

## АННОТАЦИЯ

6D074800 - «Фармацевтикалық өндіріс технологиясы» мамандығы бойынша философия докторы (PhD) ғылыми дәрежесін алу үшін дайындалған

### АЛИМОВА УРЗИЯ СУННАТУЛЛАЕВНА

**Батпақты иір және үлкен жолжелкен (*Acorus calamus L. and Plantago major L.*) экстракттары қосылған суппозиторийді құрастырудың фармацевтикалық және фармакологиялық аспектілері.**

#### Тақырыптың өзектілігі

Экологиялық қауіпсіздіктің қазіргі жағдайында және сыртқы ортаның адам денсаулығына айтарлықтай теріс әсерін ескере отырып, әлемдік фармацевтикалық өндірушілер құрамы табиғатқа жақын, салыстырмалы түрде қауіпсіз болып табылатын, жеткілікті дәрежеде адам денсаулығы үшін пайдалы болатын және қолжетімді дәрілік құралдарды жасауды алдыңғы қатарлы бағыт деп санайды.

Бұл мәселені шешу жан-жақты зерттеудің және жергілікті табиғи шикізатты ұтымды пайдаланудың көмегімен жүзеге асады. Осы орайда, елімізде көптеген бағдарламалар жасалып, жүзеге асырылуда, атап айтқанда «Қазақстан 2050» стратегиясы, Қазақстанның дамыған 30 ел қатарына қосылу концепциясы, Қазақстан Республикасының 2020 жылға дейінгі «Экономиканы әртараптандыруды жеделдету» стратегиялық даму жоспары, Қазақстан Республикасы Президентінің «Қазақстан жолы 2050: бір мақсат, бір мүдде, бір болашақ» жолдауын жүзеге асыруға арналған фармацевтика саласының Қазақстан Республикасының экономикасындағы алатын орнын ескере отырып, отандық дәрілік өсімдік шикізатынан жасалған дәрілік препараттардың түрлерін көбейтіп, отандық фармацевтика өндірісін дамыту, жаңа өндіріс орындарын салу және бар өндіріс орындарын қайта қалпына келтіру арқылы мемлекеттің дәрілік препаратқа сұранысын қанағаттандырудың үлесін арттыру маңызды мәселеге айналып отыр.

Емдеу тәжірибесімен айналысатын дәрігерлердің назары әртүрлі патологиялық жағдайларды емдеу және олардың алдын алу мақсатында көп векторлы фармакологиялық белсенділік қасиеттеріне ие фитопрепараттарды қолдануға бағытталған, сондықтан да, халықаралық фармацевтік нарықта фитопрепараттардың номенклатурасының өсу тенденциясы байқалып отыр. Жаңа фитопрепараттарды жасау үшін заманауи медицина да, емдеудің дәстүрлі әдістері де бірдей деңгейде ұсынылады. Отандық флора өкілдерінің негізінде, дәрілік өсімдік шикізаттарынан алынған жаңа фитопрепараттарды стандарттау үшін нормативтік құжаттар жасау мәселесі де халықаралық деңгейде қолға алынуда. Бұл бір жағынан сапаны бақылау бойынша нормативтік құжаттарды

дайындауды едәуір қолайлы етсе, ал екінші жағынан импорт алмастыру бойынша мемлекеттік бағдарламаны жүзеге асыруға мүмкіндік береді.

Осы тұрғыдан алғанда, үлкен жолжелкен жапырақтары және батпақты иір тамырсабақтары емдік қасиеті бар заттарға бай, оларды ресми және халық медицинасында қолдану тұрғысынан тәжірибесі мол, Қазақстан флорасының типтік өкілдері болып табылады. Бұл өсімдіктердің шикізат қоры да жеткілікті.

Жоғарыда айтылғандарға байланысты, үлкен жолжелкен жапырақтары және батпақты иір тамырсабақтары (*Plantago major* L. and *Acorus calamus* L.) негізіндегі жаңа дәрілік заттар жасау өзекті мәселелер қатарына жатады және фармацевтикалық ғылымның заманауи міндеттеріне сәйкес келеді.

Сонымен, үлкен жолжелкен жапырақтары және иір тамырсабақтары негізінде заманауи технологиялық әдістерді қолдана отырып қабынуға қарсы және жараны жазатын дәрілік құралдарды жасау Қазақстан фармацевтикалық нарығының импорттан тәуелділігін төмендету мәселесін шешудегі өзекті мәселелердің бірі болып табылады.

#### **Зерттеу жұмысының мақсаты**

Батпақты иір және үлкен жолжелкен экстрактары негізіндегі суппозиторийлердің фармацевтикалық негіздемесін жасау және олардың биологиялық белсенділігін анықтау.

#### **Зерттеу жұмысының міндеттері:**

1. Үлкен жолжелкен жапырақтарынан биологиялық белсенді заттарды экстракциялау әдісін негіздеу.
2. Үлкен жолжелкен жапырақтарының көмірқышқылды экстрактының сапасын бағалау және сақтау мерзімін анықтау.
3. Батпақты иір тамырсабақтарының және үлкен жолжелкен жапырақтарының көмірқышқылды экстрактарымен суппозиторийлердің оңтайлы құрамы мен ұтымды технологиясын жасау.
4. Батпақты иір тамырсабақтары және үлкен жолжелкен жапырақтарының экстрактарының негізінде жасалған суппозиторийлердің сапасын бағалау және сақтау мерзімін анықтау.
5. Батпақты иір тамырсабақтары және үлкен жолжелкен жапырақтарының экстрактарының негізінде жасалған суппозиторийлер өндірісінің техника-экономикалық негіздемесін жасау.
6. Батпақты иір тамырсабақтары мен үлкен жолжелкен жапырақтары көмірқышқылды экстрактарының және олардың негізінде жасалған суппозиторийлердің қауіпсіздігі мен арнайы биологиялық белсенділігін зерттеу.

**Зерттеу нысандары:** көмірқышқылды экстрактарды алу және олардың негізінде фитопрепараттарды жасауға арналған зерттеулер үрдісінде екі өсімдіктің шикізаты қолданылды: батпақты иір тамырсабақтары және үлкен жолжелкен жапырақтары.

**Зерттеу әдістері:** физикалық және физика-химиялық, химиялық, фармако-технологиялық, биологиялық және статистикалық.

### **Зерттеудің ғылыми жаңалығы:**

Үлкен жолжелкен жапырақтарының көмірқышқыл экстракты төмен температура жағыдайында критикаға дейін сұйытылған көмірқышқыл диокси́дымен алғаш рет алынды (қысым 64 атм., температура до 20°C).

Үлкен жолжелкен жапырақтарының критикалық нүктеге дейінгі көмірқышқылды экстрактының химиялық құрамы хромато – масс - спектрофотометрия әдісімен алғаш рет зерттеліп, анықталған 30 компонент идентификацияланды, оның негізгілері:  $\beta$  - ситостерол - 44.1%, лупеол - 10.9 %, фитол - 8.59 % және оның ацетаты - 4.17 %, стигмастерин - 4.69 %,  $\beta$ -амирин - 4.20 %.

Үлкен жолжелкен жапырақтарының көмірқышқылды экстрактының уытсыздығы және жара жазатын қасиетке, ал батпақты иір тамырсабақтарының көмірқышқылды экстракты қабынуға қарсы қасиетке ие екендігі алғаш рет анықталды.

Батпақты иір тамырсабақтары мен үлкен жолжелкен жапырақтарының көмірқышқылды экстракттарының негізінде жаңа дәрілік қалып – «Plantacol» суппозиторийлерінің оңтайлы құрамы мен қтымды технологиясы жасалды.

Зерттеудің ғылыми жаңалығын растайтын № 08581 және №08582 пайдалы үлгі ҚР патенттеріне тапсырыс берілді.

### **Зерттеу нәтижелерінің тәжірибелік маңыздылығы**

Жара жазатын қасиетке үлкен жолжелкен жапырақтарының көмірқышқылды экстрактының технологиясы жасалды және жаңа дәрілік формалар жасау үшін субстанция ретінде ұсынылды.

Батпақты иір тамырсабақтары және үлкен жолжелкен жапырақтарының көмірқышқыл экстракттары негізінде «Plantacol» суппозиторийлерінің оңтайлы құрамы мен ұтымды технологиясы жасалды және сапалық спецификациясы құрастырылды.

Үлкен жолжелкен көмірқышқылды экстрактына және «Plantacol» суппозиторийлері өндірісіне тәжірибелік өндірістік регламенттер құрастырылды және аналитикалық-нормативтік құжаттардың жобалары жасалды.

Үлкен жолжелкен жапырақтарының көмірқышқылды экстракттары өндірістік технологиясы «Фито-Аромат» ЖШС өндіріс орнында апробациядан өткізілді және тәжірибелік-өндірістік үлгілері алынды, «Plantacol» суппозиторийлерінің өндірісінің технологиясы «ФитОлеум» ЖШС өндіріс орнында апробациядан өткізілді және тәжірибелік-өндірістік үлгілері алынды.

### **Қорғауға шығарылатын мәселелер**

1. Үлкен жолжелкен жапырақтарының көмірқышқылды экстракт технологиясы және сапасын бағалау.
- 2.«Plantacol» суппозиторийлерінің фармацевтикалық негіздемесін жасау бойынша зерттеулердің нәтижелері.
3. «Plantacol» суппозиторийлерінің өндірісіне техника - экономикалық негіздеме жасау бойынша зерттеулердің нәтижелері;

4. Үлкен жолжелкен жапырақтарынан алынған көмірқышқыл экстракты мен «Plantacol» суппозиторийлерінің қауіпсіздігі мен арнайы биологиялық белсенділігін анықтау бойынша зерттеулердің нәтижелері.

#### **Жариялымдар**

Зерттеудің негізгі нәтижелері бойынша 10 ғылыми еңбек жарияланған, оның ішінде 1 мақала Scopus ақпараттық базасына кіретін халықаралық ғылыми баспада жарық көрді. Қазақстан Республикасы Білім және ғылым министрлігінің Білім және ғылым саласындағы бақылау комитетінің ғылыми қызметтің негізгі нәтижелерін жариялау үшін ұсынған басылымдарда 3 мақала жарық көрді. Халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференцияларда 4 тезис және мақалалар жарияланды. 1 еңбек шет елдің ғылыми басылымдарында, 1 мақала РИНЦ базасына кіретін баспада жарияланған.

## **АННОТАЦИЯ**

Диссертации на соискание ученой степени доктора философии (PhD) по специальности 6D074800 - «Технология фармацевтического производства»

**АЛИМОВА УРЗИЯ СУННАТУЛЛАЕВНА**

**Фармацевтические и фармакологические аспекты создания суппозиторий с экстрактами аира болотного и подорожника большого (Acorus calamus L. and Plantago major L.)**

### **Актуальность темы исследования**

В условиях сложившейся экологической ситуации и значительного отрицательного влияния окружающей среды на здоровье человека, создание близких по структуре к природе, сравнительно безопасных, достаточно полезных для здоровья человека и доступных лекарственных средств является первостепенным направлением мировых фармацевтических производств.

Решением данной проблемы осуществимо посредством полномасштабного исследования и рационального использования местного природного сырья. В связи с этим в нашей стране разрабатываются и осуществляются различные государственные программы, в том числе Стратегия «Казахстан 2050», Концепция по вхождению Казахстана в число 30-ти самых развитых государств мира, Стратегический план развития Республики Казахстан до 2020 года, Послание Президента Республики Казахстан «Казахстанский путь-2050: единая цель, единые интересы, единое будущее», целью осуществления которых является увеличение числа наименований лекарственных препаратов из отечественного растительного сырья, развитие отечественного фармацевтического производства, строительство новых производственных площадок, а также внесение вклада в удовлетворение потребностей государства в лекарственных препаратах, путем реорганизации имеющихся производств.

Внимание врачей, занимающихся лечебной практикой, направлено на применение фитопрепаратов, обладающих многовекторной фармакологической активностью, с целью профилактики и лечения различных патологических состояний и поэтому на мировом фармацевтическом рынке наблюдается тенденция увеличения номенклатуры фитопрепаратов. Для создания новых фитопрепаратов на одинаковом уровне рекомендуются как современная медицина, так и традиционные методы лечения. Стандартизация и разработка нормативных документов на новые фитопрепараты, полученных из лекарственного растительного сырья на основе представителей отечественной флоры, тоже осуществляются на международном уровне. Это с одной стороны делает значительно оптимальным подготовку нормативных документов, а с другой стороны дает возможность осуществить государственную программу импортозамещения.

С этой точки зрения, типичные представители флоры Казахстана - листья подорожника большого и корневища аира болотного богаты веществами, обладающими лечебными свойствами, имеется большой опыт их применения как в официальной медицине, так и в народной медицине. Сырьевой запас этих растений тоже достаточен.

Учитывая вышеуказанное, разработка новых лекарственных средств на основе подорожника большого и аира болотного (*Plantago major* L. and *Acorus calamus* L.) является актуальной задачей и соответствует требованиям современной фармацевтической науки.

Таким образом, создание противовоспалительных и ранозаживляющих лекарственных средств на основе подорожника большого и аира болотного, с применением современных технологических методов, является актуальной задачей в решении проблемы импортозависимости фармацевтического рынка Казахстана.

**Цель исследования:**

Фармацевтическая разработка суппозиторий на основе экстрактов подорожника большого и аира болотного и определение их биологической активности.

**Задачи исследования:**

1. Обосновать метод экстрагирования биологически активных веществ из листьев подорожника большого.

2. Оценка качества и определение срока годности углекислотного экстракта из листьев подорожника большого.

3. Разработать рациональный состав и оптимальную технологию суппозиторий на основе углекислотных экстрактов из корневищ аира болотного и листьев подорожника большого.

4. Оценка качества и определение срока годности суппозиторий на основе углекислотных экстрактов из корневищ аира болотного и листьев подорожника большого.

5. Техничко-экономическое обоснование производства суппозиторий на основе углекислотных экстрактов из корневищ аира болотного и листьев подорожника большого.

6. Изучение безопасности и специфической биологической активности углекислотных экстрактов из корневищ аира болотного и листьев подорожника большого и суппозиторий на их основе.

**Объекты исследования:** в процессе исследований для получения углекислотных экстрактов и разработки фитопрепаратов на их основе использовали лекарственное сырье двух видов растений: корневища аира болотного, листья подорожника большого.

**Методы исследования:** физические и физико-химические, химические, фармако-технологические, биологические и статистические.

### **Новизна исследования:**

Впервые получен углекислотный экстракт листьев подорожника большого в режиме низкотемпературной докритической экстракции сжиженным углерода диоксидом (давление 64 атм., температура до 20 °С);

Впервые изучен химический состав CO<sub>2</sub>-экстракта подорожника большого, полученного в докритических условиях, методом хромато-масс-спектрометрии, идентифицировано 30 компонентов, основными являются: β-ситостерол с содержанием 44.1 %, лупеол - 10.9 %, фитол - 8.59 % и его ацетат - 4.17 %, стигмастерин - 4.69 %, β-амирин - 4.20 %.

Впервые установлено, что углекислотный экстракт листьев подорожника большого нетоксичен и обладает ранозаживляющим действием, а углекислотный экстракт аира болотного обладает противовоспалительным действием.

Разработан оптимальный состав и рациональная технология новой лекарственной формы - суппозитория «Plantacol» противовоспалительного и ранозаживляющего действия на основе углекислотных экстрактов подорожника большого и аира болотного.

Для подтверждения научной новизны исследования поданы заявки на патенты РК № 08581 и № 08582 на полезную модель.

### **Практическая значимость исследования:**

Разработана технология углекислотного экстракта листьев подорожника большого, обладающего ранозаживляющим действием, который предложен в качестве субстанции для разработки новых лекарственных препаратов.

Разработаны рациональный состав и оптимальная технология суппозитория «Plantacol» на основе углекислотных экстрактов корневищ аира болотного и листьев подорожника большого.

Разработаны опытно-промышленные регламенты и проекты аналитических нормативных документов на углекислотный экстракт из листьев подорожника большого и суппозитории «Plantacol».

Проведена апробация технологии в промышленных условиях и получены опытно-промышленные серии углекислотного экстракта из листьев подорожника большого - на базе ТОО «Фито-Аромат» и суппозитория «Plantacol» на базе ТОО «ФитОлеум».

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Технология и оценка качества углекислотного экстракта из листьев подорожника большого.

2. Результаты исследования по фармацевтической разработке суппозитория «Plantacol».

3. Результаты исследования технико-экономического обоснования производства суппозитория «Plantacol».

4. Результаты исследования безопасности и специфической биологической активности углекислотных экстрактов листьев подорожника большого и корневищ аира болотного и суппозитория «Plantacol».

### **Сведения о публикациях**

По результатам исследований опубликовано 10 работ, в том числе: 1 статья опубликована в международном журнале, входящем в базу данных Scopus. 3 статьи в изданиях, рекомендованных ККСОН МОН РК, 4 статьи и тезисы - в сборниках международных научно-практических конференций, 1 статья в зарубежном издании и 1 статья - в издании, входящем в базу РИНЦ.



## ANNOTATION

Dissertation submitted in partial satisfaction of the requirements for the degree of Doctor of Philosophy (PhD) in the specialty 6D074800 - «Technology of pharmaceutical production»

**ALIMOVA URZIYA SUNNATULLAEVNA**

**Pharmaceutical and pharmacological aspects of development of suppositories containing calamus (*Acorus calamus L.*) and plantago (*Plantago major L.*) extracts**

### **The relevance of research**

Under current environmental situation and the significant negative impact of the environment on human health, a development nature similar structures, relatively safe, quite healthy and affordable medicines is considered as the primary focus of world pharmaceutical production.

The solution of this problem is feasible by comprehensive research and rational use of local natural resources. In this regard, in our country there are developed and implemented a variety of state programs, including the Strategy "Kazakhstan 2050", Concept of Kazakhstan joining into the 30 most developed countries of the world, the Strategic Development Plan of the Republic of Kazakhstan till 2020, Message from the President of the Republic of Kazakhstan "Kazakhstan's way-2050: common goal, common interests, common future", the purpose of the implementation of which is to increase the number of medical products from domestic vegetable raw materials, the development of domestic pharmaceutical production, the construction of new production facilities, as well as contribute to meeting state requirements for drugs, through the reorganization of existing industries.

Attention of physicians practicing medicine, is directed to the use of herbal preparations with multi-vector pharmacological activity as the matter of preventing and treatment of a variety of disease, therefore, on the state and global pharmaceutical market there is a tendency to increase the range of herbal remedies. To create a new herbal drugs at the same level is recommended both modern medicine and traditional treatments. Standardization and development of regulatory documents for new herbal medicines derived from medicinal plants on the basis of representatives of domestic flora, also is carried out at the international level. On the one hand it makes it much optimal background for regulatory documents, and on the other hand makes it possible to implement the state program of import substitution.

From this perspective, typical species of flora of Kazakhstan such as plantain leaves and calamus rhizomes are rich in substances that have medicinal properties, there is a large experience of their application just as in the official medicine so in traditional medicine. The feed stock of these plants is also sufficient.

Considering the above, the development of new drugs based on plantain and calamus (*Plantago major* L. and *Acorus calamus* L.) is an important task and it meets the requirements of modern pharmaceutical science.

Thus, the development of anti-inflammatory and wound-healing drugs based on plantain and calamus, using modern technological methods, is an topical task to solve the problem on import of pharmaceutical market in Kazakhstan.

**Purpose of the study:** Pharmaceutical development of suppositories based on extracts of plantain and calamus, and determination of their biological activity.

**Research objectives:**

1. To substantiate the method of extraction of biologically active substances from the leaves of *Plantago major*.
2. Evaluation of the quality and shelf life determination of carbon dioxide extract of the leaves of plantain.
3. Development a rational and optimal composition of suppositories technology based on carbon dioxide extracts of rhizomes of calamus and plantain leaves.
4. Evaluation of the quality and determination of the shelf life of suppositories based on carbon dioxide extracts of rhizomes of calamus and plantain leaves.
5. Feasibility study for production of suppositories based on carbon dioxide extracts of rhizomes of calamus and plantain leaves.
6. Study of safety and the specific biological activity of carbon dioxide extracts of rhizomes of calamus and plantain leaves and suppositories based on them.

**Objects of research:** in the course of research for the development of carbon dioxide extracts and herbal remedies based on these two raw materials used medicinal plant species: calamus rhizomes, large plantain leaves.

**Methods:** physical and physical-chemical, chemical, pharmaco-technological, biological and statistical.

**The novelty of the study:**

For the first time was produced carbon dioxide extract of leaves of *Plantago major* in condition of low temperature subcritical extraction of liquefied carbon dioxide (pressure of 64 atm and 20 ° C temperature.);

For the first time it was studied the chemical composition of CO<sub>2</sub>-extract of plantain obtained in subcritical conditions, by gas chromatography-mass spectrometry identified 30 components, the main ones are  $\beta$ -sitosterol with the content of 44.1 %, lupeol - 10.9 %, fitol - 8.59 % and its acetate - 4.17 %, stigmaterol - 4.69 %,  $\beta$ -amyrin is 4.20 %.

For the first time it was studied that the carbon dioxide extract of plantain leaves a large non-toxic and has a healing effect, and carbon dioxide of Calamus extract has anti-inflammatory action. A rational and optimum composition of the new technology of the dosage form - suppositories «Plantacol» anti-inflammatory and wound healing action on the basis of carbon dioxide extracts of plantain and calamus.

There was developed optimal composition and rational technology of new dosage forms - suppositories "Plantacol" with anti-inflammatory and wound healing

action on the basis of carbon dioxide extracts of *Acorus calamus L.* and *Plantago major L.*

To confirm the scientific novelty of the research was filed applications for patents of RK № 08581 and № 08582 on utility model.

#### **The practical significance of the study:**

The technology of a carbon dioxide extract from *Plantago major L.* leaves was developed, that has wound-healing effect, and proposed as a substance for the development of new drugs.

The rational composition and optimal technology of suppositories «Plantacol» on the basis of carbon dioxide extracts of *Acorus calamus L.* rhizomes and *Plantago major L.* leaves were designed.

The experimental-industrial regulations and analytical projects regulations on carbon dioxide extract of the leaves of plantain and suppositories «Plantacol» were developed.

The approbation of the technology in an industrial environment was conducted, and a series of pilot-scale carbon dioxide extract of *Plantago major L.* leaves were obtained on the basis the LLP "Phyto-Aromat" and suppositories «Plantacol» at "FitOleum" LLP.

#### **The main provisions for the defense**

1. Technology and Quality Assessment of carbon dioxide extract of the *Plantago major L.* Leaves.

2. The results of the study on the development of pharmaceutical suppositories «Plantacol».

3. The results of the study of the feasibility study production «Plantacol» suppositories.

4. The results of the study of safety and the specific biological activity of carbon dioxide extracts of *Acorus calamus L.* rhizomes and *Plantago major L.* leaves and suppositories «Plantacol».

#### **Information about the publications**

According to the research 10 works were published, including 1 article published in the international journal, is part of the Scopus database. 3 articles were in journals recommended KKSON MES, 4 articles and abstracts - in the collections of international scientific conferences, 1 article in a foreign publication and 1 article - the publication that is part of RISC base.

