

АННОТАЦИЯ

диссертации по теме «Новые лекарственные вещества на основе терпеноидов
полыни гладкой и технология их производства»
на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности 6D074800 -
Технология фармацевтического производства
Шаймерденовой Жанар Рахимовны

Актуальность исследования. Повышение спроса на лекарственные средства растительного происхождения требует расширения производственных мощностей. При этом, особое значение приобретает разработка эффективных, целенаправленных технологий с целью комплексного использования лекарственного растительного сырья, достижения сравнительно высоких выходов, целевых компонентов, расширения спектра извлекаемых биологически активных веществ и ресурсосбережения.

Эндемичное растение Казахстана полынь гладкая (*Artemisia glabella* Kar. et Kir.) является источником биологически активных терпеноидов с практически ценными свойствами – эфирного масла, сесквитерпеновых лактонов арглабина, арголида, дигидроарголида.

В АО «Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия» на основе сесквитерпенового лактона арглабина, выделенного из полыни гладкой, производится отечественный противоопухолевый препарат «Арглабин». На основе эфирного масла, полученного из сырья полыни гладкой, разработан новый фитопрепарат «Эферол» противовоспалительного, антибактериального и противогрибкового действия. В АО «МНПХ «Фитохимия» внедрены в производство две технологии на основе сырья полыни гладкой: по производству субстанции арглабина природного и по получению эфирного масла.

Технология производства субстанции на основе арглабина природного основана на сверхкритической экстракции растительного сырья диоксидом углерода с последующим выделением целевого вещества с применением центробежной хроматографии распределения. В ходе реализации технологического процесса установлено, что углекислотный экстракт полыни гладкой, помимо основного компонента арглабина, содержит сопутствующие соединения, включая фракции, обогащенные эфирным маслом и сесквитерпеновыми лактонами арголидом, дигидроарголидом.

Поэтому разработка ресурсосберегающих технологий, включающая комплексную переработку углекислотного экстракта полыни гладкой, обеспечивающей количественное извлечение биологически активных веществ, для создания новых лекарственных средств является актуальной и приоритетной задачей.

Цель диссертационного исследования: разработка ресурсосберегающих технологий на основе комплексной переработки углекислотного экстракта сырья полыни гладкой для обеспечения количественного извлечения биологически активных терпеноидов и получения новых лекарственных средств на их основе.

Задачи исследования. Для реализации поставленной цели необходимо решить следующие задачи:

– Разработать новый способ и технологию выделения эфирного масла - субстанции противовоспалительного, антибактериального, противогрибкового фитопрепарата «Эферол» на основе комплексной переработки углекислотного экстракта полыни гладкой.

– Изучить физико-химические, технологические характеристики и биологическую активность эфирного масла, полученного на основе комплексной переработки углекислотного экстракта полыни гладкой.

– Разработать новый способ и технологию получения сесквитерпенового лактона арголида путем комплексной переработки углекислотного экстракта полыни гладкой, синтезировать новые модифицированные производные на его основе, установить строение и исследовать биологические свойства.

– Разработать технологии получения субстанции эпоксиарголида.

– Разработать нормативную документацию на субстанции арголида, эпоксиарголида, в виде проектов АНД, лабораторного регламента на получение и опытно-промышленных регламентов на производство.

Объекты исследования: лекарственное сырье полыни гладкой (*Artemisia glabella* Kar. et Kir.); сумма экстрактивных веществ: углекислотный экстракт полыни гладкой; фракции, полученные после разделения углекислотного экстракта полыни гладкой с применением центробежной хроматографии распределения; субстанции: эфирное масло полыни гладкой, арголид, эпоксиарголид; стандартные образцы: арголид и 1,8-цинеол.

Предмет исследования: новый способ и технология выделения эфирного масла на основе комплексной переработки углекислотного экстракта полыни гладкой, показатели качества и биологическая активность полученного эфирного масла; новый способ и технология получения арголида на основе комплексной переработки углекислотного экстракта полыни гладкой, синтез, строение и биологическая активность эпоксиарголида; технология получения субстанции эпоксиарголида, нормативная документация на субстанции эфирного масла полыни гладкой, арголида и эпоксиарголида.

Методы исследования: для выполнения диссертационной работы применялись современные физико-химические методики выделения, очистки и анализа субстанций: гидродистилляция на аппарате Клевенджера, быстрая центробежная хроматография распределения, высокоэффективная жидкостная хроматография, газовая хроматография с пламенно-ионизационным и масс-селективным детекторами, спектрофотометрия в инфракрасной и ультрафиолетовой областях, ядерный магнитный резонанс, масс-спектрометрия, рентгеноструктурный анализ, анализ элементного состава, определение оптического вращения, индекса рефракции и температуры плавления.

Статистическая обработка результатов

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием

программы «GraphPad Prism v. 6.0». Полученные результаты представлены в виде «среднее значение \pm стандартная ошибка среднего значения». Достоверными считались различия при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$.

Основные положения, выносимые на защиту:

- новый способ и технология получения эфирного масла на основе комплексной переработки углекислотного экстракта полыни гладкой, показатели качества субстанции эфирного масла полыни гладкой и ее биологическая активность;
- новый способ и технология выделения сесквитерпенового лактона арголида на основе комплексной переработки углекислотного экстракта полыни гладкой, показатели качества субстанции арголида;
- синтез 7 новых производных арголида, их физико-химические показатели, спектральные данные и биологическая активность;
- технология получения субстанции эпоксиарголида;
- нормативные документы на субстанции эфирного масла полыни гладкой, арголида, эпоксиарголида, в виде проектов АНД, лабораторного регламента на получение и опытно-промышленных регламентов на производство;
- внедрение разработанных технологий и организация производства опытных партий субстанций эфирного масла полыни гладкой, арголида и эпоксиарголида.

Практическая значимость работы:

- разработанная технология выделения эфирного масла на основе комплексной переработки углекислотного экстракта полыни гладкой позволяет рационально использовать лекарственное сырье полыни гладкой;
- проведена оценка качества субстанции эфирного масла полыни гладкой, подтверждено ее соответствие нормативному документу; разработан и утвержден опытно-промышленный регламент на получение субстанции эфирного масла полыни гладкой на основе комплексной переработки углекислотного экстракта (ОПР-ФД 65005037Р-07-18)
- преимуществом разработанной технологии получения субстанции арголида на основе комплексной переработки углекислотного экстракта полыни гладкой является увеличение производительности технологического процесса в 4,6 раза и значительное уменьшение его продолжительности, исключение токсичных растворителей, соответствие требованиям GMP;
- эпоксиарголид предложен в качестве субстанции для разработки новых лекарственных средств противоопухолевого и противовоспалительного действия, рекомендован для дальнейших доклинических испытаний;
- разработаны проекты АНД на субстанции эфирного масла полыни гладкой, арголида и эпоксиарголида;
- разработаны и утверждены лабораторный регламент на получение субстанции эпоксиарголида, опытно-промышленный регламент на производство субстанций арголида и эфирного масла полыни гладкой;

– разработанные технологии внедрены на базе ТОО «Карагандинский фармацевтический завод» и организовано производство опытных партий субстанций эфирного масла полыни гладкой, арголида и эпоксиарголида.

Основные результаты исследования:

1) Разработаны новый способ и ресурсосберегающая технология получения эфирного масла - субстанции противовоспалительного, антибактериального, противогрибкового фитопрепарата «Эферол», на основе комплексной переработки углекислотного экстракта полыни гладкой, применение которой позволяет рационально использовать лекарственное сырье полыни гладкой.

2) Установлено, что по компонентному составу, физико-химическим, технологическим характеристикам и биологическому действию эфирное масло, полученное при комплексной переработке углекислотного экстракта, соответствует эфирному маслу, наработанному из лекарственного сырья полыни гладкой; разработан и утвержден опытно-промышленный регламент на производство субстанции эфирного масла полыни гладкой на основе комплексной переработки углекислотного экстракта; разработан проект аналитический нормативный документ на субстанцию эфирного масла полыни гладкой.

3) Впервые разработаны способ и ресурсосберегающая технология выделения сесквитерпенового лактона арголида при комплексной переработке углекислотного экстракта полыни гладкой. Преимуществом разработанной технологии является повышение производительности технологического процесса в 4,6 раза и значительное сокращение его продолжительности, исключение токсичных растворителей, соответствие требованиям GMP.

4) На основе выделенного сесквитерпенового лактона арголида синтезировано 7 новых ранее неописанных в литературе соединений, строение которых однозначно установлено на основании данных ИК-, УФ-, ЯМР-спектроскопии, элементного анализа. Впервые в результате исследования биологической активности установлено, что эпоксиарголид проявляет высокую цитотоксичность в отношении клеток гепатоцеллюлярной карциномы HepG2 и обладает противовоспалительным действием сопоставимым с препаратом сравнения «Диклофенак натрия» на модели острой экссудативной реакции; эпоксиарголид предложен в качестве субстанции для разработки нового лекарственного средства противоопухолевого, противовоспалительного действия и рекомендован для дальнейших доклинических испытаний.

5) Впервые разработана технология получения эпоксиарголида.

6) Впервые разработаны показатели качества и проведена стандартизация субстанций арголида и эпоксиарголида, изучена их стабильность; разработаны проекты аналитические нормативные документы на субстанции арголида и эпоксиарголида.

7) Впервые разработаны и утверждены лабораторный регламент на получение субстанции эпоксиарголида (ЛР-ФД65005037Р-01-18) и опытно-

промышленный регламент на производство субстанции арголида (ОПР-ФД65005037Р-06-18), эфирного масла полыни гладкой (ОПР-ФД65005037Р-07-18). Технологии получения субстанций эфирного масла полыни гладкой, арголида, эпоксиарголида апробированы и внедрены на базе ТОО «Карагандинский фармацевтический завод», организовано производство их опытных партий.

Научная новизна работы:

- разработаны новый способ и ресурсосберегающая технология получения эфирного масла - субстанции противовоспалительного, антибактериального, противогрибкового фитопрепарата «Эферол», на основе комплексной переработки углекислотного экстракта полыни гладкой;

- по компонентному составу, физико-химическим данным, технологическим параметрам и биологическому действию эфирное масло, полученное при комплексной переработке углекислотного экстракта, соответствует по физико-химическим данным эфирному маслу, наработанному из лекарственного сырья полыни гладкой;

- разработаны новый способ и ресурсосберегающая технология получения сесквитерпенового лактона арголида на основе комплексной переработки углекислотного экстракта полыни гладкой, обеспечивающая количественный выход целевого вещества соответствующего качества;

- на основе выделенного арголида синтезировано 7 новых ранее неописанных в литературе соединений, строение которых однозначно установлено на основании данных ИК-, УФ-, ЯМР-спектроскопии, а также элементного анализа;

- впервые, в результате исследования биологической активности установлено, что эпоксиарголид проявляет высокую цитотоксичность в отношении клеток гепатоцеллюлярной карциномы HepG2 и обладает противовоспалительным действием сопоставимым с препаратом сравнения «Диклофенак натрия» на модели острой экссудативной реакции.

- впервые разработана технология получения субстанции эпоксиарголида;

- разработаны спецификации качества и проведена стандартизация субстанций эфирного масла полыни гладкой, арголида, эпоксиарголида, изучена их стабильность.

Связь работы с планом государственных научных программ.

Диссертационная работа выполнена в АО МНПХ «Фитохимия» по научно-технической программе О.0676 «Разработка новых фармакологических соединений – субстанций оригинальных лекарственных препаратов и их стандартных образцов» на 2015-2017 гг.; НТП О.0820 «Разработка новых фитопрепаратов и их фармакологические и клинические исследования» на 2018-2020 гг.; грантовому проекту №АР05130575 «Разработка эффективных методов выделения и идентификации новых биологически активных соединений из эфирных масел растений» на 2018-2020гг.

Личный вклад автора заключается в исследованиях, выполненных лично соискателем и включенных в диссертацию: в разработке способов и

технологий получения эфирного масла и сесквитерпенового лактона арголида на основе комплексной переработки углекислотного экстракта полыни гладкой; в исследовании показателей качества и биологических свойств эфирного масла полыни гладкой; в синтезе 7 новых производных на основе арголида, установлении их строения и исследовании биологических свойств; в технологии получения субстанции эпоксиарголида; в разработке нормативной документации на субстанции эфирного масла, арголида и эпоксиарголида в виде проектов АНД, лабораторного и опытно-промышленных регламентов.

Апробация работы. Основные положения диссертационной работы доложены на: IX Всероссийской научной конференции «Химия и технология растительных веществ» (Москва, 28-30 сентября 2015); VII Всероссийской конференции с международным участием «Новые достижения в химии и химической технологии растительного сырья» (Барнаул, 24–28 апреля 2017); Всероссийской научной конференции с международным участием «Современные проблемы органической химии» (Новосибирск, 5-9 июня 2017); Седьмой научной конференции с международным участием «Современные тенденции развития технологий здоровьесбережения» (Москва, 2019); XIII International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds (Shanghai, 16-19 October 2019).

Публикации. По материалам диссертации подана заявка на патент РК № 2020/0165.1 от 11.03.2020г. Основные положения диссертации отражены в следующих публикациях:

- 3 статьи в журналах, рекомендованных Комитетом по контролю в сфере образования и науки Министерства образования и науки Республики Казахстан;

- 3 статьи в зарубежных научных изданиях, входящих в базы данных Web of Science и Scopus;

- тезисы 6 докладов, из них тезисы 2 докладов в материалах международных конференций.

Структура диссертации: Диссертация изложена на 115 страницах машинописного текста, включает 12 рисунков и 20 таблицу; состоит из введения, 8 глав, заключения, списка использованных источников и приложений. Список литературы включает 119 литературных источников.