

Анаркүл Серікқызы Кішкентаеваның философия докторы (PhD) дәрежесін алу үшін ұсынылған 6D074800 – «Фармацевтикалық өндіріс технологиясы» мамандығы бойынша «Гроссгемин негізіндегі фармакологиялық белсенді субстанцияның технологияларын жасау және оны стандарттау» тақырыбындағы диссертациялық (PhD) жұмысының аннотациясы

Ғылыми консультанттар:

ҚР ҰҒА академигі, химия ғылымдарының докторы, профессор С.М. Әдекенов
«Фитохимия» ХҒӨХ» АҚ;

ҚР ҰҒА мүше-корреспонденті, химия ғылымдарының докторы, профессор
Г.А. Атажанова «Фитохимия» ХҒӨХ» АҚ;

DSc., профессор Павел Драшар Химия және технология университеті, Прага

Мәселенің өзектілігі. Қазақстан Республикасының фармацевтикалық ғылымы мен өнеркәсібінің даму басымдықтарының бірі жабайы және мәдени өсімдік шикізатының меншікті ресурстарын анағұрлым толық қолдану амалдарын іздеу және оның негізінде бағасы қолжетімді, сондай-ақ сапасы бәсекелес аналогтардан кем емес бірегей фитопрепараттарды жасау болып табылады.

Жоғары ісікке, қабынуға қарсы, бактерицидті белсенділігі бар гроссгемин биологиялық белсенді сесквитерпенді лактонын алуға арналған дәрілік өсімдік шикізаты ретінде Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясына енгізілген орта тұқаш өсімдігі (*Chartolepis intermedia* Voiss.) аталған бағыттағы жұмыстар үшін келешекті нысан болып табылады.

Орта тұқаш өнеркәсіптік көлемде биологиялық белсенді гроссгемин сесквитерпенді лактонын алуға мүмкіндік беретін тұрақты пайдалану қоры бар жаңғыртылатын өсімдік шикізаты болып табылады.

Сондай-ақ гроссгемин молекуласын химиялық түрлендіру келешекті бағыт болып табылады. Ол айтарлықтай жоғары биологиялық белсенділікке немесе жетілдірілген физика-химиялық қасиеттерге, мысалы, суда ерігіштікке ие туындылар алуға мүмкіндік береді.

Сондықтан орта тұқаш өсімдік шикізатынан биологиялық белсенді гроссгеминді бөліп алу технологиясын жетілдіру, оның негізінде айқын биологиялық әсері бар жаңа қосылыстарды және кейін олардың негізінде бірегей дәрілік препараттар өндірісіне арналған субстанцияларды алу маңызды әрі басым міндет болып табылады.

Жұмыстың мақсаты. Орта тұқаш дәрілік өсімдік шикізатынан гроссгемин алудың экологиялық қауіпсіз энерго- және ресурсты үнемдеу технологиясын жасау, гроссгемин негізіндегі жаңа фармакологиялық белсенді субстанциялар алу технологияларын жасау және оларды стандарттау.

Зерттеудің міндеттері:

- Орталық Қазақстан аумағындағы орта тұқаш дәрілік өсімдігінің шикізат қорын зерттеу және оның сапасын бағалау;
- Орта тұқаштың ультрадыбыстық экстракциясын жүргізу және өсімдік шикізатынан гроссгеминді мөлшерлік бөліп алудың оңтайлы жағдайларын анықтау;
- Орта тұқаштан гроссгемин алудың экологиялық қауіпсіз энерго- және ресурсты үнемдеу технологиясын жасау;
- Гроссгемин негізінде жаңа түрлендірілген туындылар синтездеу, олардың құрылысын анықтау және биологиялық қасиеттерін зерттеу;
- Хлорацетилгроссгемин, цитизинилгроссгемин гидрохлориді субстанцияларын алу технологияларын жасау;
- Хлорацетилгроссгемин, цитизинилгроссгемин гидрохлориді субстанцияларының АНҚ жобасы және өндірістің тәжірибелік-өнеркәсіптік регламенттері түріндегі нормативтік құжаттамасын жасау.

Зерттеу нысандары: дәрілік шикізат: орта тұқаш шөбі (*Chartolepis intermedia* Boiss.); сығынды заттар сомасы: орта тұқаштың ультрадыбысты қолдана отырып алынған сулы-спиртті сығындысы, орта тұқаштың спиртті сығындысы; гроссгемин, хлорацетилгроссгемин, цитизинилгроссгемин гидрохлоридінің субстанциялары; гроссгемин стандартты үлгісі.

Зерттеу мәні: гроссгеминді мөлшерлік бөліп алуға арналған орта тұқашты ультрадыбыстық экстракциялаудың оңтайлы жағдайлары, гроссгеминді спиртті сығындыдан алу технологиясы, гроссгемин субстанциясының сапа көрсеткіштері, хлорацетилгроссгемин және цитизинилгроссгемин гидрохлоридінің синтезі, құрылысы мен биологиялық белсенділігі, хлорацетилгроссгемин және цитизинилгроссгемин гидрохлоридінің субстанциясын алу технологиясы, хлорацетилгроссгемин және цитизинилгроссгемин гидрохлориді субстанцияларының нормативтік құжаттамасы.

Зерттеу әдістері: алға қойылған мақсатқа қол жеткізу және міндеттерді шешу үшін заманауи физика-химиялық экстракциялау мен талдау әдістерінің кешені қолданылды: ультрадыбыстық экстракциялау, аналитикалық жоғары тиімді сұйықтық хроматография (ЖТСХ), газды хроматография (ГХ), инфрақызыл (ИК) және ультракүлгін (УК) спектрофотометрия, ядролық магнитті резонанс (ЯМР) спектроскопиясы, элементтік талдау, балку температурасы.

Жұмыстың ғылыми жаңалығы:

- Орталық Қазақстан аумағындағы орта тұқаш дәрілік өсімдігінің шикізат қоры зерттелді және оның сапа көрсеткіштері нормативтік құжатқа сәйкес келуі бойынша бағаланды;

- алғаш рет орта тұқаштың ультрадыбыстық экстракциясы жүргізілді және өсімдік шикізатынан гроссгеминді мөлшерлік бөліп алудың оңтайлы жағдайларын анықталды;

- экстракциялау мен бөліп алу сатыларында қымбат еріткіштерді қолданудан бас тарту есебінен орта тұқаштан гроссгемин субстанциясын алудың үнемді технологиясы жасалды;

- гроссгемин негізінде алғаш рет хлорацетилгроссгемин және цитизинилгроссгемин гидрохлориді синтезделді, олардың құрылыстары ИҚ-, УК-, масс-, ЯМР ^1H , ^{13}C -спектрлер, ЯМР ^1H - ^1H , ^{13}C - ^1H (COSY, COLOC) екі өлшемді спектроскопия, элементтік талдау деректері негізінде анықталды;

- гроссгеминнің жаңа туындыларының биологиялық белсенділігін зерттеу нәтижелері бойынша хлорацетилгроссгемин орташа уытты бола тұра, жіті моноцитарлық лейкомияға қатысты жоғары цитотоксикалық және цитизинилгроссгемин гидрохлориді *in vivo* экспериментінде *Nematodae* тұқымдас гельминттерге қарсы айқын әсер танытатыны анықталды;

- хлорацетилгроссгемин және цитизинилгроссгемин гидрохлориді субстанцияларын алу технологиялары жасалды;

- хлорацетилгроссгемин және цитизинилгроссгемин гидрохлориді субстанциялары стандартталды және сапа сипаттамалары жасалды, олардың тұрақтылығы зерттелді.

Жұмыстың тәжірибелік маңыздылығы:

- Орталық Қазақстан аумағында өсетін орта тұқаш дәрілік өсімдік шикізатының жыл сайынғы дайындау көлемі 11,9-21,8 ц/га құрайтыны анықталды, өсімдік шикізаты сыртқы белгілері, микроскопиялық сипаттамалары, құрамындағы гроссгемин мөлшері және тауартанушылық талдау нәтижелері бойынша нормативтік құжатқа сәйкес келеді;

- экстракциялау және бөліп алу сатыларында қымбат еріткіштерді қолданудан бас тарту арқылы гроссгемин субстанциясын алудың жасалған технологиясын қолдану технологиялық үдерістің ұзақтығын қысқартуға және өнімділігін арттыруға және нәтижесінде нысаналы өнімнің өзіндік құнын 9 есе төмендетуге мүмкіндік берді; гроссгемин субстанциясын өндірудің (ТӨР ФД65005037Р-11-15) тәжірибелік-өнеркәсіптік регламенті жасалып бекітілді;

- хлорацетилгроссгемин ісікке қарсы әсері бар жаңа дәрілік құралды жасауға

арналған субстанция ретінде ұсынылды және оған кеңейтілген клиникаға дейінгі сынақтар жүргізуге ұсыныс жасалды;

- цитизинилгроссгемин гидрохлориді гельминтке қарсы әсері бар жаңа дәрілік құралды жасауға арналған субстанция ретінде ұсынылды;
- хлорацетилгроссгемин және цитизинилгроссгемин гидрохлориді субстанцияларына АНҚ жобалары жасалды;
- хлорацетилгроссгемин субстанциясын (ТӨР ФД65005037Р-12-17) және цитизинилгроссгемин гидрохлориді субстанциясын өндірудің (ТӨР ФД65005037Р-13-17) тәжірибелік-өнеркәсіптік регламенттері жасалып бекітілді;
- «Қарағанды фармацевтикалық зауыты» ЖШС негізінде хлорацетилгроссгемин және цитизинилгроссгемин гидрохлоридінің тәжірибелік өндірістік субстанцияларын шығару ұйымдастырылды.

Негізділігі мен нақтылығы. Эксперименттік жұмыстар нақты әрі сенімді нәтижелерді алуға мүмкіндік беретін заманауи, сыналған жабдықты қолдана отырып орындалды.

Қорғауға шығарылатын негізгі қағидалар:

- Орталық Қазақстан аумағындағы орта тұқаш дәрілік өсімдік шикізатын жыл сайынғы дайындау көлемі және оның сапа көрсеткіштері;
- гроссгеминді мөлшерлік бөліп алуды қамтамасыз ететін орта тұқаш (*Chartolepis intermedia* Voiss.) шикізатын ультрадыбыстық экстракциялаудың оңтайлы жағдайлары;
- гроссгеминді спирттік сығындыдан алу технологиясы, гроссгемин субстанциясының сапа көрсеткіштері;
- хлорацетилгроссгемин және цитизинилгроссгемин гидрохлоридінің синтезі, физика-химиялық көрсеткіштері, спектрлік деректері мен биологиялық белсенділіктері;
- хлорацетилгроссгемин және цитизинилгроссгемин гидрохлориді субстанцияларын алу технологиялары;
- хлорацетилгроссгемин, цитизинилгроссгемин гидрохлориді субстанцияларының АНҚ жобалары және тәжірибелік-өнеркәсіптік регламенттері түріндегі нормативтік құжаттары;
- хлорацетилгроссгемин және цитизинилгроссгемин гидрохлориді субстанцияларының тәжірибелік партияларын шығаруды ұйымдастыру.

Жұмысты апробациялау. Диссертациялық жұмыс материалдары баяндалды: X International symposium on the chemistry of natural compounds» (Tashkent, 21-23 қараша 2013); Халықаралық қатысумен өткен «Өсімдік шикізаты химиясы мен химиялық технологиясындағы жаңа жетістіктер» VI бүкілресейлік конференциясы (Барнаул, 22-24 сәуір 2014); 22nd Conference on Isoprenoids (Prague, 7-10 қыркүйек 2014); 6-th Russian-Korean Conference «Current Issues of Biologically Active Compound Chemistry and Biotechnology (Novosibirsk, 5-10 шілде 2015); The International Scientific and Practice Conference (Achievements and prospects for the Development of Phytochemistry) (Karaganda, 10-11 сәуір 2015); 11th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds (Antalya, 1-4 қазан 2015); 24th Conference on Isoprenoids (Bialystok, 9-12 қыркүйек 2018).

Жарияланымдар. Диссертация материалдары бойынша 1 ҚР патенті, ҚР патентін беруге 1 оң шешім алынды. Диссертацияның негізгі қағидалары келесі жарияланымдарда баяндалған:

- Қазақстан Республикасы Білім және ғылым министрлігінің Білім және ғылым саласындағы бақылау комитеті ұсынған журналдарда 4 мақала;
- Web of Science және Scopus дерек қорларына кіретін шетелдік ғылыми басылымдарда 7 мақала;
- 7 баяндама тезисі, оның ішінде халықаралық конференцияларда 3 баяндама тезисі.

ТҰЖЫРЫМДАР:

1. Орталық Қазақстан аумағында өсетін орта тұқаш дәрілік өсімдік шикізатының қоры анықталды және оның жыл сайынғы дайындау көлемі 11,9-21,8 ц/га құрайтыны

анықталды, *Chartolepis intermedia* Boiss. өсімдік шикізаты сыртқы белгілері, микроскопиялық сипаттамалары, құрамындағы фармакологиялық белсенді қосылыс гроссгемин мөлшері және тауартанушылық талдау нәтижелері бойынша нормативтік құжатқа сәйкес келеді.

2. Алғаш рет орта тұқаштың ультрадыбыстық экстракциясы жүргізілді және өсімдік шикізатынан гроссгеминді мөлшерлік бөліп алуды қамтамасыз ететін оңтайлы жағдайлар анықталды.

3. Алғаш рет орта тұқаштың спиртті сығындысынан гроссгемин субстанциясын алудың экологиялық қауіпсіз энерго- және ресурсты үнемдеу технологиясы жасалды. Экстракциялау және бөліп алу сатыларында қымбат еріткіштерді қолданудан бас тарту есебінен технологиялық үдерістің ұзақтығын қысқартуға және өнімділігін арттыруға және нәтижесінде нысаналы өнімнің өзіндік құнын 9 есе төмендетуге мүмкіндік берді; гроссгемин субстанциясының сапасы бағаланды, оның нормативтік құжатқа сәйкестігі расталды; гроссгемин субстанциясын өндірудің (ТӨР ФД65005037Р-11-15) тәжірибелік-өнеркәсіптік регламенті жасалып бекітілді.

4. Гроссгемин негізінде алғаш рет хлорацетилгроссгемин және цитизинилгроссгемин гидрохлориді синтезделді, олардың құрылыстары ИҚ-, УК-, масс-, ЯМР ^1H , ^{13}C -спектрлер, ЯМР ^1H - ^1H , ^{13}C - ^1H (COSY, COLOC) екі өлшемді спектроскопия, элементтік талдау деректері негізінде анықталды.

Биологиялық белсенділігін зерттеу нәтижелері бойынша хлорацетилгроссгемин орташа уытты бола тұра, жіті моноцитарлық лейкокемияға қатысты жоғары цитотоксикалық және цитизинилгроссгемин гидрохлориді *in vivo* экспериментінде *Nematodae* тұқымдас гельминттерге қарсы айқын әсер танытатыны анықталды. Хлорацетилгроссгемин ісікке қарсы әсері бар жаңа дәрілік құралды жасауға арналған субстанция ретінде ұсынылды және оған кеңейтілген клиникаға дейінгі сынақтар жүргізуге ұсыныс жасалды, ал цитизинилгроссгемин гидрохлориді гельминтке қарсы әсері бар жаңа дәрілік құралды жасауға арналған субстанция ретінде ұсынылды.

5. Тиісті сапалы хлорацетилгроссгемин және цитизинилгроссгемин гидрохлоридін қажетті мөлшерін өндіруге мүмкіндік беретін гроссгемин негізіндегі фармакологиялық белсенді субстанцияларды алу технологиялары жасалды.

6. Хлорацетилгроссгемин және цитизинилгроссгемин гидрохлориді субстанциялары стандартталды және сапа сипаттамалары жасалды, олардың тұрақтылығы зерттелді; хлорацетилгроссгемин және цитизинилгроссгемин гидрохлориді субстанцияларының АНҚ жобалары жасалды.

7. Хлорацетилгроссгемин субстанциясын (ТӨР ФД65005037Р-12-17) және цитизинилгроссгемин гидрохлориді субстанциясын өндірудің (ТӨР ФД65005037Р-13-17) тәжірибелік-өнеркәсіптік регламенттері жасалып бекітілді; Клиникаға дейінгі сынақтар үшін «Қарағанды фармацевтикалық зауыты» ЖШС негізінде хлорацетилгроссгемин және цитизинилгроссгемин гидрохлоридінің тәжірибелік өндірістік субстанцияларын шығару ұйымдастырылды.