

АННОТАЦИЯ

диссертационной работы на тему
«Технология получения фитосубстанции из семян табака (*Nicotiana tabacum* L.) и создание на ее основе лекарственной формы»
на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности
6D074800 – «Технология фармацевтического производства»
Аширова Мурата Зулпидиновича

Актуальность темы исследования. В рамках Комплексного плана развития фармацевтической и медицинской промышленности в Казахстане на 2020-2025 гг. планируется запуск ряда крупных фармацевтических производств. Данные меры позволят не только увеличить объемы производства лекарственных средств, но и подготовить высококвалифицированных специалистов, создать постоянные рабочие места и укрепить потенциал отечественного фармацевтического производства. В Послании Главы государства Касым-Жомарта Токаева народу Казахстана «Экономический ориентир справедливого Казахстана» отмечено, что главной задачей страны является создание прочной промышленной основы, открытие новых отечественных производств и доведение экономики страны до уровня полной самодостаточности.

Малочисленность предприятий по производству лекарственных субстанций необходимых в Казахстане, а также зависимость от зарубежного сырья определяют важность рассмотрения лекарственных растений в качестве альтернативного источника сырья. Данное направление не только обеспечивает фармацевтическую независимость, но и позволяет развивать отечественное производство и эффективно использовать природные ресурсы.

Кроме того, лекарственные средства растительного происхождения занимают лидирующие позиции на международном фармацевтическом рынке. Это связано с важными преимуществами растительных препаратов, таких как природа происхождения, доступность и отсутствие побочных эффектов. Производство лекарственных препаратов на основе отечественного растительного сырья способствует повышению конкурентоспособности Казахстана в фармацевтической сфере и улучшению здоровья населения.

В настоящее время наблюдается устойчивая тенденция роста потребительского спроса на лекарственные растения. По данным ВОЗ, около 80% населения мира употребляют натуральные средства. На мировом рынке доля лекарственных средств растительного происхождения составляет около 50%, и предполагается, что через несколько лет их удельный вес в общем объеме лекарственных средств превысит 60%.

В последнее время растет интерес к использованию новых видов культурных растений, отличающихся традиционными признаками и полезными свойствами. Одно из таких растительных сырьевых материалов - семена табака, вызывает особый интерес у мировых исследователей.

Результаты исследований зарубежных ученых доказывают, что табачные семена содержат различные биологически активные вещества, такие как

антиоксиданты и флавоноиды. Данные компоненты могут обладать антиоксидантными и антимикробными свойствами, представляя интерес для исследований в качестве антисептических и противовоспалительных компонентов.

В табачных семенах сосредоточено очень много питательных веществ. Данное сырье является источником жирных кислот омега-3 и омега-6, линолевой, линоленовой и фолиевой кислот, а также витаминов А, Е, С, К и полезных минералов, таких как калий, кальций, магний, цинк, медь, марганец, железо, фосфор и натрий. Высокая биологическая активность масла семян табака обусловлена содержащимися в нем биофлавоноидами, такими, как олигомерный проантоцианидин. Данное соединение является мощным антиоксидантом, предотвращающим деградацию клеток. В результате клинических исследований установлено, что антиоксидантные свойства процианидинов семян табака в 20 раз сильнее витамина С и в 50 раз сильнее витамина Е. Кроме того, масло семян табака действует как синергист витаминов Р источника витамина Е и ингибирует липопероксидацию полиненасыщенных жирных кислот, воздействуя на мембранные фосфолипиды. Растительный пигмент хлорофилл, определяющий интенсивный зеленый цвет масла семян табака, оказывает восстанавливающее действие, улучшает обмен веществ и стимулирует грануляцию и эпителизацию поврежденных тканей. Кроме того, он оказывает гепатопротекторное действие, положительно влияет на почки и предотвращает рак.

Применение масла семян табака при лечении кожных заболеваний объясняется его разнообразным фармакологическим действием и богатым составом. Масло семян табака обладает смягчающими, антивозрастными, регенерирующими, омолаживающими, увлажняющими свойствами, кроме того, этот продукт оказывает на организм бактерицидное, противовоспалительное, антиоксидантное, иммуностимулирующее, противомикробное, желчегонное, общеукрепляющее, мочегонное действие.

До настоящего времени масло из табачных семян в основном использовалось в технических целях в лакокрасочной и химической промышленности.

В последние годы на мировом рынке парафармацевтической продукции появилось все больше и больше масла из табачных семян. Семена табака богаты полиненасыщенными жирными кислотами и поэтому представляют большой интерес в качестве биологически активных липидных комплексов для создания лечебных и лечебно-профилактических средств.

В нашей республике до настоящего времени не была изучена возможность использования местного сорта табачных семян в качестве источника лекарственного сырья и получения из ее фармацевтической субстанции. Исследований по этому направлению в Казахстане недостаточно, а подобные исследования встречаются в основном только в трудах зарубежных ученых. В этой связи новизной исследований в Казахстане является изучение фармакологических свойств табачных семян с учетом местных климатических

и экологических особенностей и разработка научных основ его применения в отечественном фармацевтическом производстве.

Таким образом, учитывая фармакологические свойства масла семян табака разработка на их основе отечественных эффективных и безопасных натуральных лекарственных препаратов, придающие коже более ровный, увлажнённый и упругий вид, улучшая её текстуру и способствующие быстрому регенерации клеток эпидермиса, как мощный антиоксидант, является актуальным вопросом для современной фармацевтической технологии.

Цель диссертационного исследования: фармакогностические и технологические исследования семян растения *Nicotiana tabacum* L. как источника лекарственного сырья, получение фитосубстанций и разработка технологии лекарственной формы на ее основе.

Задачи исследования:

- фармакогностический и фитохимический анализ растительного сырья *Nicotiana tabacum* L.;
- разработка оптимальной технологии получения и стандартизация субстанций из растительного сырья *Nicotiana tabacum* L.;
- определение компонентного состава, острой токсичности и фармакологической активности субстанции *Nicotiana tabacum* L.;
- разработка технологии получения и стандартизация лекарственного средства с субстанцией *Nicotiana tabacum* L.;
- разработка технико-экономического обоснования производства мази.

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

Объекты исследования: растительное сырье - семена табака (*Nicotiana tabacum* L.) из семейства паслёновые; фитосубстанции, полученные из растительного сырья семена табака (*Nicotiana tabacum* L.); экстракты, полученные ультразвуковым, углекислотным способом; масло, полученное путем холодного прессования, и мазь, приготовленная на основе масла семена табака (*Nicotiana tabacum* L.).

Предмет исследования: проведение анализа ареала произрастания, определение фармакогностических особенностей растительного сырья *Nicotiana tabacum* L. и его стандартизация, разработка технологии получения экстрактов ультразвуковым, углекислотным способом, масляных фитосубстанций, полученное путем холодного прессования, изучение их фитохимического состава и биологической активности. Исследование безопасности и фармакологических свойств фитосубстанций, полученных методом холодного прессования. Разработка и стандартизация технологии получения мази с фитосубстанцией *Nicotiana tabacum* L.

Основные положения, выносимые на защиту:

- 1) результаты фармакогностических исследований и стандартизации растительного сырья *Nicotiana tabacum* L.;

2) результаты разработки технологии получения и стандартизации фитосубстанций из растительного сырья *Nicotiana tabacum* L.;

3) результаты исследования безопасности и фармакологической эффективности фитосубстанции *Nicotiana tabacum* L.;

4) результаты фармацевтической разработки мази с фитосубстанцией *Nicotiana tabacum* L.

Описание основных результатов исследования.

Проведены фармакогностические и технологические исследования лекарственного сырья *Nicotiana tabacum* L. В качестве объекта исследования выбраны семена данного растения, которые ранее не изучались. Выполнены работы по идентификации растительного сырья табака и получено экспертное заключение.

Технология сбора, сушки и хранения сырья внедрена в производство ТОО «Зерде Фито» (г. Шымкент).

Проведены макроскопические и микроскопические исследования семян *Nicotiana tabacum* L. В результате исследований установлены основные анатомо-морфологические признаки растения. Для выбора метода экстракции растительного сырья и обеспечения полного извлечения биологически активных веществ определены фармацевтико-технологические параметры семян *Nicotiana tabacum* L. Выявленные показатели использовались при выборе метода экстракции, а также для расчёта количества сырья и экстрагента.

В соответствии с требованиями ГФ РК проведён фармакогностический анализ растительного сырья. Результаты анализа показали, что все показатели качества семян *Nicotiana tabacum* L. соответствуют требованиям нормативных документов. Сырьё прошло официальные процедуры в соответствии с требованиями Комитета государственной инспекции в агропромышленном комплексе Министерства сельского хозяйства Республики Казахстан и оформлено как соответствующее действующим фитосанитарным правилам и свободное от заявленных карантинных вредоносных организмов.

Проведено фитохимическое исследование семян *Nicotiana tabacum* L.

В семенах растительного сырья методом атомно-абсорбционной спектроскопии изучен минеральный состав, а методом газовой хроматографии исследован состав аминокислот и жирных кислот. В результате анализа минерального состава семян *Nicotiana tabacum* L. выявлено наличие 9 макро- и микроэлементов, а также установлено достаточно высокое содержание минералов, таких как калия (271,4250 мкг/мл), магния (87,30 мкг/мл) и кальция (42,50 мкг/мл).

Методом газовой хроматографии исследован состав аминокислот в семенах растительного сырья *Nicotiana tabacum* L. В результате анализа установлено, что в исследуемом объекте содержится 20 аминокислот, из которых 10 являются незаменимыми (лейцин, валин, изолейцин, треонин, метионин, фенилаланин, лизин, триптофан, орнитин, гистидин).

Состав жирных кислот в семенах *Nicotiana tabacum* L. определён с помощью газового хроматографа ГХ-1000 (Chromos, Россия). В семенах

растения выявлены насыщенные жирные кислоты, такие как пальмитиновая и стеариновая, а также мононенасыщенная жирная кислота – олеиновая. Основную долю жирных кислот составляют ненасыщенные кислоты, среди которых преобладают линолевые кислоты.

Проведены исследования по определению безопасности семян *Nicotiana tabacum* L. Результаты анализа показали, что концентрация радионуклидов в растительном сырье *Nicotiana tabacum* L. не превышает установленных нормативов.

Также установлено, что концентрация тяжёлых металлов в семенах *Nicotiana tabacum* L. не превышает нормативных показателей, определённых в санитарно-эпидемиологических требованиях «Обеспечение радиационной безопасности».

Установлено, что микробиологическая чистота растительного сырья соответствует требованиям ГФ РК I, т. 1, 5.1.4, категория 4 В.

Определён качественный и количественный состав органических соединений в семенах *Nicotiana tabacum* L. В хроматограмме, полученной методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, наблюдается наличие как полярных, так и неполярных веществ, что свидетельствует об их полном выделении. В хроматограмме при поглощении в диапазоне 254 нм в экстракте 70% этанола полярные соединения выявлены в диапазонах 1-6 минут и 10-18 минут. В данной области идентифицированы в основном флавоноиды, гликозиды и сахара. В диапазоне 20-25 минут наблюдается наличие неполярных соединений, таких как монотерпены, сесквитерпены, алифатические соединения и жирные вещества.

Проведена стандартизация семян *Nicotiana tabacum* L., разработаны показатели качества растительного сырья.

Определение стабильности (условий и срока хранения) семян табака проводилось в условиях долгосрочного хранения в течение 24 месяцев. В ходе эксперимента в трёх сериях семян табака не выявлено значительных изменений, контролируемые показатели оставались стабильными на протяжении всего 24-месячного срока хранения. На основании полученных данных срок хранения растительного сырья (семян *Nicotiana tabacum* L.) установлен в 24 месяца (2 года).

Проведены исследования по разработке технологии выделения биологически активных веществ из семян *Nicotiana tabacum* L. Получены густые экстракты методом ультразвуковой экстракции и сверхкритической экстракции углекислым газом, а также табачное масло методом холодного прессования.

Проведён сравнительный анализ технологии получения экстрактов и масла табака, а также их выхода. По результатам анализа установлено, что при ультразвуковой экстракции в течение 8 часов выход экстракта составил 0,35%; при экстракции углекислым газом в течение 11 часов – 0,72%; а при холодном прессовании за 1 час получено 7,25% экстракта.

Качественные показатели растительных фармацевтических субстанций, полученных из семян табака, определены в соответствии с требованиями нормативных документов.

Проведён сравнительный анализ компонентного состава растительных субстанций, полученных из семян *Nicotiana tabacum* L. В результате исследования в составе ультразвукового экстракта выявлено 31 компонент; в составе сверхкритического экстракта – 41 компонент; в составе табачного масла – 49 компонентов. Установлено, что в масле *Nicotiana tabacum* L. содержание биологически активных соединений наиболее высоко.

При получении растительной фармацевтической субстанции из семян *Nicotiana tabacum* L., с учётом технологического выхода субстанции и полного извлечения биологически активных соединений, для дальнейших исследований выбрано масло из *Nicotiana tabacum* L.

Экспериментальная технология получения масла из семян *Nicotiana tabacum* L. была внедрена на предприятии ТОО «Фитолеум». Определены показатели идентификации, растворимости, относительной плотности, показателя преломления, числа окисления, числа омыления, йодного числа, содержания посторонних масел, свободных жирных кислот, гидроксильного числа, микробиологической чистоты, упаковки и количественного содержания γ -токоферола в растительной фармацевтической субстанции из семян *Nicotiana tabacum* L. Количественное содержание γ -токоферола в масле *Nicotiana tabacum* L. определяли с использованием газового хроматографа Agilent 7890B, оснащённого двухканальным масс-спектрометром Agilent 5977A.

В результате исследования впервые установлены стабильные значения качественных показателей масла *Nicotiana tabacum* L., которые в дальнейшем можно использовать для внесения в нормативные документы в качестве показателей качества данной растительной фармацевтической субстанции.

Проведены исследования компонентного состава масла *Nicotiana tabacum* L. Методом газовой хромато-масс-спектрометрии в составе растительной фармацевтической субстанции выявлено 49 компонентов, среди которых основные фармакологически активные соединения: Vitamin E (2,08%), Stigmasterol (0,87%), γ -Sitosterol (1,33%), Stigmasta-3,5-dien (0,63%), Cholesta-6,22,24-triene, 4,4-dimethyl (0,30%), Squalene (0,90%).

Методом ИК-(рамановской) спектроскопии с преобразованием Фурье определены функциональные группы в составе растительной фармацевтической субстанции *Nicotiana tabacum* L.: алифатический ряд (731 см^{-1}); связи С-О-С простых и сложных эфиров (849 , 875 и 920 см^{-1}); карбоновые кислоты (976 см^{-1}); ароматические кольца (1072 и 1079 см^{-1}); соли карбоновых кислот (1270 и 1304 см^{-1}); метильные и метиленовые группы (1439 см^{-1}); связь С=С (1658 см^{-1}); альдегидная группа (1748 см^{-1}).

Методом газовой хроматографии определен состав жирных кислот растительной фармацевтической субстанции *Nicotiana tabacum* L. Общее содержание насыщенных и ненасыщенных жирных кислот составило соответственно 11,7% и 85,5%. Среди ненасыщенных жирных кислот в

наибольшем количестве выявлены линолевая кислота (71,73%) и олеиновая кислота (13,77%), а среди насыщенных жирных кислот наибольшая доля пришлась на пальмитиновую кислоту (8,06%).

Проведены исследования безопасности и эффективности растительной фармацевтической субстанции *Nicotiana tabacum* L. Исследование фармакологической активности табачного масла показало выраженную антиоксидантную, противовоспалительную и антимикробную активность.

В ходе изучения хронической токсичности установлено, что растительная фармацевтическая субстанция обладает низкой токсичностью (V класс – малотоксичные вещества). Морфологические и анатомические исследования органов и тканей животных показали отсутствие токсического воздействия препарата.

Полученные результаты подтвердили возможность использования растительной фармацевтической субстанции *Nicotiana tabacum* L. в качестве активной фармацевтической субстанции (АФС).

Испытание стабильности и определение сроков хранения растительной фармацевтической субстанции *Nicotiana tabacum* L. проводилось в условиях долгосрочных испытаний на протяжении 24 месяцев по следующим параметрам: описание, идентификация, посторонние примеси, потеря массы при высушивании, кислотное число, микробиологическая чистота. количественное определение.

В ходе длительного хранения установлено, что основные качественные показатели растительной фармацевтической субстанции остаются стабильными, а срок хранения составил 24 месяца (2 года).

С целью анализа рынка мягких лекарственных форм, применяемых в Республике Казахстан, проведен анализ ассортимента лекарственных препаратов, зарегистрированных в государственном реестре РК. Установлено, что 92% всех зарегистрированных мягких лекарственных форм на фармацевтическом рынке РК импортируется из стран ближнего и дальнего зарубежья. В реестре лекарственных средств РК зарегистрировано 417 мягких лекарственных форм, что составляет всего 5% от общего числа зарегистрированных лекарственных препаратов.

Среди мягких лекарственных форм лидирующее место занимают мази – 39%, кремы – 28%, гели – 29%, линименты – 2%, пасты – 2%.

В Государственном реестре лекарственных средств РК не зарегистрированы мази, содержащие растительную фармацевтическую субстанцию *Nicotiana tabacum* L. Такие лекарственные формы не производятся в Казахстане и не импортируются зарубежными фармацевтическими производителями.

Отечественными производителями мягких лекарственных форм на рынке РК являются: АО «Нобел АФФ» (2,4%), ТОО «Шаншаров-Фарм» (1,91%), ТОО «Фармация 2010» (2,4%).

Проведены исследования по разработке состава и технологии мази с растительной фармацевтической субстанцией *Nicotiana tabacum* L. Используя номенклатуру основ, широко применяемых в промышленной технологии,

получено 10 моделей мази с различными комбинациями вспомогательных веществ. Для выбора наиболее оптимальной основы образцы мази были сравнены по таким характеристикам, как консистенция, жирность, растекаемость и скорость высвобождения лекарственного вещества. В результате исследований выбрана мазь, приготовленная на эмульсионной основе, обладающая наилучшими технологическими свойствами.

Качественные показатели мази определены в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 16 февраля 2021 года № ҚР ДСМ-20 и общей статьей Государственной Фармакопеи Республики Казахстан I, т.1 «Мягкие лекарственные формы для местного применения». Установлены спецификация качества мазей, содержащих растительную фармацевтическую субстанцию *Nicotiana tabacum* L., а также допустимые нормы отклонений. Определено, что качественные показатели мазей с растительной фармацевтической субстанцией *Nicotiana tabacum* L. соответствуют вышеуказанным требованиям.

Рассчитаны технико-экономические показатели мази, изготовленной с растительной фармацевтической субстанцией *Nicotiana tabacum* L. При расчете технико-экономического обоснования (ТЭО) производства мази с растительной фармацевтической субстанцией *Nicotiana tabacum* L. определены полная себестоимость одной единицы продукции, производственная себестоимость, административные и коммерческие расходы. Установлено, что себестоимость мази составила 1424,59 тг, срок окупаемости проекта составляет 3 года 5 месяцев, а чистая прибыль – 30%. Технико-экономическое обоснование продукции подтверждает рентабельность производства мази в промышленных масштабах.

Обоснование научной новизны.

Впервые в Казахстане:

- проведено фармакогностическое и фармацевтико - технологическое исследование растительного сырья *Nicotiana tabacum* L., относящегося к семейству пасленовых, определены и стандартизированы показатели качества и стабильности;

- проведено извлечение экстракта из растительного сырья *Nicotiana tabacum* L. методами экстракции с ультразвуковым воздействием и углекислым газом в докритических условиях, а также масло из растительного сырья методом холодного прессования;

- получено масло методом холодного прессования с широким спектром биологически активных соединений и выраженной антимикробной, антиоксидантной и противовоспалительной активностью, которое выбрано в качестве оптимальной субстанции;

- проведены исследования безопасности и эффективности фитосубстанции *Nicotiana tabacum* L., а также исследования *in vitro* и *in vivo* доказали очевидную антимикробную антиоксидантную и противовоспалительную активность субстанции;

- разработана оптимальная технология и оценены качественные показатели мази с фитосубстанцией *Nicotiana tabacum* L., определен срок хранения;

- научная новизна исследования подтверждена патентами на полезную модель регистрационным номером №35232 от 04.06.2020 года «Способ получения углекислотного экстракта из семян табака (*Nicotiana tabacum* L.)» и регистрационным номером №9236 от 15.12.2023 «Способ получения масла из семян табака *Nicotiana tabacum* L.» РГП «Национальный институт интеллектуальной собственности» (приложения Д, Е).

Практическое значение полученных результатов:

- предложена технология сбора и заготовки растительного сырья *Nicotiana tabacum* L. Растительное сырье идентифицировано по справке №64-02, 14.02.2019 г от акима Масакского сельского округа Енбекшиказахского района Алматинской области Е. Нурмаханова и ИП «Чеботова А. Н.» (Приложение Б);

- в государственном учреждении территориальной инспекции «Комитет государственной инспекции в агропромышленном комплексе Министерства сельского хозяйства Республики Казахстан» проведена фитосанитарная экспертиза растительного сырья *Nicotiana tabacum* L. на наличие вредных карантинных организмов, номер фитосанитарного сертификата АА № 1976202 (приложение А);

- внедрена технология сбора и заготовки растительного сырья *Nicotiana tabacum* L. ТОО «Зерде-Фито» (приложение В);

- технология сбора и заготовки растительного сырья *Nicotiana tabacum* L. внедрена в АО «Южно-Казахстанская медицинская академия», на кафедре технологии лекарств и фармакогнозии (приложение П).

- разработан способ получения масла из растительного сырья *Nicotiana tabacum* L. методом холодного прессования и внедрен проект НД на опытное производство ТОО «Ardo Fito» (приложение Ж);

- разработан способ экстракции из растительного сырья *Nicotiana tabacum* L. методом экстракции углекислым газом в докритических условиях и введен технологический регламент на опытное производство ТОО «ПЛП «ЖАНАФАРМ» (приложение Г);

- разработана оптимальная технология получения фитосубстанций из семян табака (*Nicotiana tabacum* L.) внедрена в ГБОУ «Казахстанско-Российский медицинский университет», кафедру фармации (приложение Р);

- разработан оптимальный состав и технологическая схема получения мази с субстанцией *Nicotiana tabacum* L. и внедрены в ТОО «DOSFARM» (приложение Л);

- разработан проект НД мази, полученной с субстанцией *Nicotiana tabacum* L. (приложение М);

- разработан проект технологической инструкции производства мази на основе субстанции *Nicotiana tabacum* L. и утвержден ТОО «DOSFARM» (приложение Н);

- проект технико-экономического обоснования производства субстанции и мази с субстанцией из семян *Nicotiana tabacum* L. И внедрен на кафедре

организации, управления и экономики фармации и клинической фармации НАО «КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова» (приложение О).

Личный вклад докторанта.

Все экспериментальные исследования, представленные в диссертационной работе, выполнены лично автором, что подтверждает его существенный вклад в развитие фармацевтической науки.

Докторант самостоятельно проводил обзор и анализ отечественной и зарубежной литературы, проводил экспериментальные исследования в соответствии с поставленными задачами. Это подтверждают результаты исследований, полученных в лабораторных и производственных условиях с использованием современного оборудования и литературы.

Достоверность и обоснованность результатов исследований подтверждается тем, что выполненные работы направлены на решение актуальной задачи фармацевтической науки и практики по разработке новых лекарственных средств для отечественного производства, выполнением исследований в современных исследовательских центрах и разработкой проектов нормативных документов.

Выводы

Диссертационная работа посвящена комплексному фармакогностическому и фармацевтико-технологическому исследованию, стандартизации, а также надлежащей разработке технологии получения растительной фармацевтической субстанции из сырья *Nicotiana tabacum* L. Глубокое изучение и внедрение новых видов лекарственного растительного сырья, а также разработка на его основе растительных фармацевтических препаратов является важным направлением в производстве импортозамещающих лекарственных средств путем создания конкурентоспособных препаратов.

Одним из перспективных источников биологически активных веществ является растение *Nicotiana tabacum* L., культивируемое на территории села Казтай Ултраков Масакского сельского округа Енбекшиказахского района Алматинской области, имеющее достаточную сырьевую базу для промышленного использования.

Сбор и заготовка растительного сырья *Nicotiana tabacum* L. осуществлялись в соответствии с основными принципами требований «Надлежащей практики сбора лекарственных растений» (GACP). Проведен фармакогностический анализ семян *Nicotiana tabacum* L. Для определения эффективной технологии экстракции с целью максимального извлечения биологически активных веществ исследованы фармацевтико-технологические параметры растительного сырья. В ходе качественного и количественного анализа сырья *Nicotiana tabacum* L. выявлено наличие флавоноидов, алкалоидов, полисахаридов, кумаринов, свободных органических кислот и фенольных соединений. Проведены исследования минерального и аминокислотного состава лекарственного растительного сырья.

На основе полученных результатов определено общее количественное содержание биологически активных веществ и содержание специфических

активных соединений в семенах *Nicotiana tabacum* L.: витамин А – 9,7 %, витамин Е – 12,6 % и др. Определены качественные характеристики и показатели качества семян *Nicotiana tabacum* L. По результатам исследования долгосрочной стабильности растительного сырья *Nicotiana tabacum* L. при температуре $(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$ и относительной влажности $(60 \pm 5) \%$ установлен срок хранения 24 месяца.

Из семян *Nicotiana tabacum* L. были получены густой экстракт методами ультразвуковой экстракции и экстракции сверхкритическим углекислым газом, а также табачное масло методом прессования при низкой температуре. Исследован компонентный состав и биологическая активность полученных растительных фармацевтических субстанций.

На основе проведенных исследований для производства мази выбрана растительная фармацевтическая субстанция, полученная методом прессования при низкой температуре, обладающая противовирусной, антиоксидантной и противовоспалительной активностью.

Разработана спецификация качества растительной фармацевтической субстанции, полученной из семян *Nicotiana tabacum* L., включающая следующие параметры: описание, идентификация витамина Е, растворимость, потеря массы при высушивании, содержание тяжелых металлов, микробиологическая чистота, количественное определение витамина Е, упаковка, маркировка, транспортировка, условия хранения, срок годности и основные фармакологические эффекты.

В условиях долгосрочных испытаний (при температуре $25 \pm 2 ^\circ\text{C}$ и влажности $60 \pm 5 \%$) по трем сериям установлен срок хранения 2 года. Проведена валидация методики количественного определения витамина Е, оценены валидационные характеристики: линейность, специфичность, точность и воспроизводимость.

При исследовании хронической токсичности растительной фармацевтической субстанции *Nicotiana tabacum* L. установлено, что она относится к V классу мало токсичных веществ, а по результатам морфологических и анатомических исследований органов и тканей животных токсического воздействия препарата не выявлено.

Проведены исследования по разработке состава и технологии мази с растительной фармацевтической субстанцией *Nicotiana tabacum* L. На основе номенклатуры основ, широко используемых в промышленной технологии, и различных сочетаний вспомогательных веществ были получены 10 моделей мази. Для выбора оптимальной основы образцы мази сравнивались по консистенции, жирности, характеру нанесения и скорости высвобождения лекарственного вещества. По технологическим характеристикам выбрана мазь, приготовленная на эмульсионной основе.

Показатели качества мази соответствуют требованиям приказа Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 16 февраля 2021 года № ҚР ДСМ-20 и Общей статьи Государственной Фармакопеи Республики Казахстан I, т.1 «Мягкие лекарственные формы для местного применения». Определены спецификация качества мази, содержащей растительную

фармацевтическую субстанцию *Nicotiana tabacum* L., и допустимые нормы отклонений. Установлено, что показатели качества мази соответствуют вышеуказанным требованиям.

Рассчитаны технико-экономические показатели производства мази с растительной фармацевтической субстанцией *Nicotiana tabacum* L. При расчете технико-экономического обоснования (ТЭО) производства мази определены полная себестоимость единицы продукции, производственная себестоимость, административные и коммерческие расходы. Установлено, что себестоимость мази составила 1424,59 тг, срок окупаемости проекта составил 3 года 5 месяцев, а чистая прибыль – 30%. Технико-экономическое обоснование подтверждает рентабельность промышленного производства мази.

Апробация результатов диссертации

Основные результаты диссертационного исследования опубликованы и изложены в материалах: VI Международной научной конференции молодых ученых и студентов «Перспективы развития биологии, медицины и фармации», организованный Фондом Первого Президента Казахстана – Елбасы и Южно-Казахстанской медицинской академией (Шымкент, 2018), Международной научно-практической конференции «Европейские исследования: инновации в науке, образовании и технологиях» (Лондон, 2019), международной научно-практической конференции «Современные аспекты медицины и фармации: образование, наука и практика» (Шымкент, 2019), международной научно-практической конференции «Акановские чтения: Роль первичной медико-санитарной помощи в достижении всеобщего охвата услугами здравоохранения» (Алматы, 2019), международной научной конференции молодых ученых и студентов «Перспективы развития биологии, медицины и фармации» (Шымкент, 2020).

Публикации

Результаты диссертационного исследования опубликованы в 17 научных работах, в том числе:

- в статье в журнале, входящем в международную базу данных Scopus – 1;
- тезис в Международном журнале, входящем в базу данных Web of Science Core Collection – 1;
- в изданиях, рекомендованных Комитетом по обеспечению качества в сфере науки и высшего образования Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан – 7;
- тезисы в материалах международных научно-практических конференциях – 5;
- патент на изобретение и полезную модель – 2;
- авторское свидетельство – 1.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа охватывает 178 страниц машинного текста в компьютерном наборе, 61 таблицу, 47 рисунков, 163 отечественных и зарубежных литературы, а также приложения. Работа состоит из введения,

литературного обзора, материалов и методов, 4-х разделов экспериментальной части, выводов по разделам и заключения.