АННОТАЦИЯ

диссертации на соискание ученой степени доктора философии (PhD)
по специальности 6D110400 – «Фармация»
Картбаевой Эльмиры Бекболовны
«Разработка новых лекарственных средств, методов и технологии их получения на основе отечественного сырья (*Cistanche Salsa*)»

Актуальность темы. Флора Республики Казахстан представляет собой неисчерпаемый источник биологически активных веществ и насчитывает 5658 видов сосудистых растений, которые относятся к 1067 родам и 159 семействам. Уникальность казахстанской флоры состоит в том, что она богата таксонами с определенной географической приуроченностью – эндемиками, количество которых достигает 767 видов. Однако, отсутствие системного фармакогностического анализа и, как следствие, подходов к стандартизации, ограничивает их применение в медицине.

Из всего многообразия флоры Казахстана в официнальной медицине используется только 230 видов и только 92 вида включены в Государственный реестр лекарственных средств Республики Казахстан. И только 26 % лекарственных растений (около 1500 видов) имеют доказанную биологическую активность и используется в фармакотерапии различных заболеваний, как в составе комплексных фитопрепаратов, так и в качестве моносредств. О том, что представители отечественной флоры изучены в фармакогностическом отношении весьма слабо говорит и тот факт, что из почти 800 эндемиков Казахстана, фитохимические исследования проведены только для 20 видов, а к лекарственным относятся только 0,02% видов с определенным географическим регионом произрастания.

К малоизученным и неиспользуемым в официальной медицине Казахстана видам, относится дикорастущее лекарственное растение-паразит Цистанхе солончаковая *Cistanche salsa* (C.A. Mey.) G. Beck из сем. Заразиховых *Orobanchaceae* Vent., которое отличается комплексным химическим составом и используется в Китае, Корее, Японии и США, как биологически активное средство. Растение позиционируется, как источник получения фитопрепаратов широкого спектра действия с тонизирующей, антиоксидантной активностью, а также как средство для профилактики эректильной дисфункции. На сегодняшний день наблюдается увеличение экспорта данного сырья в Китайскую Республику, где запасы истощены и с 2000 году цистанхе солончаковая включена в Красную книгу Китая.

Несмотря на быстрые темпы развития казахстанской фармацевтической промышленности, сырье цистанхе не находит должного внимания со стороны производителей: заготовки производятся в основном для экспортных целей, отсутствуют лекарственные препараты отечественного производства на фармацевтическом рынке. Это объясняется отсутствием системного подхода к стандартизации сырья и, как следствие, нормативной документации по контролю качества, что делает невозможным

разработку фитопрепаратов.

В этой связи, исследования в области стандартизации сырья *Cistanche salsa* (C.A. Mey.) G. Beck в соответствии с международными и казахстанскими требованиями с целью экспорта, а также создание отечественных препаратов противовоспалительного, ранозаживляющего и тонизирующего действия на основе биологически активных веществ (БАВ) столонов *Cistanche salsa* является актуальным и практически значимым направлением современных фармацевтических исследований, так как решает комплексную задачу, направленную на импортозамещение лекарственных препаратов отечественными средствами с использованием представителя флоры Республики Казахстан.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами и программами. Диссертационная работа выполнена в рамках научно-технической программы МОН РК «Целевое развитие университетской науки, ориентированной на инновационный результат», в рамках государственного заказа по бюджетной программе 055 «Фундаментальные и прикладные научные исследования» на тему: «Разработка новых лекарственных средств, методов и технологии их получения на основе отечественного сырья» (№ гос. регистрации 0112РК02043, 2012-2015 г.г.).

Цель исследования. Фармако-технологическое исследование столонов Цистанхе солончаковой (*Cistanche salsa* (C.A. Mey.) G. Beck), разработка на их основе новых лекарственных средств и их стандартизация.

Задачи исследования:

– провести фитохимическое изучение отдельных групп БАВ столонов *Cistanche salsa* для выбора критерия стандартизации «Количественное содержание»;

– оптимизировать технологию получения экстракта столонов Цистанхе сухого в опытно-промышленных условиях и разработать технологический регламент на его производство;

– разработать оптимальную технологию получения экстрактов столонов Цистанхе: жидкого и густого углекислотного в опытно-промышленных условиях;

– разработать рациональную лекарственную форму (капсулы) для создания лекарственного препарата на основе сухого экстракта;

– выбрать параметры стандартизации, провести валидацию методик и разработать проекты ВАНД на столоны *Cistanche salsa* и полученные фитопрепараты;

– провести изучение стабильности столонов *Cistanche salsa* и разработанных лекарственных средств;

– подтвердить перспективность создания новых лекарственных средств на основе столонов Цистанхе солончаковой путем изучения направлений ее фармакологической активности и биофармацевтических аспектов.

Объект исследования. Сырьем для исследования служили столоны Cistanche salsa (C.A. Mey.) G. Beck, семейства Заразиховые – *Orobanchaceae*, собранные в фазу цветения (апрель-май) в окрестностях поселка Баканас, Алматинской области. Высушенное сырье, длиной до 1-2 см, толщиной до 2-3 см, с чешуйчатой поверхностью. Цвет с поверхности и на изломе коричнево-бурый, имеет сердцевину со смолянистым содержимым темно-коричневого цвета. Запах слабый, вкус сладкий, вяжущий.

Методы исследования. В работе использовали стандартные фармакопейные методы, включенные в ГФ РК, и некоторые традиционные и инновационные технологические методы получения экстрактов. Обработку результатов экспериментальных исследований проводили статистическими методами с использованием персонального компьютера по программе Microcal Oridin, Sratistica 6 и Excell.

Научная новизна полученных результатов.

Впервые разработана технология получения столонов цистанхе по специальной технологии. Новизна подтверждена инновационными патентами: № 26875 «Способ получения физиологически активного сырья из Цистанхе солончаковой для использования в фармации»; № 29370 «Способ получения физиологически активного сырья из Цистанхе солончаковой для использования в фармации».

Впервые разработана оптимальная технология жидкого, сухого и густого углекислотного экстрактов столонов *Cistanche salsa* и проведена их стандартизация в соответствие общим требованиям ГФ РК. Новизна исследований подтверждена инновационными патентами: № 29371 «*Cistanche salsa*» сұйық сығындысын алудың әдісі», и заявками на инновационные патенты: № 07487 «Способ получения углекислотного экстракта «*Cistanche salsa*»; №07485 «Способ получения сухого экстракта «*Cistanche salsa*».

Впервые получена капсулированная лекарственная форма на основе сухого экстракта *Cistanche salsa* под условным названием «Цистанфит» и проведена его стандартизация. Исследованы стабильности для разработанных лекарственных препаратов и растительного сырья, результаты которых показали сохранность БАВ в процессе хранения (в надлежащих условиях: температура хранения (25±2) °С, относительная влажность (60±5) %).

Проведены исследования фармакологической активности для столонов *Cistanche salsa* и разработанных лекарственных средств, которые позволили установить противовоспалительную и иммунокоррегирующую активность. Токсикометрические испытания позволили отнести разработанные лекарственные средства к V классу токсичности.

Практическая значимость полученных результатов.

Разработаны новые лекарственные средства: «Цистанхе солончаковой, фрагментированные столоны», «Столонов Цистанхе солончаковой экстракт жидкий», «Столонов Цистанхе солончаковой экстракт

сухой», «Столонов Цистанхе солончаковой экстракт углекислотный густой», Капсулы «Цистанфит».

Разработанные лекарственные средства из *Cistanche salsa* предложены как потенциальные препараты, для получения опытных серии на производствах «ФитОлеум» и «Фито-Аромат».

Разработаны рациональные технологические схемы производства новых лекарственных средств и технологические регламенты, в соответствии с которыми на производственной площадке ТОО «ФитОлеум» (г. Иссык) воспроизведена технология получения в промышленных условиях и наработаны опытно-промышленные серии препаратов.

Методики оценки качества, изложенные в проектах ВАНД, апробированы и валидированы на опытно-промышленных сериях исследуемых препаратов.

На основании полученных результатов разработан проект монографии и представлено досье в РГП на ПХВ «Национальный Центр Экспертизы Лекарственных Средств, ИМН и МТ» МЗ РК на включение монографии «Цистанхе столоны» в Государственную Фармакопею Республики Казахстан. Подготовлены промышленные серии продуктов в соответствии с СТ РК 712-1907-12-ТОО(ИУ)-02-2013 «БАД к пище экстракт цистанхе жидкий «SALAMAT» и СТ РК 1509-1910-02-ГП-01-2012 «БАД к пище Цистанхе».

Результаты работы внедрены в производству фармацевтического предприятия ТОО «ФитОлеум».

Сведения о публикациях:

По результатам исследования опубликовано 21 работ, в том числе:

- 4 публикаций в журналах, рекомендованных Комитетом по контролю в сфере образования и науки Республики Казахстан;
- 1 публикация в международном журнале, входящий в базу данных Scopus;
- 9 публикаций в материалах международных научно-практических конференций;
- 5 инновационных патентов;
- 2 стандарт организации РК.

6D110400 – «Фармация» мамандығы бойынша
философия докторы (PhD) ғылыми дәрежесін алу үшін дайындалған
диссертацияның

АННОТАЦИЯСЫ

Картбаева Эльмира Бекболовна

«Отандық шикізат (*Cistanche Salsa*) негізінде жаңа дәрілік заттар алу, оларды алу технологиялары мен әдістерін жасау»

Тақырыптың өзектілігі. Қазақстан Республикасының флорасы биологиялық белсенді заттардың таусылмас көзі болып табылады және тамырлы өсімдіктердің 5658 түрі кездеседі, олар 1067 түр мен 159 тұқымдасқа жатады. Қазақстан флорасының ерекшелігі, белгілі бір географиялық икемділігі бар таксондарға – эндемиктерге бай екендігі, олардың саны бүгінде 767 түрге жетіп отыр. Алайда, жүйелі фармакогностикалық талдаудың болмауы және, соның салдары ретінде, стандарттау тәсілдерінің болмауы, олардың медицинада қолданылуын шектейді. Қазақстанның алуан түрлі флорасының ішінен ресми медицинада тек 230 түрі пайдаланылады және тек 92 түрі Қазақстан Республикасы Дәрілік заттардың мемлекеттік тізіліміне тіркелген. Алайда дәрілік өсімдіктердің тек 26 %-ы ғана (1500-ға жуық түрі) дәлелденген биологиялық белсенділікке ие және түрлі аурулардың фармакотерапиясында, кешенді фитопрепараттардың құрамында да, моно құрал ретінде де пайдаланылады. Отандық флора өкілдері фармакогностикалық тұрғыдан өте аз зерттелгендігін Қазақстанның 800-ге жуық эндемигінің ішінен фитохимиялық зерттеулер 20 түрі үшін ғана жүргізілгендігі, ал дәрілік түрлерге белгілі бір географиялық өсу аймақтарындағы 0,02%-ы ғана жатқызылатындығы туралы факті де көрсетіп тұр.

Сондай аз зерттелген және Қазақстанның ресми медицинасында пайдаланылмайтын түрлеріне, жабайы дәрілік паразит өсімдік – Сұңғыла тұқымдас *Orobanchaceae* Vent. сортаңды цистанхе *Cistanche salsa* (C.A. Mey.) G. Beck) жатады, ол кешенді химиялық құрамымен ерекшеленеді және Қытайда, Кореяда, Жапония мен АҚШ-та биологиялық белсенді зат ретінде пайдаланылады. Бұл өсімдік сергітетін, антиоксиданттық белсенділігі бар әсер ету ауқымы кең фитопрепараттарды алудың көзі ретінде, сондай-ақ эректильді дисфункцияның профилактикасына арналған құрал ретінде пайдаланылады. Қазіргі таңда аталған шикізаттың Қытай Республикасына экспортталуының артқаны байқалады, себебі сортаңды цистанхе қорлары таусылған және 2000 жылы Қытайдың Қызыл кітабына енгізілді.

Қазақстанның фармацевтикалық өнеркәсібінің даму қарқынының жылдамдығына қарамастан, цистанхе шикізаты өндірушілер тарапынан тиісінше назарға іліне алмай тұр: шикізат даярламалары негізінен экспорттау мақсаттарында өндіріледі, фармацевтикалық нарықта отандық өндірістің дәрілік препараттары жоқ. Бұл шикізатты стандарттаудың жүйелі

тәсілдерінің болмауы және соның салдары ретінде, сапаны бақылау жөніндегі нормативтік құжаттаманың болмауымен түсіндіріледі, сондықтан бұл фитопрепараттарды жасап шығаруға мүмкіндік бермейді.

Осы себепті, *Cistanche salsa* (C.A. Mey.) G. Beck) шикізатын халықаралық және қазақстандық талаптарға сәйкес стандарттау саласындағы зерттеулер, экспорттау мақсатында, сондай-ақ сортаңды цистанхе жыланбұтақтарының биологиялық белсенді заттарының (ББЗ) негізіндегі қабынуға қарсы, жараны жазатын және сергітетін әсері бар отандық препараттарды жасап шығару өзекті және қазіргі заманғы фармацевтикалық зерттеулердің іс жүзінде маңызды бағыты болып табылады, өйткені дәрілік препараттар импортының орнын Қазақстан Республикасы флорасынан туындайтын, отандық дәрілік құралдармен басуға бағытталған.

Диссертация тақырыбының ғылыми-зерттеу жұмыстарымен және бағдарламалармен байланысы.

Диссертациялық жұмыс ҚР БҒМ «Фундаменталды және қолданбалы ғылыми зерттеулер» 055 бюджеттік бағдарламасындағы мемлекеттік тапсырыс аясында «Инновациялық нәтижеге бағытталған университеттік ғылымды мақсатты дамыту» ғылыми-техникалық бағдарламасымен «Отандық шикізат *(Cistanche Salsa)* негізінде жаңа дәрілік заттар алу, оларды алу технологиялары мен әдістерін жасау» тақырыбына бірлесе орындалды (Мемлекеттік тіркеу нөмірі № 0112РК02043, 2012-2015 ж.ж.).

Зерттеудің мақсаты мен міндеттері.

Сортаңды цистанхе жыланбұтағын *Cistanche salsa* (C.A. Mey.) G. Beck) фармака- технологиялық зерттеу, олардың негізінде жаңа дәрілік заттарды жасап алу және оларды стандарттау.

Қойылған мақсатқа қол жеткізу үшін, төмендегі міндеттер жинақтап құрастырылды:

– «Сандық мөлшерін» стандарттау критерийін таңдап алу үшін, *Cistanche salsa* жыланбұтақтарындағы ББЗ жекелеген топтарына фитохимиялық зерттеу жүргізу;

– *Cistanche salsa* жыланбұтағының құрғақ экстрактын тәжірибелік-өндірісітік жағдайда алу технологиясын оңтайландыру және өндірісітік технологиялық регламентін жасау;

– *Cistanche salsa* жыланбұтағының: сұйық (аралық өнім ретінде) және қою көмірқышқылды экстракттарын тәжірибелік-өнеркәсіптік жағдайда алудың оңтайлы технологиясын жасау;

– Құрғақ экстракт негізінде дәрілік препарат жасап шығару үшін оңтайлы дәрілік түрін (капсуланы) таңдап алу;

– *Cistanche salsa* жыланбұтақтары мен оның негізінде жасалған фитопрепараттарды стандарттау параметрлерін сұрыптау, әдістемелердің валидациясын жүргізу және УАНҚ жобаларын даярлау;

– *Cistanche salsa* жыланбұтақтары мен оның негізінде жасалған дәрілік заттардың тұрақтылығына зерттеу жүргізу;

– *Cistanche salsa* жыланбұтақтары негізінде жаңа дәрілік заттарды

жасап шығарудың перспективасын оның фармакологиялық белсенділігін зерттеу арқылы растау.

Зерттеу нысаны.

Зерттеуге арналған шикізат нысан ретінде - Алматы облысы, Бақанас кентінің алқабында гүлдеу кезеңінде (сәуір-мамыр) жинап алынған Сұңғыла тұқымдас – *Orobanchaceae*, сортаңды цистанхе *Cistanche salsa* (C.A. Mey.) G. Beck) жыланбұтақтары алынды. Кептірілген, ұзындығы 1-2 см дейін, қалыңдығы 2-3 см дейін, сырты қабыршақты. Сыртының және кесілген жерінің түсі қоңыр-бурыл, өзегінің ішінде күңгірт-қоңыр түсті шайыр тәрізді зат бар. Әлсіз иісі бар, тәтті, тұтқыр дәмі бар.

Зерттеу әдістері.

Жұмыс барысында ҚР МФ ұсынған дәстүрлі және заманауи физикалық-химиялық әдістер пайдаланылды. Эксперименттік зерттеулердің нәтижелерін өңдеу дербес компьютерде Microcal Oridin, Sratistica 6 және Excell бағдарламасы бойынша статистикалық әдістермен жүргізілді.

Зерттеудің ғылыми жаңалығы.

Алғаш рет *Cistanche salsa* жыланбұтақтарын дайындау технологиясы жасалды, оның жаңашылдығы инновациялық патенттермен расталады: № 26875 «Сортаңды цистанхеден фармацияда пайдалану үшін физиологиялық белсенді шикізат алу тәсілі»; № 29370 «Сортаңды цистанхеден фармацияда пайдалану үшін белсенді шикізат алу тәсілі».

Алғаш рет *Cistanche salsa* жыланбұтақтарының құрғақ, сұйық және қою көмірқышқылды экстракттарын алудың оңтайлы технологиясы жасалынды және олар ҚР МФ сәйкес стандартизацияланды. Зерттеудің жаңашылдығы инновациялық патентпен расталды: № 29371 «*Cistanche salsa*» сұйық сығындысын алудың әдісі», және мына инновациялық патенттерге: № 07487 «*Cistanche salsa*» көмірқышқылды сығындысын алу тәсілі», №07485 «*Cistanche salsa*» құрғақ сығындысын алу тәсілі» өтінім беру арқылы расталды.

Алғаш рет *Cistanche salsa* жыланбұтақтарының құрғақ сығындысының негізінде «Цистанфит» шартты атаулы капсула түріндегі дәрілік қалып алынды және ол ҚР МФ сәйкес стандартизацияланды.

Өсімдік шикізатының және ұсынылған дәрілік препараттардың тұрақтылығы зерттелді, нәтижелесінде олар тиісті жағдайда (сақтау температурасы (25±2) °С, салыстырмалы ылғалдылық (60±5) %) сақтау процессінде ББЗ сақталғандығын көрсетті.

Cistanche salsa жыланбұтақтары мен оның негізінде жасалған дәрілік заттардың фармакологиялық белсенділігіне зерттеулер жүргізілді, олар қабынуға қарсы және иммунитетті түзейтін белсенділігін анықтауға мүмкіндік берді. Токсикометриялық сынақтар жасалған дәрілік заттарды уыттылықтың V класына жатқызуға мүмкіндік берді.

Зерттеудің практикалық маңыздылығы.

Бірқатар жаңа отандық дәрілік құралдар алынды: «Сортаңды Цистанхе жыланбұтағының фрагменттері», «Сортаңды Цистанхе жыланбұтағының сұйық экстракты», «Сортаңды Цистанхе жыланбұтағының

құрғақ экстракты», «Сортаңды Цистанхе жыланбұтағының қою көмірқышқылды экстракты».

Алынған *Cistanche salsa* дәрілік заттарынан өндірістік сериялардыалу үшін потенциалды дәрілік препараттар ретінде «ФитОлеум» және «Фито-Аромат» өндірістеріне ұсынылды.

Жаңа дәрілік заттарды өндірудің ұтымды технологиялық сызбалары және технологиялық регламенттер дайындалып, соларға сәйкес «ФитОлеум» ЖШС (Есік қ.) өндірістік аумағында өнеркәсіп жағдайларында алу технологиясы қайта жаңғыртылды және препараттардың көптеген тәжірибелік-өнеркәсіптік сериялары жасалды.

Cistanche salsa жыланбұтақтарының құрғақ сығындысының негізінде, оңтайлы дәрілік қалып ретінде – капсула таңдалды және оларды стандарттау критерийлері сұрыпталды.

Сапасын бағалау әдістемелері УАНҚ жобаларында келтірілген, зерттелініп отырған препараттардың тәжірибелік-өндірістік сериялардасыналып, валидацияланды.

Алынған нәтижелердің негізінде монография жобасы жасалынды және «Цистанхе жыланбұтақтары» монографиясын Қазақстан Республикасының Мемлкеттік Фармакопеясына қосу үшін ҚР ДСӘДМ «Дәрілік заттарды, ММБ және МТ сараптау Ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК-ға дерекнама жіберілді. ҚР СТ1509-1910-02-ГП-01-2012-ке сәйкес «Цистанхе тағамға ББҚ» және ҚР СТ712-1907-12-ЖШС(ИУ)-02-2013-ке сәйкес «Тағамға ББҚ «SALAMAT» цистанхенің сұйық сығындысы» өнімдерінің өнеркәсіптік сериялары дайындалды.

Жұмыстың нәтижелері «ФитОлеум» ЖШС фармацевтикалық кәсіпорнының өндірісіне акттермен енгізілді.

Жарияланымдар туралы деректер.

Зерттеу нәтижелері бойынша 21 еңбек жарияланды, соның ішінде:

– Қазақстан Республикасы Білім және ғылым саласындағы бақылау комитеті ұсынған журналдарда 4 жарияланым;

– Scopus дерекқорына кіретін халықаралық журналдағы 1 жарияланым;

– Халықаралық ғылыми- практикалық конференция материалдарында 9 жарияланым;

– 5 инновациялық патент;

– 2 ҚР ұйым стандарттары.

ANNOTATION

To the doctoral thesis for the degree of
Philosophy Doctor (PhD) on the specialty 6D110600 – Pharmacy

Kartbayeva Elmira Bekbolovna

«Development of new drugs, techniques and technologies of their manufacture from domestic raw materials (*Cistanche Salsa*)»

Relevance. The flora of the Republic of Kazakhstan is a renewable source of biologically active substances and has 5658 species of vascular plants, which belong to 1067 genera and 159 families. The uniqueness of Kazakhstan's flora is that it is rich for taxa with specific geographical confinement - endemics, the number of which is up to 767 species. However, no systematic pharmacognostic analysis and, as a consequence, standardization approaches limit their use in medicine. Only 230 species of the flora of Kazakhstan variety are used in officinal medicine and only 92 species are included in the State Register of Medicinal Products of the Republic of Kazakhstan. Only 26% of medicinal plants (about 1,500) have proved biological activity and used in drug therapy of various diseases as a part of complex herbal remedies, as well as monodrugs. For insufficient study of the local flora representatives, in terms of pharmacognosy, also says the fact that only for 20 out of nearly 800 endemics of Kazakhstan were conducted studies, and only 0.02% of the species is related to medicines with a particular geographic region of growth.

One of these little known and not used in official Kazakh medicine species is a wild medicinal plant-parasite cistanche saline *Cistanche salsa* (C.A. Mey.) G. Beck) from broom rape *Orobanchaceae* Vent. family which differs by complex chemical composition and is used in China, Korea, Japan and the United States as a biologically active agent. The plant is positioned as a source of herbal remedies with broad-spectrum tonic, antioxidant activity, as well as means for the prevention of erectile dysfunction. To this day an increase in exports of raw materials to the Republic of China is observed, where stocks are depleted and from the year 2000 cistanche saline is included in the Red Data Book of China.

Despite the rapid pace of development of Kazakhstan's pharmaceutical industry, raw cistanche does not find adequate attention from the manufacturers: bulks are produced mainly for export purposes, there is no domestic production of drugs in the pharmaceutical market. This is due to the lack of a systematic approach to the standardization of raw materials and, as a consequence of regulatory documents on quality control, making it impossible to develop medicines.

In this regard, research in the field of standardization of raw materials *Cistanche salsa* (C.A. Mey.) G. Beck), in accordance with international and Kazakh requirements for export purposes, as well as the establishment of national anti-inflammatory, wound healing and tonic effect on the basis of biologically active substances (BAS) of cistanche saline stolons is relevant and practically

important area of modern pharmaceutical research as to solve complex tasks aimed at import substitution of drugs by domestic resources utilizing the flora of Kazakhstan.

Dissertation subject relation to research projects and programs. The thesis is done within the framework of scientific and technical program of MES of RK "Focused development of university science oriented to innovative result" in the framework of the state order for the budget program 055 "Fundamental and applied scientific research" on the subject: "Development of new drugs, techniques and technologies of their manufacture from domestic raw materials» (№ of state registration 0112RK02043, 2012-2015 years).

Purpose of the study. Pharmaco-technological research of cistanche saline stolons *Cistanche salsa* (C.A. Mey.) G. Beck), development of new drugs on their basis and their standardization.

Objectives:

- carry out phytochemical studies of individual groups of BAS of *Cistanche salsa* stolons for "Quantitative content" standardization criterion selection;
- optimize the technology to produce dry extract of cistanche stolons in experimental-industrial conditions and develop the manufacturing instruction;
- develop an optimal technology for the production of cistanche stolons extracts: liquid and dense carbon dioxide in terms of industrial development;
- develop rational dosage form (capsules) for creating a drug based on dry extract;
- select the parameters of standardization, to validate methods and develop projects of AND for *Cistanche salsa* stolons and finished herbal medicines;
- conduct a study of the stability for *Cistanche salsa* stolons and developed medicines;
- confirm the prospect of the creation of new drugs based on cistanche saline stolons by studying its pharmacological activity and biopharmaceutical aspects.

Subject of the study. The raw material for the study were *Cistanche salsa* (C.A. Mey.) G. Beck) from broom rape *Orobanchaceae* Vent. family, gathered in the flowering phase (April-May) in the vicinity of the village Bakanas, Almaty region. The dried length of 1-2 cm, 2-3 cm thick, with a scaly surface. Color from the surface and at the turn brownish-brown, has a core with the tar content of dark brown color. The smell is weak. The taste is sweet, astringent.

Methods of the study. Standard pharmacopoeia SP RK methods were used and some traditional and innovative technological methods of obtaining extracts. The treatment results of experimental studies conducted by statistical methods using a personal computer with Microcal Oridin, Sratistica 6 and Excell programs.

Scientific novelty of the results.

For the first time a technology for producing cistanche stolons by special technology is developed, novelty confirmed by innovative patents: № 26875 "Method of obtaining raw materials of physiologically active cistanche saline for

use in the pharmacy"; Number 29370 "A method for producing physiologically active materials of cistanche saline for use in the pharmacy".

For the first time an optimal technology of liquid, dry and dense carbon dioxide extracts *Cistanche salsa* stolons is developed and their standardization conducted in compliance with the SP RK. The novelty of the research is confirmed by innovative patents: № 29371 № 29371 «*Cistanche salsa*» сұйық сығындысын алудың әдісі», and applications for innovation patents: № 07487 "A method for producing carbon dioxide extract of «*Cistanche salsa*»; №07485 «Method of producing a dry extract of «*Cistanche salsa*».

For the first time encapsulated dosage form based on the dry extract of *Cistanche salsa* is obtained, codenamed "Cistanphyt" and standardization conducted. The stability of the developed medicines and vegetable raw materials were conducted, the results of which showed the safety of biologically active substances during storage under proper conditions (storage temperature (25 ± 2) ° C, relative humidity (60 ± 5)%).

The research of pharmacological activity for *Cistanche salsa* stolons and developed medicines were held that allowed to establish an anti-inflammatory and immune corrective activity. Toxic metric test allowed to carry developed medicines to Class V toxicity.

The practical significance of the results.

Development of new drugs, "cistanche saline, fragmented stolons", "cistanche saline stolons extract liquid", "cistanche saline stolons dry extract", "cistanche saline stolons dense carbon dioxide extract", “Capsules "Cistanphyt".

Developed drug from Cistanche salsa offered as potential drugs for the experimental series on production in "FitOleum" and "Fitoaromat."

Designed rational technological scheme of production of new drugs and technological regulations, according to which the production site LLP "FitOleum" (Issyk) reproduced the technology getting in the industrial environment and established a series of pilot-scale preparations.

Methods of quality assessment, as set out in AND projects, tested and validated at pilot scale batches of study drugs.

Based on the results of a project developed monographs and dossiers submitted to RSE "National Center for Expertise of medicines, medical devices and medical equipment" MHSD RK to include the monograph "Cistanche stolons" in the State Pharmacopoeia of the Republic of Kazakhstan. Prepared a series of industrial products for commercialization in accordance with ST RK 712-1907-12-TOO (DUT) -02-2013 "BAA cistanche liquid extract «SALAMAT» and ST RK hep-1509-1910-02 01-2012 "BAA Cistanche".

The results have been implemented in the production of pharmaceutical enterprise LLP "FitOleum".

Approbation. Scientific-practical conference on the results of scientific and technical program "Development of new drugs, excipients, methods and technologies of their production from domestic raw materials" and "Development of technology and formulations, anti-inflammatory and antimicrobial action on the basis of pine oil" (Almaty, 2012), Proceedings of the work approved at the XVII

International Scientific Conference "Oncology - XXI Century" (Spain, 2013), the Republican scientific-practical conference with international participation "Topical issues of evidence-based medicine and drug supply" (Karagandy 2013), scientific - practical conference "Actual problems of education, science and industry in Pharmacy" (Tashkent, 2013), I Russian scientific-practical conference with international participation "Innovations in the health of the nation" (St. Petersburg, 2013), the International Scientific-practical conference "Modern trends in medical education and health care in the world. Opportunities for international cooperation "(Almaty, 2013), II Russian scientific-practical conference with international participation "Innovations in the health of the nation"(St. Petersburg, 2014).

Publications:

21 works were published according to the study, including:

- 4 publications in journals recommended by the Committee for Control of Education and Science of the Republic of Kazakhstan;
- 1 publication in international journals included in the Scopus database;
- 9 publications in the proceedings of international scientific conferences;
- 5 innovation patents;
- 2 ST RK.