

Жанар Рақымқызы Шаймерденованың 6D074800 - Фармацевтикалық өндіріс технологиясы мамандығы бойынша философия докторы (PhD) дәрежесін алуға арналған «Тықыр жусан терпеноидтарының негізіндегі жаңа дәрілік заттар және олардың өндіріс технологиясы» тақырыбындағы диссертациялық (PhD) жұмысының АННОТАЦИЯСЫ

Зерттеу өзектілігі. Өсімдік тектес дәрілік заттарға сұраныстың артуы өндірістік қуаттарды кеңейтуді талап етеді. Бұл ретте дәрілік өсімдік шикізатын кешенді пайдалану, нысаналы компоненттердің салыстырмалы түрде жоғары шығымына қол жеткізу, шығарып алынатын биологиялық белсенді заттардың спектрін кеңейту және ресурсты үнемдеу үшін тиімді, мақсатқа бағытталған технологияларды жасау ерекше маңызға ие болуда.

Қазақстанның тықыр жусан (*Artemisia glabella* Kar. et Kir.) эндемикалық өсімдігі іс жүзінде құнды қасиеттері бар биологиялық белсенді терпеноидтардың – эфир майының, арглабин, арголид, дигидроарголид сесквитерпенді лактондарының көзі болып табылады.

«Фитохимия» халықаралық ғылыми-өндірістік холдингі» АҚ-да тықыр жусаннан бөліп алынған арглабин сесквитерпенді лактоны негізінде ісікке қарсы отандық «Арглабин» препараты өндіріледі. Тықыр жусан шикізатынан алынған эфир майы негізінде қабынуға, бактерияға және зеңге қарсы әсер ететін «Эферол» жаңа фитопрепараты жасалды. «Фитохимия» ХҒӨХ» АҚ-да өндіріске тықыр жусан шикізаты негізіндегі екі технология енгізілді: табиғи арглабин субстанциясын өндірудің және эфир майын алудың технологиялары.

Табиғи арглабин негізіндегі субстанцияны өндіру технологиясы өсімдік шикізатын көміртек диоксидімен жоғары критикалық экстракциялап, кейін ортадан тепкіш үлестіру хроматографиясын қолдану арқылы мақсатты затты бөліп алуға негізделген. Технологиялық үдерісті іске асыру барысында тықыр жусанның көмірқышқыл сығындысы, арглабин негізгі компонентінен басқа, эфир майымен және арголид, дигидроарголид сесквитерпенді лактондарымен байытылған фракцияларды қоса алғанда, ілеспе қосындыларды қамтитыны анықталды.

Сондықтан жаңа дәрілік құралдарды жасау үшін биологиялық белсенді заттардың сандық шығымын қамтамасыз ететін тықыр жусанның көмірқышқыл сығындысын кешенді қайта өңдеуді қамтитын ресурс үнемдеуші технологияларды жасау өзекті әрі басым міндет болып табылады.

Диссертациялық зерттеудің мақсаты: Биологиялық белсенді терпеноидтар негізінде жаңа дәрілік құралдарды алудың кешенді технологиясын жасау.

Зерттеу міндеттері. Қойылған мақсатты іске асыру үшін келесі міндеттерді шешу қажет:

- Тықыр жусанның көмірқышқыл сығындысын кешенді қайта өңдеу негізінде «Эферол» фитопрепаратының субстанциясы болып табылатын эфир майын бөліп алудың жаңа тәсілі мен технологиясын жасау.

- Тықыр жусанның көмірқышқыл сығындысын кешенді қайта өңдеу негізінде алынған эфир майының физика-химиялық, технологиялық сипаттамалары мен биологиялық белсенділігін зерттеу.

- Тықыр жусанның көмірқышқыл сығындысын кешенді қайта өңдеу жолымен арголид сесквитерпенді лактонын алудың жаңа тәсілі мен технологиясын жасау, оның негізінде жаңа түрлендірілген туындыларды синтездеу, құрылысын анықтау және биологиялық қасиеттерін зерттеу.

- Эпоксиарголид субстанциясын алу технологиясын жасау.

- Арголид, эпоксиарголид субстанцияларына аналитикалық нормативтік құжаттар жобалары, алудың зертханалық регламенті және өндірістің тәжірибелік-өнеркәсіптік регламенттері түріндегі нормативтік құжаттама жасау.

Зерттеу объектілері: тықыр жусан (*Artemisia glabella* Kar. et Kir.) дәрілік шикізаты; сығынды заттар сомасы: тықыр жусанның көмірқышқыл сығындысы; ортадан тепкіш үлестіру хроматографиясын қолдана отырып, тықыр жусанның көмірқышқыл сығындысын бөлгеннен кейін алынған фракциялар; субстанциялар: тықыр жусан эфир майы, арголид, эпоксиарголид; стандартты үлгілер: арголид және 1,8-цинеол.

Зерттеу мәні: тықыр жусанның көмірқышқыл сығындысын кешенді қайта өңдеу негізінде эфир майын бөліп алудың жаңа тәсілі мен технологиясы, алынған эфир майының сапа көрсеткіштері мен биологиялық белсенділігі; тықыр жусанның көмірқышқыл сығындысын кешенді қайта өңдеу негізінде арголид алудың жаңа тәсілі мен технологиясы, эпоксиарголидтің синтезі, құрылысы және биологиялық белсенділігі; эпоксиарголид субстанциясын алу технологиясы, тықыр жусан эфир майының, арголид және эпоксиарголид субстанцияларына арналған нормативтік құжаттама.

Зерттеу әдістері: диссертациялық жұмысты орындау үшін субстанцияларды бөліп алудың, тазартудың және талдаудың заманауи физика-химиялық әдістемелері қолданылды: Клевенджер аппаратындағы гидродистилляция, жылдам ортадан тепкіш үлестіру хроматографиясы, тиімділігі жоғары сұйықтық хроматографиясы, жалынды-ионизациялық және масс-селективті детекторлары бар газды хроматография, инфрақызыл және ультракүлгін салалардағы спектрофотометрия, ядролық магниттік резонанс, масс-спектрометрия, рентгенқұрылымдық талдау, элементтік құрамды талдау, оптикалық айнауды, рефракция индексі және балқу температурасын анықтау. Сондай-ақ табиғи қосылыстар үлгілерінің микробқа, қабынуға қарсы белсенділігі мен цитоуыттылығына қатысты бастапқы скринингі жүргізілді.

Нәтижелерді статистикалық өңдеу

Нәтижелерді статистикалық өңдеу «GraphPad Prism v.6.0»

бағдарламасын қолдану арқылы жүргізілді. Бақылау нәтижелерінің қалыпты үлестірілуін тексеру үшін сипаттамалық статистика әдістері, графикалық және статистикалық өлшемшарттар қолданылды (Kolmogorova-Smirnova). Сондай-ақ, орташа мән (mean), орташа стандартты қате (standard error – SE), стандартты ауытқу (standard deviation – SD), медиана есептелді.

Цитоуытты және микробқа қарсы белсенділіктерін анықтау кезінде үлгілер арасындағы айнымалылардың статистикалық маңызды айырмашылықтарын анықтау үшін бір факторлы дисперсиялық талдау (ANOVA) қолданылды.

Қабынуға қарсы белсенділікті бағалау кезінде топтар арасындағы айырмашылықтарды талдау үшін Mann-Whitney U-test параметрлік емес өлшемшарты қолданылды.

Айырмашылықтар қол жеткізілген маңыздылық деңгейі $p < 0,05$ кезінде сенімді деп саналды.

Қорғауға шығарылатын негізгі қағидалар:

- тықыр жусанның көмірқышқыл сығындысын кешенді қайта өңдеу негізінде эфир майын алудың жаңа тәсілі мен технологиясы, тықыр жусан эфир майы субстанциясының сапа көрсеткіштері мен оның биологиялық белсенділігі;

- тықыр жусанның көмірқышқыл сығындысын кешенді қайта өңдеу негізінде арголид сесквитерпенді лактонын алудың жаңа тәсілі мен технологиясы, арголид субстанциясының сапа көрсеткіштері;

- арголидтің 7 жаңа туындысын синтездеу, олардың физика-химиялық көрсеткіштері, спектрлік деректері және биологиялық белсенділігі;

- эпоксиарголид субстанциясын алу технологиясы;

- аналитикалық нормативтік құжаттар жобалары, алудың зертханалық регламенті және өндірістің тәжірибелік-өнеркәсіптік регламенттері түріндегі тықыр жусан эфир майының, арголид, эпоксиарголид субстанцияларына арналған нормативтік құжаттар;

- жасалған технологияларды енгізу және тықыр жусан эфир майы, арголид және эпоксиарголид субстанцияларының тәжірибелік партияларының өндірісін ұйымдастыру.

Жұмыстың тәжірибелік маңыздылығы:

- тықыр жусанның көмірқышқыл сығындысын кешенді қайта өңдеу негізінде эфир майын бөліп алудың жасалған технологиясы тықыр жусанның дәрілік шикізатын ұтымды пайдалануға мүмкіндік береді;

- тықыр жусан эфир майы субстанциясының сапасына бағалау жүргізілді, оның нормативтік құжатқа сәйкестігі расталды; көмірқышқыл сығындысын кешенді қайта өңдеу негізінде тықыр жусан эфир майының субстанциясын алуға арналған тәжірибелік-өнеркәсіптік регламент жасалды және бекітілді (ТӨР-ФҚ 65005037Р-07-18);

- тықыр жусанның көмірқышқыл сығындысын кешенді қайта өңдеу негізінде арголид субстанциясын алудың жасалған технологиясының артықшылығы технологиялық үдеріс өнімділігінің 4,6 есе артуы және оның

ұзақтығының едәуір қысқаруы, уытты еріткіштердің қолданылмауы, GMP талаптарына сәйкестігі болып табылады;

- эпоксиарголид ісікке және қабынуға қарсы әсерлері бар жаңа дәрілік құралдарды жасауға арналған субстанция ретінде және кейінгі клиникаға дейінгі сынақтар үшін ұсынылған;

- тықыр жусан эфир майының, арголид және эпоксиарголид субстанцияларына арналған аналитикалық нормативтік құжат жобасы жасалды;

- эпоксиарголид субстанциясын алуға арналған зертханалық регламент, арголидтің және тықыр жусан эфир майының субстанцияларын өндіруге арналған тәжірибелік-өнеркәсіптік регламент жасалып, бекітілді;

- жасалған технологиялар «Қарағанды фармацевтикалық зауыты» ЖШС өндірісіне енгізілді және тықыр жусан эфир майы, арголид және эпоксиарголид субстанцияларының тәжірибелік партияларының өндірісі ұйымдастырылды.

Зерттеудің негізгі нәтижелері:

1) Тықыр жусанның көмірқышқыл сығындысын кешенді қайта өңдеу негізінде «Эферол» фитопрепаратының субстанциясы болып табылатын эфир майын алудың жаңа тәсілі мен ресурс үнемдеуші технологиясы жасалды, оны қолдану тықыр жусанның дәрілік шикізатын ұтымды пайдалануға мүмкіндік береді.

2) Көмірқышқыл сығындысын кешенді қайта өңдеу кезінде алынған эфир майы компоненттік құрамы, физика-химиялық, технологиялық сипаттамалары және биологиялық әсері бойынша тықыр жусан дәрілік шикізатынан өндірілген эфир майына сәйкес келетіні анықталды; көмірқышқыл сығындысын кешенді қайта өңдеу негізінде тықыр жусан эфир майының субстанциясын өндіруге арналған тәжірибелік-өнеркәсіптік регламент жасалды және бекітілді; тықыр жусан эфир майының субстанциясына арналған аналитикалық нормативтік құжаттың жобасы жасалды.

3) Тықыр жусанның көмірқышқыл сығындысын кешенді қайта өңдеу кезінде алғаш рет арголид сесквитерпенді лактонын бөліп алудың әдісі мен ресурс үнемдеуші технологиясы жасалды. Жасалған технологияның артықшылығы технологиялық үдеріс өнімділігінің 4,6 есе ұлғаюы және оның ұзақтығының едәуір қысқаруы, уытты еріткіштердің қолданылмауы, GMP талаптарына сәйкестігі болып табылады.

4) Бөліп алынған арголид сесквитерпенді лактоны негізінде әдебиетте бұрын сипатталмаған 7 жаңа қосылыс синтезделді, олардың құрылысы ИҚ-, УК-, ЯМР-спектроскопиясы, элементтік талдау деректері негізінде анықталды. Биологиялық белсенділікті зерттеу нәтижесінде алғаш рет эпоксиарголидтің HepG2 гепатоцеллюлярлық карциномасының жасушаларына қарсы цитоуыттылық танытатыны және жіті экссудативті реакция моделінде «Натрий диклофенагі» салыстыру препаратымен салыстыруға болатын қабынуға қарсы әсері бар екені анықталды;

эпоксиарголид ісікке, қабынуға қарсы әсері бар жаңа дәрілік құралды жасауға арналған субстанция ретінде және кейінгі клиникаға дейінгі сынақтар үшін ұсынылды.

5) Алғаш рет эпоксиарголид алу технологиясы жасалды.

6) Алғаш рет арголид пен эпоксиарголид субстанцияларының сапа көрсеткіштері жасалып, стандарттау жүргізілді, олардың тұрақтылығы зерттелді; арголид пен эпоксиарголид субстанцияларына арналған аналитикалық нормативтік құжаттар жобалары жасалды.

7) Алғаш рет эпоксиарголид субстанциясын алуға арналған зертханалық регламент (ЗР-ФД65005037Р-01-18) және арголид субстанциясын (ТӨР-ФД65005037Р-06-18), тықыр жусан эфир майының субстанциясын (ТӨР-ФД65005037Р-07-18) өндіруге арналған тәжірибелік-өнеркәсіптік регламенттер жасалды және бекітілді. Тықыр жусан эфир майы, арголид, эпоксиарголид субстанцияларын алу технологиялары «Қарағанды фармацевтикалық зауыты» ЖШС өндірісіне апробацияланды және енгізілді, олардың тәжірибелік партияларының өндірісі ұйымдастырылды.

Жұмыстың ғылыми жаңалығы:

- тықыр жусанның көмірқышқыл сығындысын кешенді қайта өңдеу негізінде «Эферол» фитопрепаратының субстанциясы болып табылатын эфир майын алудың жаңа тәсілі мен ресурс үнемдеуші технологиясы жасалды;

- көмірқышқыл сығындысын кешенді қайта өңдеу кезінде алынған эфир майы компоненттік құрамы, физика-химиялық деректері, технологиялық сипаттамалары және биологиялық әсері бойынша тықыр жусанның дәрілік шикізатынан өндірілген эфир майына сәйкес келеді;

- тиісті сападағы мақсатты заттың сандық шығымын қамтамасыз ететін, тықыр жусанның көмірқышқыл сығындысын кешенді қайта өңдеу негізінде арголид сесквитерпенді лактонын алудың жаңа тәсілі мен ресурс үнемдеуші технологиясы жасалды;

- бөліп алынған арголид негізінде әдебиетте бұрын сипатталмаған 7 жаңа қосылыс синтезделді, олардың құрылысы ИҚ-, УК-, ЯМР-спектроскопиясы, элементтік талдау деректері негізінде анықталды;

- биологиялық белсенділікті зерттеу нәтижесінде алғаш рет эпоксиарголидтің НерG2 гепатоцеллюлярлық карциномасының жасушаларына қарсы цитоуыттылық танытатыны және жіті экссудативті реакция моделінде «Натрий диклофенагі» салыстыру препаратымен салыстыруға болатын қабынуға қарсы әсері бар екені анықталды;

- алғаш рет эпоксиарголид субстанциясын алу технологиясы жасалды;

- тықыр жусан эфир майы, арголид, эпоксиарголид субстанцияларының сапа сипаттамалары жасалып, стандарттау жүргізілді, олардың тұрақтылығы зерттелді.

Жұмыстың мемлекеттік ғылыми бағдарламалар жоспарымен байланысы. Диссертациялық жұмыс «Фитохимия» ХҒӨХ» АҚ-да 2015-2017 жылдарға арналған О.0676 «Жаңа фармакологиялық қосылыстар – бірегей дәрілік препараттардың субстанцияларын және олардың стандартты

үлгілерін жасау» ғылыми-техникалық бағдарламасы; 2018-2020 жылдарға арналған О.0820 «Жаңа фитопрепараттарды жасау және оларды фармакологиялық және клиникалық зерттеу» ғылыми-техникалық бағдарламасы; 2018-2020 жылдарға арналған №АР05130575 «Өсімдіктердің эфир майларынан жаңа биологиялық белсенді қосылыстарды бөліп алудың және сәйкестендірудің тиімді әдістерін жасау» гранттық жобасы бойынша орындалды.

Автордың жеке үлесі ізденушінің жеке өзі жасаған және диссертацияға енгізілген зерттеулері болып табылады, атап айтқанда: тықыр жусанның көмірқышқыл сығындысын кешенді қайта өңдеу негізінде эфир майы мен арголид сесквитерпенді лактонын алу тәсілдері мен технологияларын жасау; тықыр жусан эфир майының сапа көрсеткіштері мен биологиялық қасиеттерін зерттеу; арголид негізінде 7 жаңа туындыны синтездеу, олардың құрылысын анықтау және биологиялық қасиеттерін зерттеу; эпоксиарголид субстанциясын алу технологиясы; аналитикалық нормативтік құжаттар жобалары, зертханалық және тәжірибелік-өнеркәсіптік регламенттер түріндегі эфир майы, арголид және эпоксиарголид субстанцияларына арналған нормативтік құжаттаманы жасау.

Жұмысты апробациялау. Диссертациялық жұмыстың негізгі қағидалары: «Өсімдік заттарының химиясы және технологиясы» атты ІХ бүкілресейлік ғылыми конференцияда (Мәскеу, 2015 жылғы 28-30 қыркүйек); «Өсімдік шикізатының химиясы мен химиялық технологиясындағы жаңа жетістіктер» атты халықаралық қатысумен өткен VII бүкілресейлік конференцияда (Барнаул, 2017 жылғы 24-28 сәуір); «Органикалық химияның қазіргі мәселелері» халықаралық қатысумен өткен бүкілресейлік ғылыми конференцияда (Новосибирск, 2017 жылғы 5-9 маусым); «Денсаулық сақтау технологияларын дамытудың қазіргі тенденциялары» халықаралық қатысумен өткен жетінші ғылыми конференцияда (Мәскеу, 2019 жыл); XIII International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds (Shanghai, 16-19 October 2019) баяндалған.

Жарияланымдар. Диссертация материалдары бойынша ҚР патентіне 11.03.2020 ж. №2020/0165.1 өтінім берілді. Диссертацияның негізгі қағидалары келесі жарияланымдарда көрсетілген:

- Қазақстан Республикасы Білім және ғылым министрлігінің Білім және ғылым саласындағы бақылау комитеті ұсынған журналдардағы 3 мақала;

- Web of Science және Scopus деректер қорларына кіретін шетелдік ғылыми басылымдардағы 3 мақала;

- 6 баяндаманың тезистері, оның ішінде 2 баяндаманың тезистері халықаралық конференция материалдарында.

Диссертация құрылымы: Диссертация машинамен басылған мәтінмен 117 бетте баяндалған, 12 сурет пен 20 кестені қамтиды; кіріспеден, 8 тараудан, қорытындыдан, пайдаланылған дереккөздер мен қосымшалардың тізімінен тұрады. Әдебиеттер тізіміне 122 әдеби дереккөз кіреді.