

АННОТАЦИЯ

**диссертационной работы на тему «Фармацевтические и фармакологические исследования синеголовника плосколистного (*Eryngium planum* L.) и лекарственных препаратов на его основе»
на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности
6D074800 - «Технология фармацевтического производства»
Арыкбаевой Алии Бахыткызы**

Актуальность темы исследования

В Комплексном плане развития фармацевтической и медицинской промышленности планируется запустить ряд новых крупных фармацевтических производств, что позволит нарастить объемы производства лекарственных средств, подготовить высококвалифицированных специалистов и создать для них постоянные рабочие места. В этой связи актуальным является изучение новых фармацевтических субстанций из отечественного растительного сырья и лекарственных средств на их основе.

Для практического здравоохранения во всем мире характерен возрастающий интерес к лекарственным средствам растительного происхождения и многовековому опыту их применения в медицине.

Ресурсы лекарственных растений нашей страны составляют небольшую по объему, но чрезвычайно важную по значению часть биологических ресурсов, так как более трети лечебных средств, применяемых в современной медицине – препараты растительного происхождения.

Одним из растений, представляющих научный интерес и перспективу в качестве лекарственного растительного сырья является синеголовник плосколистный.

Синеголовник плосколистный (лат. *Eryngium planum* L.) – многолетнее травянистое растение семейства сельдерейных (*Apiaceae*) имеют стержневую корневую систему. Распространены синеголовники в степях северного Казахстана, в горах Джунгарского и Заилийского Алатау. Произрастает на пастбищах, залежах, по окраинам полей, на опушках лесов, иногда как сорные растения.

Eryngium planum L. содержит сапонины, флавоноиды, полисахариды, эфирные масла, фенолкарбоновые соединения, аскорбиновую кислоту, цинк и др. В народной медицине препараты из синеголовника плосколистного применяют в качестве спазмолитического, противовоспалительного, отхаркивающего, болеутоляющего и успокаивающего средства.

Представители рода *Eryngium* L. за рубежом достаточно широко исследованы, но в Казахстане этот род является малоизученным.

Ценность фармакологических свойств синеголовника плосколистного вызывает необходимость проведения фармацевтических и фармакологических

исследований синеголовника плосколистного (*Eryngium planum* L.) в качестве источника лекарственного сырья и разработки лекарственных препаратов на основе экстрактов, полученных из изучаемого растения.

В связи с этим комплексное изучение и разработка отечественного фитопрепарата на основе экстракта синеголовника плосколистного (*Eryngium planum* L.) является перспективным и актуальным.

Цель научно-исследовательской работы фармакогностическое изучение лекарственного растительного сырья *Eryngium planum* L. и фармацевтическая разработка препаратов на его основе.

Задачи исследования:

- провести сбор и хранение лекарственного растительного сырья *Eryngium planum* L.;
- фармакогностическое изучение лекарственного растительного сырья *Eryngium planum* L.;
- получение и проведение фитохимического скрининга экстрактов из *Eryngium planum* L.;
- стандартизация экстракта *Eryngium planum* L. полученного методом углекислотной экстракции;
- разработка лекарственного средства на основе экстракта *Eryngium planum* L. и его стандартизация;
- изучение безопасности и эффективности углекислотного экстракта *Eryngium planum* L. и лекарственного средства на его основе.

Объекты исследования: надземная часть лекарственного растительного сырья *Eryngium planum* L., углекислотный экстракт и лекарственное средство - спрей на его основе.

Методы исследования: фармацевтико-технологические, фармакогностические, физические, физико-химические, фармакологические, статистические.

Предмет исследования: проведение анализа ареала произрастания, компонентного состава, фармакологических свойств объекта исследования лекарственного растения *Eryngium planum* L.; определение фармакогностических особенностей растительного сырья *Eryngium planum* L. и его стандартизация, разработка оптимальной технологии углекислотного экстракта и изучение его фитохимического состава, разработка лекарственного средства - спрея на основе углекислотного экстракта *Eryngium planum* L., исследование фармакологических свойств углекислотного экстракта и спрея на его основе, разработка нормативных документов определяющих теоретическую и практическую ценность диссертации.

Основные положения диссертационного исследования, выносимые на защиту:

- 1) результаты фармакогностического исследования лекарственного растительного сырья *Eryngium planum* L.;

2) результаты исследований по разработке технологии и экстрактов из сырья синеголовника плосколистного;

3) результаты фармацевтической разработки спрея на основе углекислотного экстракта синеголовника плосколистного и его стандартизация;

4) результаты изучения безопасности и фармакологической активности экстракта синеголовника плосколистного и спрея на его основе.

Научная новизна:

- впервые проведено фармакогностическое изучение и мало изученного вида семейства *Ariaceae* рода *Eryngium planum* L. в Казахстане;
- разработана оптимальная технология получения и стандартизация углекислотного экстракта синеголовника плосколистного;
- разработана оптимальная технология спрея с углекислотным экстрактом синеголовника плосколистного и стандартизация лекарственного средства;
- проведены исследования безопасности и эффективности экстракта синеголовника плосколистного и спрея на его основе, а также доказана выраженная антимикробная активность углекислотного экстракта и спрея на его основе методом *in vitro*.

Научная новизна исследования подтверждена патентом на полезную модель под регистрационным номером №6397 от 16.03.2021 г. «Способ получения углекислотного экстракта из надземной части лекарственного растительного сырья *Eryngium planum* L.».

Практическая значимость исследования:

- разработана технология сбора и заготовки растительного сырья *Eryngium planum* L. Идентификация подтверждена РГП на ПХВ КН РК «Институт ботаники и фитоинтродукции». Регистрационный номер справки № 01-08/9 от 16.01.2019г.;

- разработан способ получения густого углекислотного экстракта из надземной части растения синеголовника плосколистного, который внедрен в ТОО «ПЛП ЖАНАФАРМ»;

- разработан проект НД на CO₂ экстракт, полученный из травы *Eryngium planum* L.;

- разработана оптимальная технология спрея с углекислотным экстрактом синеголовника плосколистного;

- разработан проект НД на спрей с углекислотным экстрактом синеголовника плосколистного который внедрен в ТОО «AMICOS».

Личный вклад докторанта

Диссертантом самостоятельно проведен обзор и анализ отечественной и зарубежной литературы, выполнены экспериментальные исследования в соответствии с поставленными задачами. Это подтверждают результаты исследований, полученные в лабораторных и производственных условиях с использованием современного оборудования и литературы.

Достоверность и обоснованность результатов исследования подтверждается направленностью выполненных работ на решение актуальной задачи

фармацевтической науки и практики по разработке новых лекарственных средств отечественного производства выполнением исследований в современном исследовательском центре и разработкой проекта нормативных документов.

Заключение

Результаты диссертационного исследования заключаются в следующем:

1. Проведен фармакогностический анализ ЛРС *Eryngium planum* L.:

- определены основные фармакопейные и технологические параметры лекарственного растительного сырья *Eryngium planum* L. для выбора оптимальной технологии экстрагирования с целью максимального извлечения БАВ;

- при проведении качественного и количественного анализа БАВ лекарственного растительного сырья *Eryngium planum* L. идентифицированы белки, иридоиды, стероиды, флавоноиды, полисахариды, дубильные вещества, кумарины, сапонины, фенолкислоты, эфирные масла. Установлено, что в количественном отношении преобладают полисахариды (5.553 ± 0.067).

2. Определены показатели качества и разработана спецификация качества на растительное сырье *Eryngium planum* L. (приказ МЗ РК №КР ДСМ-20 от 16 февраля 2021 года). Результаты, полученные в течение долгосрочного исследования сырья *Eryngium planum* L. Позволяют установить температуру (25 ± 2) °С, показатель относительной влажности (60 ± 5) %, и срок хранения 30 месяцев.

3. Проведена стандартизация надземной части лекарственного растительного сырья *Eryngium planum* L. и разработана спецификация качества на ЛРС. При долгосрочных условиях испытания существенные изменения по результатам определения показателей качества не наблюдались.

4. Получены жидкие и густой экстракт традиционными и современными методами. Традиционный – методом перколяции с использованием этанола (50%) Р и этанола (70%) Р, современный – методом СО₂ экстракции в докритических условиях. Методом газовой хромато-масс-спектрометрии определен химический состав полученных экстрактов. При проведении сравнительного анализа БАВ полученных экстрактов установлено, что экстракт полученный методом углекислотной экстракции в докритических условиях отличался содержанием химических соединений. Разработана технологическая схема получения густого экстракта из надземной части *Eryngium planum* L.

Для дальнейшей работы был выбран экстракт полученный методом СО₂ экстракции в докритических условиях, в составе которого были выявлены 43 соединений. Были определены параметры его экстрагирования: рабочее давление 51 атм, температура 21°С, и время экстракции 11 часов, скорость потока экстрагента через сырье 5-10 см³/ч, степень измельченности сырья 3-5 мм, при этом выход составил 1,67%.

5. Разработан проект НД по спецификации качества на густой экстракт, полученный методом СО₂ экстракции в докритических условиях *Eryngium planum* L., который внедрен в ТОО «ПЛП ЖАНАФАРМ». По показателям:

описание, идентификация, сухой остаток, потеря в массе при высушивании, тяжелые металлы, микробиологическая чистота, количественное определение, упаковка, маркировка, транспортировка, условия хранения, срок хранения, основное фармакологическое действие и т.д.

6. Получены данные по долгосрочному испытанию экстракта на основе растительного сырья *Eryngium planum* L., существенные изменения по результатам определения показателей качества не наблюдались (приказ МЗ РК №ҚР ДСМ-165/2020 от 28 октября 2020 г.).

7. Проведена фармацевтическая разработка спрея на основе углекислотного экстракта *Eryngium planum* L. Разработан оптимальный состав и технология получения спрея.

8. Разработана спецификация качества на спрей на основе углекислотного экстракта *Eryngium planum* L. который внедрен в ТОО «AMICOS».

9. Проведены испытания на безопасность и эффективность углекислотного экстракта *Eryngium planum* L. и спрея на его основе. Установлено, что экстракт и спрей являются безопасными, и при исследовании аллергизирующего действия не наблюдалась реакция на участке кожи, куда наносили экстракт *Eryngium planum* L. и спрей на его основе.

10. Доказана выраженная антимикробная активность экстракта, и спрея на его основе против клинически значимых микроорганизмов: *Candida albicans* ATCC 10231, *Escherichia coli* ATCC 8739, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-Р методом серийных разведений и диско-диффузным методом.

Апробация результатов диссертации

Основные результаты диссертационного исследования были опубликованы и доложены в: Материалах VII научно-практической конференции с международным участием «Приоритеты фармации и стоматологии: от теории к практике» (Алматы, 2018 г.); Материалах международной научно-практической конференции «Интеграция медицинского образования, науки и практического здравоохранения: новые вызовы и возможности для КазНМУ» (Алматы, 2018 г.);

Материалах международной конференции «Modern achievements of pharmaceutical technology and biotechnology: collection of scientific works» (Харьков, 2018 г.); В научно-практической конференции, посвященной 80-летию КГМА (Бишкек, 2019 г.); Материалах VI научно-практической конференции «GLOBAL SCIENCE AND INNOVATIONS 2019: CENTRAL ASIA». (Астана, 2019г.).

Публикации

Результаты диссертационного исследования были опубликованы в 12 научных работах, в том числе:

- статья в международном журнале, входящим в базу данных Scopus -1;
- статьи в журналах, рекомендованных Комитетом по обеспечению качества в сфере образования и науки -3;
- статьи и тезисы в материалах международных научно-практических конференций -7;

- патент на полезную модель -1.

Связь работы с планом государственных и научных программ.

Диссертационная работа выполнена в рамках государственной программы Республики Казахстан «Комплексный план по развитию фармацевтической и медицинской промышленности на 2020 - 2025 годы».

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа включает в себя 145 страниц компьютерного текста, 45 таблиц, 38 рисунков, 29 формул, 122 отечественной и зарубежной литературы, а также приложения. Работа состоит из введения, литературного обзора, материалов и методов, 5 разделов экспериментальной части, выводов по разделам и заключения.