

АННОТАЦИЯ

диссертации на тему «**Химическая разработка новой субстанции на основе модифицированных экидистероидов**» на соискание степени доктора (PhD) философии по специальности 6D074800-«Технология фармацевтического производства»

Айдара Каиповича Беркенова

Актуальность темы исследования

Стратегическим направлением государственной политики в Казахстане является планомерное снижение зависимости здравоохранения Республики от импорта лекарственных препаратов путем более полного использования собственных производственных мощностей, сырьевых ресурсов, научно-технического потенциала страны и создания фармацевтических производств на базе отечественных наукоемких технологий. В Государственном Реестре Республики Казахстан зарегистрировано более 8000 лекарственных препаратов. Доля отечественных препаратов составляет 30%, в стоимостном отношении – 10%; соответственно, спрос на фармацевтические товары на 90% удовлетворяется за счет импортных лекарств. В условиях создавшейся в стране импортозависимости фармацевтического рынка создание новых лекарственных средств отечественного производства является одной из важнейших стадий в процессе становления фармацевтической промышленности Казахстана.

По материалам Всемирной Организации Здравоохранения, в настоящее время до восьмидесяти процентов людей во всем мире применяют для лечения болезней лекарственные растения. Это обусловлено поливалентностью их фармакологического действия, связанного с комплексным составом биологически активных веществ растений. Для фитопрепаратов характерны мягкое терапевтическое действие, малая токсичность, низкая частота возникновения побочных реакций, экономическая доступность сырья, из которого они изготавливаются. Всё это определяет их преимущества перед синтетическими препаратами и делает их препаратами выбора в терапии многих заболеваний.

Республика Казахстан богата природными запасами, рациональное использование которых будет способствовать развитию отечественному фармацевтическому производству. В этой связи, одной из актуальных задач, стоящих перед фармацевтической наукой Казахстана, является поиск потенциальных источников биологически активных соединений, идентификация, изучение их природы и физико-химических свойств, структурная модификация соединений, определение качественных и количественных показателей и разработка технологии фармацевтических субстанций.

Стероидные соединения играют исключительно важную роль в жизни растений, животных и человека. В этой связи в последние десятилетия они привлекают внимание исследователей, работающих в области биоорганической химии, фармацевтической химии и химии супрамолекулярных соединений. Уникальные свойства молекул, характеризующихся наличием широкого спектра биологической активности, особенности строения и доступность источников их получения, позволили стать им практически важным исходным возобновляемым материалом для разработки на их основе новых высокоэффективных фитопрепаратов.

Особенно ярко такая полифункциональность проявляется у сравнительно новой группы природных соединений – полиоксистероидов, представляющих собой довольно обширную группу (около 500 соединений).

Однако, развитие современных исследований сдерживается ограниченной доступностью полиоксистероидов, содержание которых в организмах растений и животных невелико, а также затрудняется их водонерастворимостью. Поэтому основной путь для разработки лекарственных препаратов на их основе – это направленный органический синтез или химическая модификация. Кроме того, как показывают исследования, модифицирование молекул стероидных соединений иногда приводит к повышению биологической активности, по сравнению с природными аналогами. Это главная причина обуславливающая необходимость химического и биологического исследования обширных рядов полиоксистероидов.

Одним из перспективных направлений в плане модификации и создания новых водорастворимых субстанций лекарственных препаратов является супрамолекулярное комплексообразование-инкапсулирование.

Основной отличительной чертой циклодекстринов является их способность к гидрофобному связыванию молекулы «гостя» в своей полости в водной среде с формированием комплексов включения с субстратами, которые менее полярны, чем вода и если их геометрия и структура комплементарна полости циклодекстринового рецептора.

Имеющиеся литературные данные по изучению экистероидсодержащих растений, полиоксистероидам и полиолам, способам их выделения, модификации и биологической активности показывают перспективность исследования данных вторичных метаболитов растений. В связи с этим, вопросы изучения полиоксистероидов и полиолов из доступного растительного сырья Республики Казахстан, модификации их молекул с последующим биоскринингом полученных соединений, а также разработка наукоемких и менее затратных технологии создания новых супрамолекулярных инкапсулированных и гидрофильных форм на их основе остается актуальной и востребованной.

Цель исследования

Разработка лекарственной формы на основе модифицированного экидистерона с улучшенными физико-химическими и фармакологическими качествами.

Задачи исследования:

- Получить новые модифицированные соединения на основе фитоэкидистероида экидистерона с оптимизированными физико-химическими качествами;
- Изучить физико-химические свойства полученных новых производных;
- Провести стандартизацию, разработку технологии получения и анализ стабильности новых соединений;
- Изучить безопасность и основное фармакологическое действие производного;
-

Объекты исследования: Супрамолекулярные водорастворимые циклодекстриновые комплексы включения полигидроксिलированных природных соединений.

Предмет исследования. Выделение, направленная модификация, строение, биологическая активность полиоксистероидов.

Методы исследования:

Были использованы физические и физико-химические, фармакогностические, фармако-технологические, биологические, микробиологические, статистические, фармакопейные и нефармакопейные методы.

Научная новизна

Научная новизна исследования заключается в том, что впервые Впервые:

- на основе экидистерона и α -, β -, γ – ЦД были получены новые водорастворимые соединения и установлены их строения методом ИК-, масс-, ЯМР ^1H и ^{13}C – спектроскопии;
- разработана и стандартизовано по требованиям ГФ РК оптимальная технология получения водорастворимой субстанции экидистерона с β -циклодекстрином;
- изучены острая токсичность, высокая адаптогенная и актопротекторная активность и стабильность полученной субстанции.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

– технология заготовки, стандартизация, исследование стабильности и получения сухого экстракта сырья *Rhaponticum karatavicum* Rgl. et Schmalh в соответствии требованиям ГФ РК ;

– результаты исследования антирадикальной и антиоксидантной активности сухого экстракта *Rhaponticum karatavicum* Rgl. et Schmalh;

– разработка оптимальной технологии получения и наработки новой модифицированной субстанции экдистерона с β –циклодекстрином;

– результаты исследования острой токсичности, адаптогенной и актопротекторной активности новых и стабильности супрамолекулярных комплексов полиоксистероидов с циклодекстринами.

–

Практическая значимость

– разработана технология сбора и заготовки *Rhaponticum karatavicum* Rgl. et Schmalh в соответствии с требованиями стандарта GACP;

– разработана технология производства супрамолекулярного комплекса экдистерона с β – ЦД.

–

Личный вклад автора в диссертационную работу заключается в анализе литературных и патентных источников, проведении экспериментальных и расчетных работ, интерпретации, обобщении и обсуждении полученных экспериментальных данных.

Апробация работы

Основные положения диссертационной работы доложены и опубликованы в материалах: 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.)

Сведения о публикациях

–По результатам исследований опубликовано 10 научных работ, в том числе:

–статьи в международных журналах, входящих в базу данных Scopus (Elsevier) – 1;

–статьи в журналах, рекомендованных Комитетом по контролю в сфере образования и науки Министерства образования и науки РК – 4;

–тезисы и статьи на международных научно-практических конференциях (Россия, Украина, Беларусь, Казахстан) – 5;

–патент на изобретение полезной модели – 1;

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 158 страницах машинописного текста в компьютерном наборе, содержит 24 таблиц, 57 рисунка, список литературы, включающий 218 источника, а также 15 приложений. Работа состоит из введения, литературного обзора, раздела, посвященного материалам и методам исследования, трех разделов собственных исследований, выводов и заключения.