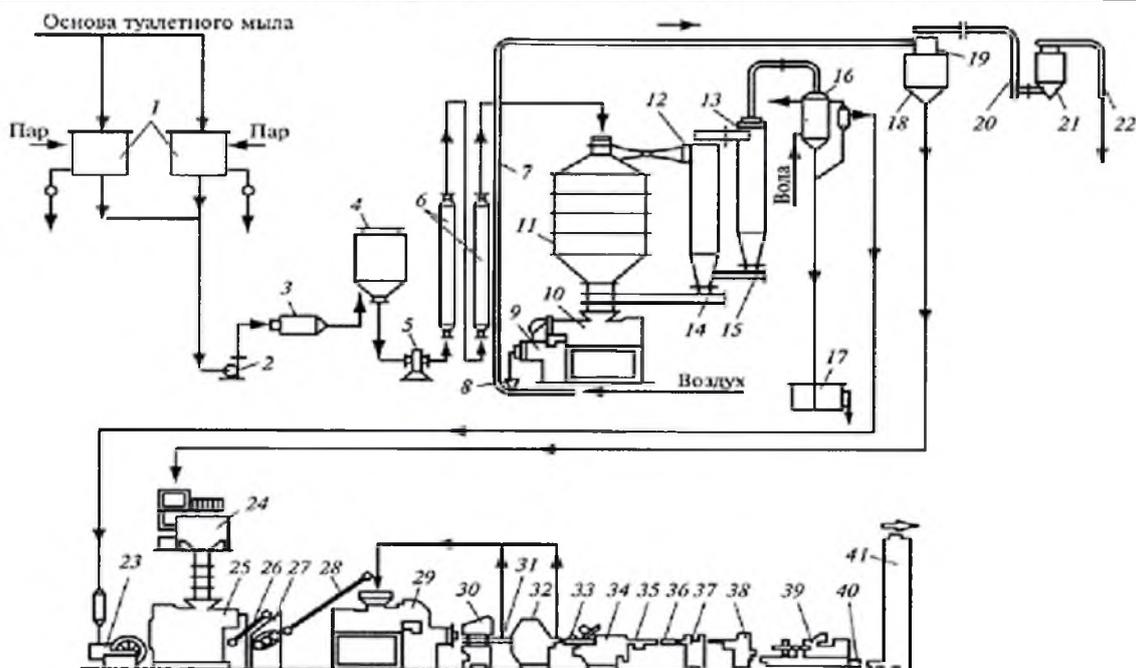
ваются в донную часть башни под давлением ~5 МПа и при температуре 240–260 °С. [4-5]

Деаэрированная, умягченная вода подается в верхнюю часть башни и стекает вниз, навстречу поднимающимся вверх жирам низкой плотности, расщепляя их на жирные кислоты и глицерин. Глицерин растворяется в воде и отводится со дна, тогда как жирные кислоты отводятся с вершины в вакуумную камеру, где водная примесь испаряется и удаляется. Затем кислоты подвергаются перегонке в вакууме для очистки и разделения на фракции, пригодные для производства мыл различных видов: низкокипящие кислоты для получения мыла промышленного, не туалетного назначения; среднекипящие – для изготовления туалетного мыла. Остаток высококипящих жирных кислот отводится в емкости для хранения и в дальнейшем перерабатывается с целью извлечения жирных кислот.

Жидкие жирные кислоты непрерывно подаются дозатором в установку для омыления, где они нейтрализуются потоком едкой щелочи в процессе смешивания и рециркуляции при температуре ~110 °С и давлении 0,3–0,4 МПа. В результате получается чистое мыло, похожее на то, которое изготавливается в мыловаренных котлах.

Чистое мыло из мыловаренного котла переливается в смеситель с паровой рубашкой, где в него вводятся отдушки, красители и другие компоненты. Потом оно заливается в формы и оставляется в них на несколько суток для охлаждения и затвердевания. Боковые стенки форм удаляются, масса подравнивается, разрезается на бруски, которые сушатся и подвергаются штамповке на отдельные куски, помещаемые в упаковку.

Если мыло должно быть сформовано в хлопья, оно в текучем состоянии прокатывается между стальными вальцами и прилипает к нижнему (холодному) вальцу, образуя тонкую пленку. Далее пленка разрезается на узкие полоски, которые отдираются от вальца и пропускаются через сушильную печь, где сухие полоски рассыпаются на хлопья.



- |                                      |                                   |
|--------------------------------------|-----------------------------------|
| 1. Мылосборники                      | 20, 22. Воздуховод                |
| 2. Насос                             | 21. Рукавный фильтр               |
| 3. Фильтр коррозионного типа         | 23. Вакуум-насос                  |
| 4. Бак постоянного уровня            | 24. Смеситель                     |
| 5. Шестеренный насос                 | 25. Экструдер-смеситель           |
| 6. Теплообменник                     | 26, 36, 40. Ленточный транспортер |
| 7. Пневмопровод                      | 27. Трехвальные вальцовки         |
| 8. Загрузочная воронка               | 28, 31, 33. Транспортер           |
| 9. Вторая ступень экструдера         | 29. Экструдер                     |
| 10. Двухшнековый вакуумный экструдер | 30. Резальная машина              |
| 11. Вакуум-сушильная башня           | 32. Двухручьевый штамп-пресс      |
| 12, 19. Циклон                       | 34. Мылооберточные машины         |
| 13. Сепараторы                       | 35. Обогреваемые транспортеры     |
| 14, 15. Шнеки                        | 37. Группировочная система        |
| 16. Поверхностный конденсатор        | 38. Укладочный автомат            |
| 17. Барометрическая труба            | 39. Обандероливающая машина       |
| 18. Бункер                           | 41. Подъемник                     |

Рисунок 2. Технологический процесс получения туалетных мыл

Для получения плотных гранул твердое мыло пропускается через дробилку, и полученные частицы просеиваются через сито нужного размера.

Для получения рыхлых гранул горячее мыло разбрызгивается на вершине технологической колонны, и его капли падают вниз навстречу поднимающемуся потоку горячего воздуха. Жидкость удаляется из капель мгновенным испарением (взрывом), оставляя полую (расширенную взрывом) частицу. Чистое мыло, получаемое непрерывным процессом, предпочтительнее сушить распылением на стенку вакуумной сушилки

Мацони. Мыло снимается со стенки вращающимся скребком и извлекается из сушилки при требуемом содержании влаги.

**Парфюмерные отдушки для мыла.** Отдушки (парфюмерные композиции) – это сложные смеси эфирных масел и синтетических душистых веществ, гармонично сочетающиеся между собой и образующие оригинальный букет – запах, передаваемый мылу. Запах может быть цветочный, фантазийный [7-11].

При подборе отдушки важно учитывать следующие факторы:

- стабильность компонентов в сочетании друг с другом;
- интенсивность и эффективность аромата в продукте в процессе и после применения;
- стойкость и изменение структуры запаха в процессе хранения, в зависимости от материала тары;
- стоимость отдушки.

Стабильность аромата характеризуется долгосрочным уровнем (интенсивностью) запаха, а его эффективность – объективным начальным восприятием и степенью «маскировки» специфического запаха продукта.

Подбирая парфюмерные отдушки, необходимо учитывать, что отдушка, эффективная и стойкая в одной композиции мыла, может оказаться неэффективной и нестойкой в другой композиции.

Как правило, проблем совместимости отдушки с ПАВ не возникает. Зато другие вспомогательные компоненты, такие как антиоксиданты, бактерициды, красители, регуляторы pH и натуральные экстракты, могут оказаться реакционноспособными и быть причиной постороннего запаха.

Известно, что удачно подобранная отдушка обеспечивает, по крайней мере, 30 % успеха мылу [6], первичный же выбор потребителя почти полностью определяется ароматом и внешним видом мыла. Уровень ароматизации мыл составляет 1–3 %. Чрезмерное количество отдушек вредно для мыла, так как на эмульгирование душистых веществ тратится часть мыла, которая выпадает из общего моющего баланса. Поэтому мыла с очень большим содержанием души-

стых веществ обладают меньшей моющей способностью.

За последнее десятилетие состав отдушек претерпел большие качественные изменения. Отдушки стали все более многокомпонентными, с большим разнообразием ароматов и оттенков. Некоторые из них насчитывают до 10–20 компонентов.

Предпочтение отдается тонким ароматам свежей зелени, фруктовым и цветочным направлениям с бальзамными и экзотическими нотами. Однако отдушки для мыла всегда грубее, чем для парфюмерных и косметических товаров. Попытки введения очень тонких душистых веществ не приводят к желаемому результату, так как они нестойки в мыле или заглушаются его собственным запахом [6-11].

Аромат должен гармонировать с окраской и упаковкой мыла. Для стабильности в хранении немаловажным фактором является летучесть компонентов отдушки, которая, в свою очередь, зависит от связывания (фиксации) основой мыла.

Способность фиксировать запах присуща многим неионогенным ПАВ, полиалкиленоксидам, пропиленгликолю, глицерину, поливинилпирролидону и некоторым водорастворимым эфирам целлюлозы.

Часто пропадание запаха или изменение цвета мыла приписывают исключительно плохому качеству отдушки. Однако сильное влияние на это может оказать порча самого мыла вследствие нарушения режима варки или обработки. Но порча мыла может быть вызвана и добавлением душистых веществ, связывающих щелочь, что вызывает прогоркание мыла.

Таблица 1

Состав композиционных мыльных отдушек

Наименование отдушки	Содержание компонентов отдушки, масс. ч.
Мыло с сильными бактерицидными свойствами	
Масло чабреца	50
Масло кассии	100
Гвоздичное масло	100
Эвкалиптовое масло	50
Масло гераниевой розы	200
Ветиверовое масло	20
Розмариновое масло	80
Лавандовое масло	200
Лимонное масло	200

**По назначению** туалетные мыла подразделяют на гигиенические, лечебно-профилактические, дезинфицирующие, дезодорирующие и специальные.

*Гигиенические* туалетные мыла предназначены для ежедневного ухода за кожей. В зависимости от полезных добавок их рекомендуют для ухода за кожей разного типа:

– гигиенические мыла для ухода за нормальной и жирной кожей могут содержать в составе фруктово-растительные комплексы;

– гигиенические мыла для ухода за нормальной и сухой кожей содержат пережиривающие добавки;

– гигиенические мыла для ухода за кожей любого типа.

*Лечебно-профилактические мыла* рекомендуются для профилактики и лечения заболеваний кожи головы и тела. Они содержат дезодорирующие, дезинфицирующие, отшелушивающие добавки.

К группе *специальных* относятся мыло для морской воды, мыло для сельского хозяйства (песочное мыло), для промышленности и др.

**По качеству.** В зависимости от основных потребительских свойств туалетные мыла подразделяют на следующие марки мыла:

- «Нейтральное» (Н),
- «Экстра» (Э);
- «Детское» (Д);
- «Ординарное» (О).

При этом мыло каждой марки должно иметь индивидуальное фирменное наименование. По качеству к мылу каждой марки установлены свои требования, самые высокие – к мылу марки «Нейтральное».

Кроме того, все активнее заявляет о себе мыло класса люкс, на российский рынок приходят эксклюзивные нишевые бренды, например, французский бренд класса люкс L'Occitane (рисунок 3). Эти мыла отличаются от мыл на основе животных жиров, их основу составляют исключительно растительные жиры, которые значительно мягче воздействуют на кожу.

В мыле L'Occitane используются различные полезные добавки: масло виноградных косточек, масло карите, оливковое масло, миндальное масло, экстракты растений, эфирные масла, мед, зеленая глина, крем, сорбитол, глицерин и витамины.

В Европе и Америке до недавнего времени производители косметики не должны были указывать в списках ингредиентов состав парфюмерных композиций. Однако в последние годы в качестве парфюмерных добавок все чаще стали использовать эфирные масла, многие из которых способны вызвать аллергическую реакцию. Поэтому если эфирные масла используют в качестве активных ингредиентов, то их перечисляют в списке ингредиентов. Если эфирные масла применяют лишь для придания приятного запаха, то их можно не указывать.



**Рисунок 3.** Внешний вид французского мыла класса люкс L'Occitane

Туалетное мыло, согласно действующему на сегодняшний день законодательству, входит в перечень продукции, соответ-

ствие которой требованиям безопасности может быть подтверждено не только процедурой обязательной сертификации, но и дек-

ларацией соответствия. В этом случае сам изготовитель берет на себя ответственность за безопасность и качество своего товара. Декларация, как и сертификат соответствия, выдается производителю на основании протоколов испытаний мыла.

**Ароматерапевтические шампуни.**

Сейчас на рынке косметических средств по уходу за волосами присутствует большое количество зарубежных и отечественных производителей [12-13].

Германия славится своим химическим сырьём непревзойдённой чистоты, Франция

– отдушками, Швейцария – прекрасно сбалансированной рецептурой шампуней.

Некоторые производители, сумевшие удержаться на местном рынке шампуней благодаря дешевизне своего товара, теперь занялись улучшением его качества. Они сотрудничают с зарубежными поставщиками, стараются не слишком экономить на упаковке и ароматизаторах, но главное – создают собственные оригинальные рецептуры, вполне отвечающие современным требованиям (рисунок 4).

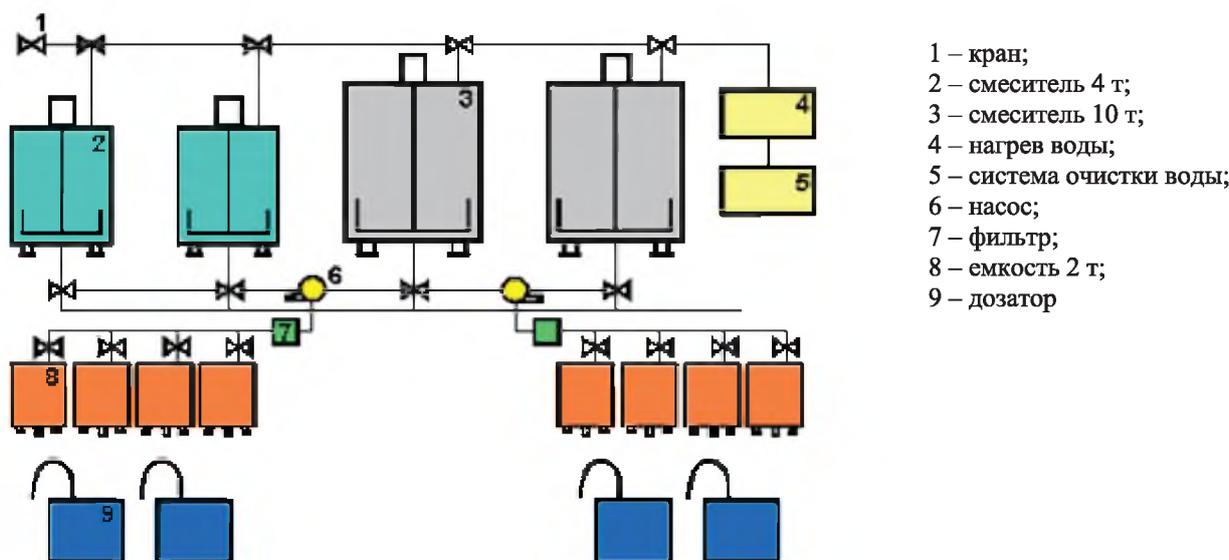


Рисунок 4. Технологическая схема получения шампуней

Ароматерапевтические шампуни содержат натуральные эфирные масла или специальные парфюмерные композиции на основе эфирных масел (таблица 2).

Эфирные масла за счет высокой активности ароматических углеводородов и провитаминов, входящих в их состав, обладают рядом полезных свойств, таких как:

- антиоксидантный эффект;
- стимуляция репродукции клеток луковицы волоса, усиление местного кровообращения;
- устранение перхоти, остановка процесса выпадения волос за счет антибактериального, противовоспалительного и антипаразитарного действия фенолов, спиртов, кетонов, альдегидов, терпенов и эфиров;
- повышение эластичности волос, противодействие разрушению меланина;

• повышение эффективности отрастания волос за счет стимуляции репаративной регенерации.

Эфирные масла в составе шампуней оказывают и общее действие. Их компоненты при применении очищают дыхательные пути, усиливают кровообращение, активизируют деятельность эндокринных желез и клеток головного мозга, а также тонизируют или расслабляют, например, разработан натуральным шампунь, содержащий пихтовое масло, дамасконе В, мятное эфирное масло, 1%-ный настой кастореума, петигрейн, лавандовое эфирное масло, вертофикс, 5%-ный спиртовой раствор розового эфирного масла, линалоол "Л", мускус кетон, сантальдол, 10%-ный настой резиноида дубового мха, дигидромирценол, 20% -ный раствор в диэтилфталате эвгенола и т.д. [14].

## Результативность воздействия эфирных масел на волосы

Косметический эффект на волосах	Наименование эфирных масел
Повышение эластичности	Иланг-иланг, ромашка, сандал, герань
Устранение пересушенности	Мандарин, жасмин, мирра
Усиление роста волос	Ладан, ромашка, кедр, мирра
Снижение секреции сальных желез	Грейпфрут, лимон, бергамот
Стимуляция тонуса и упругости	Апельсин, мята, роза
Устранение перхоти (жирные волосы)	Розмарин, эвкалипт, чайное дерево
Устранение перхоти (сухие волосы)	Лаванда, ромашка, кедр, кипарис
Укрепление выпадающих волос	Сосна, кедр, шалфей, чабрец
Противодействие развитию седины	Лимон, сандал, пачули, грейн

Помимо эфирных масел, в состав натуральных шампуней входят и углекислотные экстракты, например, разработан новый шампунь, в состав которого внесены комплексный CO<sub>2</sub>-экстракт из эвкалипта и ореха фундука, CO<sub>2</sub>-экстракт пихты, CO<sub>2</sub>-экстракт виноградных семян или CO<sub>2</sub>-экстракт просяной мучели; CO<sub>2</sub>-экстракт лавра или CO<sub>2</sub>-экстракт мяты. Сочетание в рецептуре шампуня CO<sub>2</sub>-экстрактов с другими компонентами рецептуры придает разработанному шампуню противовоспалительные, антисептические свойства, способствует укреплению и оздоровлению волос, предотвращает сухость волос, препятствует возникновению статического электричества. Шампунь рекомендуется для использования в общегигиенических целях и для принятия ванн как дезодорирующее средство [15].

Ароматизаторы для зубных паст. К факторам, формирующим качество средств ухода за полостью рта, традиционно относятся: составление рецептуры, применяемое сырье и технология производства. Для возможности обеспечения и сохранения стабильного качества средств гигиены полости рта необходимо учитывать вид упаковки и содержание маркировки [16].

Производство зубных паст полностью механизировано. Основными стадиями процесса получения являются: подготовка сырья; смешивание компонентов и получение суспензии; фасовка и упаковка средств. На

этапе смешивания важным являются: последовательность смешивания компонентов, время и интенсивность смешивания, а также используемое оборудование. В результате на этой стадии получают пасту – концентрированный состав смеси. На конечном этапе изготовления пасты пропускают через вальцовку, то есть дополнительно перетирают и измельчают. Это придает им особые пластические свойства. Затем при помощи машины-автомата пасты расфасовывают в специальные тубы, упаковывают в коробки и рассылают в торгующие организации.

В качестве вспомогательных веществ используют: ароматизаторы, подсластители, красители, консерванты.

Наиболее распространенными ароматизаторами в зубных пастах являются натуральные мятные масла. Производители тонко используют психологию потребителя. Поскольку покупатель предпочитает легкое охлаждение и свежесть, то в качестве ароматизаторов, чаще всего, используют ментол, мяту или смешанные букеты. Последнее веяние моды в мире зубных паст: ароматизатор с легким запахом и вкусом лекарственной травы, например, аниса. Такая ароматная палитра ассоциируется не только со свежестью и чистотой, но и с лечением, а значит, пользой. Чаще всего из лекарственных трав в состав зубных паст входят мята, ромашка, лаванда, полынь и шалфей (таблица 3).

## Разрешенные ароматизаторы для производства зубных паст

Наименование ароматизатора	Код	Описание
Herb Mint	10568-73	Интенсивный мятный в сочетании с травами, «оздоравливающий» эффект
Mint	12176-33	Отличное сочетание перечной мяты с приятными бальзамными нотами
Ultramint	513862E	Свежий, подходящий для всей семьи, слегка фруктовый
Peppermint	76162-34	Классическая зеленая перечная мята сильного действия
Spearmint	96435-34	Отлично сбалансированный свежий мятный аромат
Spearmint Mild	97031-33	Мягкий и сладкий аромат курчавой мяты, подходит для всей семьи, глубокий мятный аромат
Euca Mint	97099-34	Холодный свежий мятный аромат с бальзамной нотой, продолжительный с прохладной топ-нотой
Peppermint Cool	97649-33	Мягкий смешанный мятный аромат с цветочным букетом со специальным охлаждающим эффектом

Зубные эликсиры – это прозрачные, ароматизированные водно-спиртовые растворы активно действующих веществ. В состав эликсиров входят витамины, экстракты лекарственных трав, эфирные масла (мятное, гвоздичное, лимонное и др.) и другие вещества, благотворно влияющие на слизистую оболочку полости рта. Эликсиры содержат более 30 % спирта и для применения их разводят водой. Готовые к применению эликсиры содержат 5–6 % спирта.

Они укрепляют десны, предотвращают кровоточивость, предохраняют зубы от кариеса, но чаще их применяют как дезинфицирующее полость рта и освежающее средство.

Как и зубные пасты, эликсиры и полоскания подразделяются *по половозрастному признаку* – для детей и для взрослых. Полоскания для детей не содержат спирт и имеют приятный фруктовый вкус.

Все зубные эликсиры можно разделить на две группы: *гигиенические* и *лечебно-профилактические*.

Основное назначение гигиенических эликсиров – дезодорация полости рта, поэтому они применяются, как правило, в виде полосканий после чистки зубов.

В отличие от эликсиров *зубные ополаскиватели* не нужно разводить перед применением, они не содержат спирта и обладают, как правило, лечебно-профилактическим

действием. Это могут быть зубные ополаскиватели противовоспалительного, противокариесного действия, ополаскиватели, снижающие чувствительность шеек зубов, уменьшающие отложения зубного налета и растворяющие его и т.д.

*Зубной эликсир* представляет собой слабый раствор спирта, содержащий смесь эфирных масел, ментол, ванилин и другие ароматные вещества. Зубной эликсир применяют для освежения полости рта в виде полоскания, например, разработан эликсир для профилактики и лечения начальных форм кариеса зубов. Зубной эликсир для профилактики и лечения начальных форм кариеса зубов содержит глицерин, этиловый спирт, фторид натрия, гидроксипатит кальция, десорбент - пектин, экстракт листьев мать-и-мачехи, лавра благородного, эфирные масла мяты перечной, эвкалипта шарикового и воду дистиллированную, взятые в определенном соотношении. Вышеописанный зубной эликсир для профилактики и лечения начальных форм кариеса зубов препятствует образованию зубного налета и зубной бляшки, обладает реминерализующим, эффективным противокариозным, очищающим и дезодорирующим действиями [17].

**Применение эфирных масел в парфюмерии и косметике.** Парфюмерные композиции представляют собой сложное, ис-

кусственно созданное гармоничное сочетание душистых веществ (таблица 4) [18-29]. Парфюмерные композиции могут воспроизводить встречающиеся в окружающей среде запахи или обладать своеобразным, неповторимым в природе ароматом. В соответствии с этим они классифицируются на природные и фантазийные.

Натуральные (природные) душистые вещества классифицируются на душистые вещества:

а) животного происхождения — представлены продуктами жизнедеятельности животных, используемыми в виде настоев;

б) растительного происхождения, которые в свою очередь делятся на:

– эфирные масла, получаемые из эфирноносной части растения методами перегонки с водяным паром, прессованием и др. (рисунок 5);

– экстракционные масла, получаемые экстракцией органическим растворителем эфирноносного растительного сырья с дальнейшим удалением последнего. При использовании в качестве экстрагента этилового спирта экстракционные масла называют резиноидами;

– настои из высушенных эфирноносных частей растений (гвоздика, корица, ваниль и др.) и некоторых видов лишайников, применяемые в дальнейшем совместно с экстрагентом. Настои обладают большей полнотой и прочностью запаха по сравнению с эфирными и экстрактивными маслами;

– смолы и бальзамы — вещества, выделяемые растениями при повреждении или в процессе нормального физиологического обмена.



**Рисунок 5.** Установки для выделения эфирных масел (под действием микроволнового излучения и с водяным паром), находящиеся в лаборатории химии терпеноидов холдинга «Фитохимия»

Экстракционные масла по запаху ближе к эфирным маслам, находящимся в растениях, чем эфирные масла, полученные методом перегонки с водяным паром. Особенно это характерно для сырья, из которого при перегонке с водяным паром извлекается очень малое количество масла (роза, нарцисс, фиалка, гвоздика). Экстракцию как ме-

тод извлечения эфирных масел применяют в том случае, когда компоненты масел термолабильны или подвергаются деструкции при перегонке с водяным паром. Однако растворитель экстрагирует из растений не только эфирные масла, но и сопутствующие, балластные вещества, поэтому первичные продукты экстракции имеют твердую конси-

стенцию и не полностью растворяются в этиловом спирте. Такие масла называют конкретами. Для освобождения от балластных веществ масла очищают этиловым спиртом и после отгонки его и фильтрации с охлаждением получают вторичные продукты экстракции, называемые абсолютными маслами.

В случае использования в качестве экстрагента жидких или твердых жиров получают цветочные масла, или античные помады, методом поглощения (анфлеража). Полусинтетические душистые вещества представлены индивидуальными душистыми веществами, получаемыми из сырья натурального происхождения.

Синтетические душистые вещества, получаемые путем органического синтеза, классифицируются по классам химических соединений на углеводороды; лактоны; спирты; альдегиды; простые эфиры; сложные эфиры; кетоны; основания; ароматические вещества синтетического происхождения с запахом мускуса.

Технологический процесс производства парфюмерных средств состоит из нескольких последовательных стадий:

- приготовление настоев;
- приготовление парфюмерных композиций;
- приготовление парфюмерных жидкостей.

Приготовление настоев душистых веществ. Настои являются продуктами извлечения растворителем душистых веществ из растительного и животного сырья, используемыми в парфюмерии совместно с растворителем. Настои готовят преимущественно в соотношении 1:5 и 1:10. К экстрагентам, используемым для извлечения душистых веществ, предъявляются следующие требования:

- полнота извлечения душистых веществ;
- избирательная извлекающая способность;
- стабильность при извлечении и хранении душистых веществ;
- сохранность и неизменность запаха душистого вещества.

Наиболее оптимальным растворителем является этиловый спирт высшей ректифи-

кации. Он извлекает эфирные масла, смолы, дубильные вещества, алкалоиды и их соли, гликозиды; не растворяет балластные вещества — целлюлозу, крахмал, белковые вещества и минеральные соли.

В большинстве случаев продукты извлечения душистых веществ имеют интенсивную окраску. Зеленый цвет зависит от наличия хлорофилла. При хранении извлечений они приобретают буроватый цвет вследствие разложения хлорофилла. Красно-бурый и красно-коричневый цвет определяется наличием дубильных веществ и продуктов их окисления.

Метод обесцвечивания извлечений основан на сорбции красящих веществ активированным углем и последующей фильтрацией раствора.

Технология парфюмерных композиций. Приготовление парфюмерных композиций состоит из следующих стадий:

- взвешивание компонентов композиции согласно рецептуре;
- расплавление или растворение вязких и твердых веществ;
- смешивание компонентов композиции.

При создании композиции составляется рецептура, в которой указывается количество каждого компонента композиции. Душистые вещества вязкой консистенции (экстракционные масла) предварительно разогреваются при температуре, немного превышающей температуру плавления. Твердые кристаллические вещества растворяют при нагревании в одном из жидких компонентов данной композиции (терпинеоле, фенилэтиловом спирте, кориандровом масле и др.). Затем эти вещества после некоторого охлаждения (чтобы избежать резкого температурного перепада при смешивании, так как это приводит к выпадению кристаллов из раствора) смешивают с остальными компонентами композиции. Растворение душистых кристаллических веществ проводится в герметически закрытых аппаратах (реакторах-эстаньонах), снабженных люком и обратным холодильником. По мере отвешивания и подготовки душистых веществ к смешиванию их сливают в реактор и перемешивают. После смешивания всех душистых веществ, входящих в композицию, и положительных

результатов оценки качества по нормативно-аналитической документации и заключения парфюмера композиция передается для дальнейшего использования. Технология парфюмерных средств включает стадии: до-

зирование входящих в рецептуру компонентов; смешивание компонентов; отстаивание жидкости; фильтрация; фасовка, упаковка, маркировка готового продукта (рисунок 6).



Рисунок 6. Технология парфюмерных средств

Таблица 4

Группы веществ, составляющих основу «компаунда» для парфюмерно-косметических средств

Эфирные масла и экстракты 0-30%			Ароматичные вещества 70-100%		
			натуральные		синтетические
Дистиллированные эфирные масла	Прессовые эфирные масла	Экстракционные эфирные масла (конкреты и абсолю)	«Изоляты» из эфирных масел, полученные фракционной перегонкой и содержащих группу веществ или преимущественно одно.	Модифицированные химическим путем компоненты эфирных масел («изоляты»), полученные из них фракционной перегонкой.	Вещества, полученные химическим синтезом (аналогичные натуральным или искусственные)
<u>Цветочные:</u> илангиланг. <u>Из листьев:</u> эвкалипт <u>Из семян и бутонов:</u> гвоздика, кардамон <u>Из травы:</u> ветиверия, лемонграсс. <u>Древесные:</u> сандал	цитрусовых	<u>Цветочные:</u> жасмин, роза <u>Из смол</u> (бальзамы): бензоин, ладан <u>Из мхов:</u> дубовый мох	Иланг-иланг (сорта высший, I,II,III) Цитронелла («контакты» А,В,С) Кориандр (линалоол)	Скипидар: α-пинен →линалоол Лемонграсс: цнтраль→ ионон Гвоздика: эвгенол→ ванилин Ветиверия: ветиверол→ ветивери-лацетат Кориандр: линалоол→ оксицитро-неллаль	Фенилэтиловый спирт, Бензилацетат, Метилан, транилат Эвгенол, Мускусный ксилол

Очень редко встречаются случаи, когда вещество или смесь веществ обладает единственным ароматом. Фенилэтиловый спирт это, прежде всего, запах розы, затем запах зелени. Соотношение этих оттенков в аромате фенилэтилового спирта составляет: «розовый» - 70%, «зеленый» - 30%. Для характе-

ристики ароматических свойств эфирных масел можно использовать этот подход и различать аромат эфирных масел как процентное соотношение отдельных «единичных» запахов в суммарном запаховом восприятии.

Таблица 5

**Классификация ароматов**

Классификация	Описание	Ключевые материалы
Холодящий	Мятный, камфорный, борнеольный	Ментол, камфора, 1,8-цинеол
Цитрусовый	Горьковато-цитрусовый	Цитраль, лимон, апельсин
Травянистый		Лаванда, шалфей
Ирисовый	Ирис, фиалка	Ионон, метилионон
Жасминовый	Жасмин	Бензилацетат
Смолистый	Сосновые иголки	Борнилацетат, терпинеол
Цветочный	Свежие цветы	Линалоол
Лилейный	Ландыш	Оксицитронеллаль
Наркотический	Тяжелый цветочный	Нарцисс, тубероза, иланг-иланг
Орхидейный	Ароматичный, цветочный	Салицилаты, бензоаты
Фенольный	Карболовый	П-крезол
Бальзамический	Бальзамы	Бензоин, бальзам толу
Розовый	Герань, роза	Цитронеллол, фенилэтанол
Пряный	Пряности	Гвоздика, корица, чабрец
Ванильный	Ванилла	Ванилин, кумарин
Древесный	Древесина	Пачули, сандал
Мускусный	Мускус	Мускусный кетон

В настоящее время в Республике Казахстан имеется ряд производств бытовой химии, крупные из которых простаивают в законсервированном состоянии. В основном на казахстанском рынке присутствует импортная продукция, отечественные производители бытовой химии представлены в основном предприятиями малого бизнеса и производят некапиталоемкие продукты, как жидкие моющие средства, чистящие порошки[30].

Импорт многих видов химической продукции составляет 100 %, при этом для организации ее производства в Республике Казахстан внутренний рынок является недостаточно емким. Организация отдельных видов химической продукции (синтетические моющие средства, косметические и парфюмерные средств) не имеют стратегической перспективы, так как из-за высокой конкуренции на рынке необходимы значительные

инвестиции в создание международных брендов.

Казахстанский рынок моющих и чистящих средств монополизирован зарубежными производителями и является достаточно емким. В среднем ежегодно производится продукции менее чем на 30 млн. долл. США (мыла, моющие средства, шампуни), при этом импорт составляет 400 млн. долл. США. Незначительные объемы экспортируются в Монголию, Таджикистан, Кыргызстан (17,5 млн. долл. США). Доля казахстанской отечественной продукции на рынке Казахстана составляет 7%, доля импортной продукции 93%.

В основном на казахстанском рынке присутствует импортная продукция, отечественные производители бытовой химии представлены в основном предприятиями малого бизнеса и производят некапиталоемкие продукты, как жидкие моющие средства,

чистящие порошки. Среди них можно выделить ТОО «КазБытХим» (г. Павлодар), АО "Шымкентмай Эль-Дос" (г. Шымкент), ТОО "Алппур Химиндустрия" (г. Алматы), ТОО "Агатон" (г. Алматы), ТОО "Волна" (г. Алматы). Предприятие «Сулу» (г. Алматы) выпускает большой ассортимент мыл, при этом используя мыльные основы, отдушки импортного производства.

Таким образом, для развития рынка моющих и чистящих средств в республике

имеются все необходимые предпосылки: богатые природные (в основном, растительные ресурсы); стабильная макроэкономическая среда; имеющийся опыт производства традиционных видов химической продукции; благоприятные условия в стране для привлечения иностранных инвесторов; наличие отечественных научных школ в области химических наук; достаточное количество высших учебных заведений по подготовке кадров по химическим специальностям.

### Литература

1. Е. В. Черкашина. Проблемы развития эфиромасличного производства в России // Ученые записки Петрозаводского государственного университета.- 2014, № 2 .- С. 77-79
2. Е.В. Смирнов Е. В. Пищевые ароматизаторы: справочник – СПб.: Издательство «Профессия», 2008. – 736 с.
3. А.И. Украинец. Переработка эфирных масел для получения натуральных пищевых ароматизаторов // Наука и инновации. – 2010. – Т. 6. – № 2. – С. 36–40.
4. Р.А.Фридман. Технология косметики. 2-е изд., перераб. и доп.- М.: Изд-во «Пищевая промышленность». -1984. -485 с.
5. Л. К. Гуринович, Т. В. Пучкова. Эфирные масла: химия, технология, анализ и применение – М.: Школа косметических химиков, 2005. – 192 с.
6. В.П. Ердакова. Современные косметические товары: ассортимент, потребительские свойства, экспертиза качества. Часть 3. Туалетные и парфюмерные мыла. – Бийск. Издательство Алт. гос. тех. ун-та, 2007. – 84 с.
7. О.А. Дубовик. Физико-химические и технологические основы совершенствования производства, хранения и использования твердых натриевых мыл. Автореф. д.т.н.- Санкт-Петербург – 2009. - 47 с.
8. Патент РФ № 2029004 от 01.07.1992. Рослякова Т.К.; Еремина Э.М.; Троицкая Н.С.; Лысенко А.Е.; Кошпель С.В. Туалетное мыло.
9. Патент РФ № 2 471 861. Хантургаев А. Г., Котова Т. И., Ширеторова В. Г., Хантургаева Г. И, Залуцкий А. В.Косметическое мыло и способ его изготовления.
10. Патент РФ № 99111076/14. Чигарина К.М.; Алавердиев И.М.; Алавердиева С.И.; Иванюк Т.Б.; Аракчеева Г.А.; Гума М.К.; Трошина Л.Н.; Жукова О.П. Мыло туалетное с питательным кремом и способ его получения.
11. Патент РФ № 2181758 27.04.2002. Лисицын А.Н.; Дронилова Т.В.; Константинова О.В.; Санова Л.А.; Фроловская Т.Н.; Фомина Н.А. Туалетное мыло.
12. М.Ю. Плетнев. Косметико-гигиенические моющие средства. – М.: Химия, 1990. – 272 с.
13. А.Ю. Кривова, В.Х. Паронян. Технология производства парфюмерно-косметических продуктов. –М.: ДеЛи принт. – 2009. – 668 с.
14. Патент РФ № 2015162 от 30.06.1994. Рослякова Т.К.; Еремина Э.М.; Троицкая Н.С.; Балагуров С.И.; Махненко С.А. Натуральный шампунь.
15. Патент РФ № 2061463 от 10.06.96. Рослякова Т.К.; Еремина Э.М.; Троицкая Н.С.; Балагуров С.И. Натуральный шампунь.
16. В.П. Ердакова. Современные косметические товары: ассортимент, потребительские свойства, экспертиза качества. Часть 2. Средства по уходу за зубами и полостью рта. – Бийск. Изд-во Алт. гос. тех. ун-та, 2007. – 164 с.

17. Патент РФ 2 355 380 (13) С1. Зубной эликсир для профилактики и лечения начальных форм кариеса зубов. Сирак С. В., Шаповалова И. А., Лолаева А. К., Сирак А. Г., Афанасьева О. В. Опубликовано: 20.05.2009 Бюл. № 14
18. А.И. Курмаева. Компоненты на основе природного сырья для косметических средств: растительные масла : учебное пособие; М-во образ. и науки России, Казан. нац. исслед. техн. ун-т. –Казань : Изд-во КНИТУ, 2012. – 115 с.
19. С.А. Войткевич. Справочник по душистым веществам и другим синтетическим продуктам парфюмерно-косметической промышленности. – М.: Пищ. пром., 1972. – 153 с.
20. С.Д. Кустова. Справочник по эфирным маслам / С.Д. Кустова. – М.: Пищ. пром., 1978. – 208 с.
21. А.Ю. Кривова, В.Х. Паронян. Технология производства парфюмерно-косметических продуктов. –М.: ДеЛи принт. – 2009. – 668 с.
22. А.Г.Башура, Н.П.Половко, Е.В.Гладух. Технология косметических и парфюмерных средств. Изд-во НФАУ: Золотые страницы. -2002. -272 с.
23. Л.А.Хейфиц. Душистые вещества и другие продукты для парфюмерии. – М.: Химия, 1994. – 226 с.
24. Л.К. Гуринович. Эфирные масла: химия, технология, анализ и применение – М.: Школа косметических химиков, 2005. – 192 с.
25. С.А. Войткевич. Эфирные масла для парфюмерии и ароматерапии. – М.: Пищевая промышленность, 1999. – 154 с.
26. Патент РФ №2 528 693(13) С1. Способ получения растительных экстрактов для косметики. Усов А. П., Кожевникова О. В., Хачари Э. Г., Хохлова А. П. Опубликовано: 20.09.2014. Бюл. № 26. (57).
27. Патент РФ № 2 458 048(13) С2 Ман Жан, Плеси Каролин, Шано Жан-Жак. Применение камфолоновых производных в качестве ароматических ингредиентов в парфюмерии и производстве вкусовых ароматизаторов. Опубликовано: 10.08.2012 Бюл. № 22
28. Патент РФ 2 472 850(13) С2. Дзоуити Атуси, Терадзима Юси, Хорита Тацуси, Мацуки Ацуси, Цуихидзи Тамоцу. Ароматическая композиция с ароматом жасмина самбак
29. Патент РФ RU(11) 2 435 566(13). Скотт Дуглас Крэйг, Сэнкер Лавелл Алан, Гулбурн Ерик Алтман Джр. Композиции для личной гигиены, содержащие антимикробные смеси эфирных масел или их компонентов.
30. Отчет по результатам исследования «Производство мыла и моющих, чистящих и полирующих средств» (проведено в рамках программы «ДКБ 2020»). - Агентство маркетинговых и социологических исследований «DAMU RESEARCH GROUP». -2012, Алматы. - 132с.

## ЖУҒЫШ ЖӘНЕ КОСМЕТИКАЛЫҚ ҚҰРАЛДАР АЛУ ТЕХНОЛОГИЯСЫНДАҒЫ ЭФИР МАЙЛАРЫ

*Г.А. Атажанова*

e-mail: g-atazhanova@mail.ru

«Фитохимия» халықаралық ғылыми-өндірістік холдингі» АҚ, Қазақстан Республикасы, Қарағанды қ.

Мақалада өсімдік тектес эфир майларын заманауи жуғыш және косметикалық құралдар алу технологиясында пайдалану туралы мәліметтер жинастырылған. Эфир майларын пайдалану жолымен хош иісті иіссабын, сусабын, шайғыштар мен тіс эликсирлерін алу технологиялары келтірілген. Ауыз қуысының гигиенасы құралдарының, сабындар мен сусабындардың жіктелуі мен заманауи түрлері, эфир майларын қазіргі жуғыш және косметикалық құралдарды өндіруде ұтымды пайдаланған жағдайда шешуге болатын проблемалар қарастырылған.

**ESSENTIAL OILS IN TECHNOLOGY OF PRODUCTION WASHING AND COSMETIC PRODUCTS**

***G.A. Atazhanova***

e-mail: g-atazhanova@mail.ru

JSC «International research and production holding «Phytochemistry», Republic of Kazakhstan, Karaganda

Data on the use of essential oils from raw materials in technology of production modern washing and cosmetic products are summarized in the article. The technologies of producing aromatic toilet soaps, shampoos, conditioners and tooth washes with the use of essential oils are given. Classification and modern range of oral hygiene preparations, shampoos, soaps and problems which can be solved at rational use of essential oils for production of modern washing and cosmetic products are considered.

## ARTESUNATE (Артесунат)



**Противомалярийное,  
противоопухолевое  
средство на основе  
полыни однолетней  
(*Artemisia annua L.*)**



### **Фармакологическое действие:**

Артесунат имеет отличную противомалярийную активность на бесполое формы паразитов малярии с высокой, быстрой эффективностью, что приводит к быстрому контролю острого приступа. Его преимуществом является устойчивость к Хлорохину.

### **Показания к применению:**

Инъекция Артесунат разработана для уничтожения эритроцитарной стадии бесполой формы плазмодия. Эффективна для малярии, вызванной хлорохинустойчивым контрастным веществом тропической малярии. Артесунат может быстро и безопасно контролировать острый приступ малярии. Подходит для лечения пациентов с пернициозной малярией и лечения тропической малярии и трехдневной малярии. Инъекция Артесунат показан к применению серьезных инфекций малярии и пациентов с церебральной малярией.

### **Способ применения и дозы:**

Внутрь, 1 раз в день течение 5-7 дней за курс. Удвоить первый курс. Общая доза для взрослых – 360-380мг. Для детей – 1,2мг/кг.

Чтобы сделать концентрированный раствор Артесунат, флакон с порошком необходимо смешать с 1 мл 5% -ного раствора бикарбоната натрия (при условии) и встряхивают 2-3 минуты для лучшего растворения, добавить 5 мл 5%-й глюкозы или нормального солончака 10мг/мл для медленной внутривенной инъекции; добавить 2 мл 5%-й глюкозы или нормального солончака, чтобы сделать концентрацию Артесунат 20 мг/мл для внутримышечной инъекции.

### **Противопоказания к применению:**

-Раствор следует использовать сразу же после того, как порошок растворился. Инъекция не должна быть использована для внутривенной инъекции, если раствор становится мутным или появляется осадок

-Эмбрионо-токсичные эффекты наблюдались в некоторых исследованиях на животных. Соблюдайте осторожность при использовании Артесуната беременными женщинами в течение первых трех месяцев

### **Производитель:**

Фармацевтическое предприятие Гуйлунь,  
541002, Китай, г. Гуйлунь, Шанхай, 17  
Тел.: Отдел продаж IV +86 773 355 8031  
E - mail: [overseas@guilinhpharma.com](mailto:overseas@guilinhpharma.com)

## ТЕХНОЛОГИЯ ПРОИЗВОДСТВА АРТЕМИЗИНИНА ИЗ СЫРЬЯ ПОЛЫНИ ОДНОЛЕТНЕЙ (*ARTEMISIA ANNUA* L.)

**И.А. Хабаров**

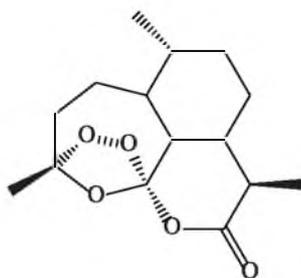
e-mail: phyto\_pio@mail.ru

АО «Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия», Республика Казахстан, г. Караганда

В статье приведен обзор технологий производства сесквитерпенового лактона артемизинина из сырья полыни однолетней. Приведены сравнительные данные по экстракции методом мацерации, микроволновой экстракции, ультразвуковой экстракции, до- и сверхкритической флюидной экстракции, а также приведены способы полусинтетического метода получения артемизинина.

Растения семейства *Asteraceae* активно применяются в народной медицине для лечения широкого спектра заболеваний, в том числе и опухолевых. Основными действующими веществами растений данного семейства являются сесквитерпеновые лактоны. В настоящее время сесквитерпеновые лактоны рассматриваются как перспективный источник новых препаратов в связи с возможностью легкого культивирования этих растений и высокого содержания лактонов в ряде видов растений.

К сожалению, на сегодняшний день препаратов на основе сесквитерпеновых лактонов, выпускаемых фармацевтическими компаниями, незначительное количество. Одним из таких препаратов является противомаларийный препарат «Хингаосу» на основе сесквитерпенового лактона артемизинина, выделенного из полыни однолетней (*Artemisia annua* L.) (1).



(1)

Одним из сдерживающих факторов широкого использования сесквитерпеновых лактонов в качестве лекарственных препаратов является их высокая себестоимость из-за использования малоэффективных способов выделения и очистки биологически актив-

ных веществ с использованием дорогих растворителей и материалов. Так, для производства субстанции препарата «Хингаосу» существует целый ряд технологий с использованием как классических, так и современных методов выделения и очистки.

К примеру, артемизинин (1) получают экстракцией сырья полыни однолетней органическим растворителем с последующей колоночной хроматографией. В качестве экстрагента используют неполярные растворители. Council of Scientific and Industrial Research разработал несколько способов выделения артемизинина, например, способ без применения колоночной хроматографии, для этого надземную часть полыни однолетней экстрагируют этиловым спиртом, затем экстракт отгоняют, полученный остаток реэкстрагируют гексаном. Вытяжку упаривают, остаток растворяют в этилацетате, добавляют активированный уголь для связывания хлорофиллов, отфильтровывают и из полученного фильтрата выкристаллизовывают артемизинин [1].

Второй способ производства артемизинина, который осуществляется по следующей схеме: воздушно-сухое и измельченное сырье травы *Artemisia annua* L. шестикратно экстрагируется в течение 8 ч в аппарате Сокслета гексаном при температуре 60-80 °С.

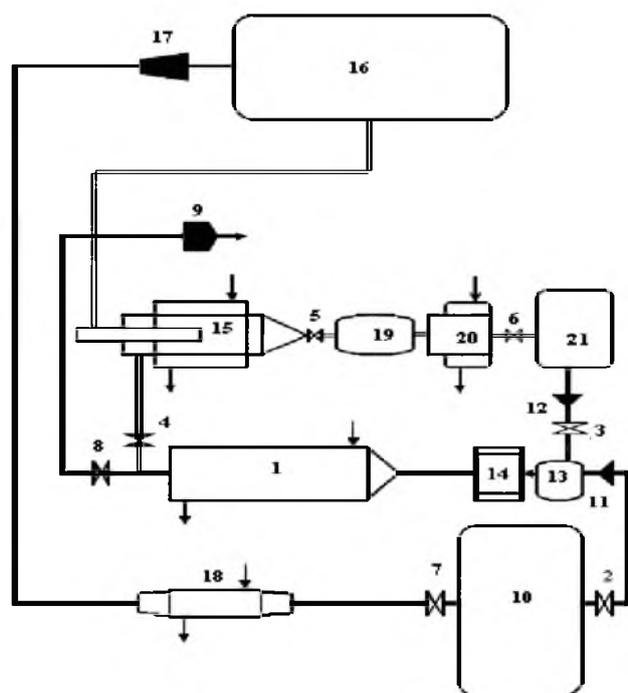
Жидкий экстракт упаривают до 5 % от первоначального объема. Полученный остаток гексанового экстракта перемешивают с водным ацетонитрилом в соотношении 1:5 в течение 3 часов, затем смесь отстаивается и после полного расслоения фазы разделяют. Ацетонитрильный раствор сушат над свежепрокаленным сульфатом натрия, и упари-

вают под вакуумом. Полученный остаток хроматографируют на колонке с силикагелем смесью этилацетата и гексана в различных соотношениях. При элюировании колонки 8 %-ной смесью этилацетата и гексана получают артемизинин, который перекристаллизовывают из смеси этилацетата и гексана (1:4), выпавшие кристаллы отфильтровывают и высушивают. Выход составляет 0,045 % в пересчете на массу воздушно-сухого сырья [2].

Учеными из Тяньцзиньского университета [3] разработан способ получения артемизинина (1) из сырья полыни однолетней по следующей схеме: стебли и листья полыни однолетней, высушенные при температуре 40-60 °С измельчали на мельнице до состояния порошка с размером частиц 60-80 меш. Затем измельченное сырье смешивали с петролейным эфиром (фракция 30-60) в соотношении 1:70, настаивали в течение 4 часов при температуре 20-35 °С, затем экстрагировали при температуре 48-52 °С и перемешивании 800-1000 об/мин. Полученный экстракт охлаждают и фильтруют. Фильтрат обрабатывают 1,8-2,5 % раствором гидроксида натрия, затем отделяют нижний щелочной слой, верхний слой промывают дистиллированной водой до нейтральной реакции, упа-

ривали на ротационном испарителе при температуре 50 °С. Степень извлечения при таком способе достигает 90 %. Выход артемизинина в пересчете на воздушно-сухое сырье 0,7 %.

Выделение артемизинина (1) по способу, разработанному Luo Bo Hou (Китай) [4], позволяющему извлекать целевой продукт из сырья с низким содержанием – 0,05-0,3%, проходит в два этапа (технологическая схема представлена на рисунке 1): на первом этапе измельченное сырье экстрагируют под давлением 0,5-3 МПа в течение 3 часов диметиловым эфиром с использованием модификатора (метанол, диметилкарбонат, петролейный эфир) в экстракторе. На втором этапе сырой артемизинин растворяют в соответствующем модификаторе, использованном при экстракции, и пропускают через колонку с активированным углем, затем раствор помещают в кристаллизатор, выпавшие кристаллы отфильтровывают. Максимальная степень извлечения артемизинина (93,97 %) достигается при использовании в качестве модификатора петролейного эфира, чистота полученного при этом целевого вещества составляет 99,5 %, выход в пересчете на воздушно-сухое сырье – 0,28 %.



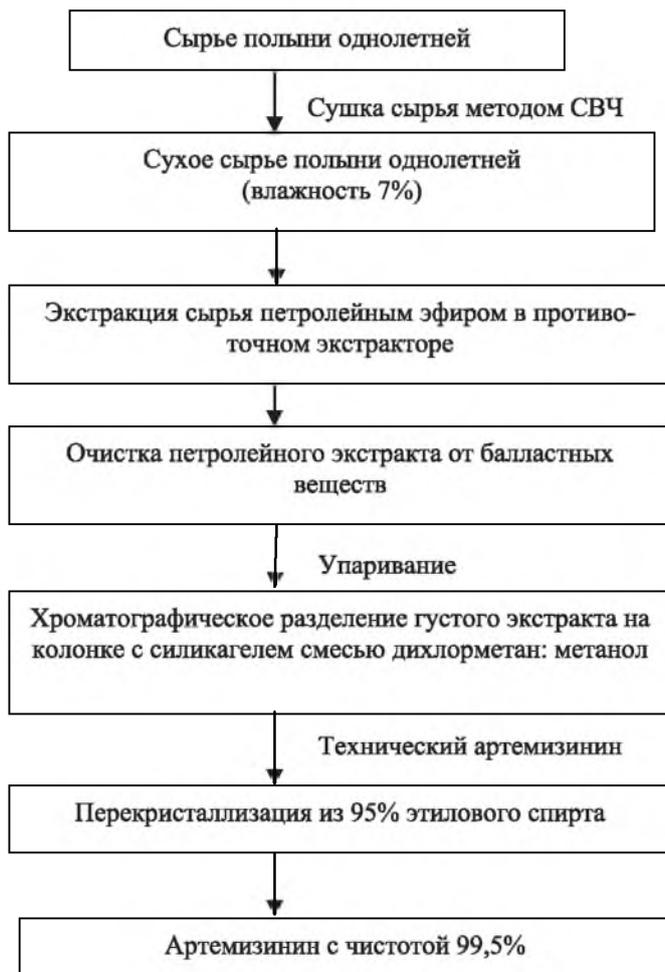
Экспликация оборудования.

- 1 – экстрактор;
- 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 11, 12 – клапана;
- 9 – вакуумный насос;
- 10 – резервуар для хранения жидкого диметилового эфира;
- 13 – высокоэффективный смеситель;
- 14 – теплообменник;
- 15 – приемник-сепаратор;
- 16 – резервуар для газообразного диметилового эфира;
- 17 – компрессор;
- 18 – холодильник;
- 19 – колонна с активированным углем;
- 20 – кристаллизатор;
- 21 – вспомогательный бак для регенерации модификатора.

Рисунок 1. Аппаратурная схема производства артемизинина по способу Luo Bo Hou

Компании Xiangxi Aoruike Pharmaceutical Chemical Co Ltd; Yongshun Chuntian Biolog Science & Technology Co Ltd [5] запатентовали способ производства артемизинина с использованием в качестве экстрагента смесь этилацетата и экстракционного масляного растворителя №6 (Number 6 Extraction Solvent Oil): воздушно-сухое сырье полыни однолетней дважды экстрагируют смесью этилацетата и экстракционного масла №6 в соотношении (4:96) при комнатной темпера-

туре, экстракты объединяют и пропускают через колонку с силикагелем, элюируя смесью этилацетата и экстракционного масла №6 в соотношении (4:96) собирают фракции, содержащие артемизинин. Полученные фракции концентрируют и помещают в кристаллизатор, выпавшие кристаллы перекристаллизовывают из 95% этилового спирта, получают артемизинин с выходом 0,675%, в пересчете на воздушно-сухое сырье, степень извлечения составляет 95,07%.



**Рисунок 2.** Основные этапы технологической схемы производства артемизинина компаниями Guangxi Xiancaotang Pharmaceutical CO LTD и Qingdao Zhongren Zhiye Biotechnology CO LTD

Компании Guangxi Xiancaotang Pharmaceutical CO LTD и Qingdao Zhongren Zhiye Biotechnology CO LTD [6, 7] запатентовали способ производства артемизинина (1), позволяющий сократить количество экстрагента (рисунок 2): на первом этапе сырье полыни однолетней высушивается с применением СВЧ-сушилки, что позволяет увеличить выход артемизинина, затем сырье по-

мещают в противоточный экстрактор и экстрагируют в течение 4 часов при температуре 60 °С петролейным эфиром. Полученный экстракт пропускают через колонку с силикагелем для удаления балласта, очищенный экстракт концентрируют и рехроматографируют на колонке с силикагелем, используя в качестве элюента смесь петролейного эфира и этилацетата (92:8), получают при этом тех-

нический артемизинин. Технический артемизинин растворяют в 60-70-ти кратном объеме 85-95 % этилового спирта и фильтруют, фильтрат концентрируют до 1/3 от первоначального объема и сливают в кристаллизатор, где раствор выдерживают в течение 15 часов, выпавшие кристаллы отфильтровывают, а фильтрат повторно упаривают и кристаллизуют. Чистота полученного артемизинина составляет 99,5 %, степень извлечения 85 %. Различия технологии данных компаний, наблюдаются только лишь в использовании более разбавленного этилового спирта и меньшего объема растворителей при перекристаллизации второй компанией.

Компания Pi & Pi Technology Inc [8] разработала экономичную технологию выделения артемизинина (1), заключающуюся в использовании экстрактора колоночного типа, через который под давлением подается экстрагент – петролейный эфир. Полученный экстракт разделяется методом колоночной хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента петролейный эфир и его смесь с ацетоном (95:5), окончательную очистку артемизинина проводят методом перекристаллизации из 95 % этилового спирта.

Ученые из Jishou University [9] запатентовали способ получения артемизинина (1), заключающийся в двукратной экстракции сырья полыни однолетней смесью петролейного эфира и бензина (гидромодуль 1:7) в течение 8,5 часов в экстракторе под вакуумом (вакуум в экстракторе периодически сбрасывается для создания разности давления внутри клеток сырья), затем экстракт упаривают и хроматографируют на колонке с силикагелем используя в качестве элюента смесь гексана и диэтилового эфира, при этом для повышения эффективности разделения колонку подвергают действию ультразвука. Применение вакуумной экстракции и колоночной хроматографии под действием ультразвука сокращает время производства на 40%, при этом выход целевого вещества увеличивается на 10%.

Компания Sichuan Yutong Biotechnology Co Ltd. [10] запатентовала способ выделения артемизинина с использованием экстракционного масляного растворителя №6. Сырье полыни однолетней измельчают и

просеивают через сито с порами 10 меш., загружают в экстрактор и заливают экстракционный масляный растворитель №6 (гидромодуль 1:8) и экстрагируют в течение 3,5 часов при температуре 55 °С. Экстракт концентрируют при атмосферном давлении до 1/2 от первоначального объема, затем под вакуумом до получения густой консистенции. Густой экстракт хроматографируют на колонке с силикагелем, используя в качестве элюента смесь этилацетата и экстракционного масляного растворителя №6 (7:93), собирают фракции, содержащие артемизинин, концентрируют до 10% от первоначального объема и заливают в кристаллизатор, выпавшие кристаллы растворяют в 95% метаноле (гидромодуль 10:1) и перемешивают в течение 30 минут, пропускают через колонку с древесным углем, промывая древесный уголь 3 объемами 95% метанола. Метанольный раствор фильтруют через мембранный фильтр с размерами пор 0,45 мкм, фильтрат упаривают под вакуумом при температуре 50 °С в течение 2 часов. Концентрат сливают в кристаллизатор, где его выдерживают в течение 12 часов, выпавшие кристаллы центрифугируют и сушат при температуре 50 °С в течение 3 часов. Получают артемизинин с чистотой более 99 %, степень извлечения составляет 75,21%.

Ученые из Yunnan Normal University предложили способ получения артемизинина без экстракции: воздушно-сухое сырье полыни однолетней измельчают на мельнице до размеров частиц 100 меш., затем сырье смешивают с силикагелем (80-100 меш.) в соотношении 1:1 и загружают на колонку с силикагелем (80-100 меш.), в соотношении масса силикагеля к массе смеси 2:1 и элюируют смесью петролейный эфир:этилацетат (85:15), при этом, получают артемизинин с выходом 1,2% в пересчете на воздушно-сухое сырье [11].

Как видно из приведенных технологий, в основе выделения артемизинина лежит экстракция самыми различными методами и экстрагентами. В основном экстракцию проводят углеводородами – петролейным эфиром и его различных смесей. Схематично выделение артемизинина по такой технологии представлено на рисунке 3.



**Рисунок 3.** Принципиальная блок-схема производства артемизинина с использованием углеводородных экстрагентов

Для интенсификации процесса производства артемизинина используют современные методы экстракции, такие как ультразвуковая экстракция: исследователями Китайского фармацевтического университета разработан способ выделения артемизинина методом ультразвуковой экстракции и с использованием при хроматографическом разделении в качестве сорбента активированного угля. Экстракцию воздушно-сухого сырья надземной части проводили с использованием в качестве экстрагента этилового спирта, гидромодуль 1:10, частота – 80 кГц, температура экстракции 40 °С, время экстракции 40 мин, экстрагирование повторяли трижды. Полученные экстракты объединяют, фильтруют и упаривают. Сгущенную смолку хроматографировали на колонке с активированным углем первоначально смесью дихлорметан: метанол (1:10) для удаления масла, затем смесью дихлорметан: метанол (1:3), при этом выделен артемизинин с чистотой 96,5 %, степень извлечения составило 72,5 % [12].

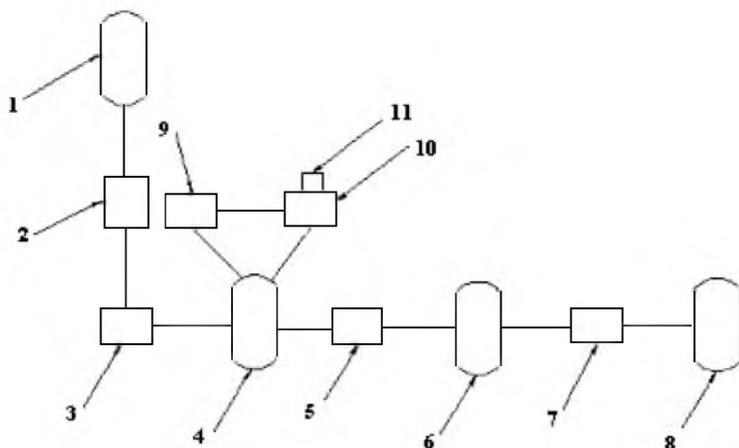
Компания Wuxi Hezhong Information Tech [13] запатентовала устройство для ультразвуковой экстракции полыни однолетней (рисунок 4). Процесс производства артемизинина на этом экстракторе проходит по следующей схеме: сырье полыни однолетней помещают в экстрактор, заливают двукратным объемом петролейного эфира и экстрагируют в течение 2 часов при интенсивности облучения 3,0~4.5 Вт/см<sup>2</sup>. Затем добавляют

еще 18 объемов петролейного эфира (общий гидромодуль 1:20) и экстрагируют в течение 24 часов при температуре 30 °С. Полученный экстракт фильтруют, фильтрат концентрируют при пониженном давлении, прокачивают через бак с активированным углем и заливают в кристаллизатор, получают артемизинин с чистотой 60-65%. Полученный при концентрации регенерированный петролейный эфир, осушается и перекачивается в накопительный бак, где охлаждается до температуры 2-4°С для повторного использования при экстракции.

Авторами [14] разработан способ ультразвуковой экстракции сырья полыни однолетней этиловым спиртом. Экстракцию проводили на ультразвуковом экстракторе компании China Ningbo Zhenguo Pharmaceutical Equipment Manufacturing Co. модель TCLX200, по следующей технологии: сухое, измельченное, до размеров 60-80 меш., сырье помещают в ультразвуковой экстрактор, заливают 80 % этиловым спиртом (гидромодуль 1:17) и экстрагируют при частоте излучения 35 кГц, мощности 1000 Вт, температуре 40 °С в течение 30 минут. Полученный экстракт фильтруют, к фильтрату приливают петролейный эфир в соотношении 5:1 и обрабатывают ультразвуком при частоте излучения 30 кГц, мощности 1000 Вт, температуре 25 °С в течение 15 минут. Эфирный слой отделяют, пропускают через колонку, заполненную активированным углем и концентрируют при пониженном давлении, концен-

трат сливают в кристаллизатор. Выпавшие кристаллы артемизинина перекристаллизовывают из 80 % этилового спирта. Степень

извлечения артемизинина из сырья по такому способу составляет 97,25%.



Экспликация оборудования:

- 1 – резервуар экстрактора;
- 2 – генератор ультразвука;
- 3, 5 – фильтр;
- 4 – бак для сгущения экстракта;
- 6 – бак для очистки, с активированным углем;
- 7 – пористая мембрана;
- 8 – кристаллизатор;
- 9 – бак с осушителем;
- 10 – резервуар для регенерированного петролейного эфира с холодильником
- 11 – резервуар для регенерированного петролейного эфира с холодильником

**Рисунок 4.** Ультразвуковой экстрактор для получения артемизинина, разработанный компанией Wuxi Hezhong Information Tech

Компания Zhangjiagang Weisheng Biolog Pharmaceutical Co Ltd [15] запатентовала новый способ экстракции артемизинина с использованием ультразвука: сырье полыни однолетней замачивают в течение 2 часов в полиэтиленгликоле, затем приливают смесь этилацетат: ацетон: вода и экстрагируют в течение 4 часов при мощности излучения 90 Вт. Данная методика позволяет извлекать 98% содержащегося в сырье артемизинина.

Использование при измельчении сырья полыни однолетней ультразвуковой мешалки описано в работе Lan Jie: воздушно-сухое сырье полыни однолетней первоначально измельчают на мельнице до порошка с размерами частиц 40-60 меш., затем порошок смешивают с 90% этанолом в ультразвуковой мешалке в соотношении 1:70 и перемешивают в течение 30 минут при скорости 500 об/мин, полученный экстракт упаривают при температуре 70 °С и остаточном давлении 0,09 МПа в течение 1,5 часов. Затем в концентрат приливают раствор 5% лимонной кислоты до рН 3, выпавший осадок отфильтровывают при температуре 70 °С, получая при этом сырой артемизинин. Далее артемизинин растворяют в 90% метаноле, фильтруют, фильтрат пропускают через колонку, фракции с артемизинином упаривают и перекристаллизовывают из метанола и сушат. Степень извлечения артемизинина с чисто-

той более 98% по такому способу составляет 94,46% [16].

Основным направлением по сокращению в производстве артемизинина органических растворителей является использование для экстракции газов, например бутан, диоксид углерода, ионными жидкостями.

Исследователь Шанхайского университета Джао Тонг [17] запатентовал способ выделения артемизинина с использованием сжатых газов: измельченное до размеров 40 меш. сырье загружали в экстрактор, закачивали бутан до давления 1,0 МПа и экстрагировали в течение 3 часов при температуре 65 °С. В процессе экстрагирования экстракт перекачивали в сепаратор, где из экстракта удалялся бутан, который перекачивали в резервуар и использовали повторно. Полученный экстракт растворяли при нагревании в 75 % этиловом спирте в соотношении 1:7. нерастворенную взвесь отфильтровывали, фильтрат охлаждали до комнатной температуры, выпавшие кристаллы отфильтровывали, сушили и перекристаллизовывали из абсолютного этилового спирта в соотношении 1:10, при этом получали артемизинин с чистотой 99,2 %, выход в пересчете на воздушно-сухое сырье 0,55 %, степень извлечения 91,67 %.

Фундаментальные исследования по кинетике экстракции артемизинина методом сверхкритической флюидной экстракции

проведены совместно бразильскими и немецкими исследователями и отражены в работе [18]. Согласно проведенным исследованиям количественное извлечение артемизинина из сырья полыни однолетней наблюдается при следующих параметрах: давление 15 МПа и температуре 30°C (0,62% в пересчете на воздушно-сухое сырье), давление 30 МПа и температуре 50°C (0,7% в пересчете на воздушно-сухое сырье).

Итальянская компания Lachifarma S.R.L. [19] запатентовала способ получения экстракта из полыни однолетней с использованием сверхкритического диоксида углерода и воды. Оптимальный режим для количественного извлечения при экстракции диоксидом углерода отвечает следующим параметрам: давление 50 МПа, температура 80°C, при этом получают экстракт с содержанием артемизинина 3%. При использовании в качестве экстрагента сверхкритической воды получен экстракт с содержанием артемизинина 2,8% (режим экстрагирования: давление 5 МПа, температура 125°C).

Немецкими исследователями из IGV Institut Für Getreideverarbeitung GmbH запатентован способ извлечения артемизинина с использованием модифицированного, этиловым спиртом, сверхкритического диоксида углерода, причем наиболее оптимальным является добавление 10% этилового спирта при давлении 6 МПа и температуре 60°C [20]. Аналогичные работы проводят и китайские компании, например, Tianjin V-Sent Medicine Technology CO LTD разработан способ получения CO<sub>2</sub>-экстракта полыни однолетней:

измельченное сырье до размеров частиц 60 меш. экстрагируют при давлении 20 МПа, скорость подачи CO<sub>2</sub>-газа 1,5 кг/ч, температура экстракции 40 °С. При этом получают экстракт с содержанием артемизинина 17%, степень извлечения достигает 97,8% [21].

Компания Nanjing Zelang Medical Technology Co. Ltd разработала способ получения артемизина с использованием экстракции сверхкритическим диоксидом углерода, в сочетании с микроволновой экстракцией. Получение артемизинина проходит по следующей схеме: воздушно-сухое сырье полыни однолетней экстрагируют сверхкритическим диоксидом углерода при давлении 20 МПа, температуре 40°C, с добавлением в качестве модификатора этилового спирта (5%) в течение 160 минут, скорость подачи диоксида углерода 2 мл/мин. Полученный экстракт дважды реэкстрагируют 70% этиловым спиртом в микроволновом экстракторе в течение 6 минут при мощности излучения 500 Вт. Водно-спиртовой экстракт концентрируют при пониженном давлении, концентрат разделяют на колонке с макропористой смолой D101, в качестве элюента используют 50% этиловый спирт. Фракции с целевым веществом упаривают и перекристаллизовывают из этилового спирта и получают артемизинин с чистотой 97,9% [22].

В работе [23] приводятся данные по сравнению методов для извлечения артемизинина из полыни однолетней методом мацерации, ультразвуковой и докритической экстракции диоксидом углерода (таблица 1).

Таблица 1

**Методы и параметры экстракции**

№ п/п	Метод экстракции	Экстрагент	Параметры экстракции	Содержание артемизинина в %, в пересчете на а.с.с.
1	Мацерация	Этанол	24 ч, гидромодуль (1:5)	0,040
2			48 ч, гидромодуль (1:5)	0,038
3		Гексан	24 ч, гидромодуль (1:5)	0,039
4	УЗ-экстракция	Этанол	15 мин, гидромодуль (1:5), частота излучения 50 Гц, температура 25 °С	0,039
5		Этилацетат	15 мин, гидромодуль (1:5), частота излучения 50 Гц, температура 25 °С	0,022
6	СО <sub>2</sub> -экстракция	СО <sub>2</sub>	24 ч, скорость потока 30 л/ч, температура 20-22 °С, давление 6-6,2 МПа	0,054

Как видно из данных, приведенных в таблице 1, наименьший выход артемизинина составил (0,022%) при ультразвуковой экстракции этилацетатом. Содержание артемизинина в экстрактах, выделенных ультразвуковой экстракцией и мацерацией, с использованием различных растворителей (гексана, этилового спирта) существенно не отличается 0,038-0,040% в пересчете на а.с.с. При настаивании этиловым спиртом полыни однолетней 24 и 48 ч содержание артемизинина в

полученных экстрактах примерно одинаково 0,040 и 0,038% соответственно. Наибольший выход артемизинина (0,054%) получен при докритической CO<sub>2</sub>-экстракции.

Авторами [24] также проведен сравнительный анализ методов экстракции для извлечения артемизинина – обычной экстракции при перемешивании, экстракции в аппарате Сокслета, микроволновой экстракции и экстракции сверхкритическим диоксидом углерода (таблица 2).

Таблица 2

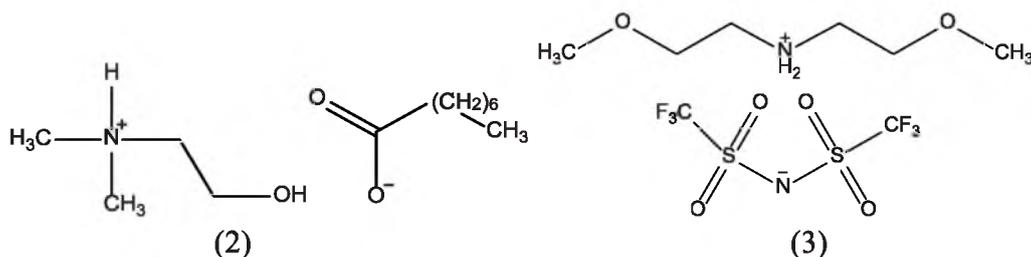
Сравнение методов экстракции для извлечения артемизинина

№ п/п	Метод экстракции	Экстрагент	Время экстракции	Регенерация растворителя (%)	Степень извлечения (%)
1	Экстракция при перемешивании	экстракционный масляный растворитель №6	2 ч	75,0	52,7
2	Экстракция на аппарате Сокслета	петролейный эфир	12 ч	55,7	75,2
3		экстракционный масляный растворитель №6	6 ч	70,9	60,4
4	Сверхкритическая CO <sub>2</sub> -экстракция	CO <sub>2</sub> , 0,75 кг, 30 МПа, 35 °С	2,5 ч	-	30,8
5		CO <sub>2</sub> , 0,6 кг, 20 МПа, 50 °С	2 ч	-	33,2
6	Микроволновая экстракция	экстракционный масляный растворитель №6	12 мин (650 Вт)	66,7	92,1

Как видно из таблицы 2, наименьшая степень извлечения составила 30,8% при сверхкритической CO<sub>2</sub>-экстракции при давлении 30 МПа, что может быть связано с низкой полярностью молекулы артемизинина и, следовательно, более низкой растворимостью в сверхкритическом диоксиде углерода при высоком давлении. Это подтверждается и тем, что при давлении 20 МПа степень извлечения артемизинина составила 33,2 %. Исходя из приведенных в таблице данных самым оптимальным методом явля-

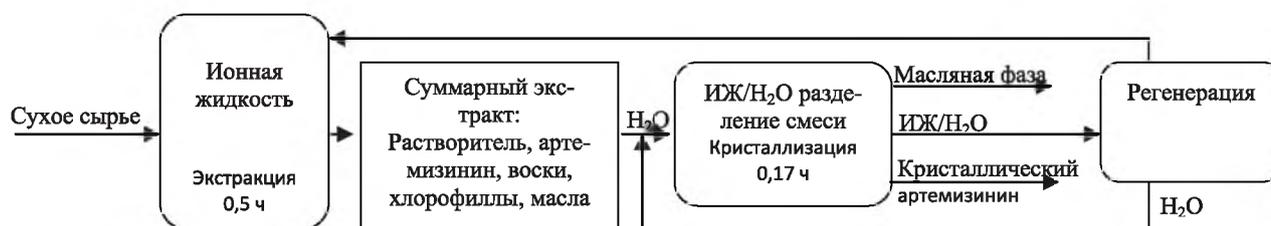
ется микроволновая экстракция, т.к. при 12 минутной экстракции данный способ позволяет извлечь из сырья более 92% артемизинина.

В последнее время в качестве экстрагентов для извлечения природных молекул, в том числе и артемизинина, начали использовать органические ионные жидкости – N, N – диметилэтаноламмония октоанат (DMEAoct, 2), бис (2-метоксиэтил) аммония бис (трифторометилсульфонил) имид (BMOEAbst, 3).



Авторами [25] проведены исследования по эффективности применения ионных жидкостей (2) и (3) для извлечения артемизинина (на рисунке 5 представлена схема производства артемизинина с использованием ионной жидкости): сырье экстрагируют в течение 0,5

ч, при температуре 25°C, гидромодуль для (2) – 1:6,3, для (3) – 1:9. Полученный экстракт разбавляют водой, при этом артемизинин выпадает в осадок. Степень извлечения артемизинина, с чистотой 95 %, составляет 82%.



**Рисунок 5.** Блок-схема получения артемизинина с использованием N, N –диметилэтаноламмония октоаноата (2) и бис (2-метоксиэтил) аммония бис (трифторометилсульфонил) имида (3)

Авторами проведено сравнение затрат на производство артемизинина с использованием основных методов экстрагирования

сырья полыни однолетней, а также по времени экстракции и эффективностью извлечения (таблица 3).

Таблица 3

**Сравнение эффективности и расходов основных способов экстракции сырья полыни однолетней**

	Эффективность извлечения, %	Продолжительность цикла экстракции, ч	Эксплуатационные расходы*, евро/кг	Капитальные расходы** на переработку 2,5*10 <sup>6</sup> кг сырья, млн. евро/год
Гексан	60	8-10	28	0,7
Этанол	73	7	47	1,0
Ионная жидкость	79	2,5-6	22	0,3-1,0
Сверхкритический CO <sub>2</sub>	82	3-6	42	4,1

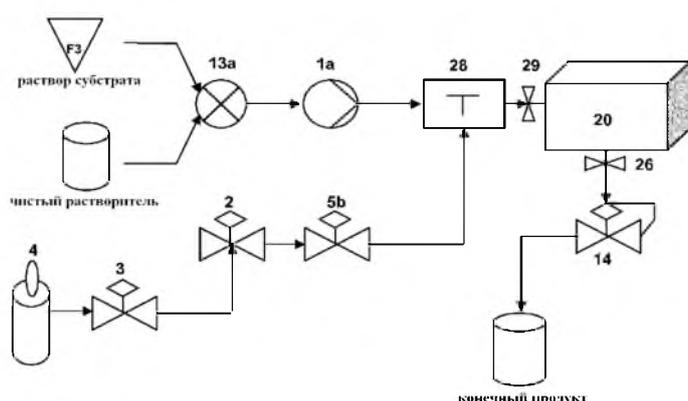
\* - эксплуатационные расходы (включают стоимость электроэнергии и природного газа для отопления основного процесса экстракции).

\*\* - капитальные расходы (включают затраты на оборудование и растворители).

Как видно из данных, приведенных в таблице 3, самым перспективным в плане затрат на производство артемизинина является экстракция ионными жидкостями, которая характеризуется низкими эксплуатационными и капитальными расходами, при этом по времени экстракции и по степени извлечения данный метод сопоставим с экстракцией сверхкритическим диоксидом углерода, характеризующимся сравнительно высокими эксплуатационными и капитальными расходами

Помимо выделения артемизинина из растений существуют и полусинтетические

способы его получения, например, учеными из MAX-PLANCK-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften e.V. предложен способ непрерывного получения артемизинина из дигидроартемизининовой кислоты (аппаратурная схема представлена на рисунке 5): дигидроартемизининовую кислоту окисляют кислородом в непрерывном фотохимическом реакторе с трубкой из фторированного или перфторированного алкана. При этом получают артемизинин с выходом в 50% от теоретического [26].



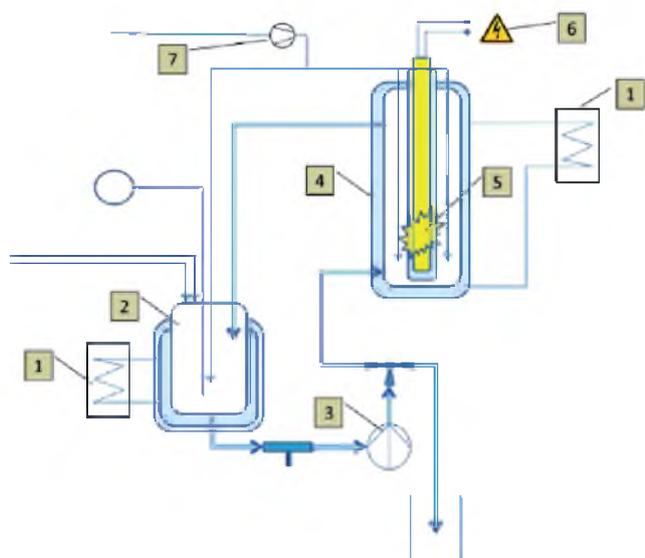
- Экспликация оборудования:
- F3 – подача дигидроартемизининовой кислоты;
  - 13a – автоматизированный впускной клапан;
  - 1a – насос для высокоэффективной жидкостной хроматографии;
  - 28 – Т-образный смеситель из ETFE;
  - 29 – входной клапан;
  - 20 – реактор;
  - 26 – выпускной клапан;
  - 14 – регулятор обратного давления;
  - 4 – баллон с кислородом;
  - 3 – манометр;
  - 2 – расходомер;
  - 5b – обратный клапан.

**Рисунок 6.** Аппаратурная схема непрерывного получения артемизинина из дигидроартемизининовой кислоты, разработанная MAX-PLANCK-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften e.V.

Более эффективный с точки зрения выхода конечного продукта, но более длительный способ запатентовала компания Sanofi (Франция) (аппаратурная представленная на рисунке 6 разработана группой компаний Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Германия), Peschl Ultraviolet GmbH (Германия), Sanofi-Aventis S.p.A. (Италия)): дигидроартемизининовую кислоту вводят в реактор, добавляют тетрафенилпорфрин и метилхлорид, смесь охлаждают до температуры -10 °С и барботируют кислородом (40-50 мл/мин). Затем при перемешивании (300-400 об/мин) приливают трифторуксусную кислоту в течение 30 минут. Реакционную смесь выдерживают при свете галогеновой лампы

в течение 19 часов при температуре -10 °С, затем нагревают в течение часа до температуры 10 °С, перемешивают в течение 1 часа, затем нагревают в течение 1 часа до температуры 20 °С и выключают галогеновую лампу и подачу кислорода, смесь выдерживают еще в течение 2 часов. Затем обрабатывают насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и дистиллированной водой. Органический слой концентрируют под вакуумом при температуре 30 °С. Сухой остаток перекристаллизовывают из гептана.

Выход артемизинина с чистотой более 90 % составляет 62 % от теоретического [27, 28].



Экспликация оборудования:

- 1 – термостат;
- 2 – реактор;
- 3 – роторный насос;
- 4 – фотореактор;
- 5 – галогеновая лампа;
- 6 – источник высокого напряжения;
- 7 – компрессор кислорода (воздуха).

**Рисунок 7.** Аппаратурная схема получения артемизинина из дигидроартемизининовой кислоты

### Выводы

Проведенный анализ литературы позволяет сделать вывод о том, что, несмотря на большую привлекательность и эффективность методов  $\text{CO}_2$ -экстракции, микроволновой и ультразвуковой экстракции, внедрение которых позволило бы существенно удешевить процесс производства артемизинина. Однако, из-за недоступности оборудования внедрение в производство эффективных методов экстракции растительного сырья остается на низком уровне. Одним из перспективных методов является использование в качестве экстрагента ионных жидкостей, хотя метод применяется очень редко, он показал свою эффективность при экстракции артемизинина из сырья полыни однолетней.

### Литература

1. 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.
2. Пат. US 5955084A. Process for the simultaneous production of artemisinin and essential oil from plant *Artemisia annua* / Dharam Chand Jain, Sudeep Tendon, Rajendra Singh, Mohammed Shafiqu; опубл. 06.11.1999.
3. Пат. CN 1740176A. Process of extracting and separating artemisinin from sweet wormwood plant. Li Shiyu Qi. Заявл. 21.09.2005 г., опубл. 1.03.2006 г.
4. Пат. CN 1775781A. Artemisinin extracting method. Luo Bo Hou. Заявл. 08.12.2005 г., опубл. 24.05.2006 г.
5. Пат. CN 103694249A. Production technology for extracting artemisinin from *Artemisia annua*. Hu Canhua, Lei Yurong. Заявл. 28.12.2013 г., опубл. 02.04.2014г.
6. Пат. CN 102219790A. Green extraction process for artemisinin. Shengqun Huang, Wugou Liu, Zongyan Huang, Huaxing Tan, Хуэпिंग Конг. Заявл. 05.05.2011 г., опубл. 19.10.2011 г.
7. Пат. CN 104628739A. Extraction technology of artemisinin. Tan Binfeng. Заявл. 09.11.2013 г., опубл. 20.05.2015 г.
8. 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.
9. Пат. CN 103664988A. Extraction and separation method for artemisinin. Li Zhipin. Заявл. 25.12.2013 г., опубл. 20.01.2016 г.

10. Пат. CN 103242335 A. Method for extracting and purifying artemisinin. Lin Minggang. Заявл. 28.04.2013 г., опубл. 14.08.2013 г.
11. 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., опубл. 02.10.2013 г.
12. Пат. CN 102190665. Method for separating and purifying artemisinin by activated charcoal column chromatography employing nonaqueous system. Lingyi Kong, Jindi Xu, Jianguang Luo. Заявл. 07.03.2011 г., опубл. 21.09.2011 г.
13. Пат. CN 103641842A. Device for extracting artemisinin from *Artemisia annua*. Tang Hao, Wang Xiangbing, Zhou Taoying. Заявл. 02.12.2013 г., опубл. 19.03.2014 г.
14. Пат. CN 101205232A. Technical new method for extracting artemisinin from sweet wormwood plants by ultrasonic assistance. Guojun Wang, Xiao Ruan, Qiang Wang. Заявл. 19.12.2006 г., опубл. 25.06.2008 г.
15. Пат. CN 103408566A. New artemisinin extraction process. Peng Xuedong, Zhang Mei, Zhao Jinzhao, Yan Yongyi. Заявл. 17.07.2013 г., опубл. 27.11.2013 г.
16. Пат. CN 104987341A. Method for extracting artemisinin from sweet wormwood. Lan Jie. Заявл. 29.06.2015 г., опубл. 21.10.2015 г.
17. 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.
18. S. Quispe-Condori, D. Sanchez, M.A. Foglio, P.T.V. Rosa, C. Zetzl, G. Brunner, M.A.A. Meireles Global yield isotherms and kinetic of artemisinin extraction from *Artemisia annua* L leaves using supercritical carbon dioxide //J. of Supercritical Fluids. – 2005. – Vol. 36. – P. 40–48.
19. 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.
20. Пат. DE 10336056 A1. 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., опубл. 24.02.2005 г.
21. Пат. CN 104140433A. Artemisinin preparation method. Lan He. Заявл. 10.05.2013 г., опубл. 12.11.2014 г.
22. 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.
23. Т.Э. Соктоева, Г.Л. Рыжова, К.А. Дычко, В.В. Хасанов, С.В. Жигжитжапова, Л.Д. Раднаева Содержание артемизинина в экстрактах *Artemisia annua* L., полученных различными методами //Химия растительного сырья. – 2011. – № 4. – С. 131-134.
24. Jin-Yu Hao, Wei Han, Shun-De Huang, Bo-Yong Xue, Xiu Deng Microwave-assisted extraction of artemisinin from *Artemisia annua* L. //Separation and Purification Technology. – 2002. – Vol. 28. – P. 191–196.
25. A.A. Lapkin, P.K. Plucinski, M. Cutler Comparative Assessment of Technologies for Extraction of artemisinin //J. Nat. Prod. – 2006. – Vol. 69. – P. 1653-1664.
26. Пат. US2015328617. Method and device for the synthesis of artemisinin. Seeberger Peter, Kopezki Daniel, Lïvesque Francois. Заявл. 29.08.2011 г., опубл. 19.11.2013 г.
27. Пат. US 20130299338 A1. Photochemical process for producing artemisinin. Turconi Joel, Raymond Nicolas, Odon Gilles, Medard Alain, Guevel Ronan, Dlubala Alain, Dhainaut Jildaz. Заявл. 12.07.2013 г., опубл. 14.11.2013 г.
28. A. Burgard, T. Gieshoff, A. Peschl, D. Horstermann, C. Keleschovsky, R.Villa, S. Michelis, M.P. Feth Optimisation of the photochemical oxidation step in the industrial synthesis of artemisinin //Chemical Engineering Journal. – 2016. – Vol. 294. – P. 83–96.

**БІР ЖЫЛДЫҚ ЖУСАН (*ARTEMISIA ANNUA* L.) ШИКІЗАТЫНАН АРТЕМИЗИНИН  
ӨНДІРУ ТЕХНОЛОГИЯСЫ**

***И.А. Хабаров***

e-mail: phyto\_pio@mail.ru

«Фитохимия» халықаралық ғылыми-өндірістік холдингі» АҚ, Қазақстан Республикасы,  
Қарағанды қ.

Мақалада бір жылдық жусан шикізатынан сесквитерпенді лактон артемизининді өндіру технологиясына шолу жасалған. Мацерация әдісімен экстракциялау, қысқа толқынды экстракциялау, ультрадыбыстық экстракциялау, шегіне дейінгі және кейінгі флюидті экстракциялаудың салыстырмалы түрдегі мәліметтері келтіріліп, сондай-ақ, артемизинин алудың жартылай синтетикалық әдісінің тәсілдері келтірілген.

**TECHNOLOGY OF ARTEMIZININ PRODUCTION FROM *ARTEMISIA ANNUA* L. RAW  
MATERIALS**

***I.A. Khabarov***

e-mail: phyto\_pio@mail.ru

JSC «International research and production holding «Phytochemistry», Republic of Kazakhstan,  
Karaganda

The article provides an overview of production technologies of sesquiterpene lactone artemisinin from *Artemisia annua* L. raw materials. The comparative data of extraction by maceration methods are given, microwave extraction, ultrasonic extraction, pre- and supercritical fluid extraction, and the ways of semisynthetic methods of producing artemisinin are provided.



**Компания «Polpharma» является крупнейшим польским производителем лекарственных препаратов и активных фармацевтических веществ**



Компания «Polpharma» выпускает широкий спектр лекарственных препаратов, витаминов, фитопрепаратов и биологически активных добавок.

Компания «Polpharma» специализируется на производстве лекарственных средств, которые применяются при кардиологических, гастроэнтерологических и неврологических заболеваниях.

В настоящий момент, осуществляя свою стратегическую цель, компания выходит на рынок биофармацевтических препаратов, благодаря своим партнерам и открытию собственных центров исследований и разработок, а также, заводов для производства патентованных биологических лекарственных препаратов.

Компания использует новейшие технологии, обеспечивающие безопасность продуктов, сотрудников и окружающей среды. Polpharma постоянно стремится внедрять новые решения в области фармакологии, которые позволяют безопасно и эффективно удовлетворять нужды пациентов. Компания объединяет инновационные идеи в каждой сфере своей деятельности.

Polpharma производит препараты на современных заводах, расположенных на территории Европы. Производственная деятельность осуществляется на объектах, которые полностью соответствуют мировым стандартам надлежащей производственной практики - GMP (Good Manufacturing Practice) с обязательным соблюдением всех международных стандартов производства.

Компания «Polpharma»  
ул. Пеплинская 19, 83-200 Старогард-Гданьский  
(ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański)  
Польша (Polska)  
тел. +48 58 563 16 00

УДК 547.314

**FRAXINUS ANGUSTIFOLIA И FRAXINUS VIRIDIS - ИСТОЧНИК ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ D-МАННИТОЛА**

**Э.Г. Керимли,<sup>1</sup> С.В. Серкеров<sup>2</sup>**

e-mail: kelvin83@list.ru

<sup>1</sup>Азербайджанский Медицинский Университет, Азербайджан, г. Баку

e-mail: s.serkerov@mail.ru

<sup>2</sup>Институт Ботаники НАН Азербайджана, Азербайджан, г. Баку

Работа посвящена химическому изучению двух видов рода *Fraxinus* L.: *Fraxinus angustifolia* Vahl. (листья, коры) и *Fraxinus viridis* Michx. (листья, плоды). Методом хроматографии на колонке с нейтральной окисью алюминия из этанольной суммы экстрактивных веществ листьев, плодов и коры указанных видов, выделено кристаллическое индивидуальное вещество состава  $C_6H_{14}O_6$ , т.пл. 175,0-176,0°C,  $[\alpha]_D^{20} +20^\circ$  (с10,0 H<sub>2</sub>O). На основании химических и спектральных данных (ИК-, ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>13</sup>C Dept 135) и масс-спектра выделенного вещества и его ацетата, установлено, что ему соответствует строение D-маннитола (2R,3R,4R,5R)-гексан-1,2,3,4,5,6-гексол).

**Введение**

В мировой флоре род *Fraxinus* L. (ясень) представлен 70 видами, из них в Азербайджане распространено 4 вида [1]. Согласно литературным данным из различных органов видов ясеня выделены углеводы, фенолы, кумарины, катехины, антоцианидины, дитерпены и др. биологически активные вещества [1-11].

Виды ясеня с древних времен применяются в народной медицине как лекарственные средства. Заварки листьев, коры и семян применяются при подагре и при почечнокаменных болезнях, возникающих при нарушении водно-солевого обмена организма [12].

В Болгарии кору *Fraxinus excelsior* L., собранную до начала соковыделения, используют для получения эскулина - основного компонента препарата «эскувит», применяемого в научной медицине [13].

**Материалы и методы исследования**

Растительные материалы *Fraxinus angustifolia* (листья и кора) и *Fraxinus viridis* (листья и плоды) собраны в октябре 2014 года на Апшероне (Азербайджанская Республика). В качестве экстрагента использовали 50%-ный этанол (для коры и листьев) и 70%-ный этанол (для листьев и плодов). Выделение индивидуальных веществ осуществляли методом хроматографии на колонке с нейтральной окисью алюминия (III-IV) степень активности по Брокману. Элюирование вещества из колонки ( $h=90$  см,  $d=3$  см) проводили 50%-ным этанолом, объём каждой фракции 50 мл.

Индивидуальность выделенного вещества устанавливали методом тонкослойной хроматографии на пластинках Silufol UV 254. Температуру плавления определяли на приборе Mettler toleda марки FP90 Central Processor.

ИК-спектры снимали на спектрофотометре Varian 640 IR. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>13</sup>C Dept 135 – на спектрометре Bruker 300 резонансной частотой 300 МГц для <sup>1</sup>H и 75 МГц для ядер <sup>13</sup>C. Растворитель DMSO-d<sub>6</sub>. Химические сдвиги даны по δ-шкале. Внутренний стандарт ТМС. Определение плоскости поляризации проводили на Poliarimetro «Modelo Polar, OPTIC IVYUMENSYSTEM». Спектры высокого разрешения (HR-MS) были зарегистрированы на приборе Bruker micr OTOF II методом электрораспылительной ионизации (ESI). Условные обозначения сигналов: с – синглет, д – дублет, т – триплет, к – квартет, м – мультиплет

**Результаты и их обсуждение**

Из водного остатка, полученных путем экстрагирования листьев (500,0 г) и коры (500,0 г) *Fraxinus angustifolia*; листьев (500,0 г) и плодов (500,0 г) *Fraxinus viridis* 50%-ным этанолом после обработки гексаном и хлороформом методом колоночной хроматографии выделено индивидуальное кристаллическое вещество (1), которое дает одно пятно (Silufol UV 254 R<sub>f</sub>=0,83 (растворитель – гексан: ацетон - 1:8). Элементный состав  $C_6H_{14}O_6$ , т. пл. 174-176°C.

В области характеристических частот ИК-спектра найдены полосы поглощения гидроксильных групп ( $3325-3400$  и  $1020, 1081 \text{ см}^{-1}$ ).

В ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектре (рис. 1), снятом с полным подавлением спин-спинового взаимодействия с протонами проявляются три сигнала при  $64,30$ ;  $70,10$ ;  $71,70$  м.д. характерные атомам углерода при гидроксильной группе.

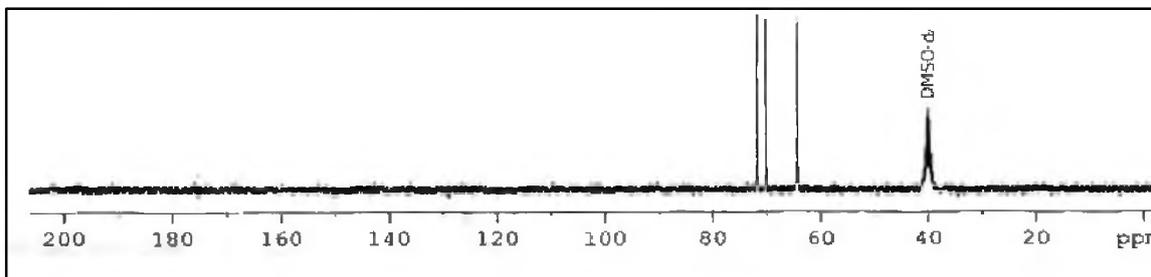


Рисунок 1.  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектр вещества 1.

Как указывает ЯМР  $^{13}\text{C}$  Dept135 спектр (рис. 2) из этих сигналов один ( $64,30$  м.д.) принадлежит гидроксиметиленовой группе ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ). Остальные два сигнала ( $70,10$  и  $71,70$  м.д.) характеризуют два  $-\text{CHOH}-$  группы.

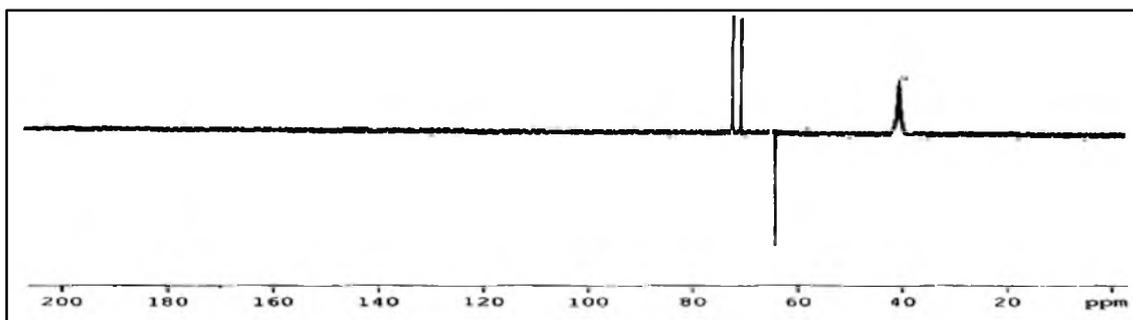


Рисунок 2.  $^{13}\text{C}$  ЯМР Dept135 спектр вещества 1.

Для определения числа гидроксильных групп в молекуле соединения (1), его ацетилировали. При этом получено гексаацетил производное с т. пл.  $128-130^\circ\text{C}$  в ИК спектре которого найдены интенсивные полосы поглощения при  $1736$  и  $1248 \text{ см}^{-1}$  ( $\text{CO}$ -ацетильных групп).

Mass-спектрометрическое определение молекулярного веса как исходного вещества и гексаацетилпроизводного показало, соответственно  $m/z=205,0671$  и  $m/z=457,1285$  пика  $(\text{M}+\text{Na})^+$ .

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и масс-спектр ацетата вещества 1 указывают на образование гексаацетата. Так, в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  последнего (рис. 3) обнаружены 9 синглетов, принадлежащих 9 атомам углерода:  $20,70$ ;  $20,75$ ;  $20,95$ ; ( $6\text{CH}_3-$  группы),  $61,80$  ( $2\text{CH}_2$ ),  $67,50$  ( $2\text{CH}$ ),  $68,00$  ( $2\text{CH}$ ),  $164,40$  ( $2\text{C}=\text{O}$ ),  $165,20$  ( $2\text{CO}-$ ) и  $170,00$  м.д. ( $2\text{CO}-$ ).

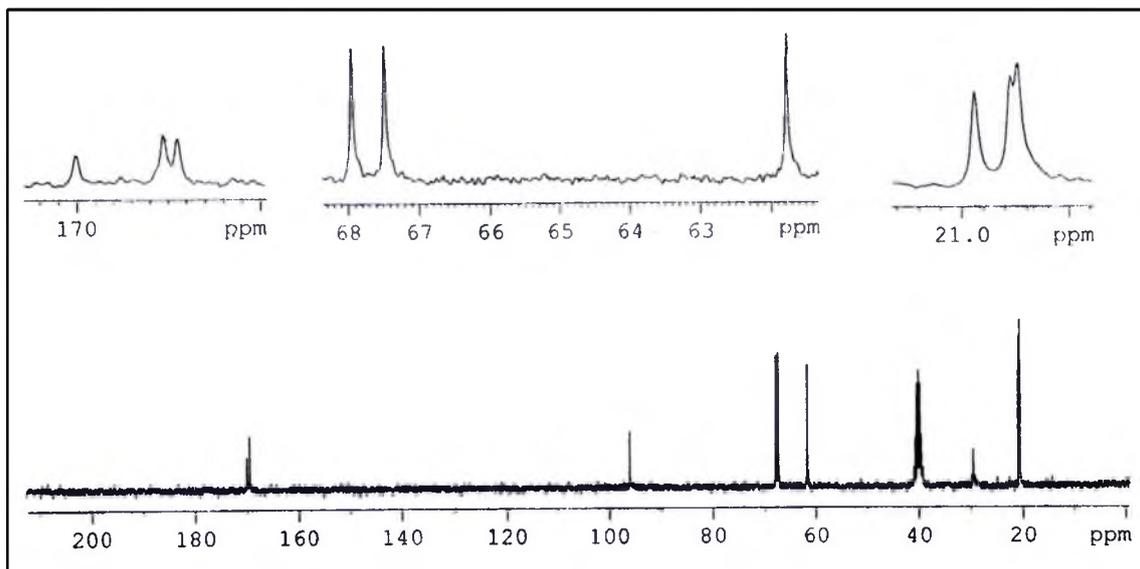


Рисунок 3. ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектр ацетата вещества 1.

В  $^1\text{H}$  ЯМР-спектре ацетата вещества 1 (Рисунок 4.) синглетные сигналы при 1,99 (2  $\text{CH}_3\text{-C=O}$ ), 2,01 (2  $\text{CH}_3\text{-C=O}$ ) и 2,05 м.д. (2  $\text{CH}_3\text{-C=O}$ ). Сигналы при 4,03 (дд.,  $J=5,52$ ; 12,41Гц); 4,17 м.д. (дд.,  $J=2,76$ ; 12,41Гц) относятся к гем-ацетильным протонам.

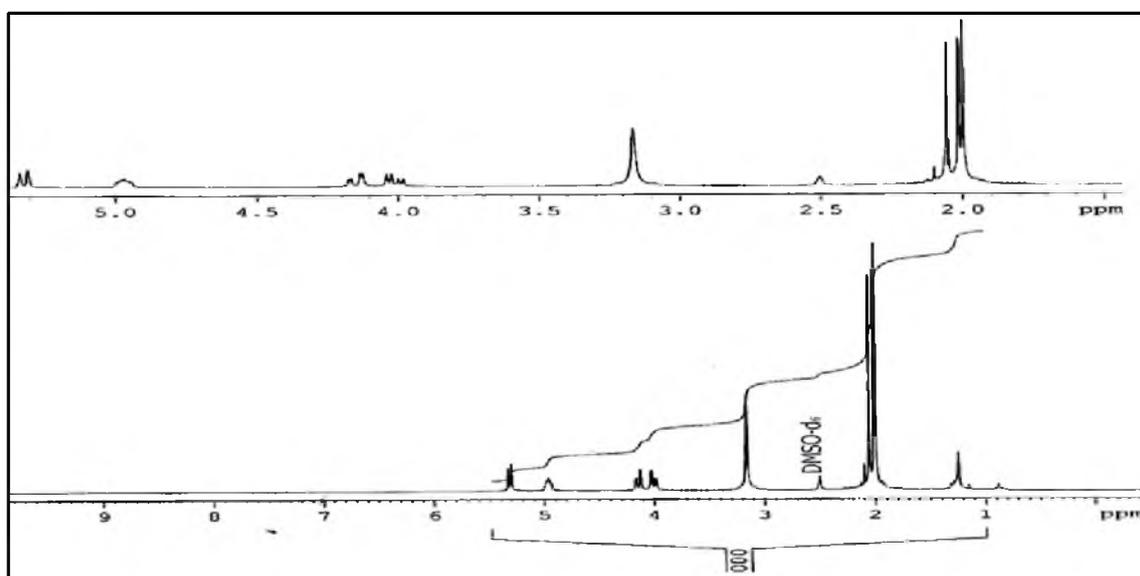
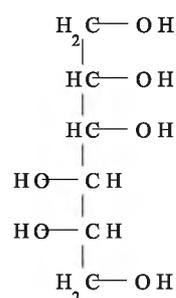


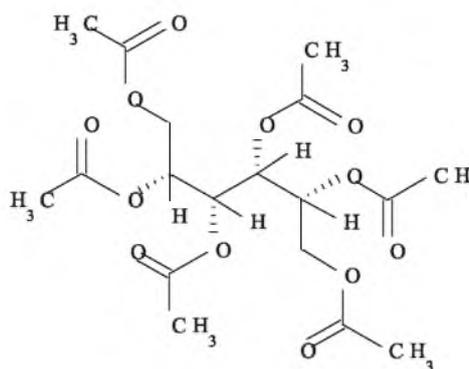
Рисунок 4.  $^1\text{H}$  ЯМР спектр ацетата вещества 1.

Анализ данных ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  Dept 135 спектров исследуемого соединения показал, что из-за эффекта симметрии, характерного для гекситов в спектрах вместо ожидаемых шести сигналов проявляются только три характеризующие шесть атомов углерода. Подобное явление наблюдается и в  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  спектрах гексаацетата [14-16].

Таким образом, на основании спектральных и химических данных установлено, что исследуемое вещество имеет строение (2R,3R,4R,5R)-гексан-1,2,3,4,5,6-гексола (D-маннитол).



D-маннитол



D-маннитол гексаацетат

### Выводы

1. Из листьев и коры *Fraxinus angustifolia* Vahl. и из листьев и плодов *Fraxinus viridis* Michx., произрастающих на Апшероне (Азербайджанская Республика), выделено вещество состава  $C_6H_{14}O_6$  с т. пл. 174,0-175,0 $^{\circ}C$ .
2. На основании данных ИК-, ЯМР  $^1H$ ,  $^{13}C$ ,  $^{13}C$  Dept 135 и масс-спектров доказано, что ему соответствует строение (2R,3R,4R,5R)-гексана или 1,2,3,4,5,6-гексола (D-маннитол).
3. Из коры *Fraxinus angustifolia* и из листьев и плодов *Fraxinus viridis* D-маннитол выделен впервые.

### Литература

1. Флора Азербайджана.- Баку: АН Аз ССР, 1952. –Т.7. – С.76.
2. Растительные ресурсы СССР. - Л.: Наука, 1988. –С. 191-194.
3. Дикорастущие полезные растения России. –С.Петербург, 2001. – С. 386-388.
4. Chuan-Ling S., Xiao-Dan R., Zhen-Guo D. et al. Purification and spectroscopic elucidation of a new coumarin glucoside in *Fraxinus velutina* heartwood // Хим.природ.соедин. – 2015. – № 6. – С. 912-914.
5. Комалдинов Х.Ш., Эшбакова К.М., Бобакулов Х.М. Новый секоиридоидный гликозид из надземной части *Fraxinus raibocarpa* // Хим.природ. соедин. – 2012. – № 3. –С. 49-51.
6. Lin S., Zhang YL., Liu MT. Chemical constituents from branch of *Fraxinus sieboldiana*.// Zhongguo Zhong yao za zhi.–2015. –V. 40,–№ 4. –P. 2602-2611.
7. Arafat Aybek, Junjie Zhou, Aybek Malik, Shahira Umar, Zhenghua Xiao. Катехины и проантоцианидины семян *Fraxinus americana* // Хим.природ.соедин. – 2015. – № 3. – С. 489-490.
8. Dinichev B., Mikova T., Iossofa T. Epoxycoumarinylalchole from the bark *Fraxinus oxycarpa* // Journal of Phytochemistry. – 1995. – V. 35,–№ 3. –P. 801-802.
9. Lin S., Zhang Y., Liu M. Abietane and C20-norabietane diterpenes from the stem bark of *Fraxinus sieboldiana* and their biological activities. // Journal of natural products. – 2010.– V. 73,– № 11. – P. 1914-1921
10. Kerimli E.H., Kerimov Y.B., Serkerov S.V. New steroid compound from the fruits of *Fraxinus excelsior*// In book Achievements and prospects for the development of phytochemistry. Kazakhstan: Karaganda, 2015. – P. 104.
11. Керимли Е.Г., Сулейманов Т.А. Michx. Исследование липидов из плодов *Fraxinus excelsior* L. и *Fraxinus viridis* Michx. // Азербайджанский Фармацевтический и фармакотерапевтический журнал. – 2014. – №1. – С. 23-26.
12. Каррыев М.О., Артемьева М.В., Баев Р.Т. и др. Фармакохимия лекарственных растений Туркменистана. Ашхабад: Илым, 1991. – 208 С.
13. Стоянов Н. Нашите лекарственные растения. В 2-х томах. 2-ое изд. София, 1972.– Ч. 1. – С. 344.

14. Alexsandro B., Jener D.G., Monalisa M.A. J. et. al. D-mannitol from *Agave sisalana* biomass waste // J. Industrial Crops and Products.–2010.–V. 32,–№ 3. – P. 507-510.
15. Cheriet T., Aouabdia S., Mancini I. Chemical constituents of *Linaria reflexa* Desf. (*Scrophulariaceae*) // Der Pharmacia Lettre.– 2014. – V. 6,–№ 1. –P. 54-57.
16. Eun J.L., Joo Y.L., Ju S.K. et. al. Phytochemical studies on *Lonicerae* Flos. Isolation of iridoid glycosides and other constituents // J. Natural Product Sciences.– 2010. –V. 16,–№1. – P. 32-38.

***FRAXINUS ANGUSTIFOLIA* ЖӘНЕ *FRAXINUS VIRIDIS* D-МАННИТОЛ  
АЛУДЫҢ КӨЗІ**

**Э.Г. Керимли,<sup>1</sup> С.В. Серкеров<sup>2</sup>**

e-mail: kelvin83@list.ru

<sup>1</sup>Әзербайжан Медицина Университеті, Әзербайжан, Баку қ.

e-mail: s.serkerov@mail.ru

<sup>2</sup>Әзербайжан ҰҒА Ботаника институты, Әзербайжан, Баку қ.

Бұл еңбек *Fraxinus* L. тегінің екі түрін химиялық зерттеуге арналған: *Fraxinus angustifolia* Vahl (жапырақтар, қабықтар) және *Fraxinus viridis* Michx (жапырақтар, жемістер). Алюминийдің бейгарап тотығы бағанасында осы көрсетілген түрлердің жапырақтары, жемістері мен қабықтары экстрактивті заттарының этанолдық қосындысын хроматографиялау әдісімен,  $C_6H_{14}O_6$  с т.пл. 175,0-176,0°C,  $[\alpha]_D^{20}+20^1$  (с10, H<sub>2</sub>O) құрамды жеке кристалл зат бөлінін шығарылды. Бастапқы заттың химиялық және спектрлік (ИК-, ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>13</sup>C Dept 135 және масс-спектрлер) мәліметтері мен ацетаты негізінде оған D-маннитолдың құрылымы (2R,3R,4R,5R)-гексан-1,2,3,4,5,6-гексол) тән екені анықталды.

***FRAXINUS ANGUSTIFOLIA* AND *FRAXINUS VIRIDIS* AS A SOURCE FOR  
DERIVING D-MANNITOL**

**E.G. Kerimli,<sup>1</sup> S.V. Serkerov<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>e-mail: kelvin83@list.ru

Azerbaijan Medical University, Azerbaijan, Baku

<sup>2</sup>e-mail: s.serkerov@mail.ru

Institute of Botany of Azerbaijan National Academy of Sciences, Azerbaijan, Baku

The paper concentrates on chemical study of two species of the genus *Fraxinus* L.: *Fraxinus angustifolia* Vahl. (leaves, bark) and *Fraxinus viridis* Michx. (leaves, fruits). By the method of chromatography on column using neutral aluminum oxide from ethanol sum of raw materials extractive substances, fruits and bark of the specified species, crystal individual substance of structure  $C_6H_{14}O_6$  with m.t. 175,0-176,0°C,  $[\alpha]_D^{20}+20^2$  (с10,H<sub>2</sub>O)is isolated.

On the base of chemical and spectral data (IR, NMR, <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>13</sup>C Dept 135 and mass spectrum) of raw material and its acetate were revealed that it corresponds the structure of D-mannitol (2R, 3R, 4R, 5R) -hexane-1 ,2,3,4,5,6-hexols).



## Красногорские лекарственные средства

ОАО «Красногорсклексредства» отечественный лидер в производстве и переработке лекарственных трав и сборов, с более чем 75-летней историей динамично развивающееся предприятие, входящее в международный холдинг «Мартин Бауер». Предприятие ежегодно перерабатывает более 3000 тонн сырья, поступающего с Алтая, Карелии, Дальнего Востока, Северного Кавказа, Крыма, Краснодарского края, Чувашии, Иркутской и Новосибирской областей. Оно обеспечивает высокое качество, надёжность и эффективность выпускаемых препаратов, позволяющих использовать их в амбулаторных и домашних условиях для профилактики и лечения многих болезней. Завод обеспечивает больше половины всего объема отечественного рынка растительных лекарственных средств и сборов.



Высокое качество выпускаемой продукции завода обеспечивает многоступенчатая система контроля качества исходного сырья, вспомогательных материалов, полуфабрикатов и готовой продукции. Завод имеет собственные аккредитованные лаборатории, осуществляющие аналитический контроль по всем параметрам, в том числе по радиоактивности поступающего сырья и выпускаемой продукции. ОАО «Красногорсклексредства» имеет лицензии на производство более 160 наименований: это и моноотравы, и сложные многокомпонентные сборы, применяемые при лечении различных заболеваний дыхательной, пищеварительной, нервной, мочеполовой и эндокринной систем. В ассортимент выпускаемой продукции входят самые популярные на российском рынке сборы: Фитонефрол®, Фитогастрол®, Грудной № 4 и др., состав которых разработан и запатентован ОАО «Красногорсклексредства».



В настоящее время ОАО «Красногорсклексредства» первостепенное значение придает восстановлению и развитию отечественной сырьевой базы лекарственных растений. Оно работает напрямую с большинством специализированных хозяйств и индивидуальных предпринимателей, выращивающих и заготавливающих лекарственное сырьё. Активно сотрудничает с ведущими специалистами ВНИИ лекарственных и ароматических растений (ВИЛАР) по разработке современных технологий выращивания лекарственного сырья, посевного и посадочного материала, а также по использованию дикорастущих ресурсов. Кроме того, завод ведёт совместные работы с Московской медицинской академией им. И.М. Сеченова по разработке новых лекарственных средств и сборов, необходимых для лечения и профилактики различных заболеваний.



Продукция выпускается в нескольких видах упаковки, что позволяет учитывать индивидуальные вкусы потребителей.

На предприятии трудятся более 500 специалистов. Функционирует фирменный магазин, в котором можно приобрести по привлекательным ценам выпускаемые заводом растительные лекарственные средства и получить подробные рекомендации по их применению.



143444, Российская Федерация, Московская область, г.  
Красногорск, микрорайон Опаиха, улица Мира, д 25  
Телефон: +7(495)705-93-86 (ф.), +7(495)705-93-86  
E-mail: SZS@KRLS.RU

## RECENT DEVELOPMENTS AND ANTIVIRAL ACTIVITY OF RUPESTONIC ACID DERIVATIVES

*J.Zhao<sup>a, b</sup>, N. Aidarkhan<sup>a</sup>, Gen Li<sup>b</sup>, Haji Akber Aisa<sup>a, b\*</sup>*

<sup>a</sup> Key Laboratory of Xinjiang Indigenous Medicinal Plants Resource Utilization, Xinjiang Technical Institute of Physics and Chemistry, Chinese Academy of Sciences, China, Urumqi

<sup>b</sup> State Key Laboratory Basis of Xinjiang Indigenous Medicinal Plants Resource Utilization, Xinjiang Technical Institute of Physics and Chemistry, Chinese Academy of Sciences, China, Urumqi

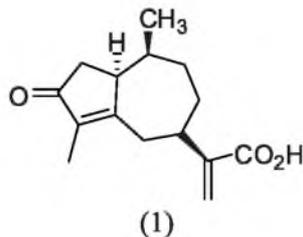
Rupestonic acid is the main active sesquiterpene compound isolated from *Artemisia rupestris* L, which mainly grows in Xinjiang (China). A series of new rupestonic acid derivatives have been synthesized and tested on concerning anti-influenza virus activity. Moreover, an attempt to examine antiviral activity of synthesized rupestonic acid derivatives made.

### 1. Introduction

Influenza is an infectious disease of respiratory tract caused by influenza viruses in humans throughout the world. Influenza viruses belongs to RNA viruses and composed of three general types: influenza A, B and C according to antigenicity of nucleoprotein [1, 2]. Compared with influenza B and C, influenza A viruses are the most major pathogens. Influenza A belongs to Orthomyxoviridae virus family, exhibiting 16 HA subtypes and 9 NA subtypes [3, 4]. H1N1, H3N2 and H1N2 subtypes cause acute respiratory disease in humans [5]. For example, Spanish flu (H1N1) in 1918, Asian influenza (H2N2) in 1957, Hong Kong influenza (H3N2) in 1968, avian influenza (H5N1) in 2007, swine influenza (H1N1) in 2009 and so on [6].

Currently, vaccination represents the primary protection but, due to the antigenic variability, the vaccine requires annual updating. Vaccine development is retarded when a new influenza virus, such as the 2009 pandemic variant, appears [7]. Two classes of antiviral drugs are currently approved for the management of influenza infections: the adamantanes and the neuraminidase inhibitors (NAIs) [8]. The former are effective only against type A virus because of its self-structure and drug resistance has become widespread [9, 10]. For the later, Oseltamivir phosphate (Tamiflu), an ethyl ester of GS4071, is an orally administered drug for the prophylaxis and treatment of human influenza A and B [11, 12], whereas it has been reported that the H5N1 influenza virus has shown resistant to Oseltamivir [13, 14]. Zanamivir delivered by oral inhalation due to its poor oral bioavailability [15]. Thus, it is very urgent to search for new compounds with inhibitory activity against influenza.

2-(3, 8-Dimethyl-2-oxo-1,2,4,5,6,7,8,8a-octahydroazulen-5-yl) acrylic acid (Rupestonic acid, 1), first isolated from the dichloromethane extract of leaves of *Decachaeta scabrella* and named pechueloic acid, was isolated from dry *Artemisia rupestris* L (Chinese name Yi Zhihao) [16]. It is a multi-functional sesquiterpenoid compound [17]. It was found to possess moderate activity against influenza B virus ( $IC_{50} = 115.7 \mu M$ ). So it draw our attention over the years.

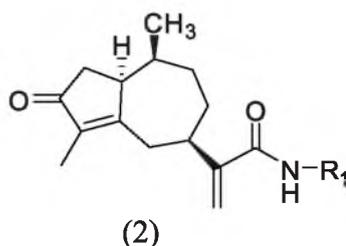


Yong *et al* [18] have given a mini-review about rupestonic acid derivatives synthesis and activities. The present review covers all the advances made in the last years and provides a detailed discussion on SAR.

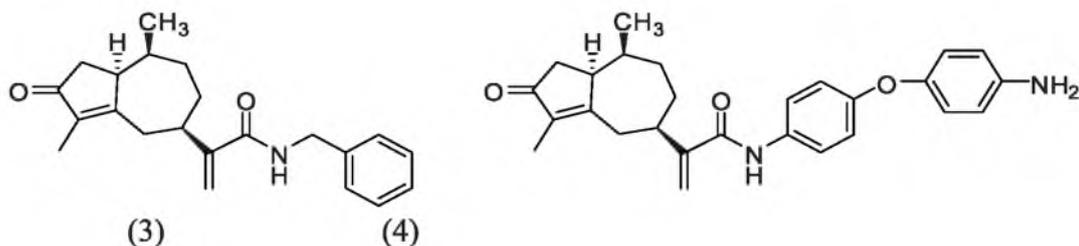
## 2. Synthesis of Rupestonic acidcarboxyl derivatives and anti-influenza activity

### 2.1 Rupestonic acid amide derivatives with aromatic ring and alkylgroup

Yong *et al* [19, 20] prepared twenty four different rupestonic acid amide derivatives (**2**) by coupling reaction between rupestonic acid and different substituted amines. All compounds were preliminarily assayed *in vitro* against influenza A3, B, herpes simplex I (HSV-I) and herpes simplex II (HSV-II) viruses. The results showed that compound (**3**) with benzyl showed maximum potency against influenza B virus ( $IC_{50} = 7.1 \mu M$ ) and was 16-fold higher than that of the parent compound ( $IC_{50} = 115.7 \mu M$ ). Compound (**4**) was the most potent inhibitor of HSV-1 ( $IC_{50} = 17.7 \mu M$ ) and HSV-2 ( $IC_{50} = 20.7 \mu M$ ). Most derivatives did not showed obvious activity against influenza A3.

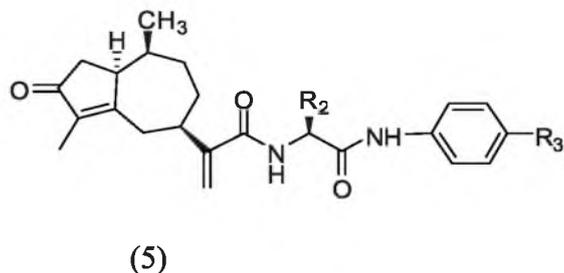


$R_1 = n$ -dodecanyl, cyclopropyl, cyclohexanyl, benzyl, 4-(4-aminophenoxy)phenyl, biphenyl-4-yl, quinazolin-6-yl, 5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-4(5*H*)-yl, 2-hydroxyethyl, (R)-1-hydroxypropan-2-yl, (R)-1-hydroxy-3-methylbutan-2-yl, (R)-2-hydroxy-1-phenylethyl, (R)-1-hydroxy-3-phenylpropan-2-yl, phenyl, 4-methoxyphenyl, *p*-tolyl, 4-aminophenyl, pyridin-2-yl, 4-(4-aminophenylsulfonyl)phenyl, 4-acetylphenyl, 4-chlorophenyl, 2,4-dichlorophenyl, 2-chlorophenyl, 2-bromophenyl

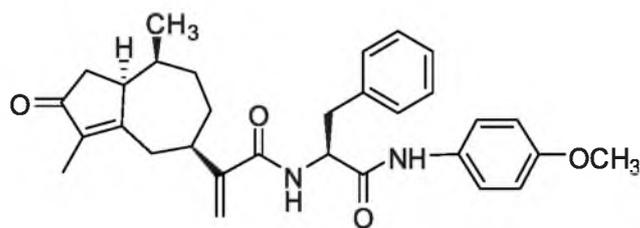


### 2.2 Rupestonic acid amide derivatives containing amino acid fragment

Yong *et al* [21] have carried out the synthesis of some novel rupestonic acid derivatives (**5**) and evaluated preliminarily at the National Center for Drug Screening (PRC) for antiviral activity against type A3 and B flu virus and HSV-I and HSV-II in order to improve the biological activity of rupestonic acid. It was found that compound **6** possess weak activity against influenza A3 ( $IC_{50} = 28.7 \mu M$ ).



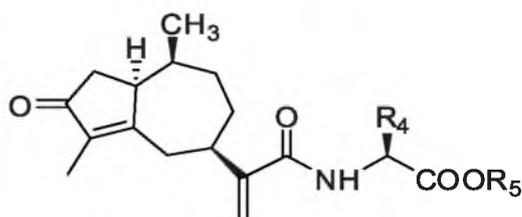
$R_2, R_3 = Ph-CH_2, CH_3; Ph-CH_2, OCH_3; Ph-CH_2, H; (CH_3)_2CHCH_2, CH_3; (CH_3)_2CHCH_2, OCH_3$



(6)

### 2.3 Rupestonic acid amide derivatives containing amino acid ester

Synthesis and anti-virus evaluation of seven rupestonic acid amide derivatives with amino acid ester had been performed by Yong *et al* [20]. All the synthesized compounds were tested for anti-influenza A3, B viruses, HSV-I and HSV-II. Unfortunately, they were found to be inactive or poorly active against the selected viruses.

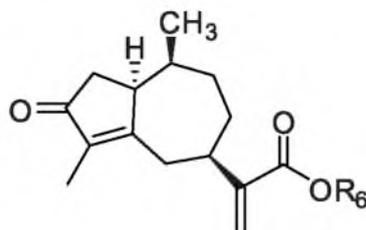


(7)

R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>= H, Et; CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>; HOCH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>; (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>; PhCH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>; (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH, CH<sub>3</sub>; 4-OH-Ph-CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>

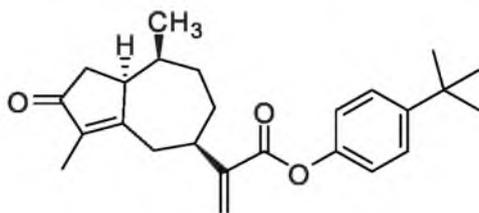
### 2.4 Rupestonic acid ester derivatives containing aromatic ring

Yong *et al.* [22,23] have reported a series of rupestonates (**8**) and screened their *in vitro* anti-influenza virus activity. Most of the compounds were found much active than that of amide derivatives (**2**) against influenza virus. The results showed that compound (**9**) with *tert*-butylphenyl group (IC<sub>50</sub> = 0.5 μM) exhibited potent anti-influenza A3 viral activity among the synthesized compounds and was 10-fold more potent than that of the reference drug Oseltamivir (IC<sub>50</sub> = 5.1 μM). Meanwhile, the alkyl chain length had dramatic impacts on the inhibitory potency, the alkyl chain of rupestonates is longer, and the anti-influenza activity is lower.



(8)

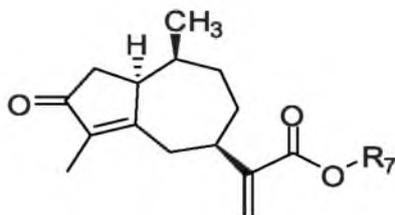
R<sub>6</sub>=benzyl, *p*-fluorobenzyl, *p*-trifluoromethylbenzyl, *p*-chlorobenzyl, *p*-nitrobenzyl, *p*-Brbenzyl, *o*-bromobenzyl, *p*-methylbenzyl, 2,4-dichlorobenzyl, *o*-chlorobenzyl, methyl, ethyl, pentyl, octyl, dodecyl, tetradecyl, hexadecyl, octadecyl, 2-isopropyl-5-methylcyclohexyl, phenyl, *p*-tolyl, 4-*tert*-butylphenyl, 4-hydroxyphenyl, 4-fluorophenyl, 4-chlorophenyl, 2-chlorophenyl, 2,4-dichlorophenyl, 4-bromophenyl, 4-*N*-phenylacetamide-yl, 4-methylbenzoate-yl, 4,6-dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl



(9)

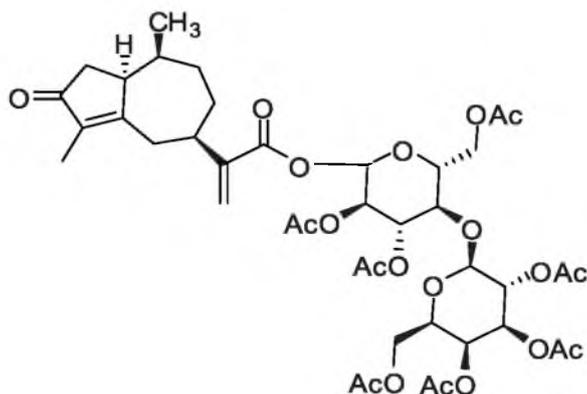
### 2.5 Rupestonic acid ester derivatives containing acetylated glycosyl

Aisa *et al* [24] took the lead in introducing several kinds of acetylated glycosyl, into the C(13) of rupestonic acid and synthesized series of ester derivatives (10). Their findings revealed that the kinds and stereochemistry of glucosyl groups had an obvious impact on the activities of synthesized compounds. From this series, compounds (11) with 2,3,6,2',3',4',6'-hepta-*O*-acetylactosyl, possessed the highest inhibition activity against influenza H3N2 virus ( $IC_{50}=0.21 \mu M$ ) in all the derivatives, which was smaller than that of positive control Ribavirin ( $IC_{50}=3.9 \mu M$ ) and Oseltamir ( $IC_{50}=1.1 \mu M$ ).



(10)

$R_7=2,3,4,6$ -tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-glucosyl; 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\alpha$ -D-mannosyl; 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl- $\beta$ -D-galactosyl; 2,3,4-tri-*O*-acetyl- $\beta$ -D-xylosyl; 2,3,4-tri-*O*-acetyl- $\alpha$ -L-arabinosyl; 2,3,4-tri-*O*-acetyl- $\beta$ -D-ribosyl; 2,3,6,2,3,4,6-hepta-*O*-acetylactosyl; 2,3,6,2,3,4,6-hepta-*O*-acetylmaltosyl

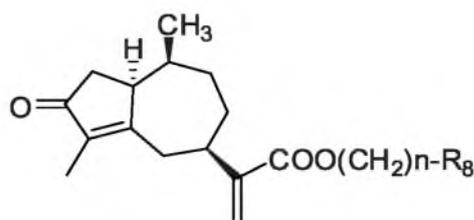


(11)

### 2.6 Synthesis of aminoalkyl rupestonates

Aisa *et al* [25, 26] designed and synthesized a series of aminoalkyl rupestonates by reacting rupestonic acid with 1, x-dibromoalkanes, followed by amination. All of the new compounds were screened *in vitro* to determine their activities against influenza A (H3N2, H1N1) and B viruses. The results showed that the compounds which each contain a 1*H*-1,2,4-triazolyl moiety, were found to be the most potent set of compounds. Compound (13) was demonstrated to possess the highest inhibitory activity against influenza H3N2 and H1N1, with  $IC_{50}$  values of 0.97 and 0.42 $\mu M$ , respectively. It was noticed that the results also indicated that compounds which contain ten-CH<sub>2</sub>-unit spacers between rupestonic acid and amino functional groups, were the most potent inhibitors of

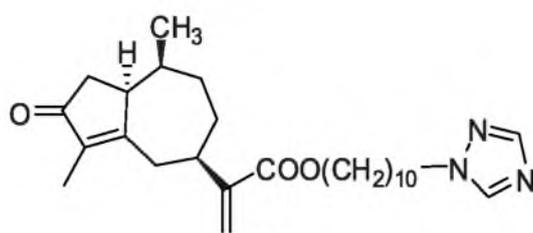
influenza H1N1 among the synthesized compounds. Unfortunately, most of the synthesized compounds did not show an obvious activity against influenza B.



(12)

$n = 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10.$

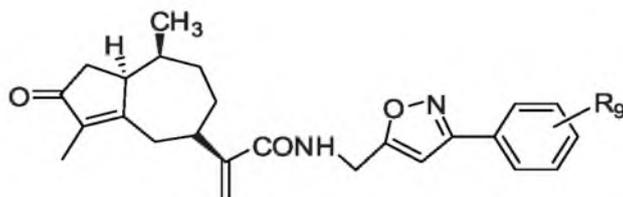
$R_8 =$  Bromine, *N*-phenyl piperazinyl; *N*-methyl piperazinyl; 1*H*-1,2,4-triazolyl, morpholinyl;  $ONO_2$



(13)

### 2.7 Rupestonic acid amide derivatives containing Isoxazole

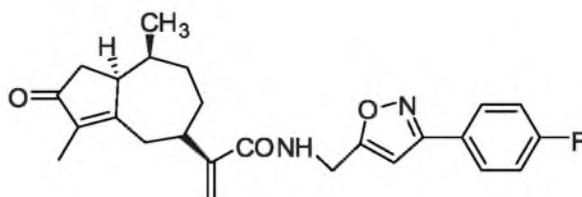
To improve biological activity of rupestonic acid, six rupestonic acid amide derivatives containing isoxazole (14) have been synthesized in the presence of DCC, HOBT/DMAP using the rupestonic acid and 3-Ar-5-isoxazole-methylamine as the starting materials by Aisa, *et al* [27]. Results showed that compound (15) showed better activity against both influenza A (H3N2) and B viruses.



(14)

$R_9 = H, p\text{-Cl}, p\text{-F}, o\text{-CH}_3O, p\text{-CH}_3O, p\text{-CH}_3$

Recently, Ma, *et al* [28] found that compound (15) inhibited broad-spectrum of influenza viruses, including drug resistant strains of Influenza A Virus (IAV) and was likely not to directly target viral components, but inhibited IAV replication by activation of HO-1-mediated type interferon response.



(15)

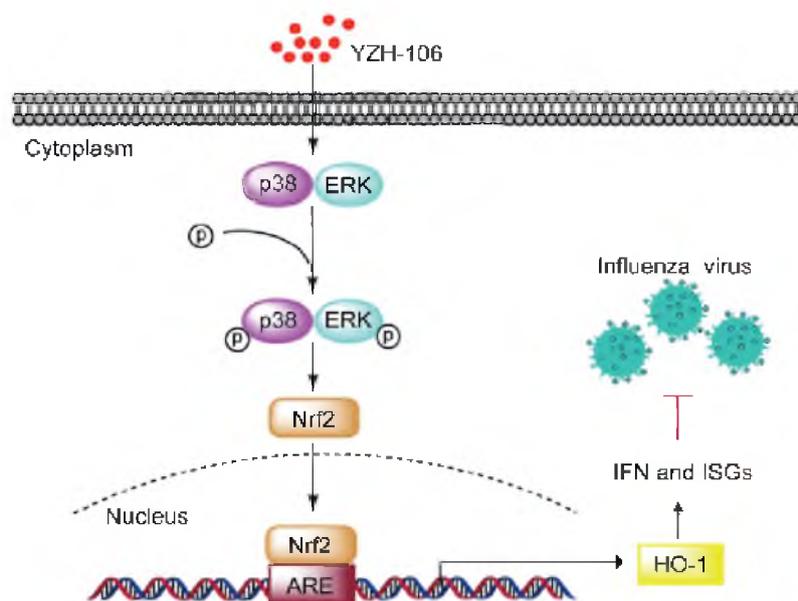
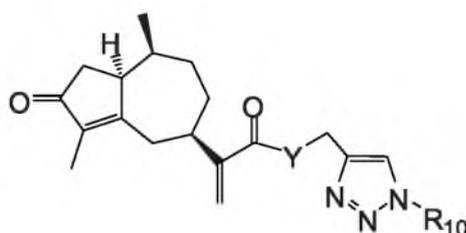


Figure1

### 2.8 Rupestonic acid ester derivatives containing 1,2,3-Triazole

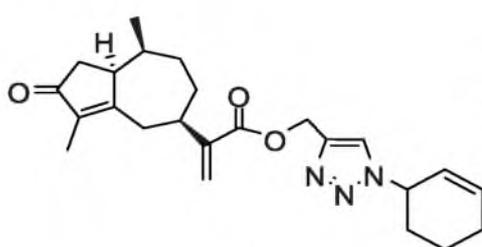
Two novel series of rupestonic acid ester and amide derivatives containing 1,2,3-Triazole (**16**) were easily and efficiently synthesized via click chemistry by Aisa, *et al* [29]. The results showed that nine compounds were active against the H1N1 strain of influenza A virus and among them compound (**17**) ( $IC_{50}=2.82 \mu M$ ), was as active as the positive control Oseltamivir and Ribavirin. Surprisingly, twenty one of thirty compounds were active and compound (**18**) exhibited remarkable anti-influenza B activity ( $IC_{50}=1.71 \mu M$ ).



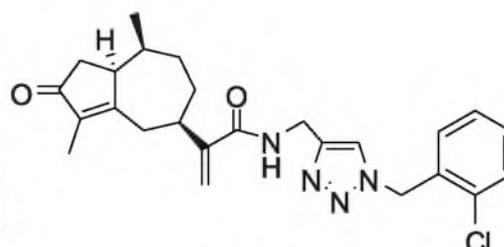
Y=O or NH

(16)

$R_{10}$ =2-methylbenzyl, 3-methylbenzyl, 4-methylbenzyl, benzyl, 3-methoxybenzyl, 4-methoxybenzyl, 2-chlorobenzyl, 3-chlorobenzyl, 4-chlorobenzyl, 2-fluorobenzyl, 3-fluorobenzyl, 4-fluorobenzyl, 3,4-dichlorobenzyl, cyclohex-2-enyl, cyclohexyl



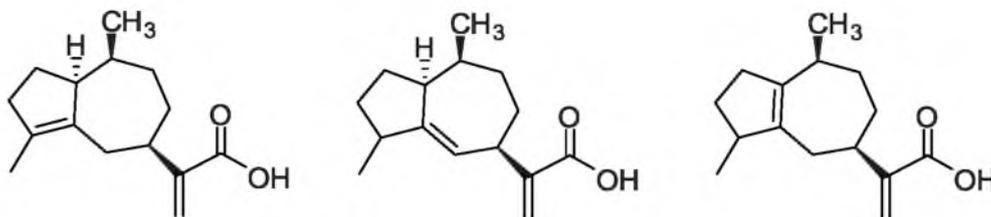
(17)



(18)

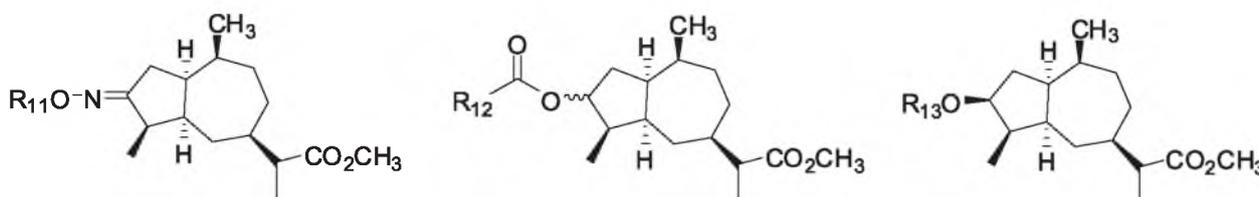
### 3. Synthesis of Rupestonic acid (2) analogues and anti-influenza activity

To study the structure-activity relationship (SAR) of derivatives comprehensively, Yong et al [30] also synthesized the 3-deoxyrupestonic acid (19) by the Clemmensen reduction and screened its in vitro anti-influenza activity. The result showed that 3-deoxyrupestonic acid possessed less anti-influenza virus B activity ( $TC_{50}=1424.4\mu\text{M}$ ,  $IC_{50}=417.3\mu\text{M}$ ) than that of rupestonic acid ( $TC_{50}=1044.4\mu\text{M}$ ,  $IC_{50}=115.7\mu\text{M}$ ), but the toxicity reduced.

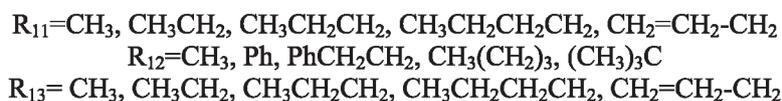


(19)

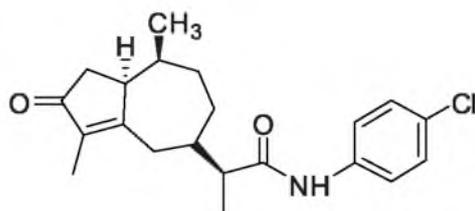
Aisa *et al* [31] have also reported a series of rupestonic acid analogues by modifying 2-carbonyl group, including *O*-ketone oxime, esters and ethers (20).



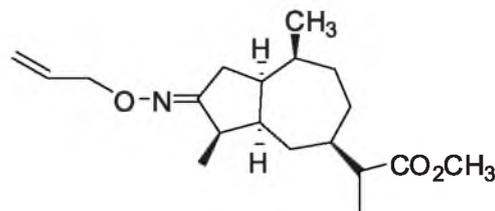
(20)



The results showed that dihydrogen rupestonic acid *p*-chloroaniline amide (21) possesses the good potency against influenza B virus with an  $IC_{50}$  value of  $5.5\mu\text{M}$  and a SI value of 13 and compound (22) with allyl group was the most potent inhibitor against influenza A/H1N1 virus with an  $IC_{50}$  value of  $4.27\mu\text{M}$  and a SI value of 27.04.



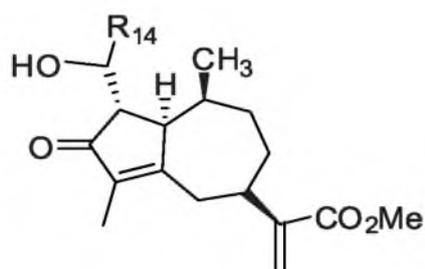
(21)



(22)

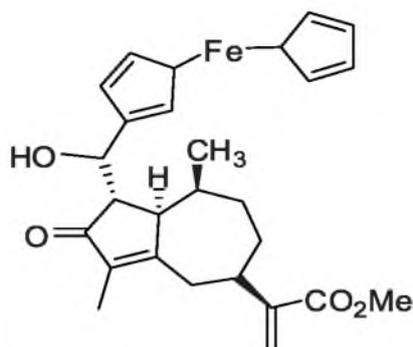
### 4. Synthesis of 1-(1'-hydroxyalkyl) Rupestonic acid methyl ester derivatives

Aisa *et al* [32] have synthesized twenty one 1-(1'-hydroxyalkyl) rupestonic acid methyl ester derivatives (23) and screened their anti-influenza viruses activity. The mixed aldol reaction involved was discovered to be highly diastereoselective since only one major product was isolated in decent yield in most cases. The results showed that compound (24) showed the best activity against influenza H<sub>3</sub>N<sub>2</sub> ( $IC_{50}=0.69\mu\text{M}$ ) and H<sub>1</sub>N<sub>1</sub> virus ( $IC_{50}=0.69\mu\text{M}$ ), even more active than the reference drugs. Unfortunately, it showed the highest toxicity in this series ( $IC_{50}=1.19\mu\text{M}$ ).



(23)

R<sub>14</sub>=Me, Et, (*E*)-(2,6-dimethylhepta-1,5-dien-1-yl, phenyl, 4-(*N,N*-dimethylamino) phenyl, 4-methoxyphenyl, 4-trifluoromethoxyphenyl, 4-fluorophenyl, 3,5-difluorophenyl, 3,5-bis(trifluoromethyl) phenyl, 3,5-dichlorophenyl, 3,4,5-trimethoxyphenyl, 4-pyriyl, 2-thiophenyl, 5-nitro-2-thiophenyl, ferrocenyl



(24)

## 5. Conclusions

Rupestonic acid is a unique sesquiterpene associated with moderate anti-influenza virus activities. It is of great interest to our research community. This review has presented a comprehensive report of synthesis and activities of various rupestonic acid derivatives by our group. Meanwhile, its SAR has been systematically studied. Several anti-influenza virus lead compounds have been discovered. Hence further investigation in this direction must yield fruitful results. This would open the door for further discovery of novel anti-influenza candidates from natural product. We hope that readers find this review valuable for drug research.

## 6. Acknowledgments

This work was financially supported by Natural Science Foundation of Xinjiang (No. 2014211A070).

## References

1. Taubenberger, J. K., Morens, D. M. *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.* 2008, 3, 499.
2. You, L., Cho, E. J., Leavitt, J., Ma, L., Montelione, G., Anslyn, E., Krug, R., Ellington, A., Robertus, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2011, 21, 3007.
3. Nicholson, K.G., Wood, J.M., Zambon, M. *Lancet*, 2003, 362: 1733-1745.
4. Li, S.W., Yang, T. C., Lai, C. C., Huang, S. H., Liao, J. M., Wan, L., Lin, Y. J., Lin, C. W. *Euro. J. Pharmacology*, 2014, 738: 125-132.
5. Gamblin, S.J., Haire, L.F., Russell, R.J., Stevens, D.J., Xiao, B., Ha, Y., Vasisht, N., Steinhauer, D.A., Daniels, R.S., Elliot, A., Wiley, D.C., Skehel, J.J., *Science*, 2004, 303: 1838-1842.
6. Yeh, J., Coumar, M., Horng, J., Shiao, H., Kuo, F., Lee, H., Chen, I., Chang, C., Tang, W., Tseng, S., Chen, C., Shih, S., Hsu, J., Liao, C., Chao, Y. and Hsieh, H. *J. Med. Chem.* 2010, 53, 1519.
7. Shih, S. R.; Chu, T. Y.; Reddy, G. R.; Tseng, S. N.; Chen, H. L.; Tang, W. F.; Wu, M.S.; Yeh, J. Y.; Chao, Y. S.; Hsu, J. T.; Hsieh, H. P.; Horng, J. T. *J. Biomed. Sci.* 2010, 17, 1.

8. Samson, M., Pizzorno, A., Abed, Y., Boivin, G. *Antivir. Res.*, 2013, 98: 174-185.
9. Pielak, R.M., Chou, J.J. *Protein Cell*, 2010, 1, 246.
10. Zu, M., Yang, F., Zhou, W., Liu, A., Du, G., Zheng, L., *Antivir. Res.*, 2012, 94, 217.
11. Kim, C. U., Lew, W.; Williams, M. A.; Wu, H., Zhang, L.; Chen, X.; Escarpe, P. A.; Mendel, D. B.; Laver, W. G.; Stevens, R. C. *J. Med. Chem.* 1998, 41, 2451.
12. Schmidt, A. C. *Drugs* 2004, 64, 2031.
13. Dolin, R. *Clin. Infect. Dis.* 2011, 52, 438.
14. Longtin, J., Patel, S., Eshaghi, A., Lombos, E., Higgins, R., Alexander, D., Olsha, R., Doyle, J., Tran, D., Sarabia, A., Lee, C., Bastien, N., Li, Y., Low, D., Boivin, G. Gubbay, J., *Can. J. Clin. Virol.*, 2011, 50, 257.
15. Asuda, T. M., Yoshida, S., Rai, M. A., Aneko, S. K., Amashita, M. Y and Honda, T. *Chem. Pharm. Bull.* 2003, 51, 1386.
16. Miski, M., de Luengo, D. H.; Mabry, T. J. *Phytochemistry* 1987, 26, 199.
17. Aisa, H. A.; Yong, J. P.; Lv, Q. Y.; Wu, T. *Acta Crystallogr. Sect. E*, 2008, 64, o479.
18. Yong, J. P., Lu, C. Z and Aisa, H. A., *Mini-Rev. Med. Chem.*, 2013, 13, 310-315.
19. Yong, J. P.; Aisa, H. A. *Chin. J. Org. Chem.*, 2008, 28, 1807-12
20. Yong, J. P., Lv, Q. Y., Aisa, H. A. *Bull. Korean Chem. Soc.* 2009, 30, 435.
21. Yong, J. P.; Aisa, H. A. *Chem. Nat. Compd.*, 2008, 44, 311-14.
22. Yong, J. P.; Aisa, H. A.; Nie, L. F. *Chin. J. Org. Chem.*, 2009, 29: 1640-44.
23. Yong, J. P., Aisa, H. A. *Bull. Korean Chem. Soc.* 2011, 32, 1293.
24. Aisa, H. A.; Zhao, J. Y.; Cao, L. H. Chinese patent 101,857,613, October 13, 2010.
25. Zhao, J. Y., Aisa, H. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2012, 22, 2321.
26. Zhao, J. Y., Aisa, H. A. Chinese patent 102351811, February 15, 2012.
27. Zhao, J. Y., Aisa, H. A. *Chin. J. Org. Chem.*, 2012, 32, 333.
28. Ma, L. L., Wang, H. Q., Wu, P., Hu, J., Yin, J. Q., Wu, S., Ge, M. Sun, W. F., Zhao, J. Y., Aisa, H. A., Li, Y. H., Jiang, J. D. *Free Radical Bio. Med.*, 2016, 96: 347-361.
29. He, Y. W., Dong, C. Z., Zhao, J. Y., Ma, L. L., Li, Y. H. Aisa, H. A., *Eur. J. Med. Chem.*, 2014, 76, 245.
30. Yong, J. P.; Zhao, J. Y.; Aisa, H. A. *Lishizhen Medicine and Materia Medica Research.* 2011, 22, 19-21.
31. Zhao, J. Y., Dong, C. Z., Aisa, H. A. *Med. Chem.*, 2016, 6: 5.
32. Li, Gen, Zhao, J. Y., Niu, C, Nie, L. F., Dong, C. Z. and Aisa, H. A., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, accepted.

## ПОСЛЕДНИЕ РАЗРАБОТКИ И ПРОТИВОВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ РУПЕСТРОНОВОЙ КИСЛОТЫ

**\*\* Цзяньюй Чжао<sup>а,б</sup>, Нурболат Айдархан, Гэнь Ли<sup>б</sup>, Хажы Акбер Айсая<sup>а,б</sup>**

<sup>а</sup> Основная лаборатория использования ресурсов Синьцзянского местного лекарственного растительного сырья, Синьцзянский технический институт физики и химии, Китайская Академия наук, Китай, Урумчи

<sup>б</sup> Государственная основная лабораторная база использования ресурсов Синьцзянского местного лекарственного растительного сырья, Синьцзянский технический институт физики и химии, Китайская Академия наук, Китай, Урумчи

Рупестроновая кислота является основным активным сесквитерпеновым соединением, выделенным из *Artemisia rupestris* L, произрастающего в Синьцзяне (Китай). Ряд новых производных рупестроновой кислоты были синтезированы и протестированы на активность в отношении вирусов против гриппа. При этом рассмотрена антивирусная активность синтезированных новых производных рупестроновой кислоты.

**РУПЕСТРОН ҚЫШҚЫЛЫ ТУЫНДЫЛАРЫН ЗЕРТТЕУДЕГІ СОҢҒЫ  
ЖЕТІСТІКТЕР ЖӘНЕ ВИРУСҚА ҚАРСЫ БЕЛСЕНДІЛІГІ**

**\*\* Цзянюй Чжао<sup>а,б</sup>, Нұрболат Айдархан, Гэнь Ли<sup>б</sup>, Хажы Акбер Айсә<sup>а,б</sup>**

<sup>а</sup> Шыңжанның жергілікті дәрілік өсімдіктер шикізатын пайдаланудың негізгі зертханасы, Шыңжан физика және химия техникалық институты, Қытай Ғылым академиясы, Қытай, Үрімші

<sup>б</sup> Шыңжанның жергілікті дәрілік өсімдіктер шикізатын пайдаланудың мемлекеттік негізгі зертханалық базасы, Шыңжан физика және химия техникалық институты, Қытай Ғылым академиясы, Қытай, Үрімші

Рупестрон қышқылы жаргас жусанынан *Artemisia rupestris* L. бөлінген және осы өсімдіктің негізгі белсенді сесквитерпенді қосылысы болып табылады. Жаргас жусаны Шыңжанда (Қытай) өседі. Рупестрон қышқылының бірнеше жаңа туындысы синтезделді және тұмау вирусына қарсы белсенділігі тестілеуден өткізілді. Сонымен қатар, жақында синтезделген рупестрон қышқылы туындыларының дәрілік маңызын тексеріп көруге әрекет жасалды.



## ПК «Фирма «Кызылмай»

ПК «Фирма «Кызылмай» разрабатывает, производит и внедряет в медицинскую практику оригинальные лекарственные препараты и биоактивные добавки на основе природного сырья: лекарственных и пищевых растений, плодов, ягод, цветочной пыльцы, натуральных эфирных и растительных масел, продуктов медоносной пчелы, пант марала и т.п. Вся продукция изготавливается по специальным технологиям, позволяющим сохранить все наиболее ценные свойства природного сырья.

Выпускаемая продукция не содержит синтетических добавок, консервантов, красителей; характеризуется значительной эффективностью, безопасностью, мягким и надежным действием, в связи с чем, разрешена к безрецептурному отпуску. ПК «Фирма «Кызылмай» обеспечивает прослеживаемость продукции и её соответствие нормам на протяжении всего производственного процесса, начиная с заготовки сырья до получения лекарственных препаратов и биологически активных добавок. В производственном цикле задействовано самое современное оборудование. Высокий имидж и обширный ассортимент (свыше 100 позиций), разработанной нами продукции, подтвержден более чем 10-летним клиническим опытом в Казахстане, России, Беларуси, Узбекистане.

Препараты, созданные ПК «Фирма «Кызылмай», зарегистрированы, сертифицированы, запатентованы. Они успешно используются в клинике различных заболеваний, так как проявляют разнообразную активность: иммуномоделирующую, общетонизирующую, гепатопротекторную, желчегонную, противодиабетическую, дренажную, противокашлевую, противовирусную, антибактериальную, противопаразитарную, противогрибковую и др. Для каждого из видов продукции, кроме специфического действия, характерны общие уникальные жизнеобеспечивающие свойства, откорректированные природой: очищающее, противовоспалительное, ранозаживляющее, иммуностимулирующее.

Всю продукцию ПК «Фирма «Кызылмай» отличает хороший дизайн, высокое качество и разнообразие лекарственных форм, включающих: фитомасла; олеогели и мази; суппозитории; фито-чай в фильтр-пакетах, фито-сборы в тканевой упаковке, предназначенные для компрессов и ванн; фитокапсулы; фито-бальзамы; сиропы направленного действия на сахаре и сорбите; лечебные массажные масла направленного и общеорганического действия; мёды «Кызылмай» с экстрактами лекарственных растений, цветочной пыльцой, пантами марала.

Для профилактики и лечения многих заболеваний разработаны линии препаратов. Например, противоаллергическая линия включает фито-чай, фито-сиропы, фито-капсулы, массажное масло, сбор для ванн и др.; иммуностимулирующая линия включает фито-масла, фито-сироп, фито-чай, фито-капсулы, массажное масло; противодиабетическая линия включает фито-чай, фито-капсулы, фито-сиропы на сорбите и т.п.

050016, г. Алматы, ул. Ипподромная 6  
Телефон: +7 (727) 382-20-28  
e-mail: [reception@kyzylmay.com](mailto:reception@kyzylmay.com)



## ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ КАЛЕНДУЛЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ (*CALENDULA OFFICINALIS*)

**Н.Г. Тимова**

e-mail: phyto\_pio@mail.ru

АО «Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия», Республика Казахстан, г. Караганда

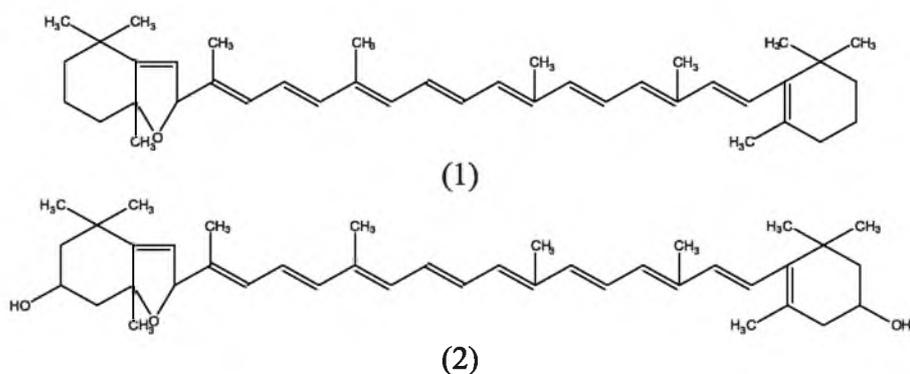
Проведен аналитический обзор ассортимента лекарственных препаратов, произведенных на основе календулы лекарственной (*Calendula officinalis* L.). Приведены основные компании-производители, специализирующиеся на производстве лекарственных средств из данного вида сырья. Рассмотрены технологии получения, а также контроль качества сырья календулы лекарственной, субстанций и готовых лекарственных форм на их основе.

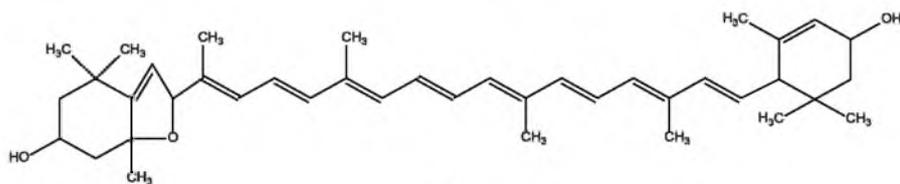
Одним из перспективных видов лекарственного сырья, нашедшего широкое применение, как в традиционной, так и в народной медицине является календула лекарственная, или ноготки (*Calendula officinalis* L.). Препараты на основе цветков и экстрактов данного растения успешно используются в аллопатической и гомеопатической медицине как средства, обладающие широким спектром биологической активности, включая противовоспалительное, спазмолитическое, желчегонное, противомикробное, успокаивающее, противоотечное, противотоксическое, гипосенсибилизирующее, антимиотическое, репаративное, противовирусное, а также ранозаживляющее действие [1-5].

Лечебные свойства календулы обусловлены наличием в сырье целого комплекса биологически активных соединений, таких как: каротиноиды ( $\beta$ -каротин, ликопин, рубиксантин, виолаксантин,  $\gamma$ -каротин,  $\delta$ -ка-

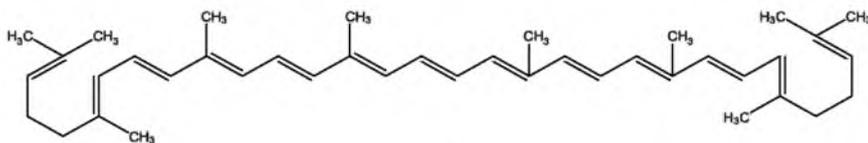
ротин, фитофлуин, ксантофил, флавохром, цитроксантин, флавоксантин, хризантемаксантин, неуроспорин, фитоен и зеаксантин), флавоноиды, витамины, эфирное масло, сапонин, смолистые вещества, календен, органические кислоты, алкалоиды, фитостерины, ферменты и другие [6-11].

Компонентный состав и количественное содержание суммы каротиноидов находится в большей зависимости от сорта и популяции календулы. Так, в частности, имеется зависимость между окраской язычковых цветков и содержанием в них каротиноидов: в сортах календулы с темно-оранжевыми язычковыми цветками почти в 10 раз больше каротиноидов, чем в таковых с желтыми язычковыми цветками. В желтых цветках основными каротиноидами являются цитроксантин (1), флавоксантин (2), хризантемаксантин (3), а в оранжевых цветках преобладает ликопин (4).





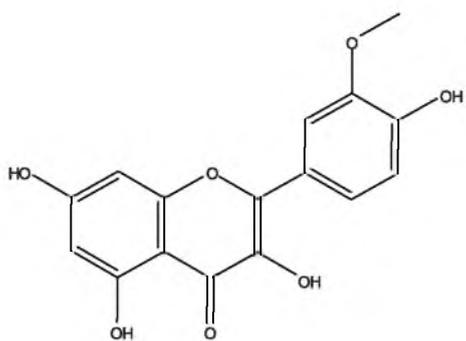
(3)



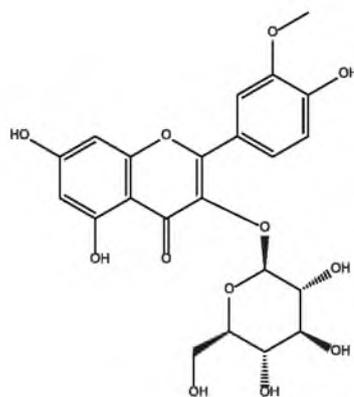
(4)

Методом хроматографии на бумаге в соцветиях календулы лекарственной установлено наличие 8 флавоноидов, основные из них: изорамнетин (5), изорамнетина 3-глюкозид (6), изорамнетина 3-рутинозид (7), изорамнетина 3-β-глюкопиранозид (8), кверцетина 3-β-D-глюкопиранозид (9). Содержа-

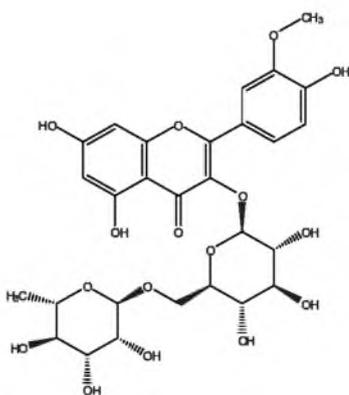
ние суммы флавоноидов в цветках календулы колеблется в зависимости от сорта и популяции от 0,26 до 0,91 %. Содержание флавоноидов в сырье зависит также от условий сушки. Оптимальными условиями является сушка при 60-80 °С или при комнатной температуре [12].



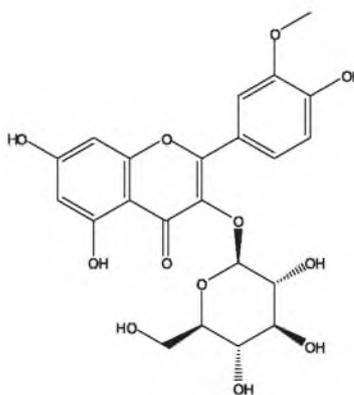
(5)



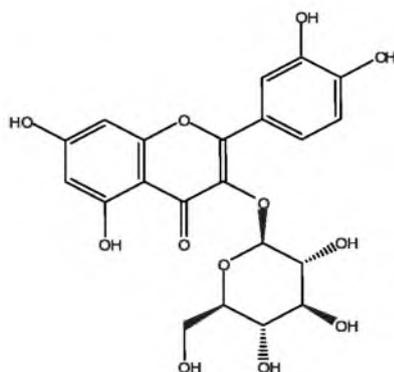
(6)



(7)



(8)



(9)

В таблице 1 представлены лекарственные препараты, выпускаемые на основе цветков и настоек календулы лекарственной.

Таблица 1

**Характеристика лекарственных препаратов, выпускаемых на основе календулы лекарственной**

№	Наименование	Состав	Производитель	Фармакологическое действие
1	2	3	4	5
1	Календулы настойка	Настойка 1:10 на 70 % спирте из цветков календулы	Ивановская фармацевтическая фабрика, г. Иваново, Россия	Антисептическое, противовоспалительное, желчегонное
2	Календулы экстракт жидкий	Каротиноиды, флавоноиды, эфирное масло, смолы, аскорбиновая кислота	Вифитех ЗАО, г. Москва, Россия	Антисептическое, противовоспалительное, желчегонное
3	Аркален	Действующие вещества: густой экстракт из цветков арники и цветков календулы 2,0 г; эскулина 1,0 г; Вспомогательные вещества: ланолин безводный, парафин твердый, парафин жидкий, вазелин белый, магния стеарат, масло цитриновое, Euxyl K 400, вода очищенная.	Herbapol S. A. Poznan herbal company, Польша	Противовоспалительное, обезболивающее и противосвертывающее действие
4	Календула-II	Действующее вещество: порошок цветков календулы – 60 мг, витамин С – 10 мг Вспомогательный компонент: лактоза	ООО «Парафарм», г. Пенза, Россия	Бактерицидное, ранозаживляющее, противовоспалительное действие

1	2	3	4	5
5	Календула ДН	Действующее вещество: <i>Calendula officinalis</i> - 0090.5 г Вспомогательные вещества: ланолин безводный 0.08 г, масло какао до 1.5 г.	Доктор Н г. Москва, Россия	Спазмолитическое и желчегонное действие
6	Калефлон	Очищенный экстракт цветков календулы, содержащий каротиноиды и флавоноиды	Здоровье, ФК, ООО, г. Харьков, Украина)	Противовоспалительное, стимулирующее процессы репарации
7	«Календула» – суппозиторий (Suppositorium “Calendula”)	Активный компонент: Календула настойка гомеопатическая матричная ( <i>Calendula D1</i> ) - 0,057 г Вспомогательный компонент: Твердый жир (основа для суппозитория) - до получения суппозитория массой 1,4 г.	Московский Фармацевтический Завод ЗАО, г. Москва, Россия	Противовоспалительное, противогеморроидальное действие
8	«Календула» мазь (Unguentum «Calendula»)	Действующее вещество: настойка календулы 20 г Вспомогательный компонент: консистентная эмульсия (вода/вазелин) 90 г	Красная Звезда, Украина	Антисептическое, противовоспалительное (порезы, ожоги)
9	Ротокан (Rotocanum)	Смесь жидких экстрактов ромашки, календулы и тысячелистника (2:1:1)	ЗАО «Фарм-центр ВИЛАР», г. Москва, Россия	Противовоспалительное, гомеостатическое (пародонтоз, гингивиты)
10	Апипрост	1 капсула препарата Апипрост содержит: Фенольный гидрофобный препарат прополиса – 60 мг; пыльцы цветочной – 100 мг;	Здоровье, ФК, ООО, г. Харьков, Украина	Противовоспалительное, антиоксидантное, репаративное и мембранопротекторное действие
11	Dr. Theiss Calendula	Действующее вещество: экстракт цветков календулы Вспомогательные вещества: свиное сало, масло кукурузных початков	Dr. Theiss Naturwaren GmbH (Германия)	Ранозаживляющее, антибактериальное, противовоспалительное.

При рассмотрении нормативной документации календулы лекарственной были выявлены следующие подходы к стандартизации. Согласно Государственной фармакопеи Республики Казахстан, идентификацию

воздушно-сухого сырья календулы лекарственной проводят по внешним признакам сырья, а также методом микроскопии с использованием раствора хлоралгидрата. Для качественного анализа используется тонкослой-

ная хроматография (ТСХ) при 365 нм. В качестве раствора сравнения используется смесь кофейной кислоты, хлорогеновой кислоты и рутина в метаноле. На линию старта ТСХ пластинки со слоем силикагеля наносят в виде полосок 20 мкл испытуемого и 10 мкл раствора сравнения. Пластинку помещают в камеру с системой растворителей кислота муравьиная безводная – вода–этилацетат (10:10:80). Когда фронт растворителей пройдет около 10 см от линии старта, пластинку вынимают из камеры, сушат при температуре 100-105 °С и немедленно опрыскивают сначала раствором 10 г/л дифенилборной кислоты аминоэтилового эфира в метаноле, затем - раствором 50 г/л макрогола 400 в метаноле. Пластинку сушат на воздухе в течение 30 мин и просматривают в УФ-свете при длине волны 365 нм [13].

На хроматограмме раствора сравнения в нижней части должна проявляться зона рутина с желтовато-коричневой флуоресценцией, в средней части зона кислоты хлорогеновой с ярко-голубой флуоресценцией и в верхней части – зона кислоты кофейной с ярко-голубой флуоресценцией.

На хроматограмме испытуемого раствора должна проявляться желтовато-коричневая флуоресцирующая зона, соответствующая зоне рутина на хроматограмме раствора сравнения, ниже и прямо над ней – зона с желтовато-зеленой и зона с ярко-голубой флуоресценцией, соответствующая кислоте кофейной на хроматограмме сравнения. Допускается присутствие других зон.

Кроме того, календула лекарственная является популярным растением в гомеопатии. Так, растение входит в Немецкую гомеопатическую фармакопею [14]. При этом в документации в качестве сырья указана вся надземная часть растения в период цветения, а не только цветки, как в фармакопеях других государств. Фармакопейная статья календулы лекарственной в Немецкой гомеопатической фармакопее представлена подробным описанием внешних признаков всей надземной цветущей части данного растения. Кроме того, в этом документе также приводится характеристика матричной настойки. Анализ данной лекарственной формы проводится с помощью метода ТСХ (детекция при 254 нм). В качестве контрольного

раствора используют раствор галловой кислоты в метаноле.

Настойка календулы широко используется в медицинской практике. Так, на фармацевтическом рынке Казахстана зарегистрировано 5 препаратов календулы в форме настойки. Также настойка календулы может использоваться как активная субстанция в составе мазей заводского и экстенпорального производств.

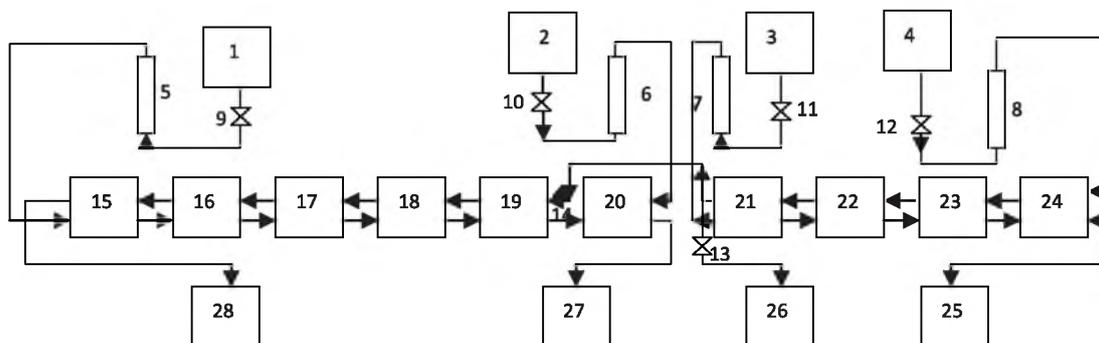
Согласно Государственной фармакопеи Украины, идентификация настойки календулы проводится по флавоноидам и календулозидам методом тонкослойной хроматографии [15].

В работе [16] для качественного анализа препаратов «Календулы настойка» и «Календулы экстракт жидкий» предложен метод ТСХ-анализа с использованием ГСО рутина, а также идентификация по параметрам УФ-спектра. В качестве системы растворителей используется хлороформ: метиловый спирт: вода, в соотношении 26:14:3. При просмотре хроматограммы в УФ-свете при длине волны 254 нм обнаруживается доминирующее пятно с фиолетовой флуоресценцией-величина  $R_f$  около 0,5 (нарциссин). На хроматограмме извлечения возможно обнаружение также других веществ - изокверцитрина (пятно с фиолетовой флуоресценцией), а также р-каротин с величиной  $R_f$  около 0,9 (пятно желтого цвета). Допускается также наличие других пятен с величиной  $R_f$  около 0,8 (кофейная кислота) и 0,2 (хлорогеновая кислота). Также для качественного анализа предлагается использовать данные УФ-спектра водно-спиртового извлечения цветков календулы лекарственной с характерным максимумом при  $256 \pm 2$  нм (флавоноиды) и «плечом» в области 330-350 нм (флавоноиды + гидроксикоричные кислоты). В основу количественного определения суммы флавоноидов в настойке и экстракте календулы лекарственной, как в случае сырья положен метод дифференциальной спектрофотометрии. Определение суммы флавоноидов осуществляют в пересчете на рутин.

Известен способ получения противовоспалительного, флавоноидного препарата "Калефлон", выпускаемого фармацевтической фирмой «Здоровье» (Украина) [17]. На

рисунке 1 представлена технологическая схема проведения способа получения противовоспалительного препарата "Калефлон" из водного раствора калефлона, где 1 - мерник для н-бутанола; 2 - мерник для дистиллированной воды; 3 - мерник для дихлорэтана; 4 - мерник для исходного водного раствора калефлона; 5-8 - ротаметры; 9-14 - запорные

элементы; 15-24 - центробежные экстракторы, например ЭЦ-100, имеющие ротор для механического перемешивания растворов; 25 - сборник отработанного дихлорэтана; 26 - промежуточный сборник; 27 - сборник бутанольных извлечений; 28 - сборник истощенного водного раствора.



**Рисунок 1.** Технология получения противовоспалительного препарата «Калефлон»

Установка для извлечения противовоспалительного препарата "Калефлон" из водного раствора калефлона содержит мерник 1 для н-бутанола, который через запорный элемент 9 и ротаметр 5 сообщается с центробежным экстрактором 15, который соединен со сборником 28; мерник 2 для дистиллированной воды через запорный элемент 10 и ротаметр 6 сообщается с центробежным экстрактором 20, который соединен со сборником 27; мерник 3 для дихлорэтана через запорный элемент 11 и ротаметр 7 сообщается с центробежным экстрактором 21, который соединен со сборником 26 и сообщен с центробежным экстрактором 19; мерник 4 для исходного водного раствора калефлона через запорный элемент 12 и ротаметр 8 сообщается с центробежным экстрактором 24, который соединен со сборником 25.

Для осуществления предлагаемого технологического процесса центробежные экстракторы соединены между собой последовательно через запорные элементы 14 блоками 15-20 и 21-24, при этом центробежный экстрактор 21 сообщается с центробежным экстрактором 19. Каждый одиночный центробежный экстрактор имеет камеру смешения, где при перемешивании исходных растворов происходит жидкостная экстракция, и вращающийся ротор, который осуществляет механическое интенсивное перемешивание и

разделение фаз на тяжелую и легкую за счет разности их плотностей под действием центробежных сил.

Предлагаемый способ получения противовоспалительного препарата "Калефлон" осуществляют следующим образом:

Измельченные остатки ноготков лекарственных (*Calendula officinalis*) предварительно обрабатывают хлорзамещенным углеводородом, например хлористым метилом, для удаления каротиноидных соединений, мешающих выделению целевого продукта. Затем полифенольные соединения экстрагируют из сырья 80 %-ным этиловым спиртом. Объединенные с 3-х сливов экстракты упаривают в вакууме до полного удаления спирта. Водный остаток, полученный после упаривания водноспиртового экстракта калефлона, очищают дихлорэтаном, сразу экстрагируют и извлекают целевой продукт н-бутанолом, а затем промывают водой бутанольные извлечения с целью извлечения флавоноидных веществ. Эти процессы: очистка водного раствора калефлона дихлорэтаном, извлечение целевого продукта н-бутанолом и промывка совмещены по времени и их проводят непрерывно и последовательно в противотоке при интенсивном механическом перемешивании. Затем бутанольные извлечения упаривают в вакууме. Остаток растворяют в этиловом спир-

те, раствор отстаивают, отфильтровывают от выпавшего осадка и упаривают в вакууме до получения сухого порошка.

Стандартизация препаратов, изготовленных на основе календулы лекарственной, зависит от того, какие именно вещества, содержащиеся в данном лекарственном растительном сырье, являются действующими в том или ином препарате. Так, например, «Карофилен», который содержит сумму каротиноидов цветков ноготков, стандартизирован по количественному содержанию суммы каротиноидов. Препарат, представляющий собой сумму водорастворимых полисахаридов цветков ноготков, стандартизируют по содержанию моно- и полисахаридов [18], а препарат «Калефлон» стандартизирован по количественному содержанию флавоноидов [19].

Препарат «Ротокан» нашел широкое применение в стоматологической, гастроэнтерологической и проктологической практике. Состав препарата получают путем смешения жидких экстрактов ромашки, календулы и тысячелистника в соотношении 50:25:25. Для получения жидких экстрактов используют прием реперколяции растительного сырья 40 %-ным этиловым спиртом. При этом из 50 г цветков активной ромашки получают 50 мл жидкого экстракта ромашки, из 25 г цветков лекарственной календулы получают 25 мл жидкого экстракта календулы, а из 25 г цветков обыкновенного тысячелистника получают 25 мл жидкого экстракта тысячелистника. Экспериментальные исследования показали, что ротокан стимулирует репаративные процессы в слизистой оболочке желудка в дозе 0,1 мл/кг [20].

В литературе описана методика качественного анализа «Ротокана» методом тонкослойной хроматографии в системе растворителей: толуол – этилацетат – кислота муравьиная (5:3:1). Методика позволяет идентифицировать каждое лекарственное растение по характеристической зоне адсорбции. Так, для экстракта ромашки — это зона с  $R_f=0,60-0,65$ , имеющая в УФ-свете фиолетовый цвет; для экстракта календулы — с  $R_f=0,40-0,45$  зона голубого цвета; для экстракта тысячелистника — с  $R_f=0,47-0,50$  зона коричневого цвета [21].

Известен лекарственный препарат «Каферид» [22], активно стимулирующий деятельность кроветворных органов при лучевых поражениях. Препарат состоит из безводной окиси железа  $Fe_2O_3$ , порошка цветов календулы, наполнителя, и применяется в виде таблеток весом 0,3 г, из них 0,1 г окиси железа, 0,1 г порошка цветов календулы и 0,1 г наполнителя. Препарат получают следующим образом: размолотые цветы календулы просеивают через мелкое сито №4 вместе с окисью железа. Полученный порошок загружают в смеситель, увлажняют 5 %-ным раствором крахмального клейстера и перемешивают 10-15 мин. Влажную смесь пропускают через гранулятор с мешалкой, с диаметром отверстий – 6 мм. Влажные гранулы, во избежание налипания, сушат в калориферной сушилке при 50-60°C – 18-20 час. Высушенный гранулят пропускают через гранулятор с сеткой диаметром отверстий 2,5-3 мм, опудривают крахмалом, тальком и стеаратом кальция, затем таблетуют на машинах ударного или ротационного типа, с диаметром пуансонов 8 мм.

Известны суппозитории "Апипрост", обладающие противовоспалительным и ранозаживляющим действиями [23]. Технология получения заключается в следующем: в реактор с мешалкой вручную подают основу (масло какао, или витепсол, или твердый жир) и расплавляют при температуре 40-45 °С. После этого в реактор подают расплавленный воск и перемешивают. Затем расплавленную основу фильтруют с двойным слоем марли. Всю массу основы делят на две примерно равные части путем перелива ее в имеющиеся реакторы. К порошку прополиса приливают настойку календулы, смесь тщательно перемешивают в течение 30 минут, затем добавляют измельченную пергу и снова перемешивают до однородности. Полученную смесь вносят в часть основы в отдельном реакторе и перемешивают в течение 30-45 мин при температуре 40-45°C. Предварительно размороженное маточное молочко и гомогенат (лиофилизат) трутневого расплода вносят в смеситель с ланолином и перемешивают с помощью миксера до гомогенной массы. Затем полученную массу по частям вносят в реактор с необходимым количеством декристаллизованного меда и

смесь перемешивают в течение 25 минут при 35-38°C. Полученную массу вносят во вторую часть расплавленной основы и перемешивают в течение 30 минут при температуре 35-40°C. Затем объединяют полученные смеси из двух реакторов и перемешивают их в течение 30 минут, после чего суппозиторная масса используется для выливания.

Сотрудниками Сибирского государственного медицинского университета (г. Томск) были выделены из фармакопейного сырья календулы лекарственной (*Calendula officinalis* L.) водорастворимые полисахариды, способные стимулировать иммунную систему при инфекционно-воспалительных процессах и онкологической болезни. Для получения водорастворимых полисахаридов, фармакопейное сырье подвергают измельчению, просеивают через сита с размером пор 1 и 3 мм, затем экстрагируют водой при перемешивании в течение 30-180 мин при нагревании на водяной бане (температура 80-100°C), при соотношении сырье:экстрагент от 1:10 до 1:50. После этого сырье с экстрагентом оставляют на время от 6 до 36 часов в прохладном месте для настаивания. Затем экстрагент отделяют от сырья фильтрованием, экстракцию повторяют вновь в тех же условиях. После фильтрации полученные извлечения объединяют и упаривают до 1/5 объема. Полисахариды осаждают добавлением к полученному раствору двукратного количества 96%-ного этанола. Выпавший осадок центрифугируют, отделяют от раствора, промывают 96% этиловым спиртом и высушивают. Полученные образцы полисахаридов стандартизуют по содержанию углеводов, белка и нуклеиновых кислот [24].

На базе Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова разработана оптимальная дифильная суппозиторная композиция эмульсионного типа с масляным CO<sub>2</sub>-

экстрактом календулы, обладающая противовоспалительным, репаративным и иммуномодулирующим действием [25]. При разработке состава дифильной суппозиторной композиции в качестве активного компонента служит масляный CO<sub>2</sub>-экстракт цветков календулы, а в качестве вспомогательных компонентов основы используют полиэтиленоксид 1500 и эмульгаторы первого и второго рода.

Известен крем «Календодерм», рекомендованный для лечения гнойничковых заболеваний кожи, трещин в уголках рта, эрозий, трофических язв голени, ран на коже (рваных, гнойных, после ушибов и др.), ожогов, обморожений, пролежней; для профилактики раздражения кожи, пеленочного дерматита у детей грудного возраста. Фармакологически активным ингредиентом крема является матричная настойка «*Calendula*». Основу крема составляют: бензиловый спирт, этиленгликоль моно- и дистеарат, изопропилмиристан, густой парафин, цетиловый спирт, очищенная вода и другие компоненты. Экстракт цветков календулы входит в состав мази Др. Тайсс (Dr. Theiss *Calendula ointment*) и геля Др. Тайсс (Venen gel Dr. Theiss) фирма Naturwaren (Германия) [26-28].

Автором патента [29] предложена технология изготовления лекарственного препарата в виде суппозитория, обладающего антибактериальным, ранозаживляющим, репаративным и противовоспалительным действием. При этом в качестве активно действующего вещества он содержит экстракт календулы густой и дополнительно масло полифитовое «Кызылмай», а в качестве основы - воск желтый и масло какао. В таблице 2 приведено соотношение компонентов в граммах на 1 свечу массой 1,77-1,95 г.

Таблица 2

**Соотношение компонентов для изготовления 1 свечи**

Компонент	Требуемое количество, г
экстракт календулы густой	0,0095-0,015
масло полифитовое «Кызылмай»	0,57-0,63
воск желтый	0,114-0,126
масло какао	остальное

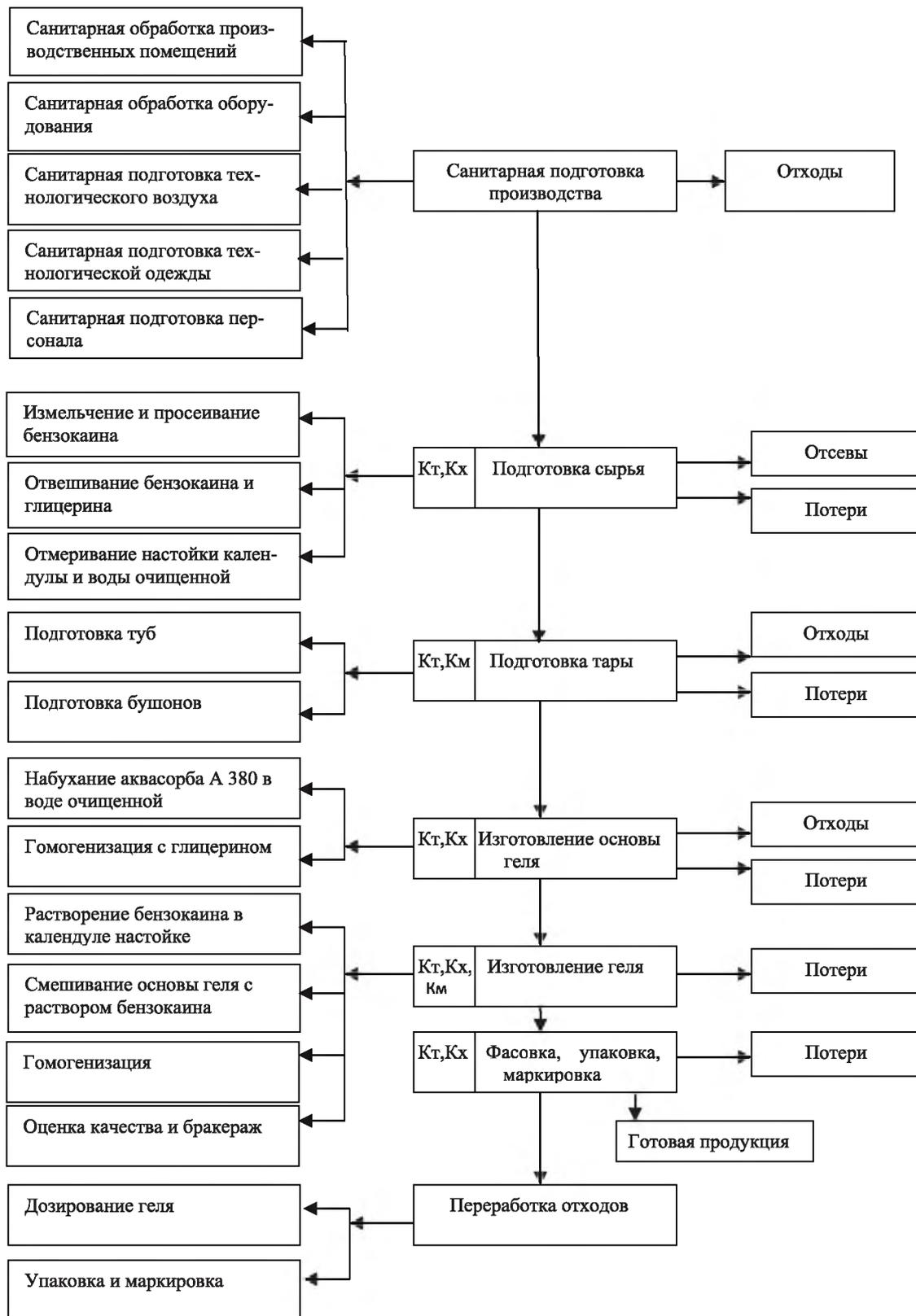
Авторами [30] разработана технология экспериментального препарата «Эстофит Дента», а также установлены нормы качества геля «Эстрофит Дента». Технология получения стоматологического геля «Эстофит Дента» заключается в следующем: в смеситель, снабженный мешалкой якорного или рамного типа с подключением к системе обеспечения вакуумирования, загружают воду очищенную, затем при включенной мешалке 60–70 об/мин добавляют отweighенное количество аквасорба А 380 и перемешивают в течение 20–30 мин, затем оставляют для набухания на 1 ч при выключенной мешалке. После образования однородного геля добавляют глицерин при постоянном перемешивании при 20–30 об/мин, получают основу геля, которую анализируют по реологическим параметрам. В емкости, предотвращающей испарение, растворяют бензокаин в отмеренном количестве календулы настойки и подают в смеситель. Смешивают основу геля, раствор бензокаина в календулы настойке и перемешивают до однородной гелеобразной массы в течение 40–60 мин. Гель с помощью насоса передают на линию упаковки, где его расфасовывают по 10,0 в алюминиевые тубы. На рисунке 2 представлена технологическая схема производства геля «Эстофит Дента». Качество полученного препарата оценивают по показателям: описание, подлинность, масса содержимого упаковки, рН водного извлечения, микробиологическая чистота, количественное определение.

Спиртовый экстракт календулы лекарственной в сочетании с маслом облепихи, мяты, экстракта подорожника, витамина Е, витамина А входит в состав крем-бальзам для ухода за кожей лица и шеи, обладающий омолаживающим и ранозаживляющим действием [31].

Сотрудниками ФГУП ГНИИ "Биоэфф-фект" разработан состав, обладающий ранозаживляющим и противовоспалительным действием, включающий экстракт цветков календулы и основу, отличающийся тем, что в качестве экстракта цветков календулы он содержит сухой экстракт цветков календулы, а в качестве основы используются традиционные гидрофобные мазевые основы, например, вазелин, жиры животного происхождения (смеси вазелина и ланолина безводного). Технология получения состава состоит в следующем: примерно половину количества от общей массы основы помещают в смеситель и нагревают до температуры не выше 40°C. К подплавленной основе добавляют частями сухой экстракт календулы и смесь тщательно перемешивают. Затем в смеситель добавляют остальное количество основы, и все перемешивают до получения однородной массы. Готовую мазь фасуют в стеклянную тару и хранят в прохладном месте, защищенном от света. Сухой экстракт календулы получают путем обработки растительного сырья экстрагентом с получением вытяжки экстрактивных веществ, замораживанием полученной вытяжки и ее сушкой [32].

На базе Национального фармацевтического университета (г. Харьков) разработана жидкая детская лекарственная форма с использованием аскорбиновой кислоты и густого экстракта цветков календулы на сахарном сиропе, - "Калевит С", - для лечения детей, страдающих заболеваниями гастродуоденальной зоны [33, 34].

Помимо экстрактов календулы лекарственной для производства лекарственных препаратов используются и измельченные цветки с добавлением в качестве активного компонента никотиновой кислоты (Таблетки КН) и витамина С (Календула-П).



**Рисунок 2.** Технологическая схема получения геля «Эстофит Дента» (контрольные точки: Кт – контроль технологический, Км – контроль микробиологический, Кх – контроль химический)

Литературный поиск показал большое количество известных лекарственных препаратов, получаемых на основе календулы лекарственной. Однако, большинство выпускаемых лекарственных препаратов получают с применением традиционных методов экстракции, таких как мацерация, перколяция и др., которые не выделяют весь спектр биологически активных веществ, а также из-за длительности процесса требуют больших производственных и временных затрат. Также следует отметить, что наибольший удельный вес в представленной номенкла-

туре лекарственных препаратов занимают такие лекарственные формы, как сырье растительное, настойки, сборы, а также экстракты и эликсиры, которые позволяют получить лекарственные препараты, содержащие только сумму биологически активных веществ, а не индивидуального вещества. Таким образом, получение новых лекарственных препаратов на основе календулы лекарственной с улучшенными фармакокинетическими свойствами является актуальным и перспективным направлением.

### Литература

1. Muley B.P., Khadabadi S.S., Banarase N.B. Phytochemical Constituents and Pharmacological Activities of *Calendula officinalis* Linn (Asteraceae): A Review // Tropical Journal of Pharmaceutical Research. – 2009. Vol. 8. – P.455–465.
2. Mullaicharam A, Amaresh N., Balasubramanian H. Phytochemistry and Pleiotropic Pharmacological Properties of *Calendula officinalis* – A Review // Research and reviews: Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry. – 2014. Vol. – 8. – P.455–465.
3. Zitterl-Eglseer K., Sosa S., Jurenitsch J., Schubert-Zsilavec M., Della Loggia R., Tubaro A., Bertoldi M., Franz C. Anti-oedematous activities of the main triterpene diol esters of marigold (*Calendula officinalis* L.) // Journal Ethnopharmacol. – 1997. – 57. – P.139-144.
4. Kalvatchev Z., Walder R., Garzaro D. Anti-HIV activity of extracts from *Calendula officinalis* flowers // Biomed Pharmacother. – 1997. – Vol. – 51. – P.176-180.
5. Kumar A., Singh P., Dora Journal Phytochemistry and pharmacological activities of *Calendula officinalis* // International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research. – 2013. – Vol. – 1. – P.59-63.
6. Bako E., Deli J., Toth G. HPLC study on the carotenoid composition of *Calendula* products // Journal Biochem Biophys Methods. – 2002. – Vol. 53. – P.241-250.
7. Орловская Т. В., Ушакова Л. С., Маринина Т. Ф. Изучение плодов календулы лекарственной с целью создания лекарственных средств // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 4. – С. 1-9.
8. Коновалова О.В., Рыбалко К.С. Биологически активные вещества *Calendula officinalis* L. // Растительные ресурсы. – 1990. – Т. 26. – Вып. 3. – С. 448-463.
9. Cetkovic G.S., Djilas S.M., Canadanovic-Brunet J.M., Tumbas V.T. Antioxidant properties of marigold extracts // Food Research International. 2004. – Vol. 37. – P.643–650.
10. Лубсандоржиева П.Б. Антиоксидантная активность экстрактов *Calendula Officinalis* L. // Химия растительного сырья. – 2009. – № 4. – С. 123-126.
11. Wilkomirski B., Kasprzyk Z. Free and ester-bound triterpene alcohols and sterols in cellular subfractions of *Calendula officinalis* flowers // Phytochemistry. – 1979. – Vol. 18. – P.253-255.
12. Hensel R., Sticher O., Steinegger E., Pharmakognosie – Phytopharmazie. – Springer, Berlin Heidelberg. – 1999. – S. 607-608.
13. Государственная Фармакопея Республики Казахстан: Т. 2. - Изд. 1-е - Алматы: Издательский дом «Жибек жолы». – 2009. – С. 704-705.
14. German Homeopathic Pharmacopoeia (GHP). – Stuttgart: Deutscher apotheker Verlag. – 1993. – P.155-156.
15. Государственная фармакопея Украины. Харьков, 2011.-1-е вид. доп. 4. – 540С.
16. Шарова О. В. Фитохимическое исследование по стандартизации и созданию лекарственных средств на основе календулы лекарственной: автореферат дис. ... кандидата фармацевтических наук. Сам. гос. мед. ун-т, Самара, 2007. – 26 с.

17. Пат. 2090204 Российская Федерация. Способ получения противовоспалительного препарата «Калефлон» / Заболотный В.А., Емельянов В.И., Супрун О.В., Зубченко Т.Н., Бронина Е.А., Комиссаренко Е.П., Савченко В.А., Чернышов И.С., Помазановская Т.И., Придиус С.В., Шкляр Л.И., Олефир С.А. опублик. 20.09.1997., Бюл. 11.
18. Яковлев А.И., Конопля А.И., Яковлев Ф.А. Исследование полисахаридов лекарственного сырья *Calendula officinalis* // Бюл. «Новые технологии». – 1999. – № 3. – С. 60-61.
19. Котов А. Г., Котова Э. Э., Тихоненко Т. М. и др. Вопросы введения в Государственную Фармакопею Украины монографии «Ноготков цветки» // Фармаком. – 2005. – № 2-3. – С. 128-134.
20. Пат. 1561262 Российская Федерация. Состав, обладающий противовоспалительной активностью «Ротокан» / Соколов С.Я., Багинская А.И., Сакович Г.С., Белова Л.Ф., Лескова Т.Е., Колхир В.К., Городнюк Т.И., Рыбалко К.С., Коновалова О.А., Мартынова Р.Г. опублик. 30.10.1994.
21. Бурова А. Е., Коновалова О. А., Кирьянов А. А. Определение подлинности жидкого экстракта «Ротокан» методом тонкослойной хроматографии // Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения – СПб: Изд-во НИИХ СПбГУ. – 2002. – С. 197-199.
22. Заявка на патент 552514 СССР. Препарат «Каферид» / Гольцева З. В, Ростоцкий Б. К, Шестакова А. подана 29.05.1956.
23. Пат. 2225213 Российская Федерация. Суппозитории "Апипрост" обладающие ранозаживляющим действием / Лазарян Д.С., Сотникова Е.М., Линников М.В., Федорова Е.П. опублик. 10.03.2004.
24. Пат. 2470656 Российская Федерация. Средство, обладающее иммуномодулирующей активностью / Данилец М.Г., Лигачева А.А., Трофимова Е.С., Бельская Н.В., Бельский Ю.П., Учасова Е.Г., Иванова А.Н., Агафонов В.И., Чурин А.А., Гурьев А.М., Белоусов М.В., Юсубов М.С. опублик. 27.12.2012.
25. Ощепкова Е.В., Козлова Ж.М., Девяткина А.П. Создание ректальных суппозиторий с масляным СО<sub>2</sub> – экстрактом календулы // Журнал научных статей. Здоровье и образование в XXI веке. – 2007. – №1. –Т. 9. – С. 67.
26. Государственный реестр лекарственных средств (пред. коллегии Катлинский А.В., чл. коллегии: Акимочкин В.Е. и др.), М.: Минздрав РФ, 2002. – Т. 1. – 1300 с.
27. Регистр лекарственных средств России, (гл. ред. Крылов Ю.Ф., ред. кол.: Вышковский Г.Л. и др.), 7-е изд. (переработанное и дополненное), М: РЛС, 2000 – 1519 с.
28. Современная наружная терапия дерматозов, Коротков Н.Г. (ред.), Тверь, Губернская медицина, 2001 – 528 с.
29. Пат.15376 Республика Казахстан. Суппозитории с экстрактом календулы (варианты) / Павелковская Г.П. опублик. 15.12.2009.
30. Воробьева В.М., Алхимова Е.В. Технология и нормы качества экспериментального стоматологического геля «Эстофит Дента» // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 10. – С. 1307-1311.
31. Пат. 2314791 Российская Федерация. Косметический крем-бальзам для ухода за кожей лица и шеи / Степанов Д.И. опублик. 20.01.2008.
32. Пат. 2363487 Российская Федерация. Состав, обладающий ранозаживляющим и противовоспалительным действием / Леонидов Н.Б., Селезнев Н.Г. опублик. 10.08.2009.
33. Калевит С - новый отечественный препарат для детской гастроэнтерологии [Текст]: научное издание / В. А. Шаповалова, Н. М. Тимченко, Г. В. Оболенцева // В сб. 4 Рос. нац. конгр. "Человек и лекарство", М., 1997. – С. 238-239.
34. Научные разработки Национального фармацевтического университета. Лекарственные средства: справочник. 1991-2010/ сост.: С.Н. Коваленко и др. – Харьков: Золотые страницы, 2010. – 284 с.

**ДӘРІЛІК ҚЫРМЫЗЫ (*CALENDULA OFFICINALIS*) НЕГІЗІНДЕ ДӘРІЛІК  
ПРЕПАРАТТАР АЛУ ТЕХНОЛОГИЯСЫ**

***N.G. Titova***

e-mail: ngt1@bk.ru, phyto\_pio@mail.ru

«Фитохимия» халықаралық ғылыми-өндірістік холдингі» АҚ, Қазақстан Республикасы,  
Қарағанды қ.

Дәрілік қырмызы (*Calendula officinalis*) негізінде шығарылатын дәрілік препарат түрлеріне талдамалық шолу жасалған. Шикізаттың осы түрінен дәрілік құралдар өндіруге маманданған негізгі шығарушы компаниялар көрсетілген. Дәрілік қырмызы шикізатынан фармацевтикалық субстанциялар алу технологиясы мен олардың сапасын бақылау мәселелері қарастырылған.

**TECHNOLOGY OF DERIVING MEDICINAL PREPARATIONS ON THE BASIS  
OF *CALENDULA OFFICINALIS***

***N.G. Titova***

e-mail: ngt1@bk.ru, phyto\_pio@mail.ru

JSC «International research and production holding «Phytochemistry», Republic of Kazakhstan,  
Karaganda

An analytical review of the range of medicinal preparations on the basis of *Calendula officinalis* is done. The main manufacturing companies specializing on production of medicinal preparations from raw materials of this species are listed. The technology of deriving and quality control of *Calendula officinalis* raw materials, its substances and finished pharmaceutical forms are considered.

# Калефлон

Антисептическое и противовоспалительное  
средство растительного происхождения

## Состав:

очищенный экстракт из цветков ноготков  
лекарственных (*Calendula officinalis* L.)

## Фармакологическое действие :

противовоспалительное,  
стимулирующие репаративные  
процессы при язвенной болезни  
желудка и двенадцатиперстной  
кишки.



*Calendula officinalis* L.

## Показания к применению:

Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, острый и хронический (в фазе обострения) гастрит, в т.ч. с сопутствующими воспалительными заболеваниями желчного пузыря и желчевыводящих путей.

## Способ применения и дозы:

Калефлон принимают внутрь, после еды, по 0.1-0.2 г 3 раза в день.

Курс лечения - 3-4 недели, при необходимости может быть продлен до 6 недель.

Перед применением препарата Калефлон проконсультируйтесь с врачом!

## Побочные действия:

Кожный зуд, горечь во рту, ощущение жжения в эпигастральной области, усиление абдоминальных болей.

## Фирма-производитель:

ВИФИТЕХ ЗАО (Россия)

117042, Российская Федерация, г. Москва,

Скобелевская ул., 22,

Телефон: +7 495 716-15-81



СОДЕРЖАНИЕ

От редакционной коллегии .....	2
ИНФОРМАЦИЯ О СЕМИНАРЕ «ОСНОВЫ КОММЕРЦИАЛИЗАЦИИ ТЕХНОЛОГИЙ».....	5
ИНФОРМАЦИЯ О КАРАГАНДИНСКОМ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ КЛАСТЕРЕ.....	10
СОГЛАШЕНИЕ О СОЗДАНИИ КОНСОРЦИУМА «ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ КЛАСТЕР» .....	12
<i>А.Т. Жангабылов</i> КАК ПОЛУЧИТЬ ПАТЕНТ В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН.....	17
<i>А.А. Ахымбеков</i> ПРАКТИКА ВЕДУЩИХ ОФИСОВ КОММЕРЦИАЛИЗАЦИИ ТЕХНОЛОГИЙ США И УРОКИ ДЛЯ КАЗАХСТАНА.....	25
<i>А.Т. Жангабылов</i> ПАТЕНТОВАНИЕ ЗА РУБЕЖОМ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ НАУЧНЫХ РАЗРАБОТОК И ТЕХНОЛОГИЙ .....	30
<i>Х.И. Итжанова, Е.Г. Толоконников, С.М. Адекенов</i> КОММЕРЦИАЛИЗАЦИЯ ИННОВАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ НА ОТЕЧЕСТВЕННЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕДПРИЯТИЯХ.....	39
<i>Т.В. Качалина, П.Г. Мизина, М.А. Джавахян, О.А. Семкина</i> СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ РАЗРАБОТОК ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ ФИТОСУБСТАНЦИЙ В ВИЛАР .....	53
<i>А. Жабаева</i> ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ РОМАШКИ АПТЕЧНОЙ ( <i>MATRICARIA CHAMOMILLA L.</i> ).....	59
<i>Г. Атажанова</i> СОВРЕМЕННЫЕ МОЮЩИЕ И КОСМЕТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ ЭФИРНЫХ МАСЕЛ И РАСТИТЕЛЬНЫХ СО <sub>2</sub> – ЭКСТРАКТОВ .....	73
<i>И. Хабаров</i> ТЕХНОЛОГИЯ ПРОИЗВОДСТВА АРТЕМИЗИНИНА ИЗ СЫРЬЯ ПОЛЬНИ ОДНОЛЕТНЕЙ ( <i>ARTEMISIA ANNUA L.</i> ).....	89
<i>Э. Керимли, С. Серкерев</i> <i>FRAXINUS ANGUSTIFOLIA</i> И <i>FRAXINUS VIRIDIS</i> - ИСТОЧНИК ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ D-МАННИТОЛА.....	103
<i>J. Zhaoa, N. Aidarhana, Gen Lib, Haji Akber Aisa</i> RECENT DEVELOPMENTS AND ANTI-VIRUS ACTIVITIES OF RUPESTONIC ACID DERIVATIVES: A REVIEW.....	109
<i>Н. Титова</i> ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ КАЛЕНДУЛЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ( <i>CALENDULA OFFICINALIS L.</i> ).....	120