

Нурлен Қыдырбайұлы Манасовтың
8D10102 - «Фармация» мамандығы бойынша философия докторы (PhD)
дәрежесін алу үшін жазылған
**«Фармацевтическая разработка лекарственных средств на основе
лекарственного растительного сырья *Cetraria islandica* (L.) Ach.»**
тақырыбындағы диссертациялық жұмысына

АНДАТПА

Зерттеу тақырыбының өзектілігі. Қазіргі таңда Қазақстан Республикасының денсаулық сақтау және фармацевтика өнеркәсібі саласындағы мемлекеттік саясатының басты бағыттарының бірі – отандық дәрілік заттар өндірісін дамыту, шетелдік препараттарға тәуелділікті төмендету және тиімді әрі қауіпсіз дәрі-дәрмектерді жасау барысында инновациялық технологияларды енгізу болып табылады. Қазақстан Республикасының 2029 жылға дейінгі Ұлттық даму жоспарына сәйкес стратегиялық міндеттердің бірі – инфекциялық емес аурулардың алдын алу және отандық фармацевтикалық өндірісті дамыту болып отыр. Еліміздің бірегей флора өкілдерін толық әрі ұтымды пайдалану, фитопрепараттардың бәсекеге қабілетті және жоғары тиімді өндірісін ұйымдастыру, дәрілік заттар импортына тәуелділікті азайту, сондай-ақ отандық фармацевтикалық өндірістің өндірістік, шикізаттық және ғылыми-техникалық әлеуетін арттыру – экономиканы жаңғырту және халықтың өмір сүру сапасын жақсарту жолындағы маңызды бағыттар болып табылады. Қазіргі уақытта Қазақстан фармацевтикалық нарығындағы отандық дәрілік заттардың үлесі небәрі 14,4 %-ды құрайды, бұл өз кезегінде импортқа жоғары деңгейдегі тәуелділікті көрсетеді (ақшалай мәнде – 86,6 %, табиғи көлемде – 73,8 %). Осы жағдай отандық дәрілік өсімдік шикізаты негізінде дәрі-дәрмектерді белсенді түрде әзірлеу мен өндіріске енгізудің өзектілігін айқындайды.

Осы тұрғыдан алғанда, Қазақстанның табиғи ресурстарының дәрілік әлеуетін зерттеу ерекше маңызға ие. Перспективалы нысандардың бірі – Parmeliaceae тұқымдасына жататын және еліміздің таулы және тау бөктеріндегі аймақтарында кең таралған *Cetraria islandica* түрі болып табылады. Бұл өсімдік айқын фармакологиялық белсенділікке ие. Ғылыми әдебиеттер деректеріне сүйенсек, *Cetraria islandica* (L.) Ach. құрамындағы қыналық қышқылдар антисептикалық, қабынуға қарсы, иммуномодуляциялық және антиоксиданттық қасиеттерге ие. Бұл аталған түрді жоғарғы тыныс жолдарының қабыну ауруларында және басқа да бірқатар патологиялық жағдайларда қолданудың орынды екенін дәлелдейді.

Өсімдік текті дәрілік заттарды әзірлеудегі әлемдік және отандық тәжірибе стандартталған экстракттар мен олардың негізінде инновациялық дәрілік формаларды жасауға деген тұрақты жоғары қызығушылық бар екенін көрсетеді. Импортты алмастыру мен елдің дәрілік қауіпсіздігін қамтамасыз ету қажеттілігі жағдайында *Cetraria islandica* негізінде тиімді және қауіпсіз дәрілік зат әзірлеу – Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы талаптарына, Еуразиялық экономикалық одақтың (ЕАЭО) техникалық

регламенттеріне және халықаралық сапа стандарттарына сәйкес – ерекше маңызға ие.

Диссертациялық зерттеудің өзектілігі *Cetraria islandica* (L.) Ach. слоевищесіне кешенді фармакогностикалық зерттеу жүргізу, экстракт алу үшін оңтайлы технологияны әзірлеу, биологиялық белсенді заттарды стандарттау, сондай-ақ фармакологиялық белсенділігі мен уыттылық қауіпсіздігін бағалау қажеттілігімен айқындалады. Сонымен қатар, спрей түріндегі дәрілік форманы әзірлеу – тыныс алу жүйесі ауруларын емдеуге арналған препараттар саласындағы заманауи жаһандық үрдістерге сәйкес келетін, жергілікті терапиялық әсері бар, жоғары биожетімді және қолдануға ыңғайлы фармацевтикалық шешім болып табылады.

Осылайша, *Cetraria islandica* экстракты негізінде дәрілік затты фармацевтикалық әзірлеу – денсаулық сақтау саласындағы мемлекеттік стратегияның басым бағыттарына толық сәйкес келеді, табиғи ресурстарды ұтымды пайдалануға, отандық фармацевтикалық ғылым мен өндірісті дамытуға ықпал етеді, сондай-ақ қазақстандық ғылыми әзірлемелерді халықаралық фармацевтикалық кеңістікке интеграциялауға жол ашады.

Зерттеудің мақсаты. Диссертациялық зерттеудің мақсаты *Cetraria islandica* (L.) Ach. стандартталған өсімдік шикізаты негізінде дәрілік затты жасау тәсілдерін ғылыми негіздеу және әзірлеу болып табылады.

Зерттеу міндеттері:

1. *Cetraria islandica* (L.) Ach. шикізатын GACP талаптарына сәйкес жинауды жүзеге асыру, жинау технологиясын әзірлеу және оның талломына морфологиялық-анатомиялық, физика-химиялық және фитохимиялық талдауды қамтитын кешенді фармакогностикалық зерттеу жүргізу.

2. *Cetraria islandica* (L.) Ach. экстрактын алудың оңтайлы технологиясын әзірлеу, экстракция әдісін таңдауды ғылыми тұрғыдан негіздеу, экстрактты стандарттау және оның тұрақтылығын бағалау.

3. *Cetraria islandica* (L.) Ach. экстрактының биологиялық белсенділігі мен уыттылық қауіпсіздігін клиникаға дейінгі зерттеулер аясында зерттеу.

4. *Cetraria islandica* (L.) Ach. экстракты негізінде спрей түріндегі дәрілік түрді өндіру технологиясын әзірлеу, дайын дәрілік түрдің сапасын бақылау және тұрақтылығын зерттеу.

5. Дайындалған дәрілік затты Қазақстан Республикасының фармацевтикалық нарығына енгізу мүмкіндіктерін және өндірісінің техникалық-экономикалық негіздемесін жасау.

Зерттеу нысандары: *Cetraria islandica* (L.) Ach. дәрілік өсімдік шикізаты, осы шикізаттан алынған экстракттар, сондай-ақ олардың негізінде әзірленген жергілікті қолдануға арналған спрей түріндегі дәрілік зат.

Зерттеу пәні:

Cetraria islandica (L.) Ach. өсімдік шикізатына фармакогностикалық зерттеу жүргізу, экстракт пен спрей түріндегі дәрілік форманың технологиясын әзірлеу, оларды стандарттау, биологиялық белсенділігі мен уыттылық қауіпсіздігін, сапасы мен тұрақтылығын зерттеу, сондай-ақ *Cetraria*

islandica (L.) Ach. экстракты бар спрей өндірісінің техникалық-экономикалық негіздемесін жасау.

Диссертациялық зерттеудің қорғауға ұсынылатын негізгі тұжырымдары:

- *Cetraria islandica* (L.) Ach экстрактын алу технологиясын әзірлеу мен оңтайландырудың үдерістің тиімділігі мен қайталанғыштығын дәлелдейтін ғылыми тұрғыдан негізделген нәтижелері;
- *Cetraria islandica* (L.) Ach экстрактының биологиялық белсенділігі мен уыттылық қауіпсіздігін бағалау арқылы оның медициналық практикада қолдану мүмкіндігін растайтын зерттеу нәтижелері;
- *Cetraria islandica* (L.) Ach экстракты негізінде спрей түріндегі дәрілік түрді фармацевтикалық тұрғыда әзірлеу, дәрілік түрді таңдау және оның сипаттамаларын негіздеу бойынша алынған нәтижелері.

Зерттеудің негізгі нәтижелерінің сипаттамасы:

Диссертациялық жұмыс дәрілік өсімдік шикізаты — цетрария исландская (*Cetraria islandica* (L.) Ach.) негізінде дәрілік заттарды фармацевтикалық әзірлеуге арналған. Зерттеу аясында кешенді фармакогностикалық зерттеу жүргізіліп, экстракттар алудың оңтайлы технологиясы әзірленіп, олардың биологиялық белсенділігіне баға берілді. Алынған нәтижелер *Cetraria islandica*-ның биологиялық белсенді заттардың қалпына келетін көзі ретіндегі жоғары фармакологиялық құндылығын дәлелдейді.

Шикізатты жинау мен дайындаудың тұрақты табиғатты пайдалану қағидаларына және жақсы ауылшаруашылық тәжірибесі (GACP) талаптарына сәйкес технологиясы әзірленіп, сынақтан өткізілді. Жинау Қазақстан Республикасының «Өсімдіктер әлемі туралы» Заңына сәйкес жүргізілді, бұл табиғи ресурстарды ұтымды пайдалану мен экожүйелердің сақталуын қамтамасыз етеді.

Морфолого-анатомиялық зерттеу барысында *Cetraria islandica* слоевищесінің гетеромерлі, жапырақ тәрізді екені, биіктігі 12–15 см, айқын көрінетін корк қабаты және фотобионт қабаты бар екені анықталды. Гистохимиялық реакциялар уснин және фумарпротоцетрар қышқылдарының болуын көрсетті, бұл аталған түрдің фармакогностикалық маңыздылығын айғақтайды.

Фитохимиялық талдау нәтижесінде полисахаридтер мен фенолды қосылыстардың бар екені анықталды; уснин қышқылының мөлшері құрғақ затқа шаққанда 2,98 % құрады. Шикізаттың физика-химиялық, микробиологиялық және токсикологиялық көрсеткіштері бойынша сапа бақылауының нәтижелері нормативтік талаптарға сәйкес келеді, бұл оны стандартизацияланған фармацевтикалық субстанция ретінде қарастыруға мүмкіндік береді.

Қою экстракт алу үшін ең тиімді экстрагент ретінде биологиялық белсенді заттардың шығымын ең жоғарғы деңгейде қамтамасыз ететін 70% этанол анықталды. Технологиялық процестің ТОО «ПЛП Жанафарм» өндірістік алаңында жүргізілген валидациясы үдерістің тұрақтылығы мен

басқарылуын растады, бұл экстракт сапасының қайталанғыштығын қамтамасыз етеді.

Стабильділікке жүргізілген зерттеулер экстракттың физика-химиялық және микробиологиялық сипаттамаларының (25 ± 2) °C температурада және 60 ± 5 % салыстырмалы ылғалдылықта 24 ай бойы сақталатынын көрсетті, бұл препараттың жоғары тұрақтылығы мен біртектілігін көрсетеді.

Cetraria islandica (L.) Ach экстрактының биологиялық белсенділігі фармакологиялық зерттеулер барысында расталды. Экстракт айқын қабынуға қарсы әсер көрсетті — 500 мг/кг дозада ісіктің көлемін 69,90 %-ға төмендетіп, ибупрофеннің әсеріне ұқсас нәтиже берді. Сонымен қатар, ол клиникалық тұрғыда маңызды микроорганизмдерге, соның ішінде *Staphylococcus aureus*-қа қарсы антимикробтық және қарсыгрибоктық белсенділік, сондай-ақ *Plasmodium falciparum*-ға қарсы антималяриялық әсер көрсетті.

Спрей түріндегі дәрілік затты өндіру жобасына жүргізілген экономикалық модельдеу оның жоғары рентабельділігін көрсетті. Жылына 36 000 флакон шығару жоспарланған жағдайда, бір флаконның өзіндік құны — 895 теңге, ал сату бағасы — 2000 теңге. Жылдық таза пайда шамамен 30,9 млн теңгені құрайды, ал жоба өзін-өзі бір жыл ішінде ақтайды.

Ғылыми жаңалықтың негіздемесі:

Алғаш рет:

- *Cetraria islandica* (L.) Ach экстрактын алу технологиясы әзірленіп және оңтайландырылды, оған экстракция әдісінің ғылыми негіздемесі, экстрактты стандарттау және оның тұрақтылығын бағалау кіреді;
- *Cetraria islandica* (L.) Ach экстрактына антимикробтық және қабынуға қарсы белсенділікті, сондай-ақ токсикологиялық және аллергиялық қасиеттерді қамтитын клиникаға дейінгі сынақтар шеңберінде кешенді зерттеу жүргізілді;
- *Cetraria islandica* (L.) Ach экстракты негізінде спрей түріндегі дәрілік форманы өндіру технологиясы әзірленіп, оның құрамын оңтайландыру, алу әдістемесі, тұрақтылығы мен сапасын зерттеу, сондай-ақ өндірісінің технико-экономикалық негіздемесі ғылыми тұрғыдан негізделді.

Алынған нәтижелердің практикалық маңыздылығы:

«*Cetraria islandica* (L.) Ach.» дәрілік өсімдік шикізатына арналған сапа спецификациясы әзірленді; «ПЛП Жанафарм» ЖШС базасында *Cetraria islandica* (L.) Ach слоевищесінен густой экстракт алудың оңтайлы әдісі апробациядан өткізілді, бұл биологиялық белсенді заттардың шығымын арттырып, экстракция уақытын қысқартуға мүмкіндік берді;

«*Cetraria islandica* (L.) Ach.» экстрактқа арналған сапа спецификациясы әзірленді;

Cetraria islandica (L.) Ach. негізіндегі густой экстракттан алынған спрейдің технологиясы мен сапа спецификациясы Ресей Федерациясы, Санкт-Петербург қаласындағы «ИМР» ЖШС фармацевтикалық препараттар өндіру кәсіпорнында сәтті апробациядан өтті.

Автордың жеке үлесі:

- зерттеу барысында диссертация тақырыбы бойынша отандық және шетелдік ғылыми дереккөздерге кең ауқымды шолу жасалып, дербес талдау жүргізілді, бұл зерттеудің теориялық негізін қалыптастыруға және болашақта жүзеге асырылатын ғылыми және қолданбалы әзірлемелердің перспективалық бағыттарын айқындауға мүмкіндік берді. Барлық эксперименттік жұмыстар қазіргі заманғы жабдықтар мен фармакопеялық сападағы материалдарды пайдалана отырып жүргізілді, бұл зерттеу нәтижелерінің дәлдігі мен сенімділігін қамтамасыз етті, алынған деректер зертханалық және өндірістік жағдайларда алынған нәтижелермен расталды.

- зерттеу нәтижелерінің сенімділігі мен ғылыми негізділігі зерттеліп отырған мәселенің өзектілігімен, ғылыми әдістемені сақтау арқылы, сондай-ақ барлық кезеңдердің қазіргі заманғы ғылыми-зерттеу орталығы базасында жүзеге асырылуымен қамтамасыз етілді. Диссертациялық зерттеу аясында *Cetraria islandica* экстрактіне және оның негізіндегі спрей түріндегі дәрілік түрге нормативтік құжаттама әзірленді, бұл алынған нәтижелердің практикалық маңыздылығын және оларды нақты фармацевтикалық өндіріс жағдайында қолдануға болатындығын дәлелдейді.

Қорытындылар:

Диссертациялық жұмыс *Cetraria islandica* (L.) Ach дәрілік өсімдік шикізаты негізінде дәрілік заттарды фармацевтикалық әзірлеуге арналған. Зерттеу барысында кешенді фармакогностикалық зерттеу жүргізіліп, экстракттар алудың оңтайлы технологиясы әзірленді және олардың биологиялық белсенділігі бағаланды. Бұл нәтижелер *Cetraria islandica* өсімдігінің қалпына келетін өсімдік шикізаты ретінде жоғары фармакологиялық әлеуетке ие екенін дәлелдейді.

Жұмыстың алғашқы бөлімінде тұрақты табиғатты пайдалану қағидалары мен жақсы ауылшаруашылық практикасы (GACP) талаптарына негізделген *Cetraria islandica* (L.) Ach жинау және заготовка технологиясы сипатталған. Шикізатты жинау Қазақстан Республикасының «Өсімдіктер әлемі туралы» Заңына сәйкес жүргізіліп, экологиялық тұрақты жағдайда алынған үлгілер популяцияның сақталғанын және экожүйеге зиян келтірмей жинауға болатындығын көрсетті.

Морфолого-анатомиялық зерттеу нәтижесінде *Cetraria islandica* (L.) Ach гетеромерлі, жапырақ тәрізді слоевище түзетіні анықталды (биіктігі 12–15 см), корк және фотобионт қабаттары айқын көрінеді. Гистохимиялық реакциялар уснин және фумарпротоцетрар қышқылдарының болуын растады, бұл оның фармакогностикалық маңыздылығын көрсетеді.

Фитохимиялық зерттеу биологиялық белсенді қосылыстардың кең спектрін анықтады, оның ішінде полисахаридтер мен фенолды қосылыстар; уснин қышқылының мөлшері құрғақ затқа шаққанда 2,98 % құрады. Сапа бақылауының нәтижелері физика-химиялық, микробиологиялық және токсикологиялық көрсеткіштердің нормативтік талаптарға толық сәйкес келетінін көрсетті, бұл *Cetraria islandica* (L.) Ach -ны стандартталған фармацевтикалық субстанция ретінде қарастыруға мүмкіндік береді.

Экстракция технологиясына арналған бөлімде 70% этанол ең тиімді экстрагент ретінде анықталды, себебі ол уснин қышқылы сияқты белсенді заттардың максималды шығымын қамтамасыз етеді. ТОО «ПЛП Жанафарм» өндірістік алаңында жүргізілген технологиялық үдерістің валидациясы оның басқарылатынын және тұрақтылығын растады, бұл алынатын экстракттың жоғары сапасын қамтамасыз етеді.

Cetraria islandica экстрактына жүргізілген ұзақ мерзімді тұрақтылық зерттеулері оның физика-химиялық және микробиологиялық сипаттамаларының 24 ай бойы 25 ± 2 °C температурада және 60 ± 5 % салыстырмалы ылғалдылықта сақталатынын көрсетті. Бұл оның жоғары біртектілігі мен сапасын дәлелдейді.

Экстракттың қабынуға қарсы белсенділігіне арналған эксперименттік зерттеулер 500 мг/кг дозада ісіктің көлемін 69,90 %-ға азайтып, ибупрофен әсеріне ұқсас нәтиже беретінін көрсетті. Сонымен қатар, экстракт он клиникалық маңызы бар микроорганизмдерге, соның ішінде *Staphylococcus aureus*-қа қарсы антимикробтық және қарсыгрибоктық белсенділік, сондай-ақ *Plasmodium falciparum*-ға қарсы антималяриялық әсер көрсетті.

Cetraria islandica (L.) Ach экстракты негізінде спрей өндіруге арналған жобаның қаржылық негіздемесі оның жоғары рентабельділігі мен жылдам өтелімділігін көрсетті. Жылына 36 000 флакон өндіру жоспарында бір спрейдің толық өзіндік құны шамамен 895 теңге болса, максималды сату бағасы — 2000 теңге. Жылдық таза пайда шамамен 30,9 млн теңгені немесе табыстың 43 %-ын құрайды. Жобаның өтелу мерзімі – шамамен 1 жыл.

Осылайша, *Cetraria islandica* (L.) Ach экстракты негізіндегі спрей өндіру жобасы Қазақстанның фармацевтикалық нарығында табысты іске асырылуы үшін айтарлықтай әлеуетке ие екенін дәлелдейді және бұл экстрактты жаңа фитопрепараттар жасау ісінде одан әрі қолдануға жол ашады.

Диссертациялық жұмыстың нәтижелерін апробациялау:
Диссертациялық зерттеудің негізгі нәтижелері халықаралық ғылыми форумдарда ұсынылып, бірқатар ғылыми басылымдарда жарияланды:

Халықаралық шағын бизнес кеңесінің (ICSB) Конгресі – «International Council for Small Business», Оксфорд, Миссисипи штаты, АҚШ, 2022 жылғы наурыз;
Постерлік баяндама: *Ultrastructural and Energy-Dispersive X-ray Spectroscopy characterization of Cetraria islandica* (L.) Ach., Оксфорд, Миссисипи штаты, АҚШ, 2022 жылғы сәуір;

Постерлік баяндама: *Chemical profiling of Cetraria islandica lichen using LC-DAD-QToF*, Оксфорд, Миссисипи штаты, АҚШ, 2022 жылғы сәуір.

Жарияланымдар:

Диссертациялық зерттеудің нәтижелері 4 ғылыми жұмыста жарияланған, оның ішінде:

1 мақала — Scopus мәліметтер базасына енгізілген халықаралық ғылыми журналда;

3 мақала — Қазақстан Республикасы Ғылым және жоғары білім министрлігінің Білім және ғылым саласында сапаны қамтамасыз ету комитеті ұсынған журналдарда;

1 пайдалы модельге патент — «Ұлттық зияткерлік меншік институты» РМК тарапынан берілген.

Диссертацияның көлемі мен құрылымы:

Диссертациялық жұмыс 212 беттен тұрады, құрамында 42 кесте, 45 сурет, 144 отандық және шетелдік әдебиет көзі және қосымшалар бар. Жұмыс кіріспеден, әдебиеттерге шолудан, зерттеу материалдары мен әдістері бөлімінен, төрт эксперименттік бөлімнен, әр бөлім бойынша қорытындылардан және жалпы қорытындыдан тұрады.