

6D074800 – «Фармацевтикалық өндіріс технологиясы» мамандығы бойынша философия докторы (PhD) ғылыми дәрежесін алу үшін дайындаған диссертацияның

АННОТАЦИЯСЫ

Өмірбаева Ажар Ережепқызы

«Бұйра түйетікен (*Carduus crispus*) экстрактысынан дәрілік қалыптар жасаудың фармацевтикалық аспектілері»

Тақырыптың өзектілігі

Отандық фармацевтикалық өндірісті дамытуға бағытталған «Қазақстан – 2050» Стратегиясында, Қазақстан Республикасының Мемлекеттік саясаты Денсаулық сақтауды дамытудың «Саламатты Қазақстан» 2011-2015 жыл, 2010-2014 жылдарға Қазақстан Республикасының фармацевтикалық өнеркәсіпті дамыту, 2010-2014 жылдарға Қазақстанның индустриализация Картасы Мемлекеттік бағдарламаларының көмегімен жүзеге асырылады.

Қазақстан Республикасының фармацевтикалық бағдарлама аясында өнеркәсіпті дамыту, дәрілік заттардың бірегей шикізат базасының болуымен, жинақталған химия, медицина мен фармация аясында елеулі ғылыми-техникалық потенциал мен дәрілік өсімдік шикізатын өңдеуге, отандық өндірістегі өсімдіктерден дәрілік заттар субстанциясын өндіруге бағытталған фитохимиялық өндірісті дамыту арқылы жүзеге асыру тиімді және оңтайлы болады.

Оңтүстік Қазақстанның өсімдік ресурстарын медициналық және фармацевтикалық саласында оңтайлы пайдалану үшін көптеген өсімдіктер зерттелген. Соның ішінде, түйетікеннің бірнеше түрлері қазіргі кезде фармацияда белсенді заттарды алуға кеңінен қолданылады. Бірақ, Оңтүстік аумақта кең тараған, Бұйра түйетікен аз зерттелген және қолданбайды.

Сондықтан, Бұйра түйетікен (*Carduus crispus* L.) өсімдігін толығымен зерттеу, одан фармакологиялық белсенді заттарды бөліп алу, олардың негізінде жаңа дәрілік препараттарды жасау *өзекті* болып табылады және фармацевтикалық ғылымның заманауи міндеттеріне сәйкес келеді.

Зерттеудің мақсаты

Carduus crispus L. бұйра түйетікен дәрілік өсімдік шикізатын стандартизациялау және оның негізінде дәрілік қалыптарды жасау.

Зерттеудің міндеттері

1. Бұйра түйетікен шөбіне фармакогностикалық зерттеу жүргізу және оның стандартизациясын жасау.
2. Бұйра түйетікен қою экстрактысын алу технологиясын жасау және алынған өнімге стандартизациясын жүргізу.
3. Бұйра түйетікен экстрактысының фармакологиялық белсенділігін зерттеу.

4. Бұйра түйетікен шөбінен алынған қою экстрактыдан қатты дәрілік түр ретінде дайындалған гранулалардың құрамы мен технологиясын зерттеп жасау, олардың тұрақтылығын зерттеу және стандартизациясын жүргізу.

5. Бұйра түйетікен қою экстракты негізінде гранулаларға НТҚ құрастыру.

Зерттеу нысаны

Зерттеу объекті ретінде Оңтүстік Қазақстан облысының аумағында вегетация кезеңінде жиналған Бұйра түйетікен (*Carduus crispus* L.) шөбі пайдаланылған, Бұйра түйетікен қою экстрактысы және қою экстрактысынан алынған гранулалар.

Зерттеуде қолданылған әдістер:

Органолептикалық, фармако-технологиялық, хроматографиялық, спектрофотометриялық, микробиологиялық, фармакологиялық, статистикалық зерттеулері үшін дәстүрлі зерттеу әдістері жұмыста қолданылған.

Зерттеудің ғылыми жаңалығы

Алғаш рет бұйра түйетікен шөбіне кешенді фармакогностикалық зерттеу жүргізілді, соның нәтижесінде осы өсімдіктің морфологиялық пен микроскопиялық түр-ішілік айырмашылық белгілері анықталды. Шикізатты жинап алу мерзімдері анықталды және оның құрамындағы флавоноидтардың суммасын сандық анықтау әдістемесі жасалып ұсынылды. Бұйра түйетікен шөбіне стандартау жүргізілді.

Алғаш рет бұйра түйетікен қою экстрактысының алу оңтайлы технологиясы жасалынды және оған стандартау жүргізілді.

Алғаш рет бұйра түйетікен қою экстрактысымен оның негізінде жасалған дәрілік заттардың фармакологиялық белсенділігіне зерттеулер жүргізілді, олар қабынуға қарсы және гепатопротектор қасиетін анықтауға мүмкіндік берді.

Бұйра түйетікен қою экстрактысының және гранулалардың биологиялық белсенді заттардың (ББЗ) сандық көрсеткіштері және сапалық құрамы анықталып, әдістері ұсынылды.

Зерттеуде қолданылған әдістер: Тапсырмада дәстүрлі зерттеу әдістері қолданылған: органолептикалық, фармако-технологиялық, хроматографиялық, спектрофотометриялық, биологиялық, микробиологиялық, фармакологиялық, статистикалық әдістер.

Қорғауға шығарылатын диссертациялық зерттеудің негізгі ережелері:

- Зерттеу өзектілігінің дәйектемесі.

- Бұйра түйетікен шөбінің фитохимиялық және фармакогностикалық зерттеу нәтижелері.

- Бұйра түйетікен шөбінен биологиялық белсенді заттарды экстракциялау үшін оптималды параметрлерді таңдау бойынша зерттеулердің және қою экстрактының рационалды технологиясын жасаудың нәтижелері.

- Бұйра түйетікеннің қою экстрактысынан гранулалардың рационалды технологиясын жасаудың нәтижелері.

- Жасалынған дәрілік қалыптардың тұрақтылығын зерттеу және стандарттау нәтижелері.

- Жасалынған дәрілік қалыптарға фармакологиялық зерттеулердің нәтижелері.

Зерттеудің тәжірибелік маңыздылығы:

Зерттеу нәтижелері бойынша бұйра түйетікен дәрілік өсімдік шикізаты мен экстрактысын алу технологиясы жасалды.

«Химфарм» АҚ базасында бұйра түйетікен шикізаты мен экстрактысының және гранулаларының тәжірбиелік-өндірістік партиясы алынды.

Жүргізілген зерттеулер нәтижелері бойынша нормативті құжаттар – бұйра түйетікен шөбіне, қою экстрактысына және гранулаларына АНҚ жобасы жасалынды, технологиялық тәртіп нұсқалары жасалды, пайдалы үлгі алуға бір тапсырыс берілді.

Жариялымдар туралы мәліметтер:

Ғылыми зерттеу нәтижесі бойынша 22 мақала жарық көрді, оларды атап айтсақ:

- Thomson Reuters және Scopus базаларына кіретін халықаралық журналдарға 2 мақала шығарылды;

- ҚР БҒМ КБС тізіміне енетін 4 мақала шығарылды;

- халықаралық ғылыми-практикалық конференцияда 14 мақала жарық көрді (Ресей, Украина, Дубай, Вильнюс, Қазақстан);

- 1 мақала шетел халықаралық журналдарында жарық көрді;

- 1 мақала РИНЦ базасына кіретін журналында жарық көрді;

АННОТАЦИЯ

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

Өмірбаева Ажар Ережепқызы

«Фармацевтические аспекты создания лекарственных форм из экстракта чертополоха курчавого (*Carduus crispus*)»

Актуальность темы исследования: Государственная политика Республики Казахстан, направленная на развитие отечественного фармацевтического производства, реализуется с помощью Стратегии «Казахстан-2050» и Государственных программ развития здравоохранения: «Саламатты Казахстан» на 2011-2015 годы, развития фармацевтической промышленности на 2010-2014 гг., Карты индустриализации Казахстана на 2010-2014 годы.

В рамках данных программ развитие фармацевтической промышленности в Республике Казахстан целесообразно и экономически выгодно осуществлять посредством развития фитохимических производств, что обусловлено наличием в республике уникальной сырьевой базы лекарственных растений, значительным научно-техническим потенциалом в области химии, медицины и фармации, накопленным в стране, и традиционной направленностью отечественных производителей субстанций лекарственных препаратов на переработку лекарственного растительного сырья.

В современной медицинской практике лекарственные средства растительного происхождения занимают важное место. Актуальность использования лекарственных растений и фитохимических препаратов значительно выросла в последние десятилетия. Такой высокий уровень использования фитохимических препаратов объясняется тем, что естественные соединения (алкалоиды, карденолиды, флавоноидные гликозиды, ацилкумарини и др.), не принимая во внимание достижения органической химии, синтезировать невозможно или экономически не целесообразно. Фитопрепараты широко применяют при комплексном лечении разных заболеваний. Они имеют ряд бесспорных преимуществ: низкая токсичность, легкая усвояемость организмом человека, возможность длительного приложения без риска возникновения косвенных действий, мягкостью и надежностью действия.

Расширение ассортимента ЛРС возможно за счет внедрения в медицинскую практику растений народной медицины и, прежде всего, видов, систематически близких к официальным. С этой точки зрения значительный интерес представляют растения рода чертополох (*Carduus*), и в особенности чортополох курчавый (*Carduus crispus* L.), как наиболее широко распространенный вид на территории Республики Казахстан.

Цель исследования

Стандартизация лекарственного растительного сырья чертополоха курчавого *Carduus crispus* L. и создание лекарственных препаратов на его основе.

Задачи исследования

1. Провести фармакогностические исследования ЛРС чертополоха курчавого и его стандартизацию.
2. Разработать технологию получения густого экстракта чертополоха курчавого и провести его стандартизацию.
3. Изучить фармакологическую активность густого экстракта чертополоха курчавого.
4. Разработать состав и технологию и подобрать методы контроля качества твердой лекарственной формы (гранулы) на основе густого экстракта травы чертополоха курчавого, изучить их стабильность в условиях естественного хранения и провести стандартизацию.
5. Разработать АНД на гранулы с густым экстрактом чертополоха курчавого.

Объект исследования: В качестве объектов исследования были использованы трава чертополоха курчавого (*Carduus crispus* L.), собранная в на протяжении периода вегетации на территории Южно-Казахстанской области; густой экстракт чертополоха курчавого и гранулы с густым экстрактом.

Методы исследования: Для решения поставленных в работе задач были использованы общепринятые методики исследования: органолептические, фармако-технологические, хроматографические, спектрофотометрические, микробиологические, фармакологические, статистические.

Научная новизна:

Впервые проведено комплексное фармакогностическое изучение ЛРС чертополоха курчавого. На основании проведенных исследований выявлена совокупность микроскопических диагностических признаков стебля, листа и частей корзинки, установлены морфологические и микроскопические видовые отличительные признаки корзинок, цветков и семян. Установлена динамика накопления экстрактивных веществ в траве чертополоха курчавого в течение периода вегетации, а также влияние природы экстрагента на их выход, установлены сроки заготовки сырья. Разработана методика количественной оценки флавоноидов в ЛРС чертополоха. Проведена стандартизация травы чертополоха курчавого.

Впервые на основании результатов физических, физико-химических, фармако-технологических, микробиологических и фармакологических исследований теоретически и экспериментально обоснована рациональная технология густого экстракта на основе травы чертополоха курчавого.

Предложены методики определения качественного состава и количественного содержания биологически активных веществ (БАВ) в густом экстракте и гранулах.

Основные положения диссертационного исследования, выносимые на защиту:

- обоснование актуальности исследования
- результаты фитохимического и фармакогностического изучения травы чертополоха курчавого;
- результаты исследований по подбору оптимальных параметров экстракции биологически активных веществ из травы чертополоха курчавого и разработке рациональной технологии получения экстракта густого и гранул;
- результаты изучения стабильности и стандартизации разработанных средств,
 - результаты фармакологических исследований разработанных средств.

Практическая значимость исследования:

Разработаны технология густого экстракта и гранул, методики стандартизации, установлены сроки хранения. Получены опытные партии разработанных препаратов на базе АО «Химфарм», г. Шымкент.

На основании проведенных исследований были разработаны нормативные документы - проекты АНД на сырье чертополоха курчавого, густой экстракт и гранулы, технологические регламенты, подана заявка на полезную модель.

Сведения о публикациях

По результатам исследований опубликовано 22 работы, в том числе:

- 2 статьи в международных журналах, входящих в базу данных ThomsonReuters и Scopus.
- 4 статей, рекомендованных ККСОН МОН РК;
- 14 статей на международных научно-практических конференциях (Россия, Украина, Дубай, Вильнюс, Казахстан);
- 1 статьи в зарубежных журналах;
- 1 статья, в издании, входящем в базу РИНЦ.

ANNOTATION

To the doctoral thesis for the degree of
Philosophy Doctor (PhD) on the specialty 6D074800 – «Technology of
pharmaceutical production»

Omirbayeva Azhar

**«Pharmaceutical aspects of creation of medicinal forms from thistle curly
extract (*Carduus crispus*)»**

The relevance of the research topic: The state policy of the Kazakhstan Republic, aimed at the development of domestic pharmaceutical production, implemented through public health development strategy "Kazakhstan-2050" and programs: "Salamatty Kazakhstan" for 2011-2015, the pharmaceutical industry development for 2010-2014, Industrialization maps of Kazakhstan for 2010- 2014 years.

As part of these programs, the development of the pharmaceutical industry in the Kazakhstan Republic is expedient and cost-effective to carry out through the development of phytochemical production, due to the presence in the country of the unique resource base of medicinal plants, a significant scientific and technical potential in the field of chemistry, medicine and pharmacy, accumulated in the country, and traditional domestic manufacturers of pharmaceutical substances in the processing of medicinal plants.

In modern medical practice herbal medicinal products have an important place. The urgency of the use of herbs and phytochemicals drugs has increased significantly in recent decades. This high level of phytochemical medications use is caused by natural compounds (alkaloids cardenolides, flavonoid glycosides, atsilkumarini etc.), not taking into account the achievements of organic chemistry, is impossible or not economically feasible to synthesize. Herbal preparations are widely used in the complex treatment of various diseases. They have a number of indisputable advantages: low toxicity, easy digestibility of the human body, the possibility of long-term administration without the risk of indirect actions, gentleness and reliability of action.

Expanding of the herbal drugs range is possible due to the implementation into medical practice of folk medicine plants, and especially species systematically close to the officinal. From this point of view, considerable interest have plants of the genus thistle (*Carduus*), and in particular thistle curly (*Carduus crispus* L.), the most widespread species in the territory of the Republic of Kazakhstan.

The aim of research

Standardization of herbal raw material curled thistle (*Carduus crispus* L.), as well as the development of drugs based on it.

Tasks of research

1. To conduct the pharmacognostic research of thistle curly raw material, and conduct its standardization;
2. To develop the technology of thistle curly extract and conduct its standardization.
3. To study the pharmacological activity of the thistle curly extract,
4. To develop compose and the technology and methods of analysis of solid dosage form (granules) based on the thistle curly dense extract, study its stability and to standardize,
5. To develop reference documentation on granules with dense extract of thistle curly.

The object of reseach: As objects of research have been used thistle curly herb (*Carduus crispus* L.), harvested during the growing season on the territory of South Kazakhstan region; thistle curly extract and granules with dense extract.

Methods of research: To solve this tasks were used conventional research methods: organoleptic, pharmaco-technological, chromatographic, spectrophotometric, microbiological, pharmacological, statistics.

Scientific novelty:

For the first time was carried out a comprehensive pharmacognostic study of the thistle curly herbal raw material. Based on the studies identified a set of microscopic diagnostic features of stem, leaf and parts baskets, installed and microscopic morphological features of the species baskets, flowers and achenes. Was established the dynamics of extractives accumulation in the thistle curly herb during the growing season, as well as the influence of the nature of the extragent on their yield, terms of raw materials harvesting. Was developed methodic of flavonoids quantitative determination in thistle curly raw material. Conduct standardization of thistle curly herb.

For the first time based on the results of physical, physico-chemical, pharmaco-technological, microbiological and pharmacological studies theoretically and experimentally proved efficient technology of thistle curly dense extract.

Was developed techniques of determination of the qualitative composition and quantitative content of biologically active substances (BAS) in the extract and granules.

The main provisions of the dissertation research for the defense.

- Justification of the relevance of the study
- The results of phytochemical and pharmacognostic studying of thistle curly herb;
- The results of studies on the selection of the optimal parameters of extraction of biologically active substances from the thistle curly herb and development of rational technology of the dense extract and granules obtaining;
- The results of studying of stability and standardization of developed dosage forms,

- The results of pharmacological studies developed tools.

The practical significance of the study:

Was developed technology of dense extract and granules, standardization methods, established storage terms. Obtained experimental batches of products developed on the basis of JSC "Chimpharm" of Shymkent.

Based on the studies were designed reference documentation - RD projects on thistle curly raw material, dense extract, granules, technological regulations, prepared an application for a utility model.

Information about the publications

According to the research 22 works published, including:

- 2 articles in international journals indexed in Thomson Reuters and Scopus databases.
- 4 articles in journal recommended by KCFES MES RK;
- 14 articles in international scientific conferences (Russia, Ukraine, Dubai, Vilnius, Kazakhstan);
- 1 articles in international journals;
- 1 article in the publication that indexed in RISC database.