

6D074800 – Фармацияның өндірістік технологиясы мамандығы бойынша
философия докторы (PhD) ғылыми дәрежесін алу үшін дайындаған
диссертацияның

АННОТАЦИЯСЫ

Жапарқурова Карлыгаш Алтынбековна

**«*Ziziphora bungeana* өсімдік шикізатының негізінде дәрілік заттарды
фармацевтикалық өндөу»**

Зерттеу тақырыбының өзектілігі: Қазіргі таңда фармацевтика индустриясының ассортиментін кеңейту мақсатында отандық шикізат негізінде фитопрепараттар өндіру Қазақстан Республикасының дамуының басымырақ бағыты болыш табылады. Бұл міндетті шешу өнеркәсіптік қоры жеткілікті Республикамыздың табиғи қорлары негізінде дәрілік құралдарды жасаудың ғылыми зерттелген тәсілдерін тәжірибелеңгізу жолымен ғана шешілері анық.

Қазақстан флорасында тамырлы өсімдіктің 6000 жуық түрі кездеседі. Оның ішінде 1500 астамы айқын фармакологиялық қасиеттерімен сиппатталып дәстүрлі медицинада кеңінен қолданылады.

Дәрілік өсімдіктердің 60 жуық түрі Қазақстан Республикасының Мемлекеттік Фармакопеясына енгізілген. Ал қалған дәрілік өсімдіктер терең және ауқымды зерттеуді қажет етеді. Осындай аз зерттелген және қолданыс аясы халық медицинасымен шектелетін өсімдіктің бірі – зизифора Бунге (*Ziziphora bungeana* Juz.). Ғылыми медицинасында зизифора Бунге өзінің кардиологиялық, гипотензивті, ауруды басушы, тынышталдырушы және жараны жазушы емдік қасиеттерімен белгілі.

Отандық ғалымдар Джумагалиева Ф.Д. және Бимурзаев А.А. зизифора Бунге дәрілік өсімдігін фармацевтикалық тәжірибелеңгізу мақсатында зерттеулер жүргізген.

Дегенмен, бұл дәрілік өсімдік бүтінгі күнде ресми дәрежесі жок, яғни ресми түрде дәрілік өсімдік болыш саналмайды және КР Мемлекеттік Фармакопеясына енгізілмеген.

Сондықтан, КР фармацевтикалық өндірісінің отандық шикізат негізінде жасалған фитопрепараттарға сұранысын ескере отырып, зизифора Бунге өсімдік шикізатын жүйелі зерттеу және оның негізінде фармацияның заманауи талаптарына сәйкес дәрілік қалыптарды жасау өзекті болыш саналады.

Жұмыстың мақсаты:

Қауіпсіздігі мен спецификалық фармакологиялық әсерін зерттей отырып, зизифора Бунге дәрілік шикізаты негізінде отандық дәрілік құралдарды жасау (құрамы, технологиясы және стандартизация).

Міндеттер:

- зизифора Бунге дәрілік шикізатын фармакогнозиялық және фармкотехнологиялық зерттеу.

- КР Мемлекеттік фармакопеясының талаптарына сәйкес зизифора Бунге өсімдігінің сапа көрсеткіштерін жасау және стандарттау
- зизифора Бунге фитосубстанциясының оңтайлы технологиясын жасау және стандарттау
- зизифора Бунге фитосубстанциясының қауіпсіздігін және спецификалық фармакологиялық әсерін зерттеу
- зизифора Бунге майы бар адгезивті дентальді паста жасау

Зерттеу нысаны: зизифора Бунге (*Ziziphora bungeana* Juz.) шебі және оның негізіндегі фитосубстанциялар: эфир майы мен қою экстракт, сонамен қатар, зизифора Бунге майы бар адгезивті дентальді паста.

Зерттеуде қолданылған әдістер:

Стандартты физико-химиялық, фармако-технологиялық, фармакогнозиялық, фармако-технологиялық, фармакологиялық, биологиялық статистикалық, фармакопеялық және басқа әдістер.

Ғылыми жаңалығы

Алғаш рет, зизифора Бунге шебі дәрілік өсімдік шикізаты сапалы, тиімді және қауыпсыз дәрілік заттарды жасаудың түпкі шикізаты ретінде кешенді түрде зерттелді.

Алғаш рет, зизифора Бунге эфир майының негізгі әсер етуші құрамбөлігі – пулегонды 61% мөлшерімен алу әдісі жасалды.

Алғаш рет, зизифора Бунге қою экстрактысынан тритерпендер классының екі химиялық қосылыстар бөлініп алынды.

Алғаш рет, З.Бунге экстрактылерінің фармакологиялық әсерінің бағыты зерттеліп, олардың анальгезирлеуші және антимикробытық белсенделік түрлері дәлелденді. Биологиялық скрининг нәтижелері бойынша пайдалы үлгі алуға 2 тапсырыс берілді: «Зизифоры Бунге (*Ziziphora bungeana* Juz.) шебінен каннабинойды және опиоидты рецепторларды байланыстыру және антимикробты белсенделікке ие фармацевтикалық субстанция түріндегі көмірқышқылды экстракты алу әдісі» (тапсырыс № 2016/0111.2) және «Антимикробты және каннабинойды және опиоидты рецепторларды байланыстыру белсенделіктеріне ие Зизифоры Бунге (*Ziziphora bungeana* Juz.) шебінің эфир майы» (тапсырыс № 2016/0112.2).

Алғаш рет, З.Бунге майы бар адгезивті дентальді пастаны алушың фармацевтикалық тәсілінің жобасы ұсынылды.

Қорғауға шығарылатын диссертациялық зерттеудің негізгі ережелері:

- зизифора Бунге шебін стандарттау және оны КР МФ талаптарына сай ресми медицинага енгізу кешенді зерттеу және оны ресми медицинаға енгізу
- зизифора Бунге жаңа фитосубстанциялары: қою экстракты және эфир майының өндіріс технологиясы және стандартталуы
- зизифора Бунге фитосубстанцияларының анальгетик және микробқа қарсы белсенделіктерін анықтау
- зизифора Бунге фитосубстанцияларының қауіпсіздігін бағалау

- зизифора Бунге майы бар адгезивті дентальді пастаны алудың фармацевтикалық тәсілі жасалды

Зерттеудің тәжірибелік маңыздылығы:

Жүргізілген зерттеулердің нәтижесінде тәжірибелік фармацияға зизифора Бунге шөбін жинау және кептіру нұсқаулық ұсынылды

Зизифора Бунге шикізатының, фитосубстанцияларын стандарттау әдістемесі ұсынылды

Зизифора Бунге шикізат, фитосубстанциялар және дәрілік қалыптарының нормативті техникалық құжаттары, сапа спецификациясы, АНҚ, зертханалық, тәжірибелік-өндіріс технологиялық регламенттері жасалды және фармацевтикалық өндірістерге ендірілді

«Зизифора бунге шөбі» өсімдік шикізатының тіркеу дерекнамасы мемлекеттік тексеруге Дәрілік заттарды, медициналық мақсаттағы бұйымдарды және медициналық техниканы сараптау ұлттық орталығы (ДЗМБМТСҰО) ұсынылған.

Жариялаулар туралы мәліметтер:

Ғылыми зерттеу нәтижесі бойынша 23 мақала жарық көрді:

- Thomson Reuters және Scopus базаларына кіретін халықаралық журналдарга - 3 мақала;
- ҚР БФМ КЕС тізіміне енетін - 6 мақала;
- Ресей Федерациясының ЖАК тізіміне енетін - 3 мақала;
- халықаралық ғылыми-практикалық конференцияда - 9 мақала жарық көрді (АҚШ, Польша, Ресей, Украина, Қазакстан);
- өнертабыс патентіне тапсырыс – 2.

АННОТАЦИЯ

диссертации на соискание ученой степени доктора философии (PhD)
по специальности 6D074800 – Технология фармацевтического производства

Жапарқурова Карлыгаш Алтынбековна

«Фармацевтическая разработка лекарственных средств на основе растительного сырья *Ziziphora bungeana*»

Актуальность темы исследования: На сегодняшний день одним из приоритетных направлений развития Республики Казахстан является расширение ассортимента фармацевтической индустрии за счет производства фитопрепаратов на основе отечественного сырья. Решение этой задачи возможно путем внедрения в практику научных разработок на основе природного сырья РК, имеющих достаточные возобновляемые промышленные запасы.

Флора Казахстана насчитывает около 6000 видов высших растений. Из них, свыше 1500 видов характеризуются лекарственными свойствами. Более 60 наименований лекарственных растений - включены в Государственную Фармакопею РК, остальные - требуют полномасштабного и глубокого изучения. К таким малоизученным растениям, применение которого ограничено только народной медициной, относится зизифора Бунге. Данное растение используют как кардиологическое, гипотензивное, болеутоляющее, успокаивающее и ранозаживляющее средство.

Известны попытки внедрения в фармацевтическую практику лекарственного растения зизифора Бунге отечественными учеными Джумагалиевой Ф.Д., Бимурзаевым А.А. Однако, это растение по сей день не имеет официального статуса как лекарственное средство, т.е. не является официальным и не включено в ГФ РК.

Поэтому, учитывая потребность фармацевтической промышленности РК в фитопрепаратах на основе отечественного сырья, системное исследование сырья зизифора Бунге и разработка качественных, безопасных и эффективных лекарственных средств на его основе в соответствии современным надлежащим требованиям фармакопеи, является актуальным.

Цель исследования: Фармацевтическая разработка (состав, технология и стандартизация) отечественных лекарственных средств на основе растительного сырья зизифора Бунге с изучением профиля их фармакологической активности и безопасности.

Задачи исследования

- Фармакогностическое и фармако-технологическое изучение растительного сырья – травы зизифоры Бунге
- разработка критериев качества и стандартизация травы зизифоры Бунге в соответствии фармакопейным требованиям ГФ РК

- разработка оптимальной технологии и стандартизация новых фитосубстанций зизифоры Бунге: эфирное масло и густого экстракт
- изучение фармакологической активности и исследование профиля безопасности фитосубстанций (эфирное масло и экстракт густой) зизифоры Бунге
- фармацевтическая разработка адгезивной дентальной пасты с эфирным маслом зизифоры Бунге.

Объекты исследования: Объектами исследования являются - трава зизифоры Бунге (*Ziziphora bungeana* Juz.), фитосубстанции, полученные на ее основе (эфирное масло и экстракт густой) и адгезивная дентальная паста с маслом зизифоры Бунге.

Методы исследования

Стандартные физические, физико-химические, фармакогностические, фармако-технологические, фармакологические, биологические, статистические фармакопейные и не фармакопейные методы.

Научная новизна

Впервые проведено полномасштабное исследование травы зизифоры Бунге в качестве исходного сырья для разработки качественных, эффективных и безопасных лекарственных средств фармакопейного уровня.

Впервые разработан способ получения эфирного масла из травы зизифоры Бунге с высоким содержанием действующего вещества – пулегона (61%).

Впервые из углекислотного экстракта зизифоры Бунге выделены химические соединения класса тритерпенов.

Впервые по результатам биологического скрининга установлены анальгезирующая и антимикробная активность фитосубстанций зизифоры Бунге. Новизна подтверждена заявками: «Способ получения углекислотного экстракта из травы зизифоры Бунге (*Ziziphora bungeana* Juz.) в виде фармацевтической субстанции, обладающей активностью к каннабиоидным и опиоидным рецепторам и антимикробной активностью» (заявка № 2016/0111.2) и «Эфирное масло из травы зизифоры Бунге (*Ziziphora bungeana* Juz.), обладающее антимикробной активностью и активностью к каннабиоидным и опиоидным рецепторам» (заявка № 2016/0112.2).

Впервые предложена фармацевтическая разработка нового лекарственного средства - адгезивная дентальная паста с маслом зизифоры Бунге.

Основные положения диссертационного исследования, выносимые на защиту

- Стандартизация травы зизифоры Бунге в соответствии фармакопейными требованиям ГФ РК и внедрение его в официальную медицину.
- Технология и стандартизация новых фитосубстанций зизифоры Бунге: эфирное масло и экстракт густой
- Определение анальгезирующей и антимикробной активности фитосубстанции зизифора Бунге.

- Оценка безопасности фитосубстанции зизифора Бунге.
- Фармацевтическая разработка адгезивной дентальной пасты с маслом З. Бунге.

Практическая значимость исследования

На основании проведенных исследований предложена и внедрена в практическую фармацию инструкция по сбору и сушке травы зизифора Бунге.

Предложены методики стандартизации сырья, фитосубстанции зизифоры Бунге.

Разработаны и внедрены в практическую фармацию нормативно-технические документы, спецификации качества, АНД, лабораторные и опытно-промышленные технологические регламенты на сырье, фитосубстанции и лекарственную форму зизифоры Бунге.

На государственную экспертизу подано регистрационное досье растительного сырья «зизифоры Бунге трава» в РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники».

Сведения о публикациях:

По результатам исследований опубликовано 23 научных работ, в том числе:

- статьи в международных журналах, входящих в базы данных Scopus и Web of Science – 3;
- статьи в журналах, рекомендованных Комитетом по контролю в сфере образования и науки Министерства образования и науки РК - 6;
- статьи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Российской Федерации – 3;
- тезисы на международных научно-практических конференциях (США, Польша, Украина, Россия, Казахстан) – 9;
- заявки на изобретение полезной модели – 2;

ANNOTATION

**of thesis for the philosophy doctor (PhD) degree
on the specialty 6D074800 – Technology of pharmaceutical production
Zhaparkulova Karlygash Altynbekovna**

**"Pharmaceutical development of medicines from raw plant material of
Ziziphora bungeana"**

Relevance of the research: Nowadays one of the priority development courses of the Republic of Kazakhstan is expansion of the range of the pharmaceutical industry by production of phytomedicines on the basis of domestic raw materials. The solution to this problem is possible by introducing the practice of scientific development based on natural raw materials in Kazakhstan, which have sufficient commercial reserves.

Flora of Kazakhstan contains about 6000 species of vascular plants. Among them more than 1,500 species are characterized by pronounced pharmacological properties, most of which is used in traditional medicine.

About 60 names of medicinal plants are included into the State Pharmacopoeia of RK. Other medicinal plants require full-scale and more detail research. *Ziziphora bungeana* (*Ziziphora bungeana* Juz.) is one of such poorly studied plants, which has limited application only as traditional medicine. In a scientific medicine *Z. bungeana* is famous as cardiological, hypotensive, analgesic, soothing and wound healing medicine.

There were attempts of implementation *Ziziphora bungeana* into pharmaceutical practice by domestic scientists Dzhumagaliyeva F.D. and Bimurzayev A.A.

However, this medicinal plant has no official status to present day and is not included into State Pharmacopoeia RK.

Therefore, considering the need of pharmaceutical industry of RK in phytomedicines on the basis of domestic raw materials, a systematic research of raw material *Z. bungeana* and development of dosage forms on its basis according to modern requirements of pharmacy has current importance.

Aim of the research: Pharmaceutical development (composition, technology and standardization) of domestic medicines on the basis of plant raw material *Z. bungeana* along with its pharmacological activity and safety profile study.

Research objectives:

- pharmacognostic and pharmaco-technological study of plant raw material *Z. bungeana*;
- development of quality criteria and standardization of the plant *Z. bungeana* in compliance with the requirements of SPh RK;
- development of optimal technology and standardization of new phytosubstance *Z. bungeana*: essential oil and thick extract;

- study of pharmacological activity and research of safety profile of *Z. bungeana* phytosubstances;
- pharmaceutical development of adhesive dental paste with *Z. bungeana* oil.

Object of the study: Objects of a research are herb of *Z. bungeana* (*Ziziphora bungeana* Juz.) and phytosubstances on its basis: essential oil and thick extract, and also adhesive dental paste with *Z. bungeana* oil.

Research methods:

Physical and chemical, pharmacognostic, pharmaco-technological, pharmacological, biological, statistical pharmacopoeia and another methods.

Scientific novelty:

For the first time was carried out a comprehensive study *Z. Bunge* herbs as medicinal raw plant material (RPM) for development of high-quality, effective and safe medicines

First time the method of obtaining essential oil from *Z. bunge's* raw materials with the 60% content of the main component – a pulegon was developed.

The two chemical compounds of triterpene were isolated for first time from the thick extract of *Ziziphora bungeana*.

For the first time the pharmacological activities of the *Z. bungeana* phytosubstance were studied and analgesic and antimicrobial type of activities were proved. On the basis of biological screening results 2 applications for the useful models were submitted: Method of obtaining carbon dioxide extract from *Ziziphora bungeana* plant in the form of the pharmaceutical substance with activity toward cannabinoid and opioid receptors and antimicrobial property (application № 2016/0111.2) and Essential oil from *Ziziphora bungeana*' plant, with antimicrobial activity and activity toward cannabinoid and opioid receptors (application № 2016/0112.2).

For the first time the pharmaceutical development of the adhesive dental paste with *Z. bungeana* oil was carried out.

The main provisions of the research project, submitted for the defense of the thesis:

- Comprehensive study herb of *Z. bungeana* in compliance with the requirements of SPh RK and its implementation into the official medicine;
- Technology and standardization of new phytosubstance *Z. bungeana*: essential oil and thick extract
- Determination of analgesic and anti-microbial activity phytosubstance *Z. bungeana*
- Assessment of safety profile of *Z. bungeana* phytosubstances;
- Pharmaceutical development of adhesive dental paste with *Z. bungeana* oil was proposed.

Practical importance of the research:

Normative and technical documents (the instruction for harvesting and processing of PRM, the quality specification, AND, technological regulation) on raw materials, phytosubstance and dosage medical form were developed.

A registration dossier of plant raw materials "Ziziphora Bunge herb" at state expertise submitted to RSE on REM "National Center for Expertise of medicines, medical devices and medical equipment".

Publications:

The results of researches were published in 23 scientific journals, including:

- in the international journals of Scopus and Web of Science database – 3;
- recommended by CCEandS MEandS - 6;
- recommended by HAC of the Russian Federation – 3;
- in the international academic and research conferences (the USA, Poland, Ukraine, Russia, Kazakhstan) – 9;
- application for the invention utility model – 2;