

Беркенов Айдар Каиповичтың

6D074800 – «Фармацевтикалық өндіріс технологиясы» мамандығы бойынша философия докторы (PhD) дәрежесін алу үшін «**Модифицирленген экдистероидтар негізінде жаңа субстанцияны химиялық жасау**» тақырыбына дайындаған диссертациялық жұмыс

АННОТАЦИЯ

Зерттеу тақырыбының өзектілігі

Қазақстан Республикасының стратегиялық саясат бағыты импортталған дәрілік препараттардан жоспарлы тәуелділігін төмендету жолымен, яғни отандық өндіріс күштерін, шикізат ресурстарын, еліміздің ғылыми-техникалық потенциалын және фармацевтикалық өндірістердің базасында ғылымды көп қажет ететін технологияларды жасау. Бүгінгі таңда Қазақстан Республикасының басты даму бағыттарының бірі фармацевтикалық индустрияны отандық шикізаттың есебінен дамыту болып табылады. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік Реестірінде тіркелген 8000-нан астам дәрілік препараттар бар. Отандық препараттарды үлесі –30 %, құндық –10 %, тиісінше, фармацевтикалық тауарлардың 90 %-ы импорттық дәрі-дәрмектерге сұраныс есебінен қанағаттандырылады. Елдегі импортқа тәуелділік жағдайында фармацевтикалық нарыққа отанда өндірілген жаңа дәрілік заттармен қамтамасыз ету Қазақстанның фармацевтикалық өнеркәсіптің қалыптасу процесінде маңызды кезеңі болып табылады

Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының деректері бойынша, қазіргі уақытта бүкіл әлемде адамдар сексен пайызға дейін ауруларын емдеуге дәрілік өсімдіктерді пайдаланады. Бұл олардың фармакологиялық әсерінің поливаленттілігіне, өсімдіктердің биологиялық белсенді заттардың кешенді құрамына байланысты. Фитопрепараттар үшін жұмсақ терапевтік әрекет, аз уыттылық, жанама әсерлердің аз болуы және шикізаттың экономикалық тұрғыда қолжетімділігі тән. Бұлардың барлығы олардың синтетикалық препараттар алдында артықшылықтарын және олардың көптеген аурулардың терапия препараттары ретінде анықтайды.

Фармацевтикалық нарықтың қалыптасқан импортқа тәуелділік жағдайында дәрілік қалып жасап шығару денсаулық сақтау жүйесінің басым бағыттарының бірі болып табылады. Фармацевтикалық нарық саласында дәрілік өсімдік шикізаты негізінде алынатын дәрілік қалып үлесінің артуына және ДДСҰ болжамы бойынша, алдағы он жылдықта дәрілік қалып 60 % дан астам бөлігі дәрілік өсімдіктерден алынатын өсімдіктекті дәрілерге тиесілі болады деген тұжырым бар.

Стероидтық қосылыстар өсімдіктер, жануарлар және адамдар өмірінде ерекше маңызды рөл атқарады. Осыған байланысты соңғы онжылдықта олар биоорганикалық химия, фармацевтикалық химия және супрамолекулалық химия саласында зерттеу жүргізуші ғалымдардың назарын аудартып отыр. Биологиялық белсенділіктің аса кең спектрінің барлығымен, құрылым ерекшеліктері мен оларды алу көздерінің қол жетімділігімен сипатталынатын молекулаларының аса сирек қасиеттері, оларға жаңа тиімділігі жоғары фитопрепараттар алу үшін практикалық құнды алғашқы қайталанымды материал болуға мүмкіндік береді.

Осындай полифункционалды, әсіресе табиғи қосылыстардың ішіндегі салыстырмалы түрдегі жаңа үлкен тобы-полиоксистероидтарда (500-ге жуық қосылыстар) өте айқын байқалады.

Бірақ, заманауи зерттеулердің дамуы полиоксистероидтардың өсімдіктер мен жануарлар ағзаларындағы мөлшерінің аздығымен және олардың суда ерімейтіндіктерімен шектеліп отыр. Сондықтан олардың негізінде дәрілік препараттар алудың негізгі жолы-бағытталған органикалық синтез немесе химиялық модификация болып табылады. Оның үстіне, зерттеулер нәтижесі бойынша, стероидты қосылыстар молекулаларын модифицирлеу кейбір жағдайларда олардың табиғи аналогтарымен салыстырғанда биологиялық белсенділіктің жоғарылауына әкеледі. Бұл полиоксистероидтардың кең қатарын химиялық және биологиялық зерттеу қажеттілігін арттыратын негізгі себеп болып табылады.

Соңғы жылдары жүргізілген зерттеулер, дәрілік препараттарды синтездеу саласындағы негізгі ізденістер қосылыстарды биологиялық белсенділіктің белгілі түрлерін көрсетуі мақсатында химиялық модификациялауға бағытталғанын айқын көрсетіп отыр. Бір молекулада бірнеше әр-түрлі химиялық құрылымдардың бірге болуы едәуір синергиялық эффектіге жеткізетіні және соның арқасында мүлде жаңа практикалық пайдалы қасиеттері бар заттар алуға мүмкіндік беретіні де белгілі.

Модификациялау және дәрілік препараттардың жаңа суда еритін субстанцияларын алудағы перспективалы бағыттардың біріне супрамолекулалы кешен түзу-инкапсулдеу жатады.

Ұқсас құрылымдармен салыстырсақ, ЦД негізгі ерекше сипатына олардың сулы ортада «қонақ» молекуласын өз қуысында гидрофобтық байланыстыру қабілеттілігінің арқасында, суға қарағанда азырақ полярлы субстраттармен кіру кешендерін құру мүмкіндіктері қызығушылық тудырады.

Экдистероидқұрамдас өсімдіктер, полиоксистероидтар мен полиолдар, оларды бөліп алу тәсілдері, модификациясы және биологиялық белсенділіктері туралы әдеби мәліметтер, өсімдіктердің осы екіншілік метаболиттерін зерттеудің перспективтілігін көрсетеді. Сондықтан, Қазақстан Республикасының қол жетімді өсімдіктік шикізатының полиоксистероидтары мен полиолдарын зерттеу, олардың молекулаларын модификациялау және алынған қосылыстарға

биоскрининг жүргізу, сонымен қатар олардың негізінде жаңа супрамолекулалы инкапсулденген және гидрофилді түрлер алудың ғылыми сыйымды және аз шығынды технологиялар жасау мәселелері аса өзекті және қажетті болып қалып отыр.

Зерттеудің мақсаты

Ағза ішінде биологиялық қолжетімділігі, физика-химиялық және фармакологиялық қасиеттері жақсартылған экдистеронның модифицерленген туындысы негізінде дәрілік қалып алу.

Зерттеудің міндеттері:

- Фитоэкдистероид экдистерон негізінде модифицирленіп физико-химиялық қасиеттері оңтайландырылған жаңа туындылар алу;
- Модифицирлеу негізінде алынған туындылардың физико-химиялық қасиеттерін зерттеу;
- Жаңа қосылыстардың алу технологиясына зерттеу жасап, олардың тұрақтылығын зерттеу және стандартизациясын жүргізу;
- Таңдап алынған туындының қауіпсіздігі мен негізі фармакологиялық әсерлерін зерттеу;

Зерттеу нысаны

Зерттеу нысаны ретінде модификация жолымен алынған экдистеронның циклодекстринмен кешенді супрамолекулалы субстанциясы жасалынды.

Зерттеу әдістері

Стандартты физикалық, физика-химиялық, фармакогностикалық, фармако-технологиялық, фармакологиялық, биологиялық, статистикалық фармакопоялық және фармакопоялық емес әдістері.

Зерттеудің ғылыми жаңалығы

- Алғаш рет 20-гидроксиэкдизонның α , β және γ -циклодекстринмен сабақтасып құралған жеке түрдегі таза, жаңа және ғылыми әдебиеттерде сипатталмаған, суда ерігіш кешенді супрамолекулалы қосылыстары алынды;
- Жаңа экдистерон туындыларының құрылыстары ИҚ-, масс-, ЯМР ^1H және ^{13}C спектрлері негізінде алғаш рет дәлелденді;
- Экдистеронның β -циклодекстринмен супрамолекулалы кешенді туындысының субстанциясын алудың оңтайлы технологиясы жасалынды және оған ҚР МФ сәйкес стандартизациялау жүргізілді;
- Дәрілік субстанцияның биологиялық қауіпсіздігі, жоғары адаптогендік, актопротекторлық қасиеттері және тұрақтылығы алғаш рет анықталды.

Қорғауға ұсынылған негізгі мәліметтер:

- *Rhaponticum karatavicum* Rgl. et Schmalh шикізатын ҚР МФ талаптарына сай дайындау, стандартизациялау, тұрақтылығын анықтау және құрғақ сығындысын өндіру технологиясы;
- *Rhaponticum karatavicum* Rgl. et Schmalh құрғақ сығындысын антирадикалды және антиоксидантты белсенділікке зерттеу нәтижелері;
- Экдистеронның β -циклодекстринмен синтезі мен өндірудің оңтайлы технологиялық сызбанұсқасы;
- Модификация жолымен алынған 20EBCD субстанциясының биологиялық қауіпсіздігі, жоғары адаптогендік, актопротекторлық қасиеттері мен тұрақтылығын зерттеу нәтижелері.

Тәжірибелік маңызы

- GACP талаптарының стандарттарына сай *Rhaponticum karatavicum* Rgl. et Schmalh өсімдігін жинаудың және дайындаудың технологиясы жасалынды;
- Экдистеронның β -циклодекстринмен супрамолекулалы кешенді туындысының субстанциясын алудың оңтайлы технологиясы жасалынды.

Зерттеу нәтижелерінің сенімділігі мен негізділігі

Атқарылған жұмыстардың қазіргі уақыттағы көкейкесті мәселені шешуге бағытталып, отандық және әлемдік алдыңғы қатарлы зерттеу орнындарында жасалуымен және туындылардың құрылысы мен қасиеттері заманауи құрылғылармен зерттелуімен расталды.

Жұмыстың апробациясы

Диссертация тақырыбы бойынша орындалған зерттеулердің негізгі нәтижелері: VI всероссийская научная конференция студентов и аспирантов с международным участием «Молодая Фармация – Потенциал Будущего» (Санкт-Петербург, 2016 ж.), XIII Международная заочная конференция «Развитие науки в XXI веке» (Харьков 2016), Международной научно-практической конференции «Белорусские лекарства» (Минск 2016 ж.), LX-LXI Международная научно-практическая конференция № 4-5 (46) 2017 г, Научная дискуссия: вопросы медицины (Москва 2017 ж.), XXVI Международная научная конференция «Актуальные научные исследования в современном мире» (заочно) выпуск 5(25) часть 3 Май 2017 г. (Переяслав-Хмельницкий 2017 ж.)

Жарияланым туралы деректер:

- Зерттеу нәтижелері бойынша 10 еңбек жарияланды, соның ішінде:
- Scopus дерекқорына кіретін халықаралық журналдағы жарияланым – 2;
 - Қазақстан республикасы Білім және ғылым саласындағы бақылау комитеті ұсынған журналдардағы жарияланым – 4;
 - Халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференция материалдарындағы жарияланым – 5;

- Пайдалы модель патенті – 1.

Диссертацияның құрылымы мен көлемі

Диссертация кіріспе, әдеби шолу, тәжірибелік нәтижелерді талқылаудан, қорытынды, пайдаланылған әдебиеттер тізімі мен қосымшалардан тұрады. Диссертация материалы компьютерлік терімнің 158 бетінен құралған, 24 кесте, 57 суретті қамтиды, қолданылған әдебиеттер тізімі 218 атаудан тұрады.