

6D074800 – «Фармацевтикалық өндіріс технологиясы» мамандығы бойынша философия докторы (PhD) дәрежесін алу үшін
Левая Яна Константиновнаның
«Фармацевтическая разработка готовой лекарственной формы на основе биологически активных веществ шалфея степного»
тақырыбындағы диссертациялық жұмысының

АННОТАЦИЯСЫ

Зерттеу тақырыбының өзектілігі

Қазақстан Республикасының аумағында көптеген өсімдіктер, оның ішінде дәрілік өсімдіктер өседі. Медицинада практикалық қолдану тұрғысынан үлкен қызығушылық тудыратын *Salvia L.* (Шалфей) тұқымдасының түрлері. Қазіргі уақытта Қазақстан Республикасында шалфей тұқымдас өсімдіктердің 8 түрі өседі. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопееясына қабынуға қарсы және антисептикалық агент ретінде қолдануға ұсынылатын, сонымен қатар жоғарғы тыныс жолдарының ауруларында, күйікт жараларды емдейтін немесе тері ауруларын емдеуде қолданылатын шалфей (*Salvia officinalis L.*) кіреді.

Алайда, *Salvia L.* тұқымдасының басқа түрлері әлі жеткілікті зерттелмеген және медициналық қолдануда сұранысқа ие емес. Сонымен, химиялық құрамы әлі зерттелмеген дала шалфейі (*Salvia stepposa Des.-shost.*) Қазақстан Республикасының бүкіл аумағында дерлік өседі. Шалфей тұқымының түрлері фенолпропаноидтар мен розмарин қышқылына бай. Сонымен қатар, Қазақстанда *Salvia L.* құрамында фенолпропаноидтар мен розмарин қышқылын іздеу бойынша зерттеу бұрын жүргізілмеген.

Дала шалфейінің перспективалы өсімдік шикізатын зерттеу, оны отандық дәрі-дәрмек өндірісінде қолдану бұл диссертациялық жұмыстың өзектілігін және оның фармацевтика өнеркәсібі үшін практикалық маңыздылығын көрсетеді.

Диссертациялық зерттеудің мақсаты: Дала шалфей сығындысы негізінде жаңа дәрілік заттың құрамын, технологиясын әзірлеу және стандарттау.

Зерттеу міндеттері:

- *Salvia stepposa Des.-Schost* шөбін фармакогностикалық зерттеу жүргізу және *Salvia stepposa Des.-Schost* өсімдік шикізатының көрсеткіштері мен сапа стандарттарын, сақтау мерзімін анықтау;

- дәстүрлі әдістермен, ультрадыбыстық және микротолқынды белсендіру әдістерімен алынған дала шалфейі сығындыларының химиялық құрамын, технологиялық қасиеттерін, биологиялық белсенділігін салыстырмалы зерттеу;

- дала шалфейінен құрғақ сығынды алудың оңтайлы әдісін таңдау бойынша зерттеулер жүргізу, айқын биологиялық әсері бар зат алу технологиясын әзірлеу. Дала шалфейінің құрғақ сығындысының

көрсеткіштері мен сапа нормаларын, сақтау мерзімдерін анықтау және биологиялық белсенділігін зерттеу;

- фармакологиялық белсенділігі бар дала шалфейінің сығындысы негізінде дайын дәрілік затты алудың оңтайлы құрамы мен технологиясын әзірлеу. Дайын дәрілік заттың көрсеткіштері мен сапа нормаларын, сақтау мерзімдерін анықтау;

- шикізатқа, сығындыға және дайын дәрілік затқа нормативтік және техникалық құжаттаманың жобаларын әзірлеу.

Зерттеу әдістері

Ғылыми зерттеулерді жүргізу үшін қолданылатын әдістер Қазақстан Республикасы Мемлекеттік Фармакопеясының (ҚР МФ), Еуразиялық экономикалық одақ Фармакопеясының, Еуропалық Фармакопеяның, АҚШ Фармакопеясының, Британ фармакопеясының, ФБ және Қазақстан Республикасының аумағында қолданылатын басқа да нормативтік құжаттардың талаптарына сәйкес келеді..

Биологиялық белсенді затты алу әдісін, технологиясын әзірлеу үшін нормативтік құжаттар мен зертханалық регламенттер, GMP, СМЖ, МЕМСТ ережелері және Қазақстан Республикасының аумағында әрекет ететін басқа да нормативтік құжаттар қолданылды.

- микротолқынды, ультрадыбыстық және дәстүрлі экстракция;

- Химиялық: биологиялық белсенді заттардың әртүрлі кластарына сапалық реакциялар;

- Физикалық және химиялық: жұқа қабатты хроматография (ЖҚХ), жоғары өнімді сұйықтық хроматографиясы (HPLC/UV, HPLC/MS), газ хроматографиясы-масса спектроскопиясы (GC/MS);

- Фармакопеялық әдістер: түсті, дәмді, иісті ҚР МФ-да көрсетілген әдіс бойынша анықтау, 1-том, б. 548; әртүрлі еріткіштердегі ерігіштігін анықтау ҚР МФ, Т. 1, 175 б. әдісі бойынша жүргізіледі;

- Алынған нәтижелерді статистикалық өңдеу ЖФМ.1.1.0013.15 (Жалпы фармакопея бабы) «Химиялық эксперимент нәтижелерін статистикалық өңдеу», «Талдау әдісінің метрологиялық сипаттамалары» 3-бөліміне және 4-бөліміне сәйкес жүзеге асырылады. «Орташа нәтиженің метрологиялық сипаттамалары», келесі көрсеткіштер есептелетін болады: іріктеу ортасы, \bar{x} ; үлгі өлшемі, n ; стандартты ауытқу, S ; орташа нәтиженің стандартты ауытқуы, S_x ; Студенттік тест, t ($P=0,95$, f); сенімділік интервалы жарты ені, ΔX ; салыстырмалы қателік, ε %;

- РФ МФ XIII, ЖФБ.1.2.4.0010.15 «Антибиотиктердің микробқа қарсы белсенділігін агар диффузиялық әдісімен анықтау» талаптарына сәйкес *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538), *Bacillus subtilis* ATCC (6633), *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Candida albicans* (ATCC 10231) тест-штамдарымен микробқа қарсы белсенділікті бағалау:

- Жедел экссудативті реакция (перитонит) үлгісі бойынша қабынуға қарсы белсенділікті бағалау.

- ҚР МФ, т I, 5.1.4 «Микробиологиялық тазалық» бойынша таблеткалардың микробиологиялық тазалығын бағалау.

- Зерттелетін үлгілердің антиоксиданттық белсенділігін темірді төмендететін потенциалды анықтау [FRAP-әдісі (Ferric Reducing Antioxidant Power Assay)] әдісімен бағалау.

- 2,2-дифенил-1-пикрилгидразил радикалына (DPPH•) қарсы антирадиалды әсерді бағалау. DPPH-радикалды сынақта антирадикалдық белсенділікті бағалау үшін DPPH (100 мкм) этанолды ерітіндісі пайдаланылды.

- Дала шалфейінің сығындыларының клиникаға дейінгі (клиникалық емес) зерттеулері және дала шалфейінің сынамаларына негізделген таблеткалардың сынақ үлгілері «Қарағанды медицина университеті» КЕАҚ этикалық комиссиясының 10.10.2022 жылғы №6 хаттамасымен бекітілген, № 7/1.

- *Artemia salina* цисталары бар жинақты пайдалана отырып, *Artemia salina* шаян тәрізділеріндегі цитотоксикалық зерттеу.

Зерттеу нысандары: дәрілік шикізат: дала шалфейінің жер үсті бөлігі *Salvia stepposa* Des.-Schost; дәстүрлі экстракция, ультрадыбыстық және микротолқынды қолдану арқылы алынған дала шалфейінің су-этанолды сығындылары; дала шалфейінің құрғақ сығындысына негізделген таблеткалар.

Зерттеу пәні: Дала шалфейінің жер үсті бөлігін фармакогностикалық және тауарлық талдау *Salvia stepposa* Des.- Schost; стандарттау; дала шалфейін экстракциялаудың оңтайлы тәсілі; экстрактивті заттардың қосындысы; дала шалфей жапырақтарының құрғақ сығындысының биологиялық белсенділігі және клиникаға дейінгі сынақтары; шикізаттағы, сығындыдағы, таблеткалардағы розмарин қышқылының концентрациясы; таблеткаларды алу құрамы мен технологиясы, таблеткалардың сапа көрсеткіштерін бағалау, шикізат пен дайын дәрілік түрге нормативтік құжаттаманы әзірлеу.

Қорғауға шығарылатын мәселелер:

- *Salvia stepposa* Des.-Schost шөпінің фармакогностикалық талдау нәтижелері;
- *Salvia stepposa* Des.-Schost шөпінен сығындыларды алу және зерттеу технологиясы бойынша тәжірибелік деректер;
- *Salvia stepposa* Des.-Schost жапырақтарынан алынған құрғақ сығындының биологиялық белсенділігі мен қауіпсіздігін зерттеу нәтижелері;
- *Salvia stepposa* Des.-Schost жапырақтарының құрғақ сығындысы негізінде таблеткаларды фармацевтикалық әзірлеу нәтижелері.

Зерттеудің негізгі нәтижелерінің сипаттамасы

Зерттеудің негізгі нәтижелері дала шалфейінің жер үсті бөлігі фармакогностикалық зерттеу деректері, дала шалфейінің жер үсті бөлігінен сығындыларды алу және зерттеу технологиясы бойынша тәжірибелік деректер, биологиялық белсенділік пен қауіпсіздікті зерттеу болып табылады. дала шалфейінің жапырақтарынан алынған құрғақ сығынды, дала шалфейінің жапырақтарының құрғақ сығындысы негізінде таблеткаларды фармацевтикалық әзірлеу нәтижелері және таблеткаларды стандарттау.

Ғылыми жаңалық

Қазақстан Республикасында алғаш рет:

- фармакогностикалық талдау жүргізілді және *Salvia stepposa* Des.-Schost өсімдік шикізатының сапа көрсеткіштері бағаланды, тұрақтылығы зерттелді, нормативтік құжаттаманың жобасы әзірленді;

- *Salvia stepposa* Des.-Schost ультрадыбыстық және микротолқынды экстракцияны жүргізді, үлгінің максималды белсенділігін сақтай отырып, алудың оңтайлы әдісін анықтады;

- *Salvia stepposa* Des.-Schost негізінде таблеткалар түріндегі дайын дәрілік форма әзірледі;

- *Salvia stepposa* Des.-Schost жапырақтарынан құрғақ сығынды алу технологиясы әзірленді және сапа көрсеткіштері бағаланды, тұрақтылығы зерттелді, зертханалық регламент әзірленді;

- эксперименттік, физика-химиялық, технологиялық зерттеулер негізінде Қазақстан Республикасының аумағында өсетін *Salvia stepposa* Des.-Schost бойынша айқын фармакологиялық белсенділігі бар жаңа препараттың оңтайлы құрамы мен өндіру технологиясы әзірленді;

- сапа спецификациясы әзірленді және таблеткалар түріндегі дайын дәрілік түрді стандарттау жүргізілді, тұрақтылығы зерттелді, нормативтік құжаттаманың жобасы әзірленді.

Алынған нәтижелердің практикалық маңыздылығы

Халықаралық ауқымдағы жұмыстың маңыздылығы Қазақстан Республикасының аумағында өсетін дала шалфейінің, атап айтқанда микротолқынды және ультрадыбыстық активтендіру әдістерінің негізінде сығындылар алу үшін заманауи инновациялық әдістерді қолдану болып табылады, бұл, әрине, Қазақстанда ғылым мен технологияның дамуына әсер етеді.

Жұмысты іске асырудың инновациялық және бәсекелестік артықшылығы фармацевтикалық өнеркәсіп өнімдерінің Қазақстан Республикасы үшін өмірлік маңызы бар түрлерін импортты алмастыру жүйесін әзірлеумен және енгізумен байланысты. Жаңа фармакологиялық белсенді заттарды жасауда заманауи технологияны қолдану өнімділікті едәуір арттырады және өзіндік құнын төмендетеді.

Salvia stepposa Des.-Schost фармакогностикалық және тауарлық деректері алынды, бұл болашақта шикізатты отандық дәрілік заттарды өндіруде пайдалануға мүмкіндік береді. «Дала Шалфей жапырағы» нормативтік құжаттама жобасы әзірленді.

Микротолқынды экстракцияны қолдану арқылы дала шалфейінің құрғақ сығындысын алудың дамыған технологиясын қолдану технологиялық процестің ұзақтығын қысқартуға және өнімділігін арттыруға мүмкіндік берді және сонымен бірге мақсатты өнімнің өзіндік құнын едәуір төмендетіп, құрғақ сығындының сапасын бағалау жүргізілді, дала шалфейінің (МВШС-40) жапырақтарының құрғақ сығындысын өндіруге арналған зертханалық регламент әзірленді.

Құрғақ сығынды дала шалфейіне негізделген жаңа дәрілік затты әзірлеу үшін субстанция ретінде пайдаланылды, таблетка түріндегі дайын дәрілік

түрдің оңтайлы құрамы әзірленді, сапасы бағаланды және "Дала шалфейін сiңiруге арналған таблеткалар" нормативтік құжаттама жобасы әзірленді. Диссертациялық жұмыс «ҚМУ» КЕАҚ ғылыми-зерттеу жоспарына сәйкес АР19176476 «Шалфей даласы сығындысы негiзiнде жаңа препаратты жасау» ғылыми жобасы аясында жүргiзiлдi.

Докторанттың жеке үлесi

Диссертациялық жұмыстың тақырыбы бойынша диссертант ғылыми әдебиеттердi дербес таңдап, талдады, эксперименттер жүргiздi, эксперименттік мәліметтер алынды және жүйелендi, жарияланымдар дайындалды.

Қорытындылар

1) Алғаш рет дала шалфейiнiң (*Salvia stepposa*) өсiмдiк шикiзатына фармакогностикалық зерттеу жүргiзiлiп, сапа стандарттары мен сақтау мерзiмi анықталды.

Макроскопиялық белгiлерi: биiктiгi 30-50 см, сабағы диаметрi 3-5 мм, үстiңгi бөлiгi жасыл, төменгi бөлiгi күлгiн, көлденең қимасы тiктөрт бұрышты, бетi тiк және қисық көптеген қарапайым ақ түстi қылдармен жабылған.

Микроскопиялық белгiлерi: үстiңгi эпидермис жасушалары түзу қабырғалары бар көпбұрышты, жапырақ үстi - төртбұрыштылау, қабырғалары тегiс және қалыңдаған кутикула қабатымен жабылған; төменгi - қабырғалары қалыңдаған және түзу прозенхималық жасушалар, диациттi типтегi жасуша. Жапырақ бойында көптеген ұсақ бездi трихомалар. Эфир майы бездерi көп емес.

Өсiмдiк шикiзатының сапа көрсеткiштерiн анықтау мақсатында жүргiзiлген зерттеулердiң нәтижелерi бойынша алынған мәліметтер жобаларға енгiзiлген. Ауыр металдарды анықтау нәтижелерi зерттелетiн өсiмдiк материалындағы ауыр металдардың мөлшерi рұқсат етiлген мәндер шегiнен аспайтынын көрсеттi. НҚ жобасы әзірлендi: «Дала шалфейiнiң жапырақтары». Сақтау мерзiмi 24 айға дейiн белгiленген.

2) Алғаш рет дала шалфейiнiң сығындылары микротолқынды белсендiру жағдайында алынды. Микротолқынды экстракция дәстүрлi әдiстермен салыстырғанда экстракция уақытын 15 есе қысқартатыны анықталды. Микротолқынды активтендiру әдiсiмен дала шалфейiнiң жапырақтарынан құрғақ сығынды алу параметрлерi белгiлендi: шикiзаттың экстрагентке қатынасы 1:10, сәулелену қуаты 300 Вт, экстракция уақыты 16 минут. Құрғақ сығындының шығымы ауадағы құрғақ шикiзат бойынша 23,7% құрады.

Дала шалфейiнiң жапырақтарынан алынған құрғақ сығындылардың компоненттік құрамы анықталды. Негiзгi компонент - розмарин қышқылы.

Дала шалфейiнiң (МВШС-40) құрғақ сығындысының биологиялық белсендiлiгiне сынақтар жүргiзiлдi. Тәжiрибелер негiзiнде 1 мг/мл және 0,5 мг/мл концентрацияда шалфей жапырақтарының құрғақ сығындысы цитоуыттылық көрсетедi, ал 0,25 мг/мл концентрацияда улы емес. *Salvia stepposa* жапырағының құрғақ сығындысы алтын түстi *Staphylococcus aureus*

(АТСС 6538) жоғары микробқа қарсы белсенділікке және *Bacillus subtilis* (АТСС 6633), *Escherichia coli* (АТСС 25922), *Candida albicans* (АТСС 10231) қарсы орташа микробқа қарсы белсенділікке ие. МВШС-40 0,75 мг/мл концентрацияда ең жоғары антиоксиданттық белсенділікке ие, 12,5 мг/мл концентрацияда антирадикал, ал 25 мг/кг дозада қабынуға қарсы белсенділікке ие.

3) Алғаш рет *Salvia stepposa* жапырақтарынан құрғақ сығынды алу технологиясы жасалды. Өндірістің технологиялық схемасы ұсынылған. Дала шалфейінің МВШС-40 жапырағының құрғақ сығындысын алудың зертханалық регламенті әзірленді. Дала шалфейінің жапырақтарының құрғақ сығындысының көрсеткіштері мен сапа стандарттары белгіленді. Дала шалфейінің жапырақтарының құрғақ сығындысының сақтау мерзімі анықталды – 24 ай.

4) Дала шалфейінің (МВШС-40) құрғақ сығындысы негізіндегі таблеткаларды алу технологиясы әзірленді. Дала шалфейінің негізіндегі таблеткаларда розмарин қышқылы шалфей тұқымдас таблеткалармен салыстырғанда 5,5 есе көп екені анықталды. Салмағы 750 мг таблеткалардың оңтайлы құрамы әзірленді: дала шалфейінің құрғақ сығындысы МВШС-40 - 50 мг., МСС 105 - 75 мг., ЕМДЕХ - 587,5 мг., лимон қышқылы - 28 мг., кальций стеараты - 7,5 мг. , жалбыз майы - 1,5 мг., эвкалипт майы - 0,5 мг. . Шалфей жапырақтарының құрғақ сығындысы негізіндегі пастилкалардың сақтау мерзімі 18 ай (бақылау уақыты) анықталды. «Дала шалфейі таблеткалары» НҚ жобасы және дала шалфейін өндірудің зертханалық ережелері әзірленді.

Диссертацияның нәтижелерін апробациялау

Ғылыми жұмыстың нәтижелері мен негізгі ережелері келтірілген:

- XXXXV Студенттердің халықаралық ғылыми-практикалық конференциясы: Пәнаралық зерттеулер. қазіргі жағдайы мен даму перспективалары (РФ, қ. Екатеринбург, 2019 ж.).

- 60-шы Еуразиялық ғылыми қауымдастықтың халықаралық ғылыми конференциясы (РФ, қ. Москва, 2020 ж.).

- Студенттер мен жас ғалымдардың халықаралық ғылыми конференциясы «Фараби Әлемі» (Қазақстан, қ. Алматы, 2019 ж.).

- VI Халықаралық ғылыми-практикалық конференция «SCIENCE AND EDUCATION IN THE MODERN WORLD: CHALLENGES OF THE XXI CENTURY» (Қазақстан, қ. Нур-Султан, 2020 ж.).

- VIII «Дәрілік өсімдік шаруашылығы: өткен тәжірибеден заманауи технологияларға» атты халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференция (Украина, қ. Полтава, 2020 ж.).

Жарияланымдар

Диссертация материалдары негізінде 11 жарияланым, оның ішінде:

- Қазақстан Республикасы Ғылым және жоғары білім саласындағы камтамасыз ету комитеті ұсынған журналдардағы мақалалар – 3;

- Scopus деректер базасына енгізілген шетелдік ғылыми басылымдардағы мақалалар – 2;

- халықаралық ғылыми-практикалық конференциялар материалдарындағы тезистер – 5;

- басқа ғылыми басылымдарда – 1.

Диссертацияның көлемі мен құрылымы

Диссертация компьютерлік мәтіннің 142 бетінде ұсынылған және кіріспеден; әдебиеттерге шолу; материалдар мен зерттеу әдістерін сипаттайтын 6 бөлімнен; зерттеулер нәтижелері мен талқылау, қорытындылар мен практикалық ұсыныстарды қамтитын негізгі бөлімнен; қорытындылардан; пайдаланылған әдебиеттер тізімінен, оның ішінде 119 әдеби дерек көздерден; 11 қосымшалардан тұрады. Диссертация 46 кесте және 49 суретпен көркемделген.