



УДК 615.322: 615.076.8

ИССЛЕДОВАНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ ТРАВЫ ЗИЗИФОРЫ БУНГЕ STABILITY TESTING OF MEDICINAL PLANT *ZIZIPHORA BUNGEANA* JUZ

К.А. Жапаркулова, З.Б. Сакипова, Л.Н. Ибрагимова,
Г.С. Ибадуллаева, А.М. Ермахан
K.A. Zhaparkulova, Z. B. Sakipova, L.N. Ibragimova,
G.S. Ibadullaeva, A.M. Ermakhan

Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова
Республика Казахстан, 050000, Алматы, ул. Толе би, 88

Kazakh national medical university of S. D. Asfendiyarov
Republic Kazakhstan, 050000, Almaty, Tola bi St., 88

E-mail: zhaparkulovakarlygash@mail.ru

Аннотация. В настоящей работе представлены результаты долгосрочных исследований стабильности травы Зизифоры Бунге в течение 18 мес. при температуре (18 ± 2) °С и относительной влажности (60 ± 5) %. Сушку и хранение сырья осуществляли на базе ТОО «ФитОлеум» (г. Есик, Республика Казахстан).

За исследуемый период хранения, лекарственного растительного сырья в мешках из трехслойной крафт-бумаги, существенных изменений в качестве продукта не обнаружено. Упаковка обеспечивает надежную защиту готового продукта от внешних воздействий, поскольку качественные, количественные и микробиологические характеристики существенно не изменились и полностью соответствовали требованиям спецификации стабильности за исследуемый период.

Resume. This paper presents the results of long-term stability studies of herb *Ziziphora bungeana* Juz. for 18 months, at (18 ± 2) °C and relative humidity (60 ± 5) %. Drying and storage of raw materials was carried out on the basis of LLP "FitOleum" (Issyk, Kazakhstan).

No significant changes were found in the quality of medicinal plant raw materials in bags of three-layer kraft paper during the period of storage. Packaging provides reliable protection of the finished product from external influences as qualitative, quantitative and microbiological characteristics have not changed significantly and completely conform to the requirements of the stability of the specifications for the study period.

Ключевые слова: стабильность, условия хранения, long-term/real time testing, лекарственное растительное сырье, срок хранения, Зизифора Бунге, параметры качества.

Keywords: stability, storage conditions, long-term/real time testing, medicinal herbs, shelf -life, *Ziziphora bungeana* Juz., quality characteristics.

Введение

Растения привлекает внимание исследователей в качестве источника ценных биологически активных веществ: терпеноидов, флавоноидов, кумаринов, алколоидов, перспективных для практического применения в медицине и фармации. В последнее время наблюдается отчетливая тенденция более широкого применения в медицинской практике препаратов растительного происхождения, преимущества которых заключается в их безвредности и эффективности терапевтического действия [Сулемен Е.М. 2004].

В настоящее время исследователи из Казахского национального медицинского университета имени С.Д. Асфендиярова совместно с ТОО «ФитОлеум» проводят исследования лекарственного растительного сырья (ЛРС) травы Зизифоры Бунге (*Ziziphora bungeana* Juz.). Отработана в опытно-промышленных условиях технология сушки сырья, выпущено три опытно-промышленные серии готового продукта, разработан аналитический нормативный документ (АНД), опытно-промышленный регламент, проведена валидация процесса, проводятся исследования стабильности и подано регистрационное досье ЛРС на государственную экспертизу.

Цель

Цель исследования – изучить стабильность ЛРС травы Зизифоры Бунге в первичной упаковке в течении 18 мес. при длительном хранении при температуре (18 ± 2) °С и относительной влажности (60 ± 5) %.

Материалы и методы исследования

Объектом исследования являлась надземная часть *Z. Бунге* (*Ziziphora bungeana* Juz.), семейства Яснотковые (*Lamiaceae*) собранная во время цветения (июль) в высокогорных районах Алматинской области в 2014 г. и заготовленная в соответствии с требованиями Надлежащей практики сбора и заготовки ЛРС (GACP) [Жапаркулова и др., 2015].

Долгосрочные исследования стабильности проводили на опытно-промышленных сериях (табл. 1), полученных в ТОО «ФитОлеум».

Таблица 1
Table. 1

Общая характеристика опытно-промышленных серий растительного сырья Зизифоры Бунге General characteristics of experimental – industrial of the pilot batches of the herbal raw material of *Z. bungeana* Juz

№ серии	Размер серии, кг	Дата производства	Регламент исследования, мес.
080714	5.0	09.2014 г.	0, 3, 6, 9, 12, 18
200714	5.20	09.2014 г.	0, 3, 6, 9, 12, 18
310714	5.12	09.2014 г.	0, 3, 6, 9, 12, 18

Испытания ЛРС проводили в упаковке, применяемой для хранения и реализации: трехслойная крафт-бумага по ГОСТ 2228-81, размером 100×50 см, поставщиком упаковки является ТОО «ТиН», Республика Казахстан. Температура хранения препарата – (18±2) °С и относительная влажность – (60±5) %. Для стандартизации препарата во времени использованы фармакопейные методы [Государственная Фармакопея Республики Казахстан I., 2008., Государственная фармакопея СССР., 1990], а используемые методики прошли валидацию. Оценка полученных результатов осуществлялась при помощи программ Excel и Statistica 12.

Результаты и обсуждение

В связи с природой объекта исследования, термолабильные природные вещества, был выбран режим долгосрочных испытаний стабильности. Температурный режим хранения (18±2)°С и влажность (60±5) % выбраны с целью сохранения эфирного масла в объекте. На основании проекта АНД разработана спецификация качества на стабильность (табл. 2).

Таблица 2
Table. 2

Спецификация качества стабильности растительного сырья *Z. Бунге* Quality specification of stability of the herbal raw material of *Z. bungeana* Juz

Показатели качества		Нормы отклонений	Методы испытаний
Описание		Высушенные цельные или частично измельченные надземные части стеблей с листьями и цветками многолетнего травянистого растения Зизифоры Бунге (<i>Ziziphora bungeana</i> Juz.), семейства Яснотковые (<i>Lamiaceae</i>). Запах ароматный, вкус горьковато-пряный, слегка охлаждающий	По внешнему виду соответствует требованиям ГФ РК I, т. 1, общая статья "Трава".
Идентификация:			
А.	Макроскопия	Цельное сырье. Стебли четырехгранные многочисленные, высотой 15-30 см жестковатые. Листья размером 0.5-1.5 см длиной, 1.5-6 мм шириной, узколанцетные. Черешки до 4 мм длиной, густо опушенные. Чашечки короткие и узкие, 5 мм длиной	В соответствии с АНД РК ГФ РК I. т. 1, 2.9.12
		Измельченное сырье. Кусочки стеблей, листьев и цветков различной формы, проходящие сквозь сито с отверстиями диаметром 7 мм. Цвет стеблей и листьев зеленоватый, цветков фиолетовый.	



Окончание табл. 2

В.	Микроскопия	<i>Срез листа:</i> листовая пластинка дорсовентрального типа строения амфистоматическая. <i>Эпидермис:</i> клетки многоугольные, иногда с четко-видным утолщением, плотно сомкнутые. Устьица диацитного типа. На поверхности эпидермиса встречаются крупные эфиромасличные железки, которые состоят из восьми радиально расположенных секреторных клеток с общей кутикулой. Нижний эпидермис отличается большей извилистостью оболочек эпидермиальных клеток и большим количеством устьиц.	ГФ РК I. т. 1, 2.8.3
С.	Гистохимическая реакция на наличие эфирного масла	При помещении поперечного среза черешка на 2-3 мин в раствор <i>Судана III P</i> , эфирные масла окрашиваются в зеленый цвет.	В соответствии с АНД РК
D.	Качественная реакция на пулегон	На хроматограмме должно обнаруживаться темно-коричневое пятно с величиной R_f около 0.61.	Тонкослойная хроматография ГФ РК, т. 1, 2.2.27
Посторонние примеси:		<i>Цельное сырье.</i> - почерневших и побуревшие части сырья – не более 10 %, - кусочков стеблей толщиной 2 мм – не более 1 %, - органические примеси – не более 1 %, - минеральные примеси – не более 1 %. <i>Измельченное сырье.</i> - почерневших и побуревшие части сырья – не более 10 %, - частиц, проходящих сквозь сито с размером отверстий 0.2 мм – не более 1 %, - частиц стеблей, не проходящих сквозь сито с диаметром отверстий 7 мм – не более 19 %, - органической примеси – не более 1 %, - минеральные примеси – не более 1 %.	ГФ РК, т.1, 2.8.2.
Потеря в массе при высушивании		Не более 13 %	ГФ РК I, т. 1, 2.2.32
Микробиологическая чистота		Лекарственное растительное сырье должно соответствовать требованиям ГФ РК I, т. 1, 5.1.4, категория 4 В - Общее число жизнеспособных аэробных микроорганизмов: В 1.0 г допускается не более 10^5 бактерий и не более 10^4 грибов; не более 10^3 , энтеробактерий и некоторых других грамотрицательных бактерий; отсутствие <i>Escherichia coli</i> в 1 г; отсутствие <i>Salmonella</i> в 10 г.	ГФ РК I, т. 1, 2.6.12, т. 2.6.13
Количественное определение: - эфирное масло в сухом сырье - содержание пулегона в эфирном масле		Не менее 0.8 мл/кг Не менее 40 % в	Определение эфирных масел в лекарственном растительном сырье, ГФ РК т.1, 2.8.12 Газовая хроматография, ГФ РК т.1, 2.2.28

В табл. 3, 4, 5 представлены результаты стабильности, охватывающие комплекс характеристик, полученные при физико-химических и микробиологических испытаниях, согласно спецификации стабильности (табл. 2). При исследовании стабильности трех опытно-промышленных серий травы Зизифоры Бунге, изучали следующие показатели качества: описание, макро- и микроскопию, гистохимическую реакцию, качественную реакцию на пулегон, посторонние примеси, потеря в массе при высушивании, микробиологическая чистота, количественное определение эфирного масла и пулегона в эфирном масле. Периодичность контроля образцов составляла по основным показателям качества: 0, 3, 6, 9, 12, 18 месяцев, для показателя микробиологическая чистота - 0, 24 месяца, данное условие позволяет подтвердить устойчивость активных компонентов во времени.

На протяжении указанного срока и условий хранения лекарственное растительное сырье, помещенное в первичную упаковку, характеризуется постоянством состава во времени, его качественные и количественные характеристики находятся в пределах регламентированных норм. Описание и идентификация (макро- и микроскопия, гистохимическая реакция, качественная реакция на пулегон), микробиологическая чистота соответствуют требованиям спецификации, дополнительных посторонних примесей в продукте не обнаружено, потеря в массе при высушивании варьирует от 7.0 % до 8.79 % (рис. 1), количественное определение эфирного масла в сырье находится в интервале от 1.42 мг/кг до 1.64 мг/кг (рис. 2), количественное определение пулегона в эфирном масле – от 54.8 % до 60.1 % (рис. 3).

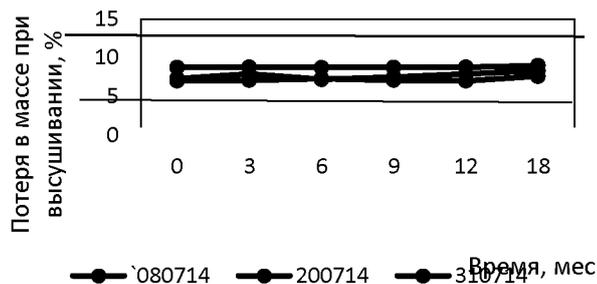


Рис. 1. Потеря в массе при высушивании
Fig.1. Loss on drying

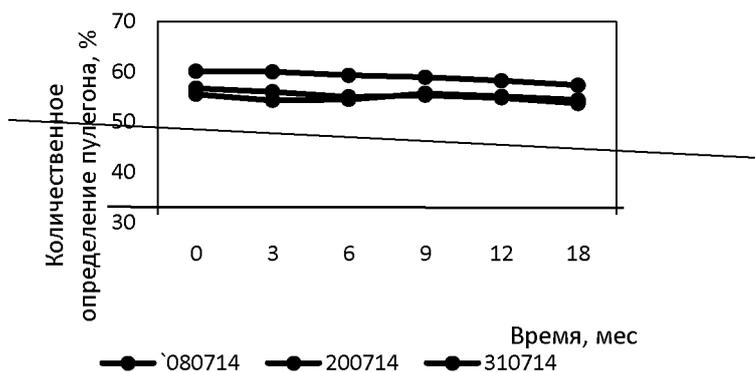


Рис. 2. Количественное определение пулегона в эфирном масле
Fig.2. Quantative determination of pulegone in the *Ziziphora bungeana* Juz. essential oil

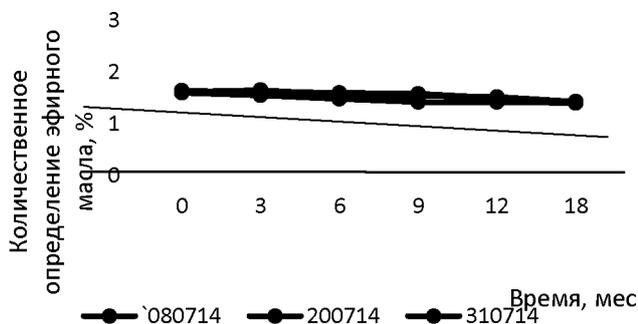


Рис. 3. Количественное определение эфирного масла в траве Зизифоры Бунге
Fig. 3. Quantitative determination of the essential oil in the herb *Ziziphora bungeana* Juz

Таблица 3
Table. 3

Результаты испытаний стабильности лекарственного растительного сырья «Зизифоры Бунге трава», серия 080714
The results of the stability of the herbal raw material *Ziziphora bungeana* Juz, batches 080714

Упаковка: мешки из крафт-бумаги, трехслойные							
Температура: (18 ± 2) °С. Относительная влажность: (60±5) %		Партия: 080714 Дата начала испытания: 09.2014 г. Дата окончания испытания: 03.2016 г.					
Показатели	Нормы	Периоды контроля, мес.					
		0	3	6	9	12	18
Описание	Высушенные цельные или частично измельченные надземные части стеблей с листьями и цветками многолетнего травянистого растения Зизифоры Бунге (<i>Ziziphora bungeana</i> Juz.), семейства Яснотковые (<i>Lamiaceae</i>). Запах ароматный, вкус горьковато пряный, слегка холодящий.	+	+	+	+	+	+



Окончание табл. 3

Идентификация:			+	+	+	+	+	+
A	Макроскопия	В соответствии со спецификацией	+		+	+	+	+
B	Микроскопия	В соответствии со спецификацией	+	+				
C	Гистохимическая реакция	При помещении поперечного среза черешка на 2-3 мин в раствор <i>Судана III P</i> , эфирные масла окрашиваются в зеленый цвет.	+	+	+	+	+	+
D	Качественная реакция на пулегон	Тонкослойная хроматография	+	+	+	+	+	+
Посторонние примеси	Цельное сырье:							
	- почерневших и побуревших части сырья – не более 10 %		8.2	8.5	8.0	8.6	8.4	8.8
	- кусочков стеблей толщиной 2 мм – не более 1 %		0.33	0.35	0.35	0.32	0.30	0.47
	- органические примеси – не более 1 %		0.86	0.82	0.84	0.87	0.85	0.99
	- минеральные примеси – не более 1 %		0.84	0.84	0.84	0.84	0.84	0.93
	Измельченное сырье:							
	- почерневших и побуревших части сырья – не более 10 %		8.5	8.5	8.4	8.6	8.2	8.6
	- частиц, проходящих сквозь сито с размером отверстий 0.2 мм – не более 1 %		0.3	0.55	0.51	0.53	0.55	0.68
	- частиц стеблей, не проходящих сквозь сито с диаметром отверстий 7 мм – не более 10 %		15.0	15.3	15.1	15.4	15.2	15.5
- органической примеси – не более 1 %		0.96	0.91	0.95	0.94	0.95	0.99	
- минеральные примеси – не более 1 %		0.86	0.85	0.84	0.86	0.86	0.93	
Потеря в массе при высушивании		Не более 13 %	7.0	7.1	7.3	7.1	7.0	7.6
Количественное определение:								
- эфирное масло		Не менее 0.8 мл/кг	1.64	1.62	1.60	1.58	1.50	1.41
- пулегон		Не менее 40 % в эфирном масле	55.5	54.3	54.5	55.7	55.1	54.4

Примечание: + обозначение соответствия

Таблица 4
Table. 4

Результаты испытаний стабильности лекарственного растительного сырья «Зизифоры Бунге трава», серия 200714
The results of the stability of the herbal raw material *Ziziphora bungeana* Juz, batches 200714

Упаковка: мешки из крафт-бумаги, трехслойные							
Температура: (18 ± 2) °C. Относительная влажность: (60 ± 5) %			Партия: 310714 Дата начала испытания: 09.2014 г. Дата окончания испытания: 02.2016 г.				
Показатели	Нормы	Периоды контроля, мес.					
		0	3	6	9	12	18
Описание	Высушенные цельные или частично измельченные надземные части стеблей с листьями и цветками многолетнего травянистого растения Зизифоры Бунге (<i>Ziziphora bungeana</i> Juz.), семейства Яснотковые (<i>Lamiaceae</i>). Запах ароматный, вкус горьковато-пряный, слегка холодящий.	+	+	+	+	+	+
Идентификация:		+	+	+	+	+	+
A	Макроскопия	В соответствии со спецификацией	+		+	+	+
B	Микроскопия	В соответствии со спецификацией	+	+			
C	Гистохимическая реакция	При помещении поперечного среза черешка на 2-3 мин в раствор <i>Судана III P</i> , эфирные масла окрашиваются в зеленый цвет.	+	+	+	+	+
D	Качественная реакция на пулегон	Тонкослойная хроматография	+	+	+	+	+



Окончание табл. 4

Посторонние приме- си	Цельное сырье:						
	- почерневших и побуревшие части сырья – не более 10 %	8.0	8.3	8.4	8.1	8.4	8.9
	- кусочков стеблей толщиной 2 мм – не более 1 %	0.28	0.31	0.27	0.27	0.28	0.30
	- органические примеси – не более 1 %	0.86	0.86	0.88	0.85	0.86	0.89
	- минеральные примеси – не более 1 %	0.89	0.90	0.89	0.90	0.90	0.94
	Измельченное сырье:						
	- почерневших и побуревшие части сырья – не более 10 %	8.61	8.60	8.65	8.64	8.62	8.68
	- частиц, проходящих сквозь сито с размером отверстий 0.2 мм – не более 1 %	0.56	0.56	0.53	0.55	0.55	0.59
	- частиц стеблей, не проходящих сквозь сито с диаметром отверстий 7 мм – не более 19 %	14.6	15.0	15.1	14.9	14.7	15.2
- органической примеси – не более 1 %	0.90	0.91	0.88	0.93	0.87	0.90	
- минеральные примеси – не более 1 %	0.84	0.85	0.85	0.84	0.83	0.87	
Потеря в массе при высушивании	Не более 13 %	8.75	8.79	8.72	8.75	8.79	8.98
Количественное определение:							
- эфирное масло	Не менее 0.8 мл/кг	1.60	1.55	1.48	1.42	1.42	1.40
- пулегон	Не менее 40 % в эфирном масле	60.1	60.0	59.3	58.9	58.2	57.3

Примечание: + обозначение соответствия

Таблица 5
Table. 5

Результаты испытаний стабильности лекарственного растительного сырья «Зизифоры Бунге трава», серия 310714
The results of the stability of the herbal raw material *Ziziphora bungeana* Juz, batches 310714

Упаковка: мешки из крафт-бумаги, трехслойные									
Температура: (18 ± 2) °С. Относительная влажность: (60±5) %				Партия: 310714 Дата начала испытания: 09.2014 г. Дата окончания испытания: 02.2016 г.					
Показатели		Нормы		Периоды контроля, мес.					
				0	3	6	9	12	18
Описание		Высушенные цельные или частично измельченные надземные части стеблей с листьями и цветками многолетнего травянистого растения Зизифоры Бунге (<i>Ziziphora bungeana</i> Juz.), семейства Яснотковые (<i>Lamiaceae</i>). Запах ароматный, вкус горьковато-пряный, слегка холодящий.		+	+	+	+	+	+
Идентификация:				+	+	+	+	+	+
A	Макроскопия	В соответствии со спецификацией		+		+	+	+	+
B	Микроскопия	В соответствии со спецификацией		+	+				
C	Гистохимическая реакция	При помещении поперечного среза черепка на 2-3 мин в раствор Судана III Р, эфирные масла окрашиваются в зеленый цвет.		+	+	+	+	+	+
D	Качественная реакция на пулегон	Тонкослойная хроматография		+	+	+	+	+	+
Посторонние примеси	Цельное сырье:								
	- почерневших и побуревшие части сырья – не более 10 %		7.8	8.2	8.2	7.5	7.7	7.9	
	- кусочков стеблей толщиной 2 мм – не более 1 %		0.30	0.34	0.30	0.32	0.34	0.40	
	- органические примеси – не более 1 %		0.50	0.56	0.53	0.58	0.59	0.63	
	- минеральные примеси – не более 1 %		0.30	0.34	0.30	0.32	0.27	0.40	
	Измельченное сырье:								
	- почерневших и побуревшие части сырья – не более 10 %		8.46	8.51	8.46	8.45	8.47	8.61	
	- частиц, проходящих сквозь сито с размером отверстий 0.2 мм – не более 1 %		0.36	0.36	0.37	0.37	0.35	0.38	
	- частиц стеблей, не проходящих сквозь сито с диаметром отверстий 7 мм – не более 19 %		14.98 %	15.0 %	14.9	15.1	15.2	15.4	
- органической примеси – не более 1 %		0.97	0.94	0.97	0.97	0.98	0.98		
- минеральные примеси – не более 1 %		0.85	0.87	0.86	0.89	0.90	0.95		



Окончание табл. 5

Потеря в массе при высушивании	Не более 13 %	7.3	7.9	7.2	7.5	7.9	8.3
Количественное определение:							
- эфирное масло	Не менее 0.8 мл/кг	1.62	1.65	1.57	1.54	1.52	1.43
- пулегон	Не менее 40 % в эфирном масле	56.7	56.0	55.0	55.3	54.8	53.7

Примечание: + обозначение соответствия

На основании проведенных исследований можно заключить, что трава Зизифоры Бунге стабильна в течение 1.5 лет и сохраняет свои физико-механические и биофармацевтические показатели.

По результатам долгосрочных испытаний стабильности травы Зизифоры Бунге можно сделать следующие выводы:

- за период контроля (18 мес.) значительных изменений показателей качества не наблюдалось, что подтверждает его стабильность в течение 1.5 лет;
- на основе полученных результатов эксперимента период переконтроля составляет 1.5 года;
- рекомендуемые условия хранения субстанции: «Хранить в сухом месте при температуре не выше 18 °С».

Выводы

В результате проведенных исследований изучена стабильность травы Зизифоры Бунге. В процессе хранения в условиях долгосрочных испытаний не выявлено значительных изменений контролируемых параметров качества, что соответствует требованиям фармацевтической разработки ICH Q8 [ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE Q8 (R2)]. Соответствие значений показателей качества требованиям спецификации стабильности позволяет установить срок хранения 18 мес. На данном этапе долгосрочные исследования стабильности продолжаются.

Список литературы References

- Государственная Фармакопея Республики Казахстан I. 2008. Астана. 1: 567.
Gosudarstvennaja Farmakopeja Respubliki Kazahstan I [State Pharmacopoeia of the Republic of Kazakhstan I]. 2008. Astana. 1: 567. (in Russian)
- Государственная Фармакопея Республики Казахстан I. 2008. Астана. 1:249.
Gosudarstvennaja Farmakopeja Respubliki Kazahstan I [State Pharmacopoeia of the Republic of Kazakhstan I]. 2008. Astana. 1:249. (in Russian)
- Государственная Фармакопея Республики Казахстан I. 2008. Астана. 1: 563
Gosudarstvennaja Farmakopeja Respubliki Kazahstan I [State Pharmacopoeia of the Republic of Kazakhstan I]. 2008. Astana. 1: 563. (in Russian)
- Государственная фармакопея СССР. 1990. Москва: «Медицина»,. методы анализа лекарственного растительного сырья, XI. 2: 299.
Gosudarstvennaja farmakopeja SSSR. 1990. Moskva: «Medicina»,. metody analiza lekarstvennogo rastitel'nogo syr'ja, XI. 2: 299. (in Russian)
- Государственная Фармакопея Республики Казахстан I. 2008. Астана. 1: 71.
Gosudarstvennaja Farmakopeja Respubliki Kazahstan I [State Pharmacopoeia of the Republic of Kazakhstan I]. 2008. Astana. 1: 71. (in Russian)
- Государственная Фармакопея Республики Казахстан I. 2008. Астана. 1: 226.
Gosudarstvennaja Farmakopeja Respubliki Kazahstan I [State Pharmacopoeia of the Republic of Kazakhstan I]. 2008. Astana. 1: 226. (in Russian)
- Государственная Фармакопея Республики Казахстан I. 2008. Астана. 1: 91.
Gosudarstvennaja Farmakopeja Respubliki Kazahstan I. 2008 [State Pharmacopoeia of the Republic of Kazakhstan I]. Astana. 1: 91. (in Russian)
- Государственная Фармакопея Республики Казахстан I. 2008. Астана. 1: 176-181.
Gosudarstvennaja Farmakopeja Respubliki Kazahstan I [State Pharmacopoeia of the Republic of Kazakhstan I]. 2008. Astana. 1: 176-181. (in Russian)
- Государственная Фармакопея Республики Казахстан I. 2008. Астана. 1: 230.
Gosudarstvennaja Farmakopeja Respubliki Kazahstan I [State Pharmacopoeia of the Republic of Kazakhstan I]. 2008. Astana. 1: 230. (in Russian)
- Государственная Фармакопея Республики Казахстан I. 2008. Астана. 1: 74.
Gosudarstvennaja Farmakopeja Respubliki Kazahstan I [State Pharmacopoeia of the Republic of Kazakhstan I]. 2008. Astana. 1: 74. (in Russian)
- Жапаркулова К.А., Сакипова З.Б., Ибрагимова Л.Н., Ибадуллаева Г.С. Бимурзаев А.А. Правила сбора, заготовки и хранения лекарственного растения Зизифоры Бунге (*Ziziphora bungeana* Juz.). 2015. Вестник КазНМУ. ISSN 9965-01-300-4. 5: 239-241.
Zhaparkulova K.A., Sakipova Z.B., Ibragimova L.N., Ibadullaeva G.S. Bimurzaev A.A. Pravila sbora, zagotovki i hranenija lekarstvennogo rastenija Zizifory Bunge (*Ziziphora bungeana* Juz.) [Rules collection, preparation and storage of medicinal plants ziziphora Bunge (*Ziziphora bungeana* Juz.)]. 2015. Vestnik KazNMU. ISSN 9965-01-300-4. 5: 239-241. (in Russian)
- Сулеймен Е.М. Новые биологически активные моно-сесквитерпеноиды. Автореферат диссертации на соискание учебной степени кандидата химических наук, специальности 02.00.10. Биоорганическая химия. Астана. 24
Sulejmen E.M. 2004. Novye biologicheski aktivnye mono-seskviterpenoidy [New biologically active monosesquiterpenoids]. Avtoreferat dissertacii na soiskanie uchebnoj stepeni kandidata himicheskikh nauk especial'nosti 02.00.10 –Bioorganicheseskaja himija. Astana. 24. (in Russian)
- ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE Q8 (R2). Pharmaceutical Development – 4 versions, August 2009. 23.