

## **АННОТАЦИЯ**

диссертации на тему «**Разработка состава и технологии лекарственного средства на основе субстанции производного «4*H*-пиридо[4',3':5,6]пирано[2,3-*d*]пиримидина»** на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности 6D110400 - «Фармация»  
**Дербисбековой Улдан Батырхановны**

### **Актуальность исследования**

Одной из целей программы развития здравоохранения Республики Казахстан «Денсаулык» на 2016-2020 годы является реформирование и модернизация национальной системы здравоохранения, ее эффективности и финансовой устойчивости. По данным ВОЗ, несмотря на темпы экономического развития во всех странах мира, инфекционные заболевания входят в число первоочередных задач здравоохранения. Около четверти казахстанских взрослых людей страдают от различных типов болезни микоза. Антимикробные химиотерапевтические препараты являются основными препаратами, которые используются для профилактики и лечения микробных генетических заболеваний. При этом главным негативным явлением антибиотикотерапии является постоянно прогрессирующая устойчивость микроорганизмов. Использование противомикробных препаратов без диагноза врача является основной причиной развития устойчивости роста данного заболевания. Согласно рекомендациям ВОЗ, для обеспечения стратегической безопасности фармацевтического производства страны, объем фармацевтического рынка должен составлять не менее 20 %. Эта цифра составляет 10-12 %, а казахстанские фармацевтические производители производят дженерики на основе простых лекарств или импортных веществ. Поэтому активизация поиска радикально отличных молекул, без структурного сходства с уже существующими субстанциями, приобретает все большую актуальность. Целенаправленный синтез новых структур с противомикробной и противогрибковой активностью, в отличие от поиска композитов биологического происхождения, позволяет получать значительные количества производных для скрининга, что значительно повышает эффективность разработки. Поскольку гетероциклические соединения и на сегодня остаются основным источником новых веществ антимикробного действия, поиск активных субстанции в ряду производных конденсированных азотсодержащих систем, на наш взгляд, является перспективным и актуальным.

### **Цель исследования**

Разработка состава и технологии лекарственной формы на основе активной субстанции из ряда производного 4*H*-пиридо[4',3':5,6]-пирано[2,3-*d*]пиримидина с противогрибковым действием.

### **Задачи исследования**

1. Проведение маркетингового анализа противогрибковых лекарственных средств на фармацевтическом рынке Республики Казахстан.
2. Разработка дизайна и скрининг производных 4*H*-пиридо[4',3':5,6]-пирано[2,3-*d*]пиримидина с противогрибковым действием.

3. Синтез 2-(6-гидроксиметил-9-метил-2-арил-5*H*-пиридо[4',3':5,6]пирано[2,3-*d*]пиримидин-4-илсульфанил) ацетамидов на основании скрининга и дизайна.

4. Оценка качества синтезируемого вещества и определение условий и сроков хранения.

5. Разработка состава и технологии лекарственного средства на основе активной субстанции.

6. Оценка качества лекарственного средства и испытание на стабильность.

7. Изучение биологической активности и безопасности лекарственного средства.

#### **Объект исследования**

Объектом исследования является гель с противогрибковым действием «Anticandid» (состав геля: субстанция пиперидинилэтанона, карбопол, димексид, пропиленгликоль, триэтаноламин и вода очищенная).

#### **Методы исследования**

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

#### **Научная новизна**

Впервые осуществлен целенаправленный синтез ряда производных *N*-арил/алкил-2-(6-гидроксиметил-9-метил-2-арил-5*H*-пиридо[4',3':5,6]пирано[2,3-*d*]пиримидин-4-илсульфанил) ацетамидов, доказана их структура, проведен отбор фармакологически активной субстанции с максимально выраженным противогрибковым действием 2-(6-гидроксиметил-9-метил-2-(4-фторфенил)-5*H*-пиридо[4',3':5,6]пирано[2,3-*d*]пиримидин-4-илсульфанил)-1-*N*-пиперидинилэтанона.

Впервые разработаны оптимальный состав и рациональная технология получения геля на основе субстанций 2-(6-гидроксиметил-9-метил-2-(4-фторфенил)-5*H*-пиридо[4',3':5,6]пирано[2,3-*d*]пиримидин-4-илсульфанил)-1-*N*-пиперидинилэтанона с противогрибковым действием.

Научная новизна исследования подтверждена патентом на полезную модель Министерства юстиции РК, №2239 от 15.09.2016 г. "Фармацевтический гель с противогрибковым действием". В то же время была подана заявка (патент на изобретение №2017/0720.1 от 31.08.2017 г.). На патент "Гель с противогрибковым действием на основе субстанции пиперидинилэтанона", было принято положительное заключение.

#### **Основные положения диссертационного исследования, выносимые на защиту:**

- Маркетинговый анализ противогрибковых лекарственных средств на фармацевтическом рынке Республики Казахстан.

- Синтез 2-(6-гидроксиметил-9-метил-2-арил-5*H*-пиридо[4',3':5,6]пирано[2,3-*d*]пиримидин-4-илсульфанил) ацетамидов на основании скрининга и дизайна.

- Оценка качества синтезируемого вещества и определение условия и его сроков хранения.

- Разработка состава и технологии лекарственного средства на основе активной субстанции.

- Оценка качества лекарственного средства и испытание на стабильность.

- Изучение биологической активности и безопасности геля «Anticandid» на основе субстанции пиперидинилэтанона.

### **Практическая значимость исследования**

Был проведен синтез производных N-арил/алкил-2-(6-гидроксиметил-9-метил-2-арил-5Н-пиридо[4',3':5,6] пирано[2,3-d]пиримидин-4-илсульфанил) ацетамида. Синтезирована активная субстанция пиперидинилэтанона.

Основываясь на субстанции пиперидинилэтанона была разработана фармацевтическая основа геля.

Были разработаны технологический регламент и проект аналитического нормативного документа субстанции и готового геля.

### **Апробация результатов исследования**

Основные результаты исследования диссертационной работы: Актуальные проблемы фармации и медицины: Междунар. науч.-практич. конф. (г. Шымкент, 2015 г.); Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики: зб. наук. робіт IV Міжн. наук.-практ. Internet-конф. (г. Харьков, 2016 г.); Управління якістю в фармації: матер. XI науч.-практич. конф. з Міжн. участю (г. Харьков, 2016 г.); Topical Problems of Modern Science and Possible Solutions: proceedings of the III International Scientific and Practical Conference (г. Дубай, 2016 г.); Приоритеты фармации и стоматологии: от теории к практике посвященной 25-летию независимости РК: сб. матер. V науч.-практич. конф. с Междунар. участием (г. Алматы, 2016 г.); Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики: зб. наук. робіт щорічної V Міжн. наук.-практ. дистанційної конф. (г. Харьков, 2017 г.); 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» (г. Душанбе, 2017 г.); Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи: матер. III Міжн. наук.-практ. інтернет-конф. (г. Харьков, 2017 г.); «Управління якістю в фармації»: матер. XI науч.-практич. конф. з Міжн. участю (г. Харьков, 2017 г.); Актуальные проблемы современной медицины: матер. 71-й науч.-практич. конф. студентов и молодых ученых с Междунар. участием (г. Самарханд, 2017 г.); 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. (г. Нижневартовск, 2017 г.); Молодые учёные – медицине: матер. XVI науч. конф. молодых учёных и специалистов с Междунар. участием (г. Владикавказ, 2017 г.); Наука, технологии, техника: современные парадигмы и практические разработки: сб. науч. тр. I Междунар. науч.-практ. форума (г. Санкт-Петербург, 2017 г.).

### **Сведения о публикациях**

По результатам исследований опубликовано 31 работ, в том числе: статьи в Международных журналах, входящих в базу данных Web of Science Core Collection және Scopus - 3 (индекс h-1); статьи в журналах, рекомендованных Комитетом по контролю в сфере образования и науки Министерства образования и науки РК - 8; статьи и тезисы на Международных научно-

практических конференциях - 9; статьи и тезисы на научно-практических конференциях с Международным участием и другие - 11; 1 патент на полезную модель №2239 от 15.09.2016 г.

### **Объем и структура диссертации**

Исследование диссертации включает введение, обзор литературы, исследовательские материалы и методы исследований, из 7 разделов исследования, заключение, список использованной литературы и приложений. Диссертация изложена на 147 страницах машинописаного текста в компьютерном наборе, содержит 28 таблиц и 48 рисунков, список литературы, включающий 292 источника. Прикреплены приложения от буквы А до буквы Ш.