

АННОТАЦИЯ

диссертации на тему «Разработка состава и стандартизация мягких лекарственных форм на основе Цикория обыкновенного (*Cichorium Intybus L.*)»
на соискание степени доктора философии (PhD)
по специальности 6D110400 – Фармация
Сатмбековой Динары Канатовны

Актуальность темы исследования

В настоящее время одной из актуальных задач фармацевтической науки в Республике Казахстан является создание и внедрение импортозамещающих лекарственных средств, в том числе лекарственных препаратов из растительного сырья. Создание и внедрение конкурентоспособных импортозамещающих лекарственных средств, с одной стороны, будет способствовать успешной реализации Государственных программ развития здравоохранения Республики Казахстан «Денсаулық» на 2016-2019 годы и Государственной программы по форсированному индустриально-инновационному развитию Республики Казахстан от 25.12.2014 г. № 984 (с изменениями и дополнениями), а с другой, позволит обеспечить безопасность страны. Более того, доля отечественного производства в общем объеме рынка ЛС в Республике Казахстан не превышает 30% в натуральном выражении и 10% в денежном выражении (из отчета предыдущей государственной программы по форсированному индустриально-инновационному развитию Республики Казахстан на 2010-2014 годы). Актуальность подобных исследований обусловлена и тем, что в соответствии с прогнозом ВОЗ, через 15-20 лет доля фитопрепаратов в общем ассортименте лекарственных средств может возрасти до 60%. Данный прогноз объясняется стратегией ВОЗ в области народной медицины 2014-2023 гг.

Наиболее безопасным и доступным отечественным сырьем для развития фармацевтической промышленности Республики Казахстан является богатая флора страны, которая обладает огромным запасом лекарственных растений, столетиями используемых в традиционной медицине.

Однако не все виды лекарственных растений нашли применение в официальной медицине, в том числе отдельные виды семейства Астровые (лат. *Asteráceae*) или Сложноцветные (лат. *Compósitae*).

Поэтому, представляется актуальным проведение комплексных исследований по разработке и стандартизации лекарственных средств на основе лекарственного растительного сырья, выполненного в рамках тематического плана кафедры технологии лекарств и инженерных дисциплин Школы фармации АО «Национальный медицинский университет» по инициативной теме «Современные технологии и производство лекарственных средств» (регистрационный номер № 0118РКИ0240 (816-04-01-09 от 26.02.2018 г.)).

В этом отношении особый интерес представляет лекарственное растительное сырье *Cichorium intybus L.* Его востребованность обусловлен высоким содержанием биологически активных веществ. В частности, корни

Cichorium intybus L. содержат полисахарид инулин (40-60%), гликозиды интибин (0,032 – 0,2%), илактucin (1–2%), фруктозу (4–10%), пектиновые вещества (2–4%), жирные кислоты (линолевая, пальмитиновая, линоленовая, стеариновая) (2–3%), стерин (α-амирин, таракастерол, β-ситостерол) (3–5%), смолы и холин (3–4%). В химический состав корней *Cichorium intybus L.* входят также дубильные вещества (1%), витамины С (0,02–0,03%), Е (0,02–0,04%) и В (0,03–0,05%), РР (0,24%), белки (1–2%) и ряд микроэлементов – никель (0,012%), цирконий (0,010%), ванадий (0,009%), в больших количествах – железо (0,07%), хром (0,04%), цинк (0,03%), медь (0,03%).

Сочетание нескольких групп действующих веществ в корнях *Cichorium intybus L.* обуславливает широкую амплитуду биологической активности этого растения. Так, *Cichorium intybus L.* нормализует обмен веществ в организме, способен выводить из организма все шлаки, токсины, очищает почки, помогает улучшить состояние больных диабетом. Кроме того, его применяют для улучшения состава крови. *Cichorium intybus L.* улучшает аппетит и деятельность кишечника, а также является отличным средством от изжоги. Благодаря способности *Cichorium intybus L.* повышать общий тонус организма, его применяют вместо кофейных зерен. Также он обладает противовоспалительными и антибактериальными свойствами. Его применяют в качестве жаропонижающего средства при простудах и других заболеваниях.

Таким образом, *Cichorium intybus L.*, содержащий вышеперечисленные биологически активные вещества, является ценным источником антидиабетических, желчегонных, тонизирующих, антиоксидантных, антимикробных, противовоспалительных фитопрепаратов, а его более углубленное изучение позволит в ближайшем будущем создать новый лекарственный препарат, обладающий широким спектром терапевтического действия.

Цель исследования:

научно-экспериментальное обоснование технологии получения фитосубстанций из лекарственного растительного сырья *Cichorium intybus L.* и мягких лекарственных форм на их основе, а также изучение параметров стандартизации.

Задачи исследования:

- провести фармакогностическое исследование и стандартизацию сырья *Cichorium intybus L.*;
- разработать оптимальную технологию и провести стандартизацию фитосубстанций, полученных на основе лекарственного растительного сырья *Cichorium intybus L.*;
- изучить безопасность, специфическую и фармакологическую активность фитосубстанций, полученных на основе лекарственного растительного сырья *Cichorium intybus L.*;
- разработать состав мягких лекарственных форм на основе фитосубстанций *Cichorium intybus L.*, оптимальную технологию и критерии их стандартизации;

- изучить безопасность разработанных мягких лекарственных форм на основе фитосубстанций, полученных из лекарственного растительного сырья *Cichorium intybus L.*

Объекты исследования: объектами исследования являются корень *Cichorium intybus L.*, густой углекислотный экстракт корня *Cichorium intybus L.*, усниновая кислота, выделенная из густого углекислотного экстракта корня *Cichorium intybus L.*, гели, полученные на основе фитосубстанций из лекарственного растительного сырья *Cichorium intybus L.*

Методы исследования: физические, физико-химические, макроскопические, микроскопические, фитохимические, фармако-технологические, гистологические.

Научная новизна

Впервые:

- проведено фармакогностическое исследование и стандартизация сырья корня *Cichorium intybus L.* Установлены морфологические признаки и признаки анатомического строения, выявлены диагностические особенности;

- выделены и идентифицированы: одно новое индивидуальное вещество - 28 β -гидрокситаракостерол и два вещества (усниновая кислота, диолеилглицерид) из растительного сырья *Cichorium intybus L.*;

- на основании результатов морфолого-анатомических, фитохимических, аналитических исследований и данных изучения нормируемых параметров качества ЛРС разработаны проекты АНД «Корень *Cichorium intybus L.*», «СО₂ экстракт корня цикория обыкновенного»;

- разработана оптимальная технология получения экстракта густого углекислотного из корня *Cichorium Intybus L.* фармакопейного качества для применения в качестве фитосубстанции. Новизна подтверждена патентом на полезную модель № 2993 от 30.07.2018 г., зарегистрированным в Государственном реестре полезных моделей Республики Казахстан, Приложение Б;

- проведена фармацевтическая разработка мягких лекарственных форм (гелевых) на основе густого углекислотного экстракта корня *Cichorium Intybus L.* и фитосубстанции, выделенной из густого углекислотного экстракта корня *Cichorium Intybus L.* (усниновая кислота).

Основные положения диссертационного исследования, выносимые на защиту:

- результаты исследований по разработке и стандартизации лекарственного растительного сырья корня *Cichorium intybus L.*;

- результаты разработки оптимальной технологии получения фитосубстанций: густого углекислотного экстракта и усниновой кислоты на основе лекарственного растительного сырья - корня *Cichorium intybus L.* и их стандартизации;

- результаты фармацевтической разработки мягких лекарственных форм на основе густого углекислотного экстракта корня *Cichorium intybus L.* и усниновой

кислоты, выделенной из густого углекислотного экстракта корня *Cichorium intybus L.*

- результаты изучения безопасности, специфической и фармакологической активности фитосубстанций, полученных из лекарственного растительного сырья *Cichorium Intybus L.* и разработанных мягких лекарственных форм на их основе.

Практическая значимость исследования

На основании результатов исследования разработана технология получения густого углекислотного экстракта лекарственного растительного сырья *Cichorium intybus L.* (Акт внедрения в ТОО «ПЛП «ЖАНАФАРМ»»).

На основе проведенных физико-химических, химических, микробиологических и других исследований разработаны спецификации качества и проекты АНД Республики Казахстан на сырье (корень) *Cichorium intybus L.*, фитосубстанций (густой углекислотный экстракт и усниновая кислота) *Cichorium intybus L.* и гели, полученных на основе фитосубстанций, которые утверждены на базе ТОО «ФитОлеум» (г. Есик, Республика Казахстан), Приложения Г, Д, Е.

Апробация работы

Основные положения диссертационной работы доложены на следующих международных конференциях: «Клиническая фармация: международный опыт и особенности развития в здравоохранении Казахстана» в рамках международной научно-практической конференции «85 лет КазНМУ: достижения и перспективы», 2015 г., 2-4 декабря, г. Алматы; III Международная научно-практическая конференция студентов и молодых ученых «Наука и медицина: современный взгляд молодежи» – 2016 г., 21-22 апреля, г. Алматы; Phytochemical and Biological Evaluation of *Cichorium Intybus L.*: 17th Annual Oxford International Conference on the Science of Botanicals (апрель, 2017 г.); Международная научно-практическая конференция, посвященная памяти Р. Дильбарханова «Формирование и перспективы развития научной школы фармации: преемственность поколений (16 июня 2018 г.)», г. Алматы.

Сведения о публикациях

По результатам исследований опубликовано 19 работ, в том числе: 1 статья в международном журнале, входящем в базу данных Scopus, Web of Scinece Core Collection; 4 статьи в журналах, рекомендованных Комитетом по Контролю в Сфере Образования и Науки Министерства образования и науки Республики Казахстан; 5 тезисов на международных научно-практических конференциях; 1 статья в издании, входящем в базу РИНЦ; 1 патент на полезную модель № 2993 от 30.07.2018 г., зарегистрированный в Государственном реестре полезных моделей Республики Казахстан; 1 акт внедрения в ТОО «ПЛП «ЖАНАФАРМ»».

Связь задач исследований с планом научных программ

Диссертационная работа выполнена в соответствии с тематическим планом кафедры Технологии лекарств и инженерных дисциплин Школы фармации АО «Национальный медицинский университет» по инициативной теме «Современные технологии и производство лекарственных средств» с

регистрационным номером № 0118РКИ0240 (816-04-01-09 от 26.02.2018 г.), которая способствует выполнению общегосударственного направления по развитию фармацевтической промышленности, снижению импортозависимости и выходу отечественных производителей на внешние рынки.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 181 страницах машинописного текста в компьютерном наборе, содержит 34 таблиц, 51 рисунок, список литературы, включающий 172 источника, а также 27 приложений. Работа состоит из введения, литературного обзора, раздела, посвященного материалам и методам исследования, 3 разделов собственных исследований, выводов и заключения.