

АННОТАЦИЯ

диссертационной работы на тему

«Фармакогностические и технологические аспекты получения лекарственной формы на основе экстракта ферулы вонючей (*Ferula asafoetida* L.)» на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности 6D074800 – «Технология фармацевтического производства»

Рахымбаева Нұрғали Аманбайұлы

Актуальность темы исследования. Национальный проект «Качественное и доступное здравоохранение для каждого гражданина «Здоровая нация» направлен на увеличение доли отечественной фармацевтической продукции до 50% в 2025 году.

Основными задачами проекта являются повышение кадрового и научного потенциала фармацевтической и медицинской промышленности, развитие отечественного производства лекарственных средств и медицинских изделий.

Флора Республики Казахстан насчитывает более 6000 видов растений, но они недостаточно изучены в качестве источника лекарственного сырья, и в сфере отечественного производства используются лишь несколько видов данных растений. В связи с этим, одной из основных задач фармацевтической науки и практики является поиск растений как потенциальных источников фармакологически активных соединений, изучение их химического состава, разработка оптимальной технологии получения фармацевтических субстанций и лекарственных средств на их основе.

Одним из растений, которое еще не полностью изучено и не находит своего применения в медицине является ферула вонючая (*Ferula asafoetida* L.).

В народной медицине восточных стран, таких как Индия, Иран, Китай и страны Средней Азии, ферула вонючая широко применялась при лечении кори, язвы, различных опухолей, сифилиса (Д. Дадабаева., 1972), туберкулеза, припадков, желудочно-кишечных болезней и др. (А. Амирдавлат, 1989).

Ферула вонючая как растительное сырье, химический состав которого очень богат биологически активными веществами, широко распространено в Иране, Афганистане, Таджикистане, Узбекистане и Казахстане.

Известно более 180 видов рода *Ferula* L., поэтому она являются одной из самых полиморфных поколений рода *Umbelliferae* (*Apiacea* Lindl.). Основным ареалом представителей рода является Средняя Азия и Казахстан.

Ферула вонючая распространена в Казахстане – на Эмбинском плато, на западных мелких холмах Приаралья, Мойынкуме, Балхаш-Алаколе, Кызылкуме, Туркестане, в горах Чу-Иле, Каратау, на полуострове Мангистау, на Северном и Южном плато.

В корнях ферулы вонючей содержатся терпеноидные кумарины, фурукумарины, флавоноиды, сесквитерпеновый лактон, сложные эфиры терпеновых спиртов и ароматических кислот, эфирные масла с неприятным чесночным запахом, при этом запах исходит от полисульфидных включений.

Ферула вонючая традиционно используется при лечении различных заболеваний, таких как коклюш, астма, язва, эпилепсия, боль в животе,

бронхит, кишечные паразиты, при спазмах, слабое пищеварение и инфлюэнц. Так же она играет важную роль в переваривании пищевых липидов, улучшая отток желчи и увеличивая секрецию желчных кислот, а также повышая активность пищеварительных ферментов поджелудочной железы и тонкой кишки. Последние фармакологические и биологические исследования показали, что ферула вонючая имеет несколько фармакологических эффектов: антиоксидантный, противомикробный, противовирусный, противогрибковый, противораковый химиотерапевтический, противодиабетический, противоканцерогенный, спазмолитический и гипотензивный, релаксирующий и нейропротекторный.

Учитывая вышеуказанное, необходимо указать, что научные исследования растения «Ферула вонючая» в Казахстане не проводились в полной мере. Поэтому, химические, фармакологические и фармацевтические исследования растения ферулы вонючей, как лекарственного растительного сырья, и разработка лекарственных препаратов на его основе является важной научной и практической проблемой для фармации и медицины.

Цель исследования: Фармакогностическое исследование ферулы вонючей (*Ferula asafoetida* L.) как источника сырья и разработка лекарственной формы на основе полученных экстрактов из подземной части данного растения.

Задачи исследования:

- фармакогностический и фитохимический анализ подземной части *Ferula asafoetida* L.;
- разработка оптимальной технологии получения экстракта из сырья подземной части *Ferula asafoetida* L. и его стандартизация;
- определение компонентного состава, острой токсичности и антимикробной активности углекислотного экстракта подземной части *Ferula asafoetida* L.;
- разработка технологии получения лекарственной формы (геля) на основе углекислотного экстракта *Ferula asafoetida* L. и стандартизация;
- разработка технико-экономического обоснования получения геля.

Объекты исследования: растительное сырье ферула вонючая из рода зонтичных растений (*Ferula asafoetida* L.), его углекислотный экстракт и гель, разработанного на основе данного экстракта.

Методы исследования: фармацевтико-технологический, фармакогностический, физический, физико-химический, фармакологический, статистический.

Предмет исследования: ареал распространения лекарственного растительного сырья *Ferula asafoetida* L., определение фармакогностических особенностей; разработка оптимальной технологии получения экстрактов и его стандартизация; определение фармакологической активности и безопасности углекислотного экстракта подземной части *Ferula asafoetida* L.; разработка технологии получения геля на основе углекислотного экстракта *Ferula asafoetida* L. и его стандартизация.

Основные положения, выносимые на защиту:

- Результаты фармакогностических исследований и стандартизации подземной части *Ferula asafoetida* L.;
- Технология получения экстракта из сырья подземной части *Ferula asafoetida* L. и результаты исследований безопасности и антимикробной активности;
- Результаты технологии приготовления антимикробного геля на основе углекислотного экстракта *Ferula asafoetida* L. и его стандартизации.

Научная новизна исследования:

Впервые в Казахстане:

- определены и стандартизированы показатели качества и стабильности подземной части ферулы вонючей, произрастающей в Туркестанской области;
- Разработана технология получения углекислотного экстракта из подземной части ферулы вонючей и проведена оценка острой токсичности, доказана выраженная антимикробная активность;
- Разработана технология получения антимикробного геля на основе углекислотного экстракта ферулы вонючей и проведена ее стандартизация.

Научная новизна исследования подтверждена патентом на изобретение РГП «Национальный институт интеллектуальной собственности» от 20.08.2021 года регистрационный номер №35010 «Способ получения углекислотного экстракта из корней растения ферулы вонючей (*Ferula asafoetida* L.)».

Практическое значение полученных результатов.

- предложена технология сбора и заготовки растительного сырья *Ferula asafoetida* L. Получена идентифицирующая справка №01-08/2 от РГП на ПХВ «Институт ботаники и фитоинтродукции» Комитета науки Министерства образования и науки Республики Казахстан (приложение А);
- внедрена технология сбора и заготовки растительного сырья *Ferula asafoetida* L. в ТОО «Зерде-Фито» (приложение В);
- разработан проект НД на углекислотный экстракт *Ferula asafoetida* L., полученный в докритических условиях из подземной части (приложение Г);
- внедрен способ получения углекислотного экстракта из подземной части *Ferula asafoetida* L. (приложение Д) и стандарт организации в ТОО «ПЛП «Жанафарм» (приложение Ж);
- проект технологической инструкции по способу получения углекислотного экстракта из подземной части *Ferula asafoetida* L. представлен в ТОО «ПЛП «Жанафарм» (приложение Е);
- способ получения углекислотного экстракта из подземной части *Ferula asafoetida* L. внедрен на кафедре фармацевтической технологии НАО «КазНМУ им. С. Д. Асфендиярова» (приложение И);
- способ получения углекислотного экстракта из подземной части *Ferula asafoetida* L. внедрен на кафедре фармацевтических дисциплин НАО «медицинский университет Астана» (приложение Н);

- разработан проект НД геля, полученного на основе углекислотного экстракта подземной части *Ferula asafoetida* L. (приложение К);

- внедрена технология получения геля на основе углекислотного экстракта из подземной части *Ferula asafoetida* L. в ТОО «DOSFARM» (приложение Л);

- разработан проект технологической инструкции по производству геля на основе углекислотного экстракта подземной части *Ferula asafoetida* L., который утвержден в ТОО «DOSFARM» (приложение М);

Личный вклад докторанта. По теме диссертационной работы соискателем самостоятельно проведен обзор отечественной и зарубежной литературы, выполнены практические работы по всем поставленным задачам. Это подтверждается результатами исследований, полученных в лабораторных и производственных условиях с использованием современных аппаратов и оборудования.

Достоверность и обоснованность результатов исследования подтверждается направленностью на решение актуальной проблемы, выполнением работ, нормативных документов в современном исследовательском центре и проектах.

Выводы:

1. Был проведен фармакогностический анализ подземной части *Ferula asafoetida* L. и идентификация по анатомо-морфологическим признакам.

По результатам качественного и количественного анализа были определены полисахариды ($0,421 \pm 0,075\%$), дубильные вещества ($3,490 \pm 0,012\%$), флавоноиды ($0,18 \pm 0,002\%$), фенольные соединения ($0,27 \pm 0,008\%$), алкалоиды ($0,045 \pm 0,003\%$), кумарин ($1,860 \pm 0,005\%$), сапонины ($2,279 \pm 0,041\%$), органические сернистые соединения (disulfide, bis(1-methylpropyl) не менее 9%), 4 макроэлемента (Ca, Mg, Na, K), 5 микроэлементов (Mn, Cu, Zn, Fe, Ni), аминокислоты и жирные кислоты (олеиновая кислота-46,1%, линолевая кислота – 43%).

В соответствии с требованиями ГФ РК и правилами GACP разработана технология сбора и спецификация качества подземной части *Ferula asafoetida* L. При температуре $25 \pm 2^\circ\text{C}$ и относительной влажности $60 \pm 5\%$ срок хранения составил 24 месяца.

2. Разработан оптимальный метод и технология получения экстракта из подземной части *Ferula asafoetida* L.:

- получен экстракт методом перколяции и углекислотной экстракции в докритических условиях;

- в качестве оптимального метода экстракции была выбрана углекислотная экстракция в докритических условиях и составлена технологическая схема;

- разработана спецификация качества углекислотного экстракта *Ferula asafoetida* L. Срок хранения экстракта составил 24 месяца. Разработан проект нормативного документа на углекислотную экстракцию субстанции *Ferula asafoetida* L.

- проведена валидация на метод количественного определения

серосодержащего соединения disulfide, bis(1-methylpropyl) в составе углекислотного экстракта подземной части *Ferula asafoetida* L.

3. В составе углекислотного экстракта *Ferula asafoetida* выявлено 33 химических соединения. Наибольшее количество ди-н-бутилдитиофосфиновой кислоты (11,91%), дисульфида, бис (1-метилпропил) (9,63%), 1,2-дителиана (4,26%), тиоксолон (3,46%), 6-(метилтио)гекса-1,5-диен-3-Ола (2,51%), Были идентифицированы 1,4-дителиан-2,5-дион, 3,6-диметил - (2,49%), этил олеат (14,13%) и олеиновая кислота (10,87%). Общее содержание серосодержащих соединений среди выявленных компонентов в углекислотном экстракте составило 46,3%.

Исследование безопасности углекислотного экстракта *Ferula asafoetida* L. показало, что по классификации таблиц Hodge и Sterner и К. К. Сидорова он относится к IV классу – группе «практически нетоксичные вещества».

Углекислотный экстракт *Ferula asafoetida* L. показал значительную антимикробную активность на грамположительные бактерии (*S. aureus*, *B. Subtilis*), грамотрицательные бактерии (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. enterica*) и к грибам (*C. albicans*, *A. niger*).

4. Оптимальный состав геля с углекислотным экстрактом *Ferula asafoetida* L.: растительное фармацевтическое вещество (углекислотный экстракт) – 3 г, вспомогательные вещества: карбопол Ultrez 10 (гелеобразующее вещество) - 1 г, 10% раствор NaOH (нейтрализатор) – до pH 6,5–7,5, глицерин (пластификатор) - 10 г, полисорбат-80 (эмульгатор) – 3 г, бензиловый спирт (консервант) – 0,5 г, вода очищенная.

Разработана технология получения геля с углекислотным экстрактом *Ferula asafoetida* L. и спецификация качества, определена стабильность.

5. Разработано технико-экономическое обоснование углекислотного экстракта *Ferula asafoetida* L. и полученного на его основе геля. В результате себестоимость одного туба геля с углекислотным экстрактом *Ferula asafoetida* L. составила 776,78 тенге, а оптовая цена – 1009,82 тенге. Предлагаемое технико-экономическое обоснование продукции показало целесообразность выпуска лекарственных средств в промышленных масштабах.

Апробация результатов диссертации

Основные результаты выполненных исследований по теме диссертации представлены на VI Международной научной конференции молодых ученых и студентов «Перспективы развития биологии, медицины и фармации» (Шымкент, 2018), Международной научно-практической конференции, посвященной памяти профессора Р. Дильбарханова «Становление и перспективы развития научной Школы фармации: преемственность поколений» (Алматы, 2019 и 2020), X Международной научно-практической конференции «Современные достижения фармацевтической технологии», посвященной 60-летию со дня рождения доктора фармацевтических наук, профессора Е. В. Гладуха (Харков, Украина, 2023), изложены и опубликованы в материалах I Международного форума «Asfen.forum, новое поколение – 2023» (Алматы, 2023).

Публикации

Результаты диссертационного исследования опубликованы в 13 научных работах, в том числе:

- в статье в журнале Scopus, входящем в международную базу данных - 1;
- в изданиях, рекомендованных Министерством науки и высшего образования Республики Казахстан, Комитетом по контролю в сфере науки и высшего образования - 4;
- тезисы в материалах международных научно-практических конференциях - 7;
- патент на изобретение - 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» и внутриуниверситетского научно-технического проекта Казахского национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова «Стандартизация лекарственного растительного сырья Ферула вонючая (*Ferula asafoetida* L.) и разработка эффективной технологии получения экстракта» (номер госрегистрации №0119РКИ0305 от 04.10.2019 г.).

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа состоит из 146 страниц текста, набранных на компьютере, в том числе 50 таблиц, 41 рисунка, 178 отечественной и зарубежной литературы и приложений А-П. Работа состоит из введения, литературного обзора, материалов и методов, из трех разделов по отдельным практическим исследованиям, выводов по разделам и заключений.