

## АННОТАЦИЯ

диссертационной работы **Козыкеевой Раушан Айдарбековны** на тему **«Стандартизация и перспективы разработки технологии получения новых фитопрепаратов на основе травы *Agrimonia asiatica*»** представленной на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности 6D110400 – «Фармация»

### **Актуальность темы исследования**

Одним из основных направлений для развития фармацевтической промышленности выступает создание растительных лекарственных средств, которые отличаются сравнительной безопасностью и оказывают лечебный эффект на организм, но в то же время доступны по цене для населения.

Актуальность выбранной темы заключается в необходимости использования эффективных мер поддержки отечественных производителей, которые направляют свои инвестиционные программы на распространение безопасных лекарственных средств в терапии социально-значимых заболеваний и соответствуют Государственной программе развития здравоохранения РК на 2020 – 2025 годы. Важную роль представляет вопрос импортозамещения в сфере лекарственного обеспечения. Для рационального решения этих задач требуется тщательное и полномасштабное исследование малоизученных видов лекарственных растений для разработки ЛС на их основе.

Таким образом, в данное время актуально эффективное использование отечественных растительных сырьевых ресурсов с целью систематического снижения импортозависимости Республики Казахстан от зарубежных ЛС. Репешок азиатский (*Agrimonia asiatica* Juz.), произрастающий в предгорьях Каскасу, Толебийского района, представляет достаточную сырьевую базу, является источником БАВ, трава репешка азиатского широко применяется в народной медицине при воспалительных процессах в организме.

**Цель исследования:** Фармакогностическое изучение ЛРС *Agrimonia asiatica* Juz. и фармацевтическая разработка фитосубстанций на его основе.

### **Задачи исследования:**

- провести фармакогностическое изучение надземной части (травы) *Agrimonia asiatica* Juz;
- изучить оптимальную технологию получения экстракта из травы *Agrimonia asiatica* Juz;
- определить показатели и нормы качества, сроки хранения сухого экстракта из сырья *Agrimonia asiatica* Juz;
- провести неклинические исследования острой, подострой токсичности, антиоксидантной и противовоспалительной активности экстракта *Agrimonia asiatica* Juz.
- разработать таблетки и провести технико-экономическое обоснование для производства таблеток из фитосубстанции *Agrimonia asiatica* Juz.

**Объекты исследования:** трава *Agrimonia asiatica* Juz, сухой экстракт (травы), таблетки для рассасывания «Агримол».

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

#### **Научная новизна полученных результатов**

Новизна результатов исследования заключается в том, что впервые:

- проведено полное фармакогностическое изучение травы Репешка азиатского (*Agrimonia asiatica* Juz.), произрастающего на юге Казахстана;
- изучены острая, подострая токсичности, антиоксидантная и противовоспалительная активности фитосубстанции *Agrimonia asiatica* и установлен его безопасность. Новизна подтверждена патентом на изобретения №33804 «Способ получения растительного средства, обладающего антиоксидантной и хелатирующей активностью», зарегистрированным в Государственном реестре изобретений Республики Казахстан в 09.01.2018 г.;
- проведены исследования по разработке технологии таблеток «Агримол» на основе фитосубстанций *Agrimonia asiatica* Juz.

**Основные положения диссертационного исследования, выносимые на защиту:**

- результаты технологии заготовки ЛРС, стандартизации и изучения стабильности травы *Agrimonia Asiatica* Juz. соответствуют требованиям ГФ РК;
- основные процессы производства сухого экстракта из травы *Agrimonia asiatica* Juz. оценка качества сухого экстракта из растительного сырья *Agrimonia asiatica* Juz.
- данные неклинического исследования острой, подострой токсичности и антиоксидантной, и противовоспалительной активности экстракта *Agrimonia asiatica* Juz.
- результаты фармацевтической разработки таблеток из экстракта травы *Agrimonia asiatica* Juz.

#### **Практическая значимость исследования**

- На основе полученных результатов рекомендована фитосубстанция *Agrimonia asiatica* Juz. в качестве лекарственного средства.
- Разработана спецификация качества на сырье *Agrimonia asiatica* Juz. и сухого экстракта *Agrimonia Asiatica* Juz.
- Технология опытно-промышленного производства таблеток была внедрена в производство ТОО «ВИВА ФАРМ», г.Алматы, Республика Казахстан.

**Личный вклад докторанта.** Козыкеева Р.А. самостоятельно выполняла научные исследования.

#### **Апробация работы**

Основные результаты, полученные в ходе выполнения диссертационного исследования, доложены в следующих материалах и трудах научно-практических конференций: Annual International Conference of “Modern Molecular-Biochemical Markers in Clinical and Experimental Medicine”, в

сборнике статей в журнале «Biological Markers in Fundamental and Clinical Medicine» (Прага, Чешская Республика 2017 г.); «Актуальные аспекты экспериментальной и клинической фармакологии: от молекулы к лекарству» проведенной в рамках третьей Международной конференции (в городе Пятигорск, Россия 16–17 ноября 2017 г.); VI Всероссийская конференция «Беликовские чтения», (г. Пятигорск, Россия 2018 г.); Международная конференция, посвященная памяти профессора Р.Дильбарханова (г. Алматы, Казахстан 16 июня 2019); «Наука и образование в современном мире: вызовы XXI века» III Международная конференция (г. Нур-Султан, Казахстан 10-12 июля 2019 г.); Международная научно-практическая конференция «Дни университета – 2019: Педиатрия XXI века. Современные вызовы и тенденции», посвященная 130-летию С.Д.Асфендиярова, (г. Алматы, Казахстан 05-06 декабря 2019 г.), в интернет-конференции «Ways of science development in modern crisis conditions», 1st International Scientific and Practical Internet Conference, 28-29 мая, 2020. – Днепр, 2020.

#### **Сведения о публикациях**

По результатам проведенной НИР в рамках выполнения диссертационной работы опубликованы 12 научных работ:

- статья в международном журнале – 1;
- статьи в журналах, рекомендованные ККСОН МОН РК - 4;
- материалы (в виде тезисов и статьей) в Международных конференциях (Казахстан, Чешская Республика, Россия, Украина) – 6;
- патент (на изобретения) – 1;
- удостоверение автора.

#### **Структура и объем диссертации**

Диссертация написана на 151 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы и 5 разделов, посвященных материалам и методам исследования, основной части, состоящей из 4 разделов, с результатами исследований и выводами, заключением и списком использованных источников, включающих 101 литературный источник. Диссертационная работа содержит 53 таблицы, 53 рисунков, 3 диаграммы, 16 формул и приложений от А до Й.

**Выводы.** В результате исследования, в рамках выполнения диссертационной работы можно сделать следующие выводы:

1) Проведено фармакогностическое изучение надземной части репешка азиатского, были установлены следующие макроскопические признаки:

- Листья репешка азиатского непарноперистосложные, листочки эллиптические с крупнозубчатым краем. Сверху листья зеленые, снизу - серовато-зеленые, прерывисто-перистые, сверху - слабоопушенные, снизу - бархатисто-опушенные с примесью мелких железок.

Установлены следующие микроскопические признаки растения *Agrimonia asiatica* Juz.:

- верхний эпидермис листа характеризуется сильной извилистостью клеток, в то время как нижний эпидермис имеет прямостенные клетки, устьица аномоцитного типа. Волоски простые в виде одноклеточных выростов.

В траве репешка азиатского установлено наличие полисахаридов, фенольных соединений, сапонинов, дубильных веществ, флавоноидов, карбоновых кислот. По итогам изучения эфирного масла, полученного из травы репешка азиатского, его основными компонентами были  $\beta$ -селинен (36,4%),  $\alpha$ -панасинсен (21,7%), пальмитиновая кислота (7,8%), 1,2-нонадиен (6,2%), нонанал (4,2%), гермацерен А (2,5%) и  $\beta$ -гуайен (2,4%). Определили количественное содержание суммы флавоноидов в пересчете на кверцетин (9%) и сумму полисахаридов (20%) в траве репешка азиатского.

2) При разработке оптимальной технологии получения экстракта из травы *Agrimonia asiatica* Juz. достигли следующих результатов:

- методом перколяции получили экстракт из травы репешка азиатского и сушили сублимационной сушкой, чтобы приготовить сухой экстракт. Выход экстракта составил 4,4%. Полученный продукт обладает коричневым цветом и характерным запахом, легко растворяется в воде и этаноле.

Выделение индивидуальных соединений провели колоночной хроматографией. Выделили пять основных компонентов, которые были идентифицированы как: 3-О-кемферол-2,3-ди-О-ацетил-4-О- (цис-п-кумароил) - 6-О- (транс-п-кумароил) - $\beta$ -D-глюкозопиранозид), кемпферол-3-гликозид, кверцетин-3-О- $\alpha$ -арабинофуранозил- $\beta$ -D-галактозопиранозид, катехин и сахараза методом ЯМР спектроскопии. Определили количественное содержание катехина и астрагалина в процентном соотношении 1,73% и 0,227% соответственно методом ВЭЖХ.

3) Проведена стандартизация сухого экстракта из сырья *Agrimonia asiatica* Juz. Согласно НД, определены следующие спецификации качества сухого экстракта из сырья *Agrimonia asiatica* Juz.: описание, идентификация, потеря в массе при высушивании, тяжелые металлы, микробиологическая чистота, количественное определение. Все показатели качества соответствуют предъявляемым требованиям. Стабильность экстракта изучали при длительных испытаниях при температуре  $25 \pm 2^\circ\text{C}$ , относительной влажности  $60 \pm 5\%$ .

4) Проведена оценка острой, подострой токсичности сухого экстракта *Agrimonia asiatica* Juz. Установлено, что сухой экстракт *Agrimonia asiatica* Juz. относится классу 4, к малотоксичным веществам. Определена антиоксидантная и противовоспалительная активность сухого экстракта *Agrimonia asiatica* Juz.

5) Проведена фармацевтическая разработка таблеток для рассасывания с сухим экстрактом Репешка азиатского и разработан рациональный состав, оптимальная технология получения таблеток, условно установлен срок хранения таблеток методом долгосрочного исследования при температуре  $25 \pm 2$ , при влажности  $60 \pm 5\%$  в течение 2 лет. Изучено технико-экономическое обоснование производства таблеток с экстрактом Репешка азиатского.

**Оценка полноты решения поставленных задач.** Все поставленные задачи для достижения конечной цели полностью выполнены.

- Проведены фармакогностическое, фармако – технологическое изучение и стандартизация ЛРС (травы) *Agrimonia asiatica* Juz.

- Отработана оптимальная технология получения экстракта из травы *Agrimonia asiatica* Juz.

- Разработаны фармакопейные критерий качества и проведена стандартизация сухого экстракта из сырья *Agrimonia asiatica* Juz.

- Проведены неклинические исследования острой, подострой токсичности и антиоксидантной, противовоспалительной активности экстракта *Agrimonia asiatica* Juz.

- Разработаны способ, технология производства лекарственного средства и проведено технико-экономическое обоснование для производства лекарственного средства из экстракта *Agrimonia asiatica* Juz.

**Разработка рекомендаций и исходных данных по конкретному использованию результатов.**

- получен акт внедрения в производство таблеток для рассасывания из сухого экстракта репешка азиатского;

- методы изучения и блок-схема разделения на фракции могут быть использованы в ходе НИ практики в учебном процессе.

**Оценка технико-экономической эффективности внедрения и научного уровня диссертационной работы** отражается в следующих полученных результатах:

- разработана схема выделения БАВ из растения репешка азиатского. Выявлено одно новое соединение для *Agrimonia asiatica* Juz. 3-О-кемпферол-2,3-ди-О-ацетил-4-О- (цис-п-кумароил) -6-О- (транс-п-кумароил) -β-D-глюкозопиранозид.

- изучены острая, подострая токсичности, антиоксидантная и противовоспалительная активности фитосубстанции *Agrimonia asiatica* и установлена его безопасность. Новизна подтверждена патентом на изобретения РК;

- проведены исследования по разработке технологии производства таблеток «Агримол» на основе фитосубстанции *Agrimonia asiatica* Juz.