

Улдан Батырхановна Дербисбекованың 6D110400 - «Фармация» мамандығы бойынша философия докторы (PhD) ғылыми дәрежесін алу үшін «4H-пиридо[4',3':5,6]пирано[2,3-d]пиримидин» туындысының субстанциясы негізіндегі дәрілік қалыптың құрамы мен технологиясын жасау» тақырыбында дайындалған диссертациясына

АННОТАЦИЯ

Зерттеудің өзектілігі

Қазақстан Республикасының денсаулық сақтау саласын дамытудың 2016-2020 жылдарға арналған «Денсаулық» мемлекеттік бағдарламасының міндеттерінің бірі ұлттық денсаулық сақтау жүйесін жаңғырту, оның тиімділігін, қаржылық тұрақтылығын қамтамасыз ету деп көрсетілген болатын.

ДДҰ мәліметтері бойынша экономикалық даму қарқынына қарамай барлық әлем елдерінде өлім саны бойынша инфекциялық аурулар алдыңғы қатарда. Қазақстандықтардың ересек адамдар арасында төрттен бір бөлігі әртүрлі дәрежеде сырт тәндегі микоз ауруларынан зардап шегеді. Микробты генезді аурулар профилактикасы мен емдеу кезінде қолданылатын препараттардың антибактериалды химиопрепараттар басты препараттар болып келеді. Ал антибиотикотерапияның кемшілігі – ол микроағзалардың тұрақтылығының үнемі жоғарылауы. Микробтарға қарсы препараттарды дәрігердің белгілеуінсіз қолдану – қоздырғыштардың тұрақтылығының дамуының ең басты себепшісі.

ДДҰ ұсыныстарына сәйкес, елдің фармацевтикалық өнімдерін өндірудің стратегиялық қауіпсіздігін қамтамасыз ету мақсатында фармацевтикалық нарықтың жалпы көлемінің 20 %-нан кем болмауы тиіс. Бізде бұл көрсеткіш 10-12 % деңгейінде, ал Қазақстандық фармацевтикалық өндірушілер қарапайым дәрі-дәрмектерді немесе импортталатын заттар негізінде генериктерді шығарады. Сондықтан қазіргі таңда белгілі субстанциялардың құрылымына ұқсамайтын радикалды күшті молекулаларды іздеуді жандандырудың маңызы артып келеді. Микробтарға және зеңдерге қарсы белсенділігі бар жаңа құрылымдарды белгілі бағытта синтездеу, биологиялық дәрілік шикізаттар композициясындағы заттарды іздеуден айырмашылығы, әсер етуші заттардың идентификациясын қажет етпейді және скрининг туындыларының белгілі мөлшерін алуға мүмкіндік береді, бұл дамудың тиімділігін едәуір арттырады. Өйткені гетероциклды қосылыстар қазіргі таңда микробқа қарсы әсерге ие жаңа заттардың негізгі көзі болып табылады, осы мақсатта басым түрде құрамында пиримидин сақиналы қосарланған азот жүйелерінің туындыларының негізіндегі белсенді заттарды іздестіру және оның негізінде дәрілік қалып жасау қазіргі таңда, болашағы бар өзекті мәселе болып отыр.

Зерттеудің мақсаты: 4H-пиридо[4',3':5,6]-пирано[2,3-d]пиримидин туындылары қатарындағы субстанция негізінде зеңге қарсы әсері бар дәрілік қалыптың құрамы мен технологиясын жасау.

Зерттеудің міндеттері:

1. Қазақстан Республикасының фармацевтикалық нарығындағы зеңге қарсы дәрілік препараттарға маркетингтік талдау жүргізу.
2. Зеңге қарсы әсері бар 4H-пиридо[4',3':5,6]-пирано[2,3-d]пиримидин туындылары қатарына скрининг жүргізу және дизайнын құрастыру.

3. Скрининг және дизайн негізінде 2-(6-гидроксиметил-9-метил-2-арил-5*H*-пиридо[4',3':5,6] пирано[2,3-*d*]пиримидин-4-илсульфанил) ацетамидтерді синтездеу.

4. Синтезделген субстанцияның сапасын бағалау және сақтау мерзімін анықтау.

5. Синтез негізінде алынған белсенді субстанциядан дәрілік қалыптың құрамы мен технологиясын жасау.

6. Жасалған дәрілік қалыптың сапасын бағалау және тұрақтылыққа сынау.

7. Жасалған дәрілік қалыптың биологиялық белсенділігі мен қауіпсіздігін зерттеу.

Зерттеу объектілері: зерттеу объектісі болып «Anticandid» зеңге қарсы гелі (гель құрамы: пиперидинилэтанон субстанциясы, карбопол, димексид, пропиленгликоль, триэтанолламин және тазартылған су) болып табылады.

Зерттеу әдістері: физикалық, физика-химиялық, микробиологиялық, технологиялық және статистикалық, фармакопоялық және фармакопоялық емес әдістер қолданылды.

Зерттеудің ғылыми жаңалығы

Алғашқы рет:

N-арил/алкил-2-(6-гидроксиметил-9-метил-2-арил-5*H*-пиридо [4',3':5,6] пирано[2,3-*d*]пиримидин-4-илсульфанил)ацетамидтер туындыларының қатарына бағытталған синтез жүргізіліп, олардың құрылымы дәлелденіп, 2-(6-гидроксиметил-9-метил-2-(4-фторфенил)-5*H*-пиридо[4',3':5,6]пирано[2,3-*d*]пиримидин-4-илсульфанил)-1-*N*-пиперидинилэтанон зеңдерге қарсы әсері барынша айқындалған фармакологиялық белсенді субстанция ретінде бөлініп алынды.

2-(6-гидроксиметил-9-метил-2-(4-фторфенил)-5*H*-пиридо[4',3':5,6] пирано[2,3-*d*]пиримидин-4-илсульфанил)-1-*N*-пиперидинилэтанон субстанциясының негізіндегі оңтайлы құрамды және тиімді технологиямен зеңге қарсы гель алынды.

Зерттеудің ғылыми жаңалығы ҚР Әділет министрлігінің №2239, 15.09.2016 ж. «Зеңге қарсы дәрілік гелі» пайдалы модельге берген патентпен расталды. Сонымен қатар: тіркеу №2017/0720.1, 31.08.2017 ж., «Пиперидинилэтанон субстанциясының негізіндегі зеңге қарсы әсері бар гель» өнертабыс патентін алуға тапсырыс беріліп оң шешім туралы қорытындысы алынды.

Қорғауға шығарылатын мәселелер:

1. Қазақстан Республикасының фармацевтикалық нарығындағы зеңге қарсы дәрілік препараттарға маркетингтік талдау нәтижелері.

2. Зеңге қарсы әсері бар 4*H*-пиридо[4',3':5,6]-пирано[2,3-*d*]пиримидин туындылары қатарына скринингі мен дизайны және оның негізінде 2-(6-гидроксиметил-9-метил-2-арил-5*H*-пиридо[4',3':5,6]пирано[2,3-*d*] пиримидин-4-илсульфанил) ацетамидтердің синтезі нәтижелері.

3. Синтезделген субстанцияның сапасын бағалау және сақтау мерзімін анықтау нәтижелері.

4. Пиперидинилэтанон негізіндегі гелдің ұтымды құрамы мен технологиясын жасау нәтижелері.

5. Жасалған дәрілік қалыптың сапасын бағалау және тұрақтылыққа сынау нәтижелері.

6. Пиперидинилэтанон субстанциясы мен «Anticandid» гелінің биологиялық белсенділігі мен қауіпсіздігін анықтау бойынша зерттеулер нәтижелері.

Зерттеу нәтижелерінің тәжірибелік маңыздылығы:

N-арил/алкил-2-(6-гидроксиметил-9-метил-2-арил-5*H*-пиридо[4',3':5,6]пирано[2,3-*d*]пиримидин-4-илсульфанил) ацетамидтер туындыларының қатарына синтез жүргізілді. Пиперидинилэтанон белсенді субстанциясы синтезделді.

Пиперидинилэтанон субстанциясының негізіндегі гелдің фармацевтикалық негіздемесі жасалды.

Пиперидинилэтанон субстанциясы мен дайын гелдің технологиялық регламенттері, аналитикалық-нормативті құжаттың жобалары жасалды.

Жұмыстың апробациясы:

Диссертациялық жұмыс бойынша жасалған зерттеулердің негізгі нәтижелері: Междунар. науч.-практич. конф. (Шымкент қ., 2015 ж.); Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики: зб. наук. робіт IV Міжн. наук.-практ. Internet-конф. (Харьков қ., 2016 ж.); «Управління якістю в фармації»: матер. XI науч.-практич. конф. з Міжн. участю (Харьков қ., 2016 ж.); Topical Problems of Modern Science and Possible Solutions: proceedings of the III International Scientific and Practical Conference (Дубай қ., 2016 ж.); «Приоритеты фармации и стоматологии: от теории к практике» посвященной 25-летию независимости РК.: сб. матер. V науч.-практич. конф. с Междунар. участием (Алматы қ., 2016 ж.); Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики: зб. наук. робіт щорічної V Міжн. наук.-практ. дистанційної конф. (Харьков қ., 2017 ж.); Роль молодежи в развитии медицинской науки: матер. науч.-практич. конф. молодых ученых и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с Междунар. участием посвященной «Году молодежи» (Душанбе қ., 2017 ж.); Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи: матер. III Міжн. наук.-практ. інтернет-конф. (Харьков қ., 2017 ж.); Управління якістю в фармації: матер. XI науч.-практич. конф. з Міжн. участю (Харьков қ., 2017 ж.); Актуальные проблемы современной медицины: матер. 71-й науч.-практич. конф. студентов и молодых ученых с Междунар. участием (Самарханд қ., 2017 ж.); Актуальные научные исследования в современном мире: XXV Междунар. науч. конф. (г. Переяслав-Хмельницкий, 2017 г.); Актуальные вопросы науки и практики в XXI в.: матер. VI Междунар. науч.-практич. конф. (Нижевартовск қ., 2017 ж.); Молодые учёные – медицине: матер. XVI науч. конф. молодых учёных и специалистов с Междунар. участием (Владикавказ қ., 2017 ж.); Наука, технологии, техника: современные парадигмы и практические разработки: сб. науч. тр. I Междунар. науч.-практ. форума (Санкт-Петербург қ., 2017 ж.) жинақтарында баяндалған.

Жариялымдар туралы мәліметтер:

Зерттеу нәтижесі бойынша 31 жұмыс жарық көрді. Web of Science Core Collection және Scopus мәліметтер қорына кіретін Халықаралық журналдарда (*h*-индексі 1) - 3 мақала; Қазақстан Республикасының Білім және ғылым саласындағы бақылау комитеті ұсынған журналдарда - 8 мақала және тезистер;

Халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференциялар материалдарында - 9 мақала мен тезистер; Халықаралық қатысуымен өткен ғылыми-тәжірибелік конференция материалдары мен басқа журналдар баспаларында 11 мақала мен тезистер жарияланды.

Диссертацияның көлемі мен құрылымы:

Диссертациялық зерттеу жұмысы кіріспе, әдебиеттерді шолудан, зерттеу материалдары мен әдістерінен, зерттеудің 7 бөлімінен, қорытындылардан, пайдаланылған әдебиеттер тізімі мен қосымшалардан тұрады. Диссертациялық жұмыс компьютерлік терімнің 147 бетін құрайды, 28 кесте, 48 сурет бар, пайдаланылған әдебиеттер тізімі 292 атаудан тұрады. Қосымшалар А әріпінен Ш әріпіне дейін тіркелген.