

АННОТАЦИЯ

диссертации на тему «Технологические аспекты разработки и критерии стандартизации фитосубстанций на основе боярышника алмаатинского *Crataegus almaatensis*»

на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности
6D110400 – Фармация

Бекболатовой Эльмиры Нышанбаевны

Актуальность темы исследования

В Послании Президента народу Республики Казахстан от 05.10.2018г Нурсултан Абишевич напомнил о стратегической цели – «К 2050 году войти в число 30 развитых стран мира», и уделил особое внимание повышению качества жизни населения нашей страны, так как состояние здоровья нации является главным приоритетом для государства.

В Государственной программе развития здравоохранения Республики Казахстан «Денсаулық» на 2016-2019 гг. акцентировано внимание на вопросе реализации Национальной политики лекарственного обеспечения, повышению качества и доступности лекарственной помощи населению. Лекарственные средства играют ключевую роль в профилактической медицине и лечении болезней.

Развитие фармацевтического сектора имеет стратегическое, социальное и экономическое значение для Республики Казахстан. Несмотря на развитие отечественной фармацевтической промышленности, по-прежнему, актуальной проблемой остается импортозависимость. Укрепление фармацевтического сектора будет способствовать успешной реализации Стратегического плана Министерства Здравоохранения Республики Казахстан на 2017-2021 гг., и позволит обеспечить лекарственную безопасность страны.

Учитывая вышеизложенное, перед отечественной фармацевтической наукой стоит задача по созданию конкурентоспособных лекарственных препаратов, в том числе растительного происхождения. Для решения поставленной задачи необходимо полномасштабное изучение новых видов лекарственного растительного сырья, разработка лекарственных препаратов на их основе и внедрение их в медицинскую практику.

К сожалению, болезни системы кровообращения остаются основной причиной смерти и развития осложнений, приводящих к потере трудоспособности, снижению продолжительности и качества жизни людей. В настоящее время смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в Казахстане составляет в среднем 179,8 жизней на 100 тыс. населения в год. По данным ВОЗ, показатель смертности в РК по причине болезней системы кровообращения почти в два раза выше, чем в европейских странах. За последние десять лет показатель заболеваемости сердечно-сосудистыми заболеваниями вырос в Казахстане в 1,7 раза.

Одним из перспективных источников биологически активных веществ для лечения ССЗ является боярышник алмаатинский (*Crataegus almaatensis*)

Рojark), эндемический вид, произрастающий в предгорьях Заилийского Алатау, имеющий достаточную сырьевую базу для промышленного использования.

Полномасштабное фармакогностическое изучение сырья с последующей стандартизацией, фармакотехнологические исследования фитосубстанций, разработка лекарственной формы позволят расширить номенклатуру современных препаратов отечественного производства.

Цель исследования: экспериментально-теоретическое обоснование технологии получения фитосубстанций *Crataegus almaatensis* и разработка фармакопейных критериев стандартизации.

Задачи исследования:

- провести маркетинговый анализ отечественного рынка лекарственных препаратов и фармацевтических продуктов на основе боярышника;
- изучить фармакогностические, фармако - технологические параметры и провести стандартизацию лекарственного растительного сырья (плодов, цветков и листьев) *Crataegus almaatensis*;
- разработать оптимальную технологию с интенсификацией способа получения экстрактов из сырья *Crataegus almaatensis*;
- разработать фармакопейные критерии качества и провести стандартизацию экстрактов (жидких и густых) из сырья *Crataegus almaatensis*;
- провести сравнительный фитохимический анализ экстрактов *Crataegus almaatensis* с официальным видом боярышника обыкновенного (далее – *Crataegus oxyacantha*);
- изучить острую, подострую токсичность и антиоксидантную активность экстрактов *Crataegus almaatensis* в рамках доклинических исследований;
- провести исследования по фармацевтической разработке и технико-экономическое обоснование производства капсул под условным названием «Сердофит».

Объекты исследования: плоды, цветки и листья *Crataegus almaatensis*, жидкие, густые экстракты (плодов, цветков и листьев), капсулы под условным названием «Сердофит».

Методы исследования: стандартные физические, физико-химические, фармакогностические, фармако-технологические, фармакологические, биологические, статистические фармакопейные и нефармакопейные методы.

Научная новизна

Впервые:

- проведены полномасштабные фармакогностические и фармако-технологические исследования и стандартизация сырья (плоды, цветки и листья) ранее неизученного эндемического вида *Crataegus almaatensis* и установлено его соответствие требованиям Государственной Фармакопеи РК (ГФ РК). Установлены макроскопические и микроскопические особенности *Crataegus almaatensis* в сравнительном аспекте с официальными видами *Crataegus* L. В результате фитохимического исследования сырья (плоды,

листья и цветки) *Crataegus almaatensis* выявлено и идентифицировано 22 соединения: 12 флавоноидов и 10 фенольных кислот. Сравнительный анализ полифенольного состава экстрактов сырья (плоды, цветки и листья) *Crataegus almaatensis* и официального вида *Crataegus oxyacantha*, показал, что содержание суммы фенольных соединений в листьях *Crataegus almaatensis* в 1,5 раза и в цветках *Crataegus almaatensis* в 1,2 раза превосходит содержание в сравниваемом объекте;

- разработана оптимальная технология экстрагирования сырья (плодов, цветков и листьев) *Crataegus almaatensis* инновационным способом с применением интенсификации технологического процесса, позволяющая получить продукт фармакопейного качества с максимальным выходом биологически активных веществ (БАВ). Новизна подтверждена патентом на полезную модель № 2740 «Способ получения экстракта жидкого и экстракта густого из плодов боярышника алмаатинского *Crataegus almaatensis*», зарегистрированным в Государственном реестре полезных моделей Республики Казахстан 02.04.2018 года, Приложение А;

- изучены острая, подострая токсичность, свойства ингибирования свободных радикалов фитосубстанций *Crataegus almaatensis*, установлены их безопасность, высокая антиоксидантная активность и возможность применения их в практической медицине и фармации;

- проведены исследования по разработке технологии капсул «Сердофит» на основе фитосубстанций (экстрактов плодов, листьев и цветков) *Crataegus almaatensis* (положительное решение на выдачу патента на полезную модель (заявка на изобретение №2017/0363.1 от 28.04.2017 года «Способ получения композиции для профилактики и лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы»)), Приложение Б.

Основные положения диссертационного исследования, выносимые на защиту:

- анализ фармацевтического рынка и обоснование производства новых фитопрепаратов на основе собственных ресурсов *Crataegus almaatensis*;
- технология заготовки, стандартизация и исследование стабильности сырья *Crataegus almaatensis* в соответствии требованиям ГФ РК;
- технологические аспекты получения фитосубстанций фармакопейного качества из сырья *Crataegus almaatensis*;
- фармацевтическая разработка и технико-экономическое обоснование производства капсул под условным названием «Сердофит».

Практическая значимость исследования

Разработаны и внедрены надлежащие нормативно-технические документы по сбору, обработке, сушке и хранению сырья (плодов, цветков и листьев) *Crataegus almaatensis* на опытно-промышленные серии на фармацевтическом заводе ТОО «ФитОлеум», г. Есик, Республика Казахстан (Акт внедрения № 8 от 15.08.2017 г.), Приложение В.

Диагностические признаки макроскопического и микроскопического анализа сырья *Crataegus almaatensis* в сравнительном аспекте с официальными видами *Crataegus* L. внедрены в учебно-образовательную

программу по фармакогнозии Школы Фармации и фармацевтических наук, Тринити Колледж Дублин (School of Pharmacy and Pharmaceutical sciences, Trinity College Dublin), г. Дублин, Ирландия (Акт внедрения от 01.06.2017 г.), Приложение Г.

Впервые разработанная методика количественного определения составляющих компонентов *Crataegus almaatensis* методом ВЭЖХ внедрена в учебную программу по фитохимическому анализу ЛРС в Школе Фармации и фармацевтических наук, Тринити Колледж Дублин, г. Дублин, Ирландия (Акт внедрения от 30.08.2017 г.), Приложение Д.

Результаты фитохимических исследований и антиоксидантной активности экстрактов *Crataegus almaatensis* в сравнительном аспекте с официальным видом *Crataegus oxyacantha* внедрены в научно-образовательную программу Кафедры фармакогнозии с курсом лекарственных растений Медицинского университета Люблин (Department of Pharmacognosy with Medical plant unit, Medical University of Lublin), г. Люблин, Польша (Акты внедрения 0701/680/2017 от 22.12.2017 г.), Приложения Е, Ж;

Разработаны спецификация качества и проект АНД РК на сырье (плоды, цветки и листья) *Crataegus almaatensis* и фитосубстанции (экстракты жидкие и густые) *Crataegus almaatensis* и утверждены на ТОО «ФитОлеум», г. Есик, Республика Казахстан.

Внедрена оптимальная технология экстрагирования сырья *Crataegus almaatensis* новым способом с применением интенсификации технологического процесса, позволяющая получить продукт фармакопейного качества с максимальным высвобождением БАВ в опытно-промышленных масштабах на ТОО «ФитОлеум», г. Есик, Республика Казахстан (Акт внедрения № 9 от 07.09.2017 г.), Приложение И.

Разработаны и утверждены лабораторные и опытно-промышленные регламенты на получение и производство экстрактов (жидких и густых) на основе сырья (плодов, цветков и листьев) *Crataegus almaatensis* на ТОО «ФитОлеум», г. Есик, Республика Казахстан.

Технология производства и методики контроля качества капсул «Сердофит» из экстрактов (плоды, цветки и листья) *Crataegus almaatensis* успешно апробированы на фармацевтическом заводе ТОО «Абди Ибрагим Глобал Фарм», Алматинская область, Казахстан (Акт апробации от 30.03.2018 г.), Приложение К.

Разработан опытно-промышленный регламент на производство капсул «Сердофит» и утвержден в ТОО «Абди Ибрагим Глобал Фарм», Алматинская область, Казахстан.

Разработан нормативно-технический документ «СТАНДАРТ ОРГАНИЗАЦИИ на капсулы «Сердофит» СТ ИП 850809401841-01-2018» и согласован с ТОО «ОО Казахстанская Академия питания» (Приложение Л).

Апробация работы

Основные положения диссертационной работы доложены и опубликованы в материалах: III Всероссийской научно-практической

конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации» (г. Санкт-Петербург, Россия, 2015 г.); Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы образования, науки и производства в фармации» (г. Ташкент, Узбекистан, 2015 г.); IV научно-практической конференции с международным участием «Приоритеты фармации и стоматологии – от теории к практике» (г. Алматы, Казахстан, 2015 г.); на XVI Ежегодной Международной конференции «Science on Botanicals and 5th Interim American Society of Pharmacognosy» (г. Оксфорд, Миссисипи, США 2016 г.); III международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Наука и медицина: современный взгляд молодежи» (г. Алматы, Казахстан, 2016 г.); V научно-практической конференции с международным участием «Приоритеты фармации и стоматологии – от теории к практике» (г. Алматы, Казахстан, 2016 г.); X Международном симпозиуме «Chromatography of natural products» (г. Люблин, Польша, 2016 г.); IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации» (г. Санкт-Петербург, Россия, 2016 г.); 39-й Конференции фармацевтических Школ Ирландии (г. Корк, Ирландия, 2017 г.); VI Международной Научно-практической интернет конференции «Современные достижения фармацевтической технологии и биотехнологии» (г. Харьков, Украина, 2017 г.); Международной научно-практической конференции «Наука и образование в современном мире» (г. Караганда, Казахстан, 2018 г.); I Международном конгрессе «Pharmacy Updates» (г. Тегеран, Иран, 2018 г.); III Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения», (г. Екатеринбург, Россия, 2018 г.); IX международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы общественного здравоохранения» и V международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Наука и медицина: современный взгляд молодежи» (г. Алматы, Казахстан, 2018 г.); XIII Научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием «Медицинская наука: новые возможности» (г. Душанбе, Таджикистан, 2018 г.); Международной научно-практической конференции «Формирование и перспективы развития научной Школы Фармации: преемственность поколений» (г. Алматы, Казахстан, 2018 г.).

Сведения о публикациях

По результатам исследований опубликовано 29 научных работ, в том числе:

- статьи в международных журналах, входящих в базу данных Scopus (Elsevier) и Web of Science (Clarivate analytics) – 1, Приложение М;
- статьи в журналах, рекомендованных Комитетом по контролю в сфере образования и науки Министерства образования и науки РК – 7;
- тезисы и статьи на международных научно-практических конференциях (Польша, Ирландия, США, Иран, Россия, Украина, Таджикистан, Узбекистан, Казахстан) – 17;

- статьи в международных журналах (Россия) – 2;
- патент на изобретение полезной модели – 1;
- заявка на патент на изобретение (положительное решение на выдачу патента на полезную модель) – 1.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 148 страницах машинописного текста в компьютерном наборе, содержит 30 таблиц, 52 рисунка, список литературы, включающий 296 источника, а также 81 приложений. Работа состоит из введения, литературного обзора, раздела, посвященного материалам и методам исследования, трех разделов собственных исследований, выводов и заключения.