

6D074800 – Фармацевтикалық өндіріс технологиясы мамандығы бойынша философия докторының (PhD) дәрежесін алу үшін
Аяулым Мақсатқызы Мақсатованың
«N-арилалкилпиперидиннің жаңа туындылары негізінде биологиялық белсенді субстанцияны химиялық жасау» тақырыбындағы диссертациясының

АННОТАЦИЯСЫ

Зерттеу тақырыбының өзектілігі

«Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау саласын дамытудың 2026 жылға дейінгі тұжырымдамасының» (ҚР Үкіметі 2022 жылы 24 қарашада шыққан 945 қаулысы) 4-бөліміне сәйкес, инновациялық дәрілік препараттардың отандық фармацевтикалық өндірісі мен ұлттық санитарлы-эпидемиологиялық қызметі, ішкі қажеттілікті, әлемдік фармацевтикалық нарықтан тәуелсіздікті және халықтың биоқауіпсіздігін қамтамасыз етеді.

Мемлекет басшысы 2025 жылға дейін отандық өндірістің үлесін фармацевтикалық нарықта 50%-ға дейін жеткізу міндетін алға қойды. 2020-2025 жылдарға бағытталған еліміздің фармацевтика өнеркәсібін дамытудың Кешенді жоспарын орындау мақсатында ҚР аумағында химиялық субстанциялар негізінде химиялық құрамы әртүрлі, фармакологиялық әсерлері кең дәрілік препараттар өндірісін ұйымдастыру мәселесі мемлекетіміз үшін маңыздылығы едәуір мәртебеге ие.

Ұлттық дәрі-дәрмек саясатын іске асыру, яғни халқымызды сапасы жоғары, эффективті, қауіпсіз әрі бағасы тиімді дәрілік құралдармен қамтамасыз ету арқылы шет елдік фармацевтикалық өнімдерге деген тәуелділікті азайтып, ішкі нарықты дамыту, денсаулық сақтау жүйесінің қаржылық тұрақтылығын арттыру, жаңа дәрілік қосылыстарды іздеу, отандық химиялық тектес дәрілік препараттарды жасап шығару және оларды тәжірибеге енгізу аса үлкен мәні бар іс болып саналады. Осы орайда Отанымызда өндірілетін, яғни химиялық жолмен синтезделіп алынатын субстанцияларды барынша терең зерттеудің ғылыми-техникалық тұрғыдан потенциалы жоғары маңыздылығы бар.

Сонымен қатар, қазіргі фармацевтика ғылымының маңызды міндеттерінің бірі ұлттық қауіпсіздікті қамтамасыз ету үшін жаңа дәрілік субстанциялар мен препараттар жасау болып табылады. Дәрілік терапияның жетістіктері қазіргі заманғы бірегей және қауіпсіз дәрілік заттарды жасаумен ғана емес, сонымен қатар фармацевтикалық индустрияда қолданылатын, кең спектрлі бар, төзімді микроорганизмдердің пайда болуын тудырмайтын дәрілік субстанциялардың оңтайлы құрамы мен технологиясын әзірлеумен және жетілдірумен байланысты.

Сондықтан жаңа дәрілік заттарды зерттеу және әзірлеу, сондай-ақ максималды терапевтік тиімділік пен қауіпсіздікті қамтамасыз ету үшін олардың сапасын бағалау әдістерін жетілдіру фармацевтикалық химияның басты міндеттерінің бірі болып табылады.

Пиперидиннің жаңа туындылары заманауи медицинаның өзекті мәселесі – инфекцияға қарсы белсенді жаңа заттарды іздеуде сөзсіз қызығушылық тудыруда.

Зерттеу мақсаты: N-арилалкилпиперидиннің жаңа туындылары негізінде потенциалды биологиялық белсенді субстанцияны химиялық жасау және оның өндіру технологиясын құрастыру.

Зерттеу міндеттері:

1. N-фенилэтил пиперидин-4-онның негізінде әртүрлі 4,4-диорынбасқан туындыларын синтездеу және олардың суда ерігіш қалыптарын алу;
2. Қосылыстардың құрылысын физико-химиялық әдістер арқылы дәлелдеу;
3. Белсенді қосылыстың сапа көрсеткіштерін, тұрақтылығы мен сақтау мерзімін анықтау;
4. Жетекші қосылыстың қауіпсіздігі мен фармакологиялық әсерлерін зерттеу;
5. Таңдап алынған туындының тиімді технологиясын жасау және стандарттау;

Зерттеу әдістері. Химиялық, физика-химиялық, биологиялық, фармацевтік-технологиялық, фармакологиялық, статистикалық.

Зерттеу объектілері: Потенциалды инфекцияға қарсы белсенділігі бар N-орынбасқан пиперидин туындылары. N-орынбасқан 4-оксопиперидиндер, N-фенэтил орынбасқан пиперидолдар және олардың 4,4-диорынбасқан фармакологиялық белсенділікке ие туындылары және олардың гидрохлоридтері мен β -циклодекстринді комплекстері.

Зерттеу пәні: Зерттеу объектілері мен олардың химиялық модификациясының полифункционалды өнімдерін алуға әкелетін химиялық процестер, сондай-ақ синтезделген қосылыстардың жұқа құрылымы мен қасиеттерін зерттеу.

Азот атомында N-фенилэтил фрагментті пиперидиндердің әртүрлі 4,4-диорынбасқан туындыларының негіздерін және олардың суда еритін тұздарын синтездеу, олардың құрылысын заманауи физико-химиялық әдістердің көмегімен анықтау, қосылыстардың антибактериялық, антимикробтық, фунгицидтік, цитотоксикалық қасиеттерін анықтау. Потенциалды биологиялық белсенді субстанцияны стандарттау және оны өндірудің технологиясын жасау.

Зерттеудің ғылыми жаңалығы:

Алғаш рет:

- N-фенилэтил пиперидиндердің негіздерінде әртүрлі 4,4-диорынбасқан туындыларының, нақтырақ айтқанда *n*-фторфенил-, *m*-фторфенил-, *o*-фторфенил-, 4-(трифторметил)-, циклогексан-, адамантан-, нафтоилокси-фрагменттерін енгізу арқылы жаңа туындылары синтезделді;
- олардың β -циклодекстринмен комплекстері алғаш рет алынды;
- синтезделген қосылыстардың антимикробтық, фунгицидтік қасиеттері алғаш рет анықталды;
- 1-(2-фенилэтил)-4-адамантанкарбонилоксипиперидиннің гидрохлорид тұзы стандартталып, оның тұрақтылығы мен өткір улылығы зерттелді;

- Зерттеудің ғылыми жаңалығы «Ұлттық зияткерлік меншік институты» РМК 20.06.2019 жылғы тіркеу номері №4782 «Антимикробтық белсенділігі бар 1-(2-фенилэтил)-4-адамтанкарбонилокси пиперидин гидрохлориді» өнертабысқа патентімен расталды.

Қорғауға шығарылатын диссертациялық зерттеудің негізгі ережелері:

- фармацевтикалық субстанциялар жасау мақсатында N-арилалкилпиперидиннің жаңа туындыларының синтезі және олардың суда ерігіш тұздары алынуы;

- синтезделген заттардың құрылысының заманауи физика-химиялық әдістердің көмегімен дәлелденуі;

- алынған қосылыстар қатарындағы құрылым-белсенділік байланысын зерттеу;

- AIP-2 субстанция дайындау технологиясы, сапа көрсеткіштері мен сақтау мерзімін, тұрақтылығын, қауіпсіздігін анықтау бойынша зерттеу нәтижелері;

- таңдалған өнім үшін тиімді технология құру және стандарттау .

Алынған нәтижелердің тәжірибелік маңызы

- алғаш рет 1-(2-фенилэтил)-4-адамтанкарбонилокси пиперидин гидрохлориді (AIP-2) субстанциясын дайындау технологиясы «Инфекцияға қарсы препараттар ғылыми орталығы» АҚ ұсынылды;

- «N-арилалкилпиперидиннің жаңа туындылары негізінде биологиялық белсенді субстанцияны химиялық жасау» диссертациялық жұмысының аясындағы N-фенилэтилпиперидиндер сериясының жаңа туындыларының химиялық синтезі және эксперименттік бөлім «А.Б. Бектұров атындағы химия ғылымдарының институтында» синтетикалық және табиғи дәрілік заттар химиясы зертханасында жүргізілді;

- AIP-2 субстанциясының НҚ жобасы «Ә.Б.Бектұров атындағы химия ғылымдары институты» әзірленді;

- алынған субстанцияның микробқа қарсы белсенділін анықтау актісі «М. Айқымбаев атындағы аса қауіпті инфекциялар Ұлттық ғылыми орталығы» АҚ енгізілді;

Докторанттың қосқан жеке үлесі

Диссертациялық жұмыс тақырыбы бойынша диссертант отандық және шетел әдебиеттеріне өз бетінше шолу және талдау жүргізді, алдына қойылған барлық міндеттер бойынша тәжірибелік жұмыстары орындалды. Мұны заманауи жабдықтар мен әдебиеттерді пайдалана отырып, зертханалық және өндірістік жағдайларда алынған зерттеу нәтижелері растайды. Зерттеу нәтижелерінің дұрыстығы мен негізділігі орындалған жұмыстардың өзекті мәселесін шешуге бағытталуымен, заманауи зерттеу орталығында және жобаларда нормативтік құжаттардың орындалуымен расталады.

Жұмыстың практикалық маңыздылығы, ең алдымен, пиперидиндік қосылыстар, олардың синтез әдістері, құрылымы, қасиеттері туралы ғылыми идеяларды жинақтау және дамыту болып табылады, олар кейіннен мақсатты дизайнда және одан да күрделі жүйелерді анықтауда қолданыла алады және оларды болжауға көмектеседі.

Зерттеудің екінші ең маңызды жетістігі 4,4-орынбаған пиперидин туындыларының химиясы бойынша одан әрі зерттеулерді дамыту перспективалары болып табылады. Синтезделген қосылыстар «С.Д. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ» фармакология кафедрасында және «Инфекцияға қарсы препараттар ғылыми орталығы» АҚ микробиология және вирусология зертханаларында зерттеулер жүргізілді.

Фармакологиялық скрининг нәтижесінде бірқатар қосылыстардың инфекцияға қарсы белсенділігі жоғары екені анықталды және олардың фармакологиялық қасиеттерін терең зерттеуге ұсынылды.

Қорытындылар:

1. N-фенилэтил пиперидиндердің негіздерінде әртүрлі 4,4-диорынбасқан туындыларының, нақтырақ айтқанда *n*-фторфенил-, *m*-фторфенил-, *o*-фторфенил-, циклогексан-, адамантан-, нафтоилокси- фрагменттерін енгізу арқылы 25 туындысы синтезделді, олардың арасында 22 қосылыс жаңа, бұрын-соңды әдебиеттерде сипатталмаған. Биологиялық белсенділігін анықтау үшін олардың суда ерігіш гидрохлорид тұздары мен β-циклодекстринмен кешендері алынды.

2. Қосылыстардың құрылысы ИҚ спектроскопиясы және ЯМР ¹H және ¹³C спектроскопиясы және элементтік анализ сияқты физика-химиялық әдістер арқылы дәлелденді. Барлық өнімдердің балқу температурасы нақты болды.

3. N-фенэтилпиперидиндердің құрылымына циклогексан, 3-фторфенил фрагменттерін бағытты енгізу инфекцияға/микробқа қарсы белсенді қосылыстардың түзілуіне әкелді.

1-(2-фенилэтил)-4-(*m*-фторбензоилокси)пиперидин гидрохлориді (2.11, МА-5) мұражайлық сезімтал тест-штамм *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P және *Escherichia coli* ATCC 8739 қатысты микробқа қарсы белсенділігі салыстыру препараты ампициллиннен 2 есе асып түсті, ал 1-(2-фенилэтил)-4-циклогексанкарбонилоксипиперидин гидрохлориді (2.12, МА-10) қосылысы 4 есе асып түсті.

4. Синтезделіп, құрылысы анықталған қосылыстар АҚШ, Миссиссипи Университетінде *in vitro* 3 түрлі бактерияларға, грамм оң және грамм теріс микроағзаларға қатысты сыналды. Нәтижесінде 12 қосылыстың арасынан бір ғана МАМ-9 шифрлы қосылыс (1-(2-фенилэтил)-4-нафтоилоксипиперидин гидрохлориді, 2.19) мультирезистенттік *Staphylococcus MRS*-ға қатысты жоғары белсенділікке ие екенін көрсетті, ингибрлеуші концентрациясы IC₅₀ 11,87 μg/mL, салыстырмалы препарат Цефотаксим–нен 2,6 есе, Меропенем–нен 3,5 есе, Метициллин–нен 3,8 есе асып түседі, бірақ салыстырмалы препарат Ванкомицинге қарағанда төмен нәтиже көрсетті.

5. Синтезделіп алынған қосылыстардың арасынан 1-(2-фенилэтил)-4-адамантанкарбонилоксипиперидин гидрохлориді (AIP-2, F-11) ең жоғары микробқа қарсы/фунгицидтік белсенділік көрсетті. Дәлірек айтқанда, AIP-2 субстанциясы стафилококкқа қарсы бактерицидтік белсенділігі салыстырмалы препарат ампициллиннен 8 есе жоғары, микробқа қарсы әсері *Escherichia coli* ATCC 8739 штаммына 4 есе жоғары, *Candida albicans* штаммына қарсы

коммерциялық препарат флуконазолмен салыстырғанда фунгицидтік белсенділігі 20 есе жоғары нәтиже көрсетті.

6. Зең саңырауқұлақтарға қарсы ең жойқын әсер көрсеткен қосылыстар 1-(2-фенилэтил)-4-адамантанкарбонилпиперидин гидрохлориді (AIP-2, F-11) мен негіздерінің β -циклодекстринді комплекстарымен (МAM-1, МAM-2), гуматпен композициясы (МAM-3) болды. Олардың *Cryptococcus neoformans* штаммына қатысты IC_{50} мәндері < 0.8 мкг/мл, $2,54 \mu\text{g/mL}$, $1,36 \mu\text{g/mL}$, $<0.8 \mu\text{g/mL}$ тең жақсы әсер көрсетті.

AIP-2, F-11 ингибрлеуші концентрациясы IC_{50} салыстырмалы препарат Амфотерицин В – дан 2 есе, Флуконазол-дан 7,18 есе асып түсетіндігі анықталды. Көрсетілген 4 қосылыстар биологиялық белсенділігі басым адамантан N-фенилэтил фрагментті пиперидинді туындылары болып табылады.

7. Кейбір құрылым-белсенділік корреляциялары анықталды:

N-фенилэтилпиперидин құрамына *n*-фторфенил-, *m*-фторфенил-, *o*-фторфенил-, 4-(трифторметил)- циклогексан-, адамантан-, нафтоилокси- фрагменттерін енгізу арқылы синтезделген қосылыстар микробқа қарсы/фунгицидтік белсенділікті көрсетті.

Пиперидин сақинасындағы адамантан фрагменті мен фенилэтил алмастырғыштың үйлесуі қосылыстың жоғары фунгицидтік белсенділігінің көрінісіне әкелгені анықталды.

Сондай-ақ қосылыстардың көп дәріге төзімді N-фенилэтил пиперидиннің құрамына нафтоилокси тобын енгізу арқылы мультирезистенттік *Staphylococcus MRS*-ға қатысты жоғары антимикробтық белсенділігі болатындығы дәлелденді.

8. MDCK ұяшық сызығында AIP-2, MA-1, MA-2, AIP-2 гуматпен, AIP-33, MA-3, MA-4, MA-5, MA-6, MA-7, MA-8, MA-9 және MA-10 гетероорганикалық туындыларының *in vitro* цитоуыттылығына зерттеу жүргізілді. Зерттелетін барлық гетероорганикалық туындылардың арасынан MDCK жасушалары үшін MA-8, AIP-2, AIP-33 және MA-9 қосылыстарының цитоуыттылық әсері ең аз көрсеткішке ие екендігі анықталды.

9. AIP-2 субстанциясының сапа көрсеткіштері анықталынып, сапа спецификациясы жасалынды. AIP-2 қосылысын өндірудің шикізатты дайындау; реакцияны жүргізу; тұнбалау; өнімді бөліп алу; қаттау, орамдау, маркілеу – 5 кезеңнен тұратын технологиялық сызбанұсқасы жасалды. Өнім стандартталды. Сақтау мерзімін ұзақ немесе нақты мерзімді зерттеу кезінде нормативтік құжатта бекітілген барлық сапа көрсеткіштер осы уақытқа дейінгі аралықта шектік мөлшерінен асқан жоқ, яғни ешқандай ауытқулар болған жоқ. Зерттеулер бойынша көрсеткен қорытындылар $25 \pm 2^\circ\text{C}$ температурада, $60 \pm 5\%$ салыстырмалы ылғалдылық көрсеткішінде, сақтау мерзімі осы уақытқа дейінгі зерттеулер бойынша 24 айды құрайды.

10. Уыттылықты зерттеу нәтижесіне сәйкес AIP-2 субстанция уыттылығы Hodge және Sterner және К.К.Сидоров жіктеуі бойынша, $LD_{50} > 5000$ мг/кг «Қауіптілігі төмен заттар» 5 класына, яғни іс жүзінде улы емес заттарға жатқызылды.

Диссертация нәтижелерінің апробациясы

Диссертация тақырыбы бойынша орындалған зерттеулердің негізгі нәтижелері «Химия и химическая технология в XXI веке» атты XX халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференцияда (Томск 2019); «Научная Дискуссия: Актуальные вопросы, достижения и инновации в медицине» атты жас ғалымдар мен студенттердің XIV халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференцияда (Душанбе 2019); «XXI Менделеевский съезд по общей и прикладной химии» атты халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференцияда (Санкт-Петербург 2019); «XXI Mendeleev Congress on General and Applied Chemistry» халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференцияда (Санкт-Петербург 2019); «Современные проблемы химии и технологии органических веществ и материалов» атты халықаралық конференция (Алматы 2019) , «Химический журнал Казахстана» (Алматы 2019), «Актуальные вопросы химической технологии и защиты окружающей среды» атты КАҚ «Химпром» 60 жылдығына арналған жалпы Ресейлік VIII конференцияда (Чебоксары 2020); «Формирование и перспективы развития научной школы фармации: преемственность поколений» атты III халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференциясында (Алматы 2020); «Research Journal of Pharmacy and Technology» (Scopus, Индия 2020); Микробқа қарсы белсенділікке ие 1-(2-фенилэтил)-4-адамантанкарбониллоксиперидиннің гидрохлоридіне арналған № 4782 патент, «Современная фармация: новые подходы и актуальные исследования» атты С.Д. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ Университет күніне арналған халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференция (Алматы 2021); «Тонкий органический синтез-2021» атты ғылыми конференцияда (Алматы 2021); «Инновационное развитие образования, науки и технологий» II халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференция (Мәскеу 2022); «Наука и инновации» жас ғалымдар арасындағы халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференция (Ташкент 2022); «Актуальные направления развития науки и образования в области естествознания» халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференцияда (Алматы 2022); «Наука без границ» атты Ресей Ғылым академиясының 300 жылдығын мерекелеу жолындағы іс-шаралар бағдарламасы аясында ТМД жас ғалымдарының қатысуымен өткен форумда (Нижний Новгород 2022); «Перспективные направления развития и химической науки, технологии и экологии» А.Б. Бектұров атындағы химия ғылымының институтының 75 жылдығына арналған халықаралық ғылыми конференцияда (Алматы 2022) баяндалған және жарияланған.

Жарияланымдар

Диссертациялық зерттеудің нәтижелері 20 ғылыми жұмыс жарияланды, оның ішінде:

- Scopus халықаралық дерекқорына кіретін журналдағы мақала - 1;
- Қазақстан Республикасы Білім және ғылым министрлігі, Білім және ғылым саласындағы бақылау комитеті ұсынған басылымдарда - 3;
- республикалық және халықаралық ғылыми конференцияларда тезистер мен мақалалар -15;
- өнертабысқа патент -1.

Жұмыстың мемлекеттік және ғылыми бағдарламалар жоспарымен байланысы

Диссертациялық жұмыс "Ә.Б. Бектұров атындағы химия ғылымдары институты" АҚ-да ғылыми-зерттеу жұмыстарының жоспарына сәйкес «Қажетті қасиеттері бар бейорганикалық, органикалық, полимерлі қосылыстарды, жүйелер мен материалдарды құрудың физика-химиялық негіздері» (Ғылыми-техникалық бағдарлама № BR05234667) (2018-2020 ж.), «Инфекцияға қарсы белсенділігі бар бірегей отандық инновациялық фармацевтикалық субстанцияларды (лигандтарды) әзірлеу» (Қазақстан Республикасы Білім және ғылым министрлігінің гранттық қаржыландыру жобасы № AP05131065) (2018-2020 ж.ж.), «Табиғи шикізат және техногендік қалдықтар негізінде көпфункционалды мақсаттағы инновациялық материалдар» (№BR10965255 ғылыми-техникалық бағдарлама) (2021-2023 жж.) тақырыптарында орындалды.

Диссертацияның құрылымы және көлемі

Диссертациялық жұмыс компьютерде терілген 177 бет мәтіннен, оның ішінде 42 кесте, 17 сурет, 176 отандық және шетелдік әдебиеттерден және А-Л қосымшаларынан тұрады. Жұмыс кіріспеден, әдеби шолудан, материалдар мен әдістерден, жеке тәжірибелік зерттеулері бойынша бес бөлімнен және қорытындыдан тұрады.