

АННОТАЦИЯ

диссертационной работы на тему « **Методологические аспекты к получению фитосубстанций из некоторых видов (*Inula*) и разработка лекарственных форм на их основе**» на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности

6D074800 – «Технология фармацевтического производства»

Ибадуллаевой Актолкын Кинязбековна

Актуальность темы исследования.

Развитие фармацевтической отрасли Республики Казахстан является одним из стратегически приоритетных направлений государственной политики. Глава государства Касым-Жомарт Токаев в программном документе «Казахстан в эпоху искусственного интеллекта: актуальные проблемы и пути их решения посредством комплексной цифровой трансформации» подчеркнул необходимость развития фармацевтической промышленности, обозначив стратегическую значимость расширения ассортимента и увеличения объёмов производства лекарственных препаратов отечественного производства.

Период пандемии продемонстрировал риски, обусловленные зависимостью от внешних поставок, а также подтвердил, что развитие отечественного производства является важным условием обеспечения национальной безопасности и экономической устойчивости системы здравоохранения.

Реализация указанных задач требует научно обоснованного развития фармацевтического производства, внедрения результатов исследований в практику и повышения технологического потенциала отрасли. Ключевые механизмы данного направления определены в таких стратегических документах, как «Концепция развития инфраструктуры здравоохранения на 2024–2030 годы» и «Комплексный план развития фармацевтической и медицинской промышленности на 2020-2025 годы». В данных документах в качестве приоритетных направлений обозначены совершенствование производственной инфраструктуры, реализация экономических и технологических мер поддержки, а также развитие производства фармацевтической продукции на основе лекарственных растений, произрастающих на территории Казахстана.

Флора Казахстана представляет собой значимый источник биологически активных соединений и обладает высоким научным потенциалом. Вместе с тем морфолого-диагностические особенности, химический состав и фармакологическая активность ряда видов растений остаются недостаточно систематизированными и изученными.

Данное обстоятельство определяет актуальность проведения комплексных исследований перспективных лекарственных растений, научного обоснования показателей их качества и разработки методов стандартизации как приоритетной научной задачи.

В этом контексте особый научный интерес представляют представители рода *Inula* L., относящиеся к семейству *Asteraceae*. Несмотря на то что *Inula helenium* описан в фармакопеях ряда стран, виды *Inula britannica* и *Inula caspica*, распространённые на территории Казахстана, до настоящего времени не получили всестороннего фармакогностического и фитохимического изучения.

Согласно литературным данным, указанные растения характеризуются высоким содержанием сесквитерпеновых лактонов, флавоноидов и фенольных соединений, что обуславливает их фармакологическую перспективность и научную обоснованность дальнейших углублённых исследований.

Ожидаемые результаты будут способствовать развитию фармацевтического производства на основе принципа полного технологического цикла, снижению зависимости от импортируемых субстанций и повышению конкурентоспособности национальной фармацевтической индустрии.

Актуальность темы исследования непосредственно связана с государственными стратегическими инициативами, отраслевыми программами развития и необходимостью научно обоснованного освоения отечественной сырьевой базы.

Цель диссертационного исследования

Проведение комплексного фармакогностического исследования видов *Inula britannica* и *Inula caspica*, распространённых во флоре Казахстана, а также формирование научно-методологических основ получения на их основе стандартизированных субстанций и разработки эффективных и безопасных лекарственных форм.

Задачи исследования:

- Провести сравнительные морфолого-анатомические и фитохимические исследования растительного сырья *Inula britannica* и *Inula caspica*
- Определить показатели качества исследуемого растительного сырья в соответствии с требованиями нормативной документации и разработать спецификацию качества
- Разработать технологию получения экстрактов из сырья *Inula britannica*, провести её валидацию, стандартизацию и оценку стабильности
- Исследовать безопасность и профиль биологической активности полученных экстрактов.
- Оценить технико-экономическую эффективность внедрения разработанной технологии получения экстракта в промышленное производство.

Методы исследования

Для решения поставленных задач использован комплекс фармакогностических (макро- и микроскопия, изучение числовых показателей в соответствии с ГФ РК), физико-химических (ГХ-МС, HPLC-ESI-QTOF-MS, ВЭЖХ-ДМД, спектрофотометрия, ААС). Технологические исследования включали моделирование и валидацию процессов экстракции и гранулирования с расчетом индексов воспроизводимости. Доклиническая оценка безопасности (острая/хроническая токсичность *in vivo*) и специфической активности (антимикробное действие *in vitro*) проведена на сертифицированных клеточных культурах и лабораторных животных. Статистическая обработка данных выполнена вариационным методом с использованием пакета «STATISTICA»

Объект исследования

Являлись надземные части (трава) растений *Inula britannica* L. и *Inula caspica* F.K. Blum ex Ledeb., собранных на территории Казахстана, а также лекарственные формы, полученные на их основе, - жидкие и сухие экстракты.

Предмет исследования

Предметом исследования являлись изучение комплекса биологически активных веществ надземных частей растений *Inula britannica* и *Inula caspica*, определение закономерностей их эффективной экстракции, разработка технологии получения жидких и сухих экстрактов, стандартизация показателей качества полученных субстанций, а также оценка их безопасности и биологической активности.

Основные положения, выносимые на защиту

- Результаты определения морфологических, анатомических и фитохимических особенностей растительного сырья *Inula britannica* L. и *Inula caspica* F.K. Blum ex Ledeb. в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи Республики Казахстан, а также их стандартизации по показателям качества.
- Результаты выбора эффективного метода получения экстрактов *Inula britannica* и исследования их фитохимического состава с применением современных хроматографических методов.
- Результаты определения безопасности и профиля биологической активности растительных фармацевтических субстанций.
- Результаты оценки показателей качества полученных растительных фармацевтических субстанций в качестве лекарственных форм и их стандартизации в соответствии с требованиями фармакопеи.

Описание основных результатов исследования

В результате проведённого комплексного фармакогностического исследования двух видов *Inula britannica* L. и *Inula caspica* F.K. Blum ex Ledeb. и разработки на их основе растительной субстанции и лекарственной формы были получены следующие научные и практические данные.

В ходе экспедиционных работ собрано сырье двух видов: *Inula britannica* L. (Актобинской обл., Каргалинский р-н) и *Inula caspica* F.K. Blum ex Ledeb. (Алматинской обл., Кегенский район). Макроскопический и микроскопический анализ выявил диагностические признаки. *Inula britannica* характеризуется густым опушением стебля и листьев, наличием специфических многоклеточных волосков и эфирномасличных железок. Анатомическая структура стебля включает хорошо развитую колленхиму и паренхиму, что обеспечивает механическую прочность мезофита. *Inula caspica* отличается адаптивными признаками ксерофита-галофита (обитателя засоленных сухих почв). Стебли более жесткие, с более компактной структурой тканей и менее выраженным опушением по сравнению с *I. britannica*.

Сравнительный анализ химического состава методами ГХ-МС и ВЭЖХ-МС показал принципиальные различия между видами. *Inula britannica* является богатым источником сесквитерпеновых лактонов, среди которых идентифицированы британнилактон, 1,6-О,О-диацетилбританнилактон и 1-О-ацетилбританнилактон. Также высоко содержание фенольных соединений: хлорогеновой кислоты, кверцетина, лютеолина и цинарина. Такое сочетание обуславливает высокую фармакологическую ценность данного вида. В сырье *Inula caspica* типичные для рода *Inula* сесквитерпеновые лактоны практически отсутствуют. Вместо этого выявлено высокое содержание липидных компонентов (этиловые эфиры линолевой и линоленовой кислот) и специфических терпеноидов. Это открытие позволило обосновать выбор *I. britannica* как основного источника для разработки лекарственного препарата с противовоспалительной и антимикробной активностью.

Разработана и валидирована технология получения сухого экстракта из травы *Inula britannica* с применением ультразвуковой экстракции и определены оптимальные параметры: экстрагент - 70% этиловый спирт, гидромодуль 1:10, ультразвуковая обработка (35–40 кГц) в течение 30 минут (3 цикла) при температуре 23–25 °С. Технология позволяет сократить время процесса с 48 часов (традиционная перколяция) до 90 минут и увеличить выход экстрактивных веществ на 10-15%. Процесс подтвержден на трех опытно-промышленных сериях, показатели воспроизводимости (C_p , $C_{pk} > 1.33$) свидетельствуют о стабильности технологии. На способ получения получен патент на полезную модель РК №10800.3.4

Комплексная оценка безопасности и активности сухого экстракта *I. britannica* показала, что экстракт относится к V классу токсичности согласно классификации OECD. При однократном введении мышам в дозе 5000 мг/кг гибели животных не зафиксировано. При длительном введении не выявлено патологических изменений в структуре внутренних органов (печень, почки, сердце), а также алергизирующего действия. Установлена выраженная активность в отношении *Helicobacter pylori* (МИК 0.125–0.25 мг/мл), что

открывает перспективы применения препарата в гастроэнтерологии. Экстракт проявил высокую способность нейтрализовать свободные радикалы, сопоставимую со стандартами, что коррелирует с высоким содержанием полифенолов.

Обоснование научной новизны

1. Впервые выявлены и систематизированы микроскопические диагностические признаки вегетативных органов *I. britannica* (развитая колленхима, эфирномасличные железки) и *I. caspica* (адаптивные ксероморфные структуры), позволяющие надежно идентифицировать сырье этих видов в казахстанской флоре.

2. Впервые установлены фундаментальные различия в метаболомных профилях: доказано, что *I. britannica* является источником ценных сесквитерпеновых лактонов (британнилактона) и флавоноидов (цинарина), тогда как *I. caspica* характеризуется отсутствием типичных лактонов и накоплением специфических липидов и терпеноидов.

3. Научно обоснована и экспериментально разработана ресурсосберегающая технология получения сухого экстракта из *I. britannica* методом ультразвуковой мацерации. Новизна предложенного способа подтверждена патентом на полезную модель РК №10800 (19.03.2025).

4. Впервые выявлена выраженная специфическая активность сухого экстракта *I. Britannica* в отношении бактерии *Helicobacter pylori*, что в сочетании с доказанной безопасностью (V класс токсичности) открывает перспективы создания нового отечественного гастропротекторного средства.

5. Впервые научно обоснована технология производства лекарственной формы на основе сухого экстракта *I. britannica*, доказаны ее стабильность и экономическая эффективность промышленного производства.

Практическое значение полученных результатов

Результаты диссертационной работы нашли широкое применение в фармацевтической отрасли и образовательном процессе, что подтверждается соответствующими актами внедрения.

Технология сбора, первичной обработки и хранения лекарственного растительного сырья *I. britannica* и *I. caspica* внедрена в производственный цикл ТОО «Fitoleum» (Акт внедрения от 1.10.2025).

Методика получения сухого экстракта из травы *I. britannica* внедрена в технологический процесс АО «Научный центр противомикробных препаратов».

Разработанный инновационный способ экстракции защищен охранным документом, получен Патент на полезную модель РК №10800 (зарегистрирован 19.03.2025).

Разработанная методика внедрена в учебный процесс кафедры инженерных дисциплин и надлежащих практик в рамках дисциплины «Процессы и аппараты

химико-фармацевтического производства» и интегрирована в образовательную, научно-исследовательскую и производственную практику обучающихся, активно применяясь в учебной деятельности студентов Школы фармации НАО «КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова».

Данные по антимикробной и антиоксидантной активности экстрактов *Inula* включены в научно-образовательную программу кафедры фармацевтической микробиологии Медицинского университета г. Люблин (Польша).

Разработан проект спецификации качества на готовую субстанцию (сухой экстракт *I. britannica*).

Личный вклад докторанта

Автор принимала непосредственное и ведущее участие на всех этапах исследования:

Самостоятельно провела патентно-информационный поиск, обосновала методологию эксперимента и провела критический анализ полученных данных.

Лично выполнила заготовку сырья в экспедиционных условиях, провела макро- и микроскопический анализ. Самостоятельно осуществила весь цикл фитохимических исследований с использованием сложного аналитического оборудования (ГХ-МС, ВЭЖХ-МС), провела технологические эксперименты по подбору параметров экстракции и разработке состава экстракт.

Провела статистическую обработку результатов, сформулировала научные выводы и положения. Подготовила 10 научных публикаций, в том числе в рейтинговых международных журналах, и оформила заявку на патент.

ВЫВОДЫ

1. В ходе макро- и микроскопического анализа установлены достоверные диагностические признаки для идентификации видов: для *Inula britannica* характерны развитая колленхима, многочисленные эфирномасличные железки и густое опушение (мезофит), в то время как *Inula caspica* отличается компактной структурой тканей и жестким стеблем (галофит). Сравнительный фитохимический скрининг (ГХ-МС, ВЭЖХ) выявил принципиальные хемотаксономические различия: *I. britannica* является богатым источником сесквитерпеновых лактонов (британнилактона) и флавоноидов (цинарина), тогда как в *I. caspica* лактоны отсутствуют, но преобладают липиды и специфические терпеноиды.

2. Разработаны и экспериментально обоснованы показатели качества для лекарственного растительного сырья *Inula britannica* и *Inula caspica*. Определены фармакогностические показатели: влажность не более 13%, общая зола не более 12%, экстрактивные вещества не менее 15%, что соответствует требованиям Государственной фармакопеи РК и ЕАЭС и позволяет надежно оценивать качество отечественного сырья.

3. Разработана и валидирована ресурсосберегающая технология получения сухого экстракта из травы *Inula britannica* методом ультразвуковой

мацерации (экстрагент – 70% этанол, гидромодуль 1:10, температура 23–25 °С, 3 цикла по 30 мин). Метод обеспечивает высокий выход БАВ и сокращает время процесса. Валидационные испытания подтвердили воспроизводимость и стабильность процесса (индексы C_p , $C_{pk} > 1.33$). Разработана спецификация качества на сухой экстракт и подтверждена его стабильность при хранении в течение 24 месяцев. Новизна способа подтверждена Патентом РК №10800.

4. Комплексная фармако-токсикологическая оценка показала, что сухой экстракт *Inula britannica* относится к V классу токсичности и безопасен при длительном применении. Установлена высокая специфическая антимикробная активность экстракта в отношении *Helicobacter pylori* (МИК 0.125–0.25 мг/мл) и выраженная антиоксидантная активность, что обосновывает его терапевтический потенциал.

5. Проведённые технико-экономические расчёты подтвердили экономическую обоснованность промышленного производства сухого экстракта *Inula britannica* L. Полная себестоимость 1000 флаконов составила 10 622 772 тенге, при этом себестоимость одной единицы продукции - 10 622,8 тенге. При установленном уровне рентабельности 30 % минимальная отпускная цена одного флакона определена в размере 13 809,60 тенге. Полученные результаты свидетельствуют о прибыльности производства и окупаемости проекта в течение приблизительно 3,33 года.

Апробация результатов диссертации

Основные результаты диссертации доложены и обсуждены на международных научных конференциях:

- «Современные научно-практические и образовательные подходы в условиях модернизации фармации казахстана» (Алматы, 2018)

- Международная научно-практическая конференция «Современные аспекты медицины и фармации: образование, наука и практика», посвященная 40-летию со дня образования Южно-Казахстанской медицинской академии (Шымкент, 2019)

-IV Международная научно-практическая конференция «Инновационные технологии в фармации» (Прага, 2021).

-XI международный молодежный научный медицинский форум БЕЛЫЕ ЦВЕТЫ (Казань, 2024)

Публикации

По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, включая 2 статью в рецензируемых журналах, индексируемых в базах данных Scopus и Web of Science, 3 входящих в перечень научных изданий, рекомендуемых уполномоченным органом в области науки и высшего образования и материалы международных конференций.

Объём и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 139 страницах машинописного текста, включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов, результаты собственных исследований, заключение, список использованных источников (187 наименований) и приложения. Работа содержит 46 таблиц и 34 рисунков.