АННОТАЦИЯ

диссертации на соискание ученой степени доктора философии (PhD)

по специальности6D074800 – Технология фармацевтического производства

Аюповой Ризвангуль Багдаулетовны

«Фармацевтическая разработка антифунгального стоматологического геля с эфирным маслом из *Abies sibirica* *L.*на основе карбомеров»

**Актуальность темы исследования:**на сегодняшний день в Государственном Реестре Республики Казахстан зарегистрировано 7174 препаратов. Доля отечественных препаратов составляет - 30%, в стоимостном – 10%, соответственно, спрос на фармацевтические товары на 90% удовлетворяется за счет импортных лекарств. Как следствие отечественный фармацевтический рынок остается импортозависимым, в связи с этим вопрос импортозамещения является актуальным.

Одной из наиболее актуальных проблем современной стоматологии являются воспалительные и грибковые заболевания слизистой оболочки полости рта, а также пролежни при использовании съемных протезов.

Широко в стоматологии применяются лекарственные препараты, в частности, содержащие эфирные масла, обладающие бактерицидным действием в отношении стафилококков, стрептококков, кишечной и синегнойной палочки, фунгицидной активностью. К таким эфирным маслам относятся и эфирные масла из *Abies sibirica L.*произрастающие в Республике Казахстан.

В связи с вышеизложенным разработка стоматологического геля, предназначенного для лечения и профилактики грибковых заболеваний слизистой оболочки полости рта и расширение ассортимента фитопрепаратов отечественного производства представляет на наш взгляд несомненный теоретический и практический интерес.

**Цель исследования:** раз­работка состава, технологии и методов анализа геля с эфирным маслом из *Abies sibirica L*. на основе карбомера.

**Задачи исследования:**

1. Провести анализ зарегистрированных в РК лекарственных препаратов для лечения грибковых заболеваний слизистых оболочек полости рта и обосновать необходимость создания лекарственного средства на основе эфирного масла из *Abies sibirica L.*;
2. Теоретически и экспериментально обосновать способ получения эфирного масла из *Abies sibirica L.* методом микроволнового нагревания;
3. Изучить физико-химические свойства, провести оценку качества и исследовать стабильность эфирного масла из *Abies sibirica L.*;
4. Разработать технологическую схему производства и обосновать технико-экономические показатели при производстве эфирного масла из *Abies sibirica L*.;
5. Изучить структурно-механические свойства гелеобразователя – карбомера и разработать рациональный состав, технологическую схему производства стоматологического геля, изучить его стабильность и установить срок хранения;
6. Провести оценку качества и исследовать стабильность, обосновать технико-экономические показатели при производстве стоматологического геля с пихтовым маслом;
7. Провести фармакологические исследования по изучению специфической биологической активности и безопасности эфирного масла из *Abies sibirica L.* и геля на его основе;
8. На основании проведенных технологических, физико-химических, микроскопических исследований разработать нормативные документы на предлагаемые лекарственные средства (проекты временной аналитической нормативной документации) и получить инновационные патенты.

**Объект исследования:** в процессе исследований и разработки оптимальных составов гелей с пихтовым маслом использовали следующие лекарственные и вспомогательные вещества, разрешенные к медицинскому применению и отвечающие требованиям ГФ РК: пихты сибирской масло, карбомер, глицерин, полисорбат-80, ксилитол, триэтаноламин и вода очищенная.

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

**Научная новизна** исследования определена следующими результатами, основная часть которых получена впервые**:**

1. Предложен способ получения эфирного пихтового масла из лекарственного растительного сырья *Abies sibirica L*. методом микроволнового нагревания. Новизна исследования подтверждена инновационным патентом РК на изобретение «Способ получения пихтового масла для использования в фармации» № 27004 от 2013г.

2. Изучена антифунгальная активность на *Candida albicans* и антирадикальная активность эфирного масла из *Abies sibirica L*.В результате изучения антирадикальной активности эфирного масла из*Abies sibirica L.,*на примере модельной реакции с катион-радикалами АБТС+. установлено, что наибольшей антирадикальной активностью обладает γ – терпинен и его антирадикальная активность составляет 39.47%.

3. Разработан оптимальный состав и технология стоматологического геля с эфирным маслом из *Abies sibirica L*. Обоснован состав вспомогательных веществ и концентрация эфирного масла.

**Положения выносимые на защиту:**

1. Анализ зарегистрированных лекарственных препаратов в РК;
2. Сравнительный анализ компонентного состава эфирных масел из *Abies sibirica L.* методом микроволнового нагревания и водно-паровой дистилляцией;
3. Технология получения эфирного масла из *Abies sibirica L.* методом микроволнового нагревания;
4. Результаты антифунгальных, антирадикальных исследований эфирных масел из *Abies sibirica L.*полученных методами микроволнового нагревания и водно-паровой дистилляцией;
5. Результаты разработки технологической схемы производства эфирного масла из *Abies sibirica L*.и рационального состава геля с эфирным маслом из *Abies sibirica L*.и результаты их оценки качества;
6. Результаты определения стабильности, установления сроков хранения эфирного масла из *Abies sibirica L.*и разработанного геля на его основе;
7. Технико-экономическое обоснование производства эфирного масла из *Abies sibirica L.* методом микроволнового нагревания и лекарственного средства на его основе;
8. Результаты доказательства безвредности эфирного масла и разработанного стоматологического геля с эфирным маслом из *Abies sibirica L.*

**Практическая значимость исследования:**

Проведенные комплексные физико-химические, технологические и микроскопические исследования эфирного масла из *Abies sibirica L.* показали возможность его использования в составе стоматологических средств.

## Предложено новое стоматологическое лекарственное средство для лечения заболеваний полости рта на основе эфирного масла из *Abies sibirica L.*и составлен проект ВАНД, который рекомендован к внедрению в фармацевтическое производство.

**Сведения о публикациях:**

По результатам исследований опубликовано24 работ, в том числе:

- одна статья в международном журнале, входящем в базу данных ThomsonReuters с импакт фактором 0.165.

- одна статья в международном журнале, входящем в базу данных РИНЦ с импакт фактором 0.043;

- 10 статей рекомендованных ВАК;

- 9статей на международных научно-практических конференциях (Германия, Чехия, Россия, Узбекистан, Казахстан);

- 1 Стандарт организации на «Пихты сибирской масло»;

- 2 инновационных патента РК.

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

**АННОТАЦИЯСЫ**

Аюпова Ризвангуль Багдаулетовна

**«*Abies sibirica* өсімдігінен карбомер негізінде антифунгальді қасиеті бар стоматологиялық гелдің фармацевтикасын жасау»**

**Зерттеу тақырыбының өзектілігі:** Қазіргі таңда Қазақстан Республикасының мемлекттік Реестрінде 7174 дәрілік қалыптар тіркеуден өтті. Қолдағы мәліметтерге қарасақ отандық дәрілік заттарға сұранысқа- 30%, албағасы – 10%, импорттық фармацевтикалық тауарларға сұраныс - 90% құрап отыр. Осыған қарап отандық фармацевтикалық нарық шет елдік тауардан қалық және мемлекет импорттық өнімдерге тәуелді екені бәрімізге мәлім.

қазіргі таңда стоматологияда ауыз қуысының шырынды бөлігінің қабынуы и антифунгальді зақымдануынан, протездерді алып салуда тістің және тіс қызыл иектерінің ауруларының пайда болу салдарынан стоматологиялық гелдерді жасау маңызды мәселелердің бірі болып отыр.

Стоматологияда құрамында эфир майлары бар, стафилоккқа, стркптококқа, ішек және синегнойды таяқшаларға, бактерияға қарсы, фунгицидті активтілік қасиеті бар дәрілік қалыптар жасау және кеңінен сұранысқа ие. Бұндай эфир майларына Қазақстанда өсетін *Abies sibirica L.* өсімдігінен алынған эфир майларын жатқызуға болады*.*

Стоматологиялық гелдерді жасауда жоғарыда келтірілген мәлеметтерге қарасақ ұсынып отырған ауыз қуысының шырынды бөлігіне емдік және прафилактикалық жүргізу мақсатында фитопрепаратымыз тоериялық және практикалық тұрғыда отандық өнімнің дамуына әсері бар.

 **Зерттеу мақсаты:** *Abies sibirica L.*өсімдігінен карбомер негізінде эфир майыннан гелдің құрамын, технологиясын және оның әдістерін жасау.

**Зерттеу міндеттері:**

1. *Abies sibirica L.* өсімдігінен эфир майы негізінде ауыз қуысының шырынды бөлігіндегі антифунгальді ауруын емдейтін дәрілік қалыпты жасау мақсатын түсіндіру және ҚР тіркелген дәрілік препараттардың тізімін табу;

*2. Abies sibirica L.* өсімдігінен микротолқынды қыздыру әдісі арқылы эфир майын алу жолдарын теориялық және тәжірбиелік түрде түсіндіру;

*3. Abies sibirica L.* өсімдігінен алынған эфир майынын физико-химиялық қасиетін зерттеу, спецификалық сапсын анықтау және стандарттау;

*4. Abies sibirica L.* өсімдігінен алынған эфир майына өндірістік технологиялық сызба-нұсқасын жасау және өндіріс жағдайындағы технико-экономикалық тиімділігін түсіндіру;

5. Корбамерлі гель түзілудің құрылымды-механизм қасиетін және рационалді құрамын, стоматологиялық гелдің өндірістік технологиялық сызба-нұсқасын, тұрақтылығын және сақтау мерзімін анықтау;

6. Сапасына спецефикция жасау, стандарттау жүргізу, пихта майынан жасалынған стоматологиялық гелдің өндірістегі технтко-экономикалық көрсеткішін анықтау;

7.*Abies sibirica L.* өсімдігінен алынған эфир майы негізінде алынған гелге биологиялық активтілік қасиетін формакологиялық зерттеу жүргізу және оның қауіпсіздігін анықтау;

1. Жасалынған технологиялық, физико-химиялық, микроскопиялық және микробиологиялық зерттеу нәтижелерін қолдана отырып дәрілік қалыпқа нормативті құжат жасау (уақытша аналитикалық нормативті құжат) және зейаткерлік патінтке тапсыру.

**Зерттеу объектілері:** самырсын майы негізінде гелдің оңтайлы құрамы зерттелді және ҚРМФ талаптармен медицина сұранысы бойынша келесідей дәрілік, қосымша заттар анықталды: Сібір самырсын майы, карбомер, глицерин, полисорбат-80, ксилитол, триэтаноламин және тазартылған су.

**Зерттеу әдістері:**физикалықжәне физико-химиялық, фармакогностикалық, фармако-технологилық, биологилық және статистиқалық.

**Зерттеудің ғылыми жаңалығы** негізгі бөлімі алғаш рет алынған келесі нәтижелермен анықталған**:**

1. *Abies sibirica L.*дәрілік өсімдік шикізаты негізінде микротолқынды қыздыру әдісі арқылы эфирлі пихта майы алынды. Зерттеудің жаңалығы зияткерлік патентімен дәлелденеді.

2. *Abies sibirica L.*өсімдігінен эфир майын *Candida albicans*антифингалді және антирадикалді қасиеті анықталды, антирадикалды актитіліккатион радикалды реакциясы АБТС, бұнда ең көп антирадикалді активтілік γ – терпинен 39,47 пайызды құрайды.

3. *Abies sibirica L.*өсімдігінен эфир майына стоматологиялық гелдің оңтайлы құрамы мен технодогиясын жасалды, қосымша заттармен эфир майы концентрациясы анықталды

**Қорғауға шығарылатын негізгі ережелері:**

1. ҚР тіркелген дәрілік қалыптарға анализ жүргізу.

2. *Abies sibirica L.*өсімдігінен микротолқынды қыздыру және су-буымен дистилляциясы арқылы алынған эфир майларынын компонентті құрамын зерттеу.

3. *Abies sibirica L.*өсімдігінен микротолқынды қыздыру әдісі арқылы эфир майларын алу технологиясын ұсыну.

4. *Abies sibirica L.*өсімдігінен микротолқынды қыздыру және су-буымен дистилляциясы әдісі негізінде алынған эфир майларын антифунгалді, антирадикалды активтіліктерін зерттеу.

5. *Abies sibirica L.*өсімдігінен эфир майларын алудың сызба-нұсқасын жасау және оны стандарттау.

6*. Abies sibirica L.*өсімдігінен эфир майлары негізінде гель жасау, және оның тұрақтылығын, сақтау мерзімін анықтау;

1. *Abies sibirica L.*өсімдігінен микротолқынды қыздыру әдісі арқылы эфир майларын алудың өндірістік технико-экономикалық тиімділігін түсіндіру;

 *10.Abies sibirica L.* өсімдігінен эфир майларын алу және стоматологиялық гелдің қауіпсіздігін анықтау.

**Зерттеудің тәжірибелік маңыздылығы:**

*Abies sibirica L.* өсімдігінен эфир майларын негізінде жасаынған стоматологиялық гелге физико-химиялық, технологилық және микроскопилық зерттеулер жүргізілді.

## *Abies sibirica L.* өсімдігінен эфир майларын негізінде жасаынған жаңа стоматологиялық гель ауыз қуысының сілекейлі бөлігін емдеуде қолдану мақсатында жасалынды және УАНҚ жасалынып фармацевтика өндірісінде қолдануға ұсынылды.

**Жариялаулар туралы мәліметтер:**

Ғылыми зерттеу нәтижесі бойынша 24 мақала жарық көрді, оларды атап айтсақ:

- Thomson Reuters базасына кіретін импакт факторы 0.165 халықаралық журналға бір мақала шығарылды.

- РИНЦбазасына кіретін импакт факторы 0.043 халықаралық журналға бір мақала жарық көрді;

- ВАК тізіміне енетін 10 мақала шығарылды;

- халықаралық ңылыми-практикалық конференцияда 9 мақала жарық көрді (Германия, Чехия, Рессей, Өзбекстан, Қазақстан);

- «Сібір самырсын майы» ұйымына бір мақала;

- 2 ҚР зейаткерлік патентіне тапсырылды.

**ANNOTATION**

To the doctoral thesisfor the degree of

PhilosophyDoctor (PhD) on the specialty6D074800 - Technology of pharmaceutical production

**Ayupova Rizvangul Bagdauletovna**

**"Pharmaceutical Development antifungal dental gel with essential oil of Abiessibirica based on carbomer”**

**Research actuality:**For today in State Register of the Republic of Kazakhstan registered 7174 preparations. The share of national products is - 30%, in value - 10%, respectively, the demand for pharmaceutical products 90% is met by imported drugs. As a consequence, native pharmaceutical market remains depends on import, in connection with this issue of import is relevant.

Оne of the most urgent problems of modern dentistry areinflamma- tory and fungal diseases of the oral mucosa, as well as pressure sores using dentures.

Widely used in dentistry drugs, in particular, contain essential oils, which have germicidal activity against staphylococci, streptococci, Escherichia coli and Pseudomonas aeruginosa, fungicidal activity. These essential oils are essential oils of Abies sibirica L. growing in the Republic of Kazakhstan.

In this connection with the foregoing the development of the dental gel for the treatment and prophylaxis of of fungal infections of oral mucosa and diversification of domestic production of herbal remedies is in our opinion a definite theoretical and practical interest.

**Study aim**: development of technology and methods of analysis of the gel with essential oil of Abies sibirica L. based on carbomer.

**Study objectives**:

1. Conduct analysis registered in Kazakhstan medicines to treat fungal infections of the mucous membranes of the mouth and justify the need for the creation of a drug on the basis of the essential oil of Abies sibirica L .;

2 Theoretical and experimental justify the method of obtaining the essential oil of Abies sibirica L. by of microwave heating;

3 To study physical and chemical properties, to be standardized and develop the specification of quality of essential oil of Abies sibirica L .;

4 Develop process flow diagram the production and substantiate the technical and economic performance in the production of essential oil of Abies sibirica L.;

5. To study the structural and mechanical properties of the gelling agent - carbomer and develop a rational structure, process flow diagram the production of dental gel to examine its stability and set the retention period;

6 to standardize and develop the specification of quality to justify the technical and economic parameters in the production of dental gel with pine oil;

7 Feasibility study for the production of essential oil of Abies sibirica L. by of microwave heating and a drug based on it;

8 results prove the harmlessness of essential oil and developed a dental gel with essential oil of Abies sibirica L.

**Objects of research:**In the process of research and development of optimum compositions with pine oil gels used the following drugs and ancillary substances permitted for medical use and meet the requirements of the Global Fund Kazakhstan: Siberian fir oil, carbomer, glycerin, polysorbate 80, xylitol, triethanolamine, and purified water.

**Research methods:** physical and physico-chemical, Pharmacognostic, pharmaco-technological, biological and statistical.

**The scientific novelty.** Scientific novelty of research is determined by the following results, the bulk of which was obtained for the first time:

1 The method of obtaining the essential pine oil of medicinal plant materials Abies sibirica L. by of microwave heating. The novelty of the study confirmed an innovative patent for the invention of the Republic of Kazakhstan "Method of pine oil for use in pharmacy» № 27004 from 2013.

2. Studied antifungal activity on Candida albicans essential oil of Abies sibirica L. and antiradical activity of essential oil of Abies sibirica L. A study of the antiradical activity of the essential oil of Abies sibirica L., for example, the model reaction of cation-radicals ABTS +. found that the highest antiradical activity has γ - terpinene and antiradical activity of 39.47%.

3 developed the optimal composition and technology of dental gel with essential oil of Abies sibirica L. substantiated structure of auxiliary substances and concentration of essential oil.

**Preposition of the research:**

1 The analysis registered drugs in the Republic of Kazakhstan;

2 The comparative analysis the component composition of the essential oils from Abies sibirica L. by of microwave heating and water-steam distillation;

3 Technology of essential oil of Abies sibirica L. by of microwave heating;

4 The results of antifungal, antiradical research essential oils from Abies sibirica L obtained by the methods of microwave heating and water-steam distillation;

5 Results of the development of the technological scheme of production of essential oil of Abies sibirica L. and rational composition of the gel with essential oil of Abies sibirica L.i results of their standardization;

6 The results of the stability and the establishment of the shelf life of the essential oil of Abies sibirica L.i gel developed on its basis;

7 The feasibility study the production of essential oil of Abies sibirica L. by of microwave heating and a drug based on it;

8 The results of prove the harmlessness of essential oil and developed a dental gel with essential oil of Abies sibirica L.

**The practical significance**

The carried out complex physical-chemical, technological and microscopic examination of essential oil of Abies sibirica L. demonstrated the possibility of its use in dental products.

Propose a new dental medicament for the treatment of oral diseases on the basis of the essential oil of Abies sibirica L. and drafted temporary analytical documentation, which is recommended for introduction in the pharmaceutical industry.

**The integration of study results**

According to the research published 24 works, including:

- There is one article in the international journal, is part of the Thomson Reuters database with impact factor of 0.165.

- There is one article in the international journal, is part of the database RISC with impact factor 0.043;

- 10 articles recommended by the Higher Attestation Commission;

- 9 articles in international scientific conferences (Germany, Czech Republic, Russia, Uzbekistan, Kazakhstan);

- 1 Standard Organization to "Siberian fir oil";

- 2 innovative patents RK..