Шатабаева Эльвира Орынбасаровнаның
8D07105 – «Органикалық заттардың химиялық технологиясы» оқу бағдарламасы бойынша PhD философия докторы ғылыми дәрежесін алу үшін «Дәрілік формалар алу ушін желатин негізіндегі жаңа адгезивті полимерлерді әзірлеу» тақырыбындағы диссертациясына

АҢДАТПА

Зерттеу тақырыбының өзектілігі

Казіргі уақытта желатин негізіндегі жаңа адгезивті полимерлерді әзірлеу фармацевтикалық ғылым саласындағы маңызды зерттеу бағыттарының бірі болып табылады. Бұл бағыттың мақсаты — мукоадгезивті қасиеттері жақсартылған дәрілік формаларды жасау. Белсенді заттардың шырышты қабаттарға тиімді адгезиясы олардың биоүйлесімділігі мен мақсатты тіндерге ұзақ уақыт әсер ету қажеттілігі туындаған жағдайда терапиялық тиімділігін анықтайтын негізгі фактор болып табылады. Желатин — бұл жануарлардың сүйектері, шеміршектері, дәнекер тіндері және терілерінен алынған коллагеннің жартылай гидролизі мен термиялық денатурациясы нәтижесінде алынатын табиғи полимер. Өзінің жоғары биоүйлесімділігі, биоыдырағыштығы, уытсыздығы және төзімділігі сияқты ерекше физико-химиялық қасиеттері арқасында желатин фармацевтикалық препараттарда қолдану үшін тартымды материал болып табылады. Ол АҚШ-тың азық-түлік және дәрі-дәрмек басқармасы (FDA) ұсынымдарына сәйкес қауіпсіз материал ретінде сипатталады. Желатин жылы суда оңай еріп, суықта физикалық байланысқан гидрогельдер түзуге қабілетті, ал балқу температурасы адамның дене температурасына жақын. Бұл қасиеттер оның фармацевтика, тамақ және косметика өнеркәсібінде кеңінен қолданылуына ықпал етеді. Сонымен қатар, желатиннің қолжетімділігі мен салыстырмалы экономикалық тиімділігі оны фармацевтика индустриясы үшін тиімді шикізат етеді.

Трансмукозалды дәрілік затты жеткізу әдісі бірқатар маңызды артықшылықтарды ұсынады, соның ішінде дәрілік форманың енгізілуінің жеңілдігі, инвазивті емес әдістер, дарілік форманың ұзақ уақыт бойы шырышты қабатта болуы, белсенді заттардың биожетімділігінің жақсаруы, бауыр арқылы өтуді болдырмау, мөлшерлеу жиілігін азайту және қажет болған жағдайда терапияны тез тоқтату мүмкіндігі. Алайда, желатин төмен мукоадгезивті қасиеттері бар полимер ретінде қарастырылады. Желатиннің адгезиясы оның амфотерлік табиғатымен түсіндіріледі, бұл шырышты қабаттармен әлсіз электростатикалық өзара әрекеттесулердің пайда болуына әкеледі; алайда, бұл өзара әрекеттесулер шырышты ортаның pH-ына байланысты. Дегенмен, желатин молекуласында амин, карбоксил және гидроксил топтары сияқты реакцияға қабілетті орталықтардың болуы функционалдық топтармен түрлендіруге мүмкіндік береді, бұл оның физикалық және химиялық қасиеттерінің өзгеруіне әкеледі. Көптеген зерттеулер желатинді әртүрлі химиялық қосылыстармен модификациялау нәтижесінде оның мукоадгезивті қасиеттерін айтарлықтай жақсартуға болатынын көрсетеді. Мұндай модификацияланған желатинның

туындылары муциннің цистеинге бай субдомендерімен ковалентті байланыстар түзу нәтижесінде шырышты қабатпен берік байланыс орнатуға қабілетті. Бұл жаңалықтар желатиннің шырышты қабаттармен ұзақ уақыт бойы байланыста болуды талап ететін дәрілік формаларда қолдану мүмкіндіктерін ашады және мөлшерді төмендету мен шырышты қабатта ұсталу уақытын ұзарту арқылы дәрілік препараттардың биожетімділігі мен тиімділігін жақсартуға ықпал етеді. Сонымен қатар, мұндай формаларды трансмукозалды дәрілік заттарды жеткізу үшін қолдану жаңа терапиялық әдістерді дамытуға ықпал етіп, белсенді заттардың тасымалын жақсартып, емделушілердің дәрілерді қабылдауын жеңілдетуге мүмкіндік береді.

әл-Фараби атындағы ҚазҰУ-нің органикалық заттардың, табиғиқосылыстар мен полимерлердің химиясы және технологиясы кафедрасында көптеген жылдар бойы мукоадгезиялық қасиеті бар полимерлер негізінде дәрілік формаларды жасау бойынша зерттеулер сәтті жүргізілуде, бұл жоғары рейтингті журналдардағы көптеген басылымдарда көрінеді. Бұған дейін кафедрада геллан, хитозан және поли(2-этил-2-оксазолин) негізіндегі трансмукозальды дәрілік формалар, сонымен қатар мукоадгезиялық қасиеті бар поли(2-оксазолиндер) негізіндегі йодты композициялар алынған.

Бұл диссертациялық жұмыс кафедраның жоғарыда аталған ғылыми-зерттеу жұмыстарының жалғасы болып табылады, сондай-ақ желатин негізінде жаңа адгезивті полимерлер алуға және олардың негізінде дәрілік заттарды жеткізуге арналған мукоадгезиялық қасиеттері бар дәрілік формаларды әзірлеуге бағытталған.

Диссертациялық зерттеудің мақсаты: желатин негізінде мукоадгезиялық қасиеттері жақсартылған жаңа модификацияланған полимерлер алу және олардың негізінде отоларингология мен гинекологияда қолданылатын дәрілік формаларды әзірлеу.

Зерттеу міндеттері:

1) қанықпаған ангидридтермен желатин туындыларын синтездеу және олардың физика-химиялық және токсикологиялық қасиеттерін зерттеу;

2) желатин және оның метакрилоилденген, итаконойлданған және кротоноилденген туындылары негізінде микробөлшектерді алу;

3) ПВС және желатин мен оның туындылары негізінде құрамында метронидазол бар үлдірдер алу, сондай-ақ олардың физика-химиялық сипаттамаларын зерттеу;

4) алынған материалдарды дәрілік заттарды жеткізуге арналған мукоадгезиялық дәрілік формалар ретінде зерттеу;

5) желатин және оның туындылары негізінде микробөлшектерді алу технологиясын жасау және өндірістің материалдық балансын, негізгі технологиялық жабдықты және экономикалық негіздемесін есептеу.

Зерттеу әдістері: Фурье түрлендіргіші бар ИҚ спектроскопиясы, ^{1}Н ЯМР спектроскопиясы, динамикалық жарық шашырау әдісі, сканерлеуші электронды микроскопия, реологиялық зерттеулер, механикалық сынақтар, флуоресцентті спектрофотометрия, токсикологиялық сынақтар, қой және шошқа қынаптық және мұрын тіндеріне *in vitro* зерттеулер.

Қорғауға шығарылатын негізгі сипаттамалар:

1. Желатин құрылымына кротоноил, итаконоил және метакрилоил қанықпаған функционалдық топтарын енгізу желатиннің мукоадгезиялық қасиеттерін келесі қатарға сәйкес арттырады: желатин<желатин-$КА_6$< желатин-$ИА_{10}$ <желатин-$МА_6$.

2. Желатинді қанықпаған топтармен химиялық модификациялау полимердің уыттылығын арттырмайды. МТТ талдауының нәтижелері желатиннің және оның модификацияланған туындыларының әсерінен кейін жасуша өміршеңдігінің жоғары деңгейі (>70%) сақталуын көрсетеді.

3. Желатин және оның модификацияланған туындылары негізіндегі үлдірлер метронидазолдың жылдам босап шығуын (>80% 8 сағатта), ал ПВС қосылған үлдірлер баяу босап шығуын қамтамасыз етеді (>50%).

Зерттеудің негізгі нәтижелері және алынған нәтижелердің жаңалығы мен маңыздылығын негіздеу:

1. Алғаш рет мукоадгезиялық қасиеттерді жақсарту мақсатында желатинді итакон және кротон ангидридтерімен модификациялау жүргізілді, олардың құрылымдары ИК-, ЯМР – спектроскопиясы және TNBS талдау әдістері арқылы зерттелді. Алғаш рет итаконоилданған және кротоноилденген желатиннің туындыларының ИЭН-і вискозиметриялық әдіс және электрофоретикалық ұтқырлықты өлшеу (ДЖШ) арқылы анықталды. Итаконоилданған және кротоноилденген желатин туындыларының $ИЭН_{ДЖШ}$ pH 2,5 – 3,8 шегінде екені анықталды, бұл табиғи желатинге (pH 7,0) қарағанда төмен. Итаконоилденген, кротоноилденген және метакрилоилденген желатин туындыларының реологиялық қасиеттері алғаш рет зерттеліп, олардың гельдерінің балқу температурасы және гель түзу температурасы сәйкесінше қыздыру және салқындату циклдері кезінде 23,9 – 27,6 °C және 5,7 – 15,6 °C болатыны анықталды.

2. Желатин және оның модификацияланған туындыларының (желатин-$МА_6$, желатин-$КА_6$, желатин-$ИА_{10}$) уыттылығын *in vitro* бағалау үшін колориметриялық МТТ – талдауы қолданылды. Алынған нәтижелер 1,3%, 5% концентрациядағы желатин мен оның туындыларының әсерінен кейін жасуша өміршеңдігінің жоғары деңгейінің (>70%) сақталуын көрсетеді. Алғаш рет шырышты қабықтың тітіркенуіне *in vivo* сынақ жүргізілді, ол тітіркендіргіштермен байланыста шырыштың бөлінуіне (ШБ) негізделген. Желатин, желатин–$МА_6$, желатин–$КА_6$ және желатин–$ИА_{10}$ (pH 7,32–7,41) әсер еткеннен кейін ШБ сәйкесінше 3 ± 1%, 2 ± 1%, 3 ± 1% және 2 ± 1% құрайтыны анықталды, бұл тітіркендірмейтін сипатты көрсетеді.

3. Желатин және оның модификацияланған туындылары (желатин – МА, желатин – ИА, желатин – КА) негізінде бүріккіш кептіру әдісімен микробөлшектер алынды. Алынған микробөлшектер мыжылған сфералық пішінді, кесінділер мен кеуектері жоқ екенігі анықталды. Бөлшектердің орташа диаметрі шамамен 5 ± 1 микрон құрайды.

4. Желатин және оның модификацияланған туындылары (желатин – МА, желатин – ИА, желатин – КА), сондай-ақ олардың ПВС-мен қоспалары негізінде полимерлі үлдірлер алынды. Үлдірлердің көлденең қималарының

морфологиясын СЭМ арқылы зерттеу нәтижесінде үлдірлерде фазалық бөлінудің немесе фазалар арасындағы шекараның болмауы және құрылымы толығымен біртекті екендігі расталды. Алынған үлдірлі материалдардың механикалық қасиеттері текстуралық анализаторының көмегімен зерттелді. Үлдірлердің құрамында ПВС мөлшерінің жоғарылауы созылу беріктігі мен тесуге төзімділіктің біртіндеп артуына әкелетіні анықталды.

5. Алғаш рет желатин және оның модификацияланған туындылары (желатин – МА, желатин – ИА, желатин – КА), сондай-ақ олардың ПВС-мен қоспалары негізіндегі үлдірлерден метронидазолдың шығу кинетикасы зерттелді. Құрамында ПВС бар желатин туындылары негізіндегі үлдірлер метронидазолдың бөліну жылдамдығын бақылауға қабілетті екендігі анықталды, бұл интравагинальды енгізу кезінде ұзақ мерзімді емдік әсерге қол жеткізу үшін маңызды болуы мүмкін. ПВС-ін пластификатор ретінде қосу нәтижесінде полимерлік матрицаның тығыздығы және тұрақтылығы артады, және үлдірлердің ісінуін және метронидазолдың диффузиясын баяулатады, бұл белсенді заттың ұзақ босап шығуын қамтамасыз етеді.

6. Жұмыста желатиннің және оның модификацияланған туындыларының әртүрлі дәрілік формаларының (физикалық гель, микробөлшектер, полимерлі үлдірлер) мукоадгезиялық қасиеттері *ex vivo* ағынды талдау және тарту әдістерін қолдана отырып, зерттелді. Желатин құрылымына кротоноил, итаконойл және метакрилоил қанықпаған функционалдық топтарын енгізу табиғи желатинмен салыстырғанда мұрын және қынап шырышты қабатында ұзағырақ ұсталынуы арқылы сипатталатын мукоадгезиялық қасиеттерін айтарлықтай жақсартқаны анықталды.

7. Алғаш рет модификацияланған желатин негізінде микробөлшектерді алудың принципиалдық технологиялық сызба-нұсқасы әзірленді, жылына 1000 кг өнім алу үшін өндірістің материалдық балансы және өндірістің негізгі экономикалық көрсеткіштері есептелді. Өндірілген өнімнің өзіндік құны, өтелу мерзімі және рентабельділігі сәйкесінше 6878,15 теңге, 3,47 жыл және 28,81 пайызды құрайтыны анықталды.

Нәтижелердің теориялық және практикалық маңыздылығы

Зерттеулер нәтижесінде модификацияланған желатин туындыларының құрылымы мен қасиеттері, сондай-ақ химиялық модификацияның олардың реологиялық және мукоадгезивтік сипаттамаларына әсері туралы жаңа деректер алуға мүмкіндік берді. Бұл желатин негізіндегі жаңа мукоадгезивті дәрілік формалардың дамуын одан әрі зерттеу үшін маңызды болуы мүмкін. Желатин негізінде алынған жаңа адгезивті полимерлер және олардың негізіндегі мукоадгезивті дәрілік формалар дәрілік әсердің тиімділігін арттыру үшін отоларингология мен гинекологияда қолдану үшін ұсынылуы мүмкін. Мұндай дәрілік формалардың мукоадгезиялық қасиеттерінің жоғарылауы шырышты бетпен байланысын жақсартуға және дәрілік заттардың қолжетімділігін арттыруға көмектеседі, бұл тиімді емдеу әдістерінің дамуына әкелуі мүмкін. Сондықтан желатинді модификациялау аясындағы зерттеулер жаңа тиімді терапиялық тәсілдерді жасауға жаңа мүмкіндіктер ашады, бұл клиникалық нәтижелер мен пациенттердің өмір сапасын едәуір жақсартуға ықпал етеді. Бұл

жаңалықтар модификацияланған желатин туындыларын инновациялық дәрілік формаларды әзірлеуде одан әрі зерттеудің өзектілігі мен маңыздылығын атап көрсетеді, бұл фармацевтикалық практикаға елеулі әсер етуі мүмкін.

Ғылымды дамыту бағыттарына немесе мемлекеттік бағдарламаларға (жобаларға)сәйкестігі

Диссертациялық жұмыс Қазақстан Республикасы ғылым және жоғары білім министрлігінің Ғылым комитетінің AP14869167 "Қуықішілік химиотерапия үшін жақсартылған мукоадгезиялық қасиеттері бар жаңа дәрілік формаларды әзірлеу" 2022–2024 гранттық қаржыландыру бағдарламасы аясында орындалды.

Жарияланымдар

Диссертациялық жұмыс шеңберінде жүргізілген зерттеулердің нәтижесінде 4 ғылыми жұмыс, оның ішінде «Biomacromolecules» халықаралық рецензияланатын журналында 1 мақала (Q1, процентиль 92 %),

Қазақстан Республикасының Білім және ғылым министрлігі Білім және ғылым саласындағы бақылау комитеті ұсынған журналдар тізіміне енгізілген «Вестник КазНУ. Серия Химическая» журналында 1 мақала жарияланды, сондай-ақ халықаралық ғылыми конференциялардағы 2 баяндаманың материалдары мен тезистері.

Әр мақаланы дайындауға докторанттың жеке үлесі

Докторант «Biomacromolecules» журналында «Enhancing Mucoadhesive Properties of Gelatin through Chemical Modification with Unsaturated Anhydrides» (American Chemical Society, 2024, Open Access. https://doi.org/10.1021/acs.biomac.3c01183, Q1, IF 6.2) мақаласын рәсімдеу үшін эксперименттік мәліметтерді алуға, эксперимент нәтижелерін өңдеуге және түсіндіруге тікелей қатысты.

Докторант «Вестник КазНУ. Серия Химическая» журналында (98(3), 28-46, 2020, https://doi.org/https://doi.org/10.15328/cb1112) «Gelatin: sources, preparation and application in food and biomedicine» шолу мақаласын ресімдеуге және әдебиеттерді жинауға тікелей қатысты.

Докторант халықаралық ғылыми конференцияларда 2 баяндаманың материалдары мен тезистерін құрастыру үшін эксперименттік мәліметтерді алуға, эксперимент нәтижелерін өңдеуге және түсіндіруге тікелей қатысты.