

6D074800 – Фармацевтикалық өндіріс технологиясы мамандығы бойынша философия докторының (PhD) дәрежесін алу үшін
Ардак Бисенбаевна Джумагазиеваның
«Иод аддуктыларымен комбинирленген дәрілік заттың фармацевтикалық әзірлеуі» тақырыбындағы диссертациясының

АННОТАЦИЯСЫ

Зерттеу тақырыбының өзектілігі

Қазақстан Республикасының Денсаулық сақтау саласын дамытудың 2020-2025 жылдарға арналған "Денсаулық" мемлекеттік бағдарламасы халықтың денсаулығын нығайтуға, медициналық және фармацевтикалық қызметтерге қолжетімділікті қамтамасыз етуге, сондай-ақ бәсекеге қабілетті импорт алмастырушы дәрілік заттарды жасауға және енгізуге бағытталған.

Фармацевтика ғылымының міндеттерінің бірі жаңа жоғары тиімді және қауіпсіз дәрілік заттарды мақсатты түрде іздеу болып табылады. Антибиотиктердің ашылуы маңызды ғылыми жетістікке айналды, оның маңыздылығын асыра бағалау қиын. Бірақ олардың әрекетіне төзімді қоздырғыш штаммдарының қалыптасуы, көп төзімді формаларының пайда болуы, қауіпті патогендердің жаңа түрлерінің пайда болуы инфекциялық ауруларды тиімді емдеу мүмкіндігіне күмән тудырады. Резистенттік бірқатар ауруларды емдеу үшін олардың бірі антибиотиктерді шамадан тыс қолдану және оларды орынсыз пайдалану болып табылатын бірқатар факторлардың нәтижесі болып табылады. Айта кету керек, қазір қолданылып жүрген дәрілердің көпшілігі он жылдан астам уақыт бұрын лицензияланған. Жаңа бактерияға қарсы препараттарды іздеу және әзірлеу жалғасуда, бірақ жаңадан тіркелген антибиотиктер саны аз, бұл қаржылық және уақыттық шығындармен байланысты.

Осылайша, жаңа препараттардың қажеттілігі жаңа микробқа қарсы агенттерді іздеу мен жасаудың өзектілігін анықтайды.

Зерттеу мақсаты: D1 иод аддуктысының субстанциясын алу және зерттеу және оның негізінде алынған комбинирленген дәрілік затты фармацевтикалық әзірлеу.

Зерттеу міндеттері:

1. № 1-9 иодтың бірегей координациялық қосылыстарының микробқа қарсы белсенділігін зерттеу, жаңа дәрілік затты әзірлеу үшін перспективті үлгілерді анықтау;

2. D1 иод аддуктысы субстанциясының сапасын бақылау, сақтау шарттары мен жарамдылық мерзімін анықтау;

3. D1 иод аддуктысы субстанциясының *in vitro* тиімділігі мен қауіпсіздігін зерттеу;

4. D1 иод аддуктысы субстанциясымен комбинирленген дәрілік түрдің оңтайлы құрамы мен технологиясын құрастыру;

5. D1 иод аддуктысы субстанциясымен әзірленген дәрілік түрдің *in vivo* тиімділігі мен қауіпсіздігін зерттеу;

6. D1 иод аддуктысы субстанциясы бар комбинирленген дәрілік заттың сапасын бақылау және тұрақтылығын зерттеу.

Зерттеу нысаны: D1 иод аддуктысы (координациялық қосылыс) субстанциясы және құрамында D1 иод аддуктысы субстанциясы және хлорамфеникол антибиотигі бар комбинирленген дәрілік зат.

Зерттеу әдісі: (D1 субстанциясы және комбинирленген дәрілік зат) зерттеу объектілерін зертханалық синтездеу технологиясын әзірлеу, физика-химиялық қасиеттерін ИСО/IEC 17025-2019 стандартына сай аккредиттелген (аккредиттеу аттестаты №KZ.T.02.1252) "ИҚФО" АҚ-ның сынақ орталығында жүргізілді және GLP (GLP аккредиттеу аттестаты 12.06.2016 ж.).

D1 иод аддуктысы субстанциясын және комбинирленген дәрілік затты өндіру технологиясын масштабтау, D1 иод аддуктысы субстанциясының серияларын шығару, фармацевтикалық өндірістің технологиялық параметрлерін анықтау GMP қағидаларына сәйкес жүргізілді. D1 иод аддуктысы субстанциясымен комбинирленген дәрілік заттың қауіпсіздігін (токсикология, мутагендік, цитоуыттылық) және тиімділігін зерттеу GLP қағидаларына сәйкес жүргізілді.

Статистикалық өңдеу Statistica 6.0 бағдарламасының көмегімен жүргізілді.

Ғылыми жаңалығы

Алғаш рет №1-9 иодтың бастапқы координациялық қосылыстарының микробқа қарсы белсенділігін зерттеу нәтижелері бойынша 3 музейлік сезімтал штаммға қатысты *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P, *Escherichia coli* ATCC 8739, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, 2 музейлік мультирезистентті штаммға *Staphylococcus aureus* ATCC-ВАА-39, *Escherichia coli* ATCC-ВАА-196 және 1 клиникалық мультирезистентті штаммға *Pseudomonas aeruginosa* TA2, ең перспективті 3 қосылыс анықталды: №5 үлгісі - ди-трииодо-3,3'-ди-тио-бис-2-аминопропион қышқылдары, №6 үлгісі - α,α' -ди-амин- β,β' -дифенилпропион қышқылы моноиодид және №8 үлгісі – ди-трииодидо ди-2,6-диаминогексан қышқылының моногидраты микроорганизмдердің сезімтал, сондай-ақ мультирезистентті штаммдарына қатысты неғұрлым микробқа қарсы белсенділік көрсеткен.

Алғаш рет №5, №6 және №8 координациялық иод аддуктарының антибиотиктермен бірлескен әрекетін зерттеу нәтижелері бойынша №8 қосылысының хлорамфениколмен, гентамицинмен және тетрациклинмен антибиотиктерімен грам теріс мультирезистентті штаммдарға – *E. coli* және *P. aeruginosa* қатысты, сондай – ақ грам оң штаммдарға - *S. aureus* және *S. pneumoniae* қатысты синергетикалық микробқа қарсы әсері анықталды.

Алғаш рет спектрлік зерттеу әдістері (УК- және ИҚ-спектроскопия) нәтижелерінің жиынтығы бойынша бинарлық жүйеде - D1 иод аддуктысы субстанциясы және хлорамфеникол антибиотигі бар екендігі анықталды, мүмкін болатын кешенді қалыптастыру туралы мәліметтер жоқ.

Алғаш рет №8 "Субстанция D1" иодының аддуктысы (координациялық қосылысын) алу технологиясы жасалды.

D1 иод аддуктысы субстанциясының физика-химиялық және технологиялық сипаттамалары зерттеленді; субстанцияның сапа көрсеткіштері әзірленді және стандарттау жүргізілді.

In vitro және *in vivo* эксперименттеріндегі уыттылықты зерттеу нәтижелері бойынша D1 иод аддуктысы субстанциясы заттардың уыттылығын жіктеуге GHS халықаралық жүйесіне сәйкес уыттылықтың 4-сыныбына жатады және мутагендік әсерге ие емес.

Алғаш рет құрамында D1 иод аддуктысы субстанциясы және хлорамфеникол антибиотигі бар комбинирленген дәрілік затты (гельді) алудың оңтайлы құрамы мен технологиясы әзірленді; антибиотикпен және қосалқы заттармен бірге D1 иод аддуктысы субстанциясының тұрақтылығы дәлелденді.

D1 иод аддуктысы субстанциясы және хлорамфеникол антибиотигімен алынған комбинирленген дәрілік зат *in vivo* жоғары антимиқробтық және жараны емдейтін белсенділік көрсетеді, аллоксан-индукцияланған эксперименттік қант диабеті жағдайында салыстыру препараттары "Левомеколь" және "Бетадин" жақпа майларынан әсері асып түседі, жаралардың жазылу мерзімін 1,5 есе қысқарта отырып, жергілікті-тітіркендіргіш және аллергиялық әсер көрсетпейді.

Комбинирленген микробқа қарсы гельдің физика-химиялық және технологиялық сипаттамалары зерттелді, сапа көрсеткіштері жасалды және стандартталды.

Зерттеудің тәжірибелік маңызыдылығы

- алғаш рет №8 иодтың координациялық қосылысы ди-трийодио ди-2,6-диаминогексан қышқылының моногидраты микробқа қарсы әсер ететін дәрілік заттарды әзірлеу үшін перспективті субстанция ретінде ұсынылады;

- алғаш рет "Инфекцияға қарсы препараттар ғылыми орталығы" АҚ базасында D1 иод аддуктысы субстанциясын алу технологиясы әзірленді және өндіріске енгізілді;

- алғаш рет "Инфекцияға қарсы препараттар ғылыми орталығы" АҚ базасында құрамында D1 иод аддуктысы субстанциясы және хлорамфеникол антибиотигі бар комбинирленген микробқа қарсы гельді алу технологиясы әзірленіп, өндіріске енгізілді;

- D1 иод аддуктысы субстанциясына және комбинирленген микробқа қарсы гелге дәрілік заттың сапасы бойынша нормативтік құжаттардың жобалары әзірленді.

- D1 иод аддуктысы субстанциясына және комбинирленген микробқа қарсы гелге Технологиялық нұсқаулықтар әзірленді.

Зерттеу нәтижелерін тәжірибеге енгізу

Жұмыс нәтижелері «Инфекцияға қарсы препараттар ғылыми орталығы» АҚ тәжірибелі-өнеркәсіптік өндіріске (2021 жылғы енгізу туралы акті), сондай-ақ РФ ДСМ ФГБОУ ВО СПХФУ оқу процесіне енгізілді (2018 жылғы енгізу туралы акті).

Жұмыс технологияда және фармацевтикалық дамуда аддуктыларды қолдану бойынша әдістемелік нұсқаулардың негізін құрады.

Қорғауға шығарылған негізгі ережелер

Фармацияда иод аддуктыларын қолдану мүмкіндігі мен перспективасы.

D1 иод аддуктысы субстанциясының құрылымы, физикалық, физика-химиялық және технологиялық сипаттамаларын зерттеу нәтижелері, сондай-ақ құрамында комбинирленген микробқа қарсы (гель) D1 иод аддуктысы субстанциясымен хлорамфеникол антибиотигінің синергетикалық әсері.

Құрамында D1 иод аддуктысы субстанциясы және хлорамфеникол антибиотигі бар комбинирленген дәрілік заттың құрамы мен технологиясы.

D1 иод аддуктысы субстанциясының және құрамында D1 иод аддуктысы субстанциясы және хлорамфеникол антибиотигі бар комбинирленген дәрілік заттың қауіпсіздігімен спецификалық фармакологиялық белсенділігін зерттеу нәтижелері.

Жұмысты апробациялау

Диссертациялық жұмыстың негізгі материалдары 5 халықаралық конференцияда баяндалып, талқыланды:

- «Topical Problems of modern science» халықаралық ғылыми конференция (2017, Warsaw, Poland);

- ҚР Тұңғыш Президенті – Елбасы Қоры мен Оңтүстік Қазақстан медицина академиясының бастамасымен «Биология, медицина және фармацияның даму перспективалары» атты жас ғалымдар мен студенттердің VI халықаралық ғылыми конференциясы өтті. (2018, Шымкент, Қазақстан);

- Профессор Р.Ділбархановты еске алуға арналған «Фармация ғылыми мектебінің қалыптасуы мен даму перспективасы: ұрпақтар сабақтастығы» атты халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференция (2018 ж., Алматы, Қазақстан);

- Студенттер, жас ғалымдар мен оқытушылардың халықаралық ғылыми-практикалық конференциясы «Акановтік оқуы: жалпы денсаулық сақтаумен қамтуға қол жеткізудегі АМСК рөлі» (2019 ж., Алматы, Қазақстан).

- LX-LXI Халықаралық ғылыми-практикалық конференциясы «Ғылыми талқылау: медицина сұрақтар» (2017, Мәскеу, Ресей).

Жарияланымдар

Зерттеу нәтижелері бойынша 11 баспа жұмыстары жарияланды, оның ішінде:

- Scopus деректер базасына енетін халықаралық журналдағы мақала-1,

- ҚР БҒМ ұсынған мақалалар – 5,

- халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференциялардағы мақалалар (Қазақстан, Польша, Ресей) – 5.

«Микробқа қарсы әсері бар фармацевтикалық композиция» өнертабысқа патент алуға өтінім берілді. Мемлекеттік тіркеу нөмірі № 2020/0707.1 14.10.2020 ж.

Ғылыми бағдарлама жоспарымен зерттеу міндеттерінің байланысы

С.Д. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ ғылыми зерттеу жоспарына сәйкес және Қазақстан Республикасының Индустрия және инфрақұрылымдық даму министрлігі «Инфекцияға қарсы препараттар ғылыми орталығы» АҚ «Инфекцияға қарсы жаңа препараттарды жасау» тақырыбы бойынша ғылыми-

зерттеу бағдарламасы аясында (2015-2017, 2018-2020, 2021-2023 жж. ғылыми-техникалық бағдарлама коды № О.0671) диссертациялық жұмыс жүргізілді

Автордың жеке үлесі

Диссертация жоғары ғылыми деңгейде орындалған ғылыми-білікті өзіндік жұмысы болып табылады. Докторантурада оқу барысында автор GLP-зерттеу әдістері бойынша зерттеу жетекшісі ретінде (Study Director) және GMP фармацевтикалық өндіріс стандарттары бойынша жоғары құзыреттілікке қол жеткізді және тиісті сертификаттарға ие. Бұл диссертациялық жұмыстың жоғары әдістемелік деңгейін қамтамасыз етті. Автор зерттеу әдістерін (дәрілік заттағы хлорамфениколды сандық анықтау, фармацевтикалық субстанцияның мутагендік потенциалын бағалау, есептеу алгоритмдері, әдістемелік ережелер және т.б.) жеке өзі әзірледі және валидациялады, аналитикалық (эмпирикалық) тәуелділіктер алынды, технологиялық параметрлердің болуы сияқты елеулі ауыспалылардың өзгеру шектері белгіленді. Автор бастапқы деректерді жинауға және талдауға, ғылыми эксперименттерге, зерттеу нәтижелерін сынауға, орындалған жұмыс бойынша негізгі жарияланымдарды дайындауға тікелей қатысты. Диссертациялық жұмыстың авторы жаңа АФС мен жаңа комбинирленген дәрілік затты алудың фармацевтикалық технологияларының негізгі әзірлеушісі болып табылады.

Диссертацияның көлемі мен құрылымы

Диссертациялық жұмыс 172 бет баспа мәтінде теру негізінде компьютерде орындалған, 53 кестеден, 63 суреттен, 118 ғылыми еңбек көзі кіретін әдебиеттер тізімінен және 10 қосымшадан тұрады. Диссертациялық жұмыс кіріспеден, әдебиеттерге шолудан, материалдар мен зерттеу әдістерінен, эксперименттік зерттеудің 4 бөлімінен, қорытындыдан, пайдаланылған дереккөздер мен қосымшалар тізімінен тұрады.