

Казыбаева Диара Сериковнаның
6D072100 – «Органикалық заттардың химиялық технологиясы»
мамандығы бойынша PhD философия докторы ғылыми дәрежесін алу үшін
«Дәрілік заттарды жеткізу үшін жаңа биологиялық ыдырайтын
материалдарды жасау» тақырыбындағы диссертациясына
АНДАТПА

Зерттеу тақырыбының өзектілігі. Соңғы уақытта биоыдырайтын материалдарға қызығушылық айтарлықтай артты. Биомедицинада биоыдырайтын полимерлі материалдар терапевтік құрылғыларды, соның ішінде ұлпалық инженерияға арналған уақытша импланттар мен 3D қаңқаларды әзірлеуде қолданылады. Биоыдырайтын полимерлі материалдар фармакологияда дәрілік заттардың бақылаулы және ұзақ мерзімді жеткізуге арналған құрылғылары ретінде қолданысы даму үстінде. Биоыдырайтын имплантацияланбалы полимерлер әртүрлі дәрілерге арналған матрица ретінде имплантантты алып тастауға арналған хирургиялық араласу қажеттілігін айналып өтуге, және де созылмалы иммундық жауаптың ықтималдығын азайтуға; сонымен қатар полимерлердің ерекше сипаттамаларын пайдалана отырып дәрілік заттардың жеткізілуін бақылауға мүмкіндік береді. Биоыдырайтын полимерлер әртүрлі тәсілдермен синтезделуі мүмкін, бірақ ең заманауи және әмбебап әдістердің бірі тиол-ен «клик» реакциясы болып табылады. Бұл реакциялар жеңіл синтез жағдайлары мен жоғары өнімділікті білдіреді, және сол себептен өте тартымды синтетикалық құрал болып табылады. Дәрілік заттардың ұзақ мерзімді жеткізілуіне келетін болсақ, дәрілік формаларды дамытуда қолданылатын ең перспективті және кең таралған әдіс мукоадгезия принципі болып табылады. Шырышты, жабын эпителий ұлпаларына адгезия дәрілік заттардың оқшаулы, нақты жеткізілуін жақсарту тұрғысынан маңызды болып табылады. Дәрілік заттардың қажетті терапевтік концентрациясын сақтау үшін олардың нысанды жерге нақты жеткізілуі қажет, өйткені дәстүрлі жеткізу әдістері нысанды мүшеге барар жолда дәрілік заттың біраз бөлігінің жоғалуына әкелуі мүмкін. Мукоадгезивтік полимерлерді пайдалану кезінде дәрілік заттар шырышты қабаттарда ұзағырақ сақталып, нәтижесінде олардың нысаналы мүшелерге бірқалыпты жеткізілуін жүзеге асырады.

Мукоадгезивтік және биоыдырайтын қасиеттері бар жаңа полимерлі дәрілік формалады әзірлеу әл-Фараби ҚазҰУ-дың органикалық заттар, табиғи қосылыстар және полимерлер химиясы және технологиясы кафедрасының ғылыми бағыттарының бірі болып табылады. Бұған дейін кафедрада 2-гидроксиэтилметакрилат және 2-гидроксиэтилакрилат негізінде биомедициналық мақсатта мукоадгезивтік қасиетке ие әртүрлі полимерлі материалдар жасап шығарылған, бұл материалдар букальды дәрілік формалар ретінде сынақтан өткен. Сонымен қатар, глутатионды ыдырауға қабілетті поливинил спирті мен 4-меркаптофенилбор қышқылы негізіндегі гидрогельді материалдардың әзірленуін атап өткен жөн. Сондай-ақ кафедрада

мукоадгезивтік қасиеті бар, хитозан және поли(2-этил-2-оксазолин) негізіндегі окулярлық дәрілік формалары жасалынды.

Бұл жұмыс осы зерттеулердің жалғасы болып табылады және дәрілік заттарды жеткізуге арналған мукоадгезивтік қасиеттері бар жаңа биодырайтын материалдарды әзірлеуге арналған.

Жұмыс мақсаты

Дәрілік заттарды жеткізу жүйесі ретінде пайдалану үшін пентаэритритол тетраакрилат (ПЭТА), триметилпропантриакрилат (ТМПТА), пентаэритритол тетраакис(3-меркаптопропионат) (ПЭМП) және поли(этиленгликоль) диакрилат (ПЭГДА) негізінде жаңа биодырайтын материалдарды жасау.

Міндеттер:

1. Дәрілік заттарды жеткізу үшін пентаэритритол тетраакрилат, триметилпропантриакрилат, пентаэритритол тетраакис(3-меркаптопропионат) пен поли(этиленгликоль) диакрилат негізіндегі биодырайтын мукоадгезивтік полимерлі материалдардың синтезі;

2. Алынған полимерлі материалдардың физика-химиялық және механикалық қасиеттерін зерттеу;

3. Алынған гельдерді дәрілік заттарды жеткізуге арналған биодырайтын және мукоадгезивтік материалдар ретінде зерттеу;

4. Клиндамицин фосфат және клотримазол бар гидрогельді дәрілік формаларды алу және олардың босатылу ерекшеліктерін зерттеу;

5. Алынған гидрогельді дәрілік формалардың бактериялар мен саңырауқұлақтарға қарсы қасиеттерін бағалау;

6. Гельдік дәрілік формалардың алудың кейбір технологиялық аспектілерін дайындау (негізгі технологиялық сызбасын құру, өндірістің материалдық балансын есептеу).

Зерттеу әдістері

Жұмыста бірқатар заманауи зерттеу және талдау әдістері қолданылды: Фурье түрлендірумен ИҚ-спектроскопия, РАМАН-, УК-спектроскопиясы, термогравиметриялық талдау, сканерлеуші электрондық микроскопия, атомдық күштік микроскопия, гравиметрия, механикалық талдау, элементтік талдау, микробиологиялық сынақтар, биодеградациялық және гельдердің мукоадгезивтік қасиеттерін зерттеу.

Зерттеудің ғылыми жаңалығы және негізгі нәтижелері

Алғаш рет ПЭТА-ПЭМП, ТМПТА-ПЭМП, ПЭГДА-ПЭМП негізіндегі гельдер тиол-ен «клик» химия әдісімен алынды. Золь-гельді талдаудың көмегімен, гель түзілу процесі бастапқы мономер қоспасының (БМҚ) құрамына байланысты екені, тиол және акрилаттың функционалдық топтары бойынша БМҚ-ның стехиометриялық құрамы гель фракциясының шығымдылығын арттыратыны анықталды.

ПЭТА-ПЭМП, ТМПТА-ПЭМП, ПЭГДА-ПЭМП гельдерінің химиялық құрамы ИҚ-, Раман-спектроскопия және S құрамына элементтік талдау арқылы анықталды. Әрекеттеспеген C=C байланыстарының, күрделі эфир топтарының гельдердің құрамында болуы анықталды. Раман

спектроскопиялық спектрлері S-S, S-H топтарына тән шыңдарды көрсетті. Элементтік талдау нәтижелері БМҚ құрамындағы ПЭГДА мөлшерінің жоғарылауымен гельдер құрамындағы күкірт мөлшерінің төмендейтінін көрсетті.

ПЭТА-ПЭМП және ТМПТА-ПЭМП негізіндегі гельдердің термиялық сипаттамалары алғаш рет ТГА арқылы зерттелді. ПЭТА-ПЭМП және ТМПТА-ПЭМП үлгілері термиялық тұрақтылықты көрсететіні анықталды, ыдыраудың басталуы 345–360 °С жоғары температурада байқалады. ПЭГДА-ПЭМП негізіндегі гельдердің механикалық сипаттамалары алғаш рет зерттелді. ПЭГДА-ПЭМП гельдерінің механикалық қасиеттерінің жақсаруы БМҚ-ның функционалдық топтар бойынша стехиометриялық құрамы үшін байқалды. ПЭТА-ПЭМП, ТМПТА-ПЭМП, ПЭГДА-ПЭМП гельдерінің морфологиялық ерекшеліктері сканерлеуші электрондық микроскопия және атомдық күшті микроскопия арқылы зерттелді. ПЭТА-ПЭМП, ТМПТА-ПЭМП және ПЭГДА-ПЭМП полимер желілерінің кеуектілігінің төмендеуі БМҚ-ның функционалдық топтар бойынша стехиометриялық құрамындағы үлгілерге тән екендігі көрсетілген.

Шошқа бауыры эстеразасының (ШБЭ) ерітінділеріндегі ПЭТА-ПЭМП және ТМПТА-ПЭМП негізіндегі гельдердің биодеградациялық қасиеттері алғаш рет зерттелді. Эстеразаның полимердің ыдырау жылдамдығын бәсеңдететіні анықталды. Алғаш рет жасанды қынаптық сұйықтық (ЖҚС) ерітіндісіндегі ПЭГДА-ПЭМП негізіндегі гельдердің биоыдырағыштығы зерттелді, полимер үлгілері үш апта бойы бұзылмайтыны анықталды. Алынған ПЭТА-ПЭМП, ТМПТА-ПЭМП және ПЭГДА-ПЭМП гельдері үшін олардың сутегі асқын тотығы ерітіндісіндегі биоыдырауы алғаш рет зерттелді, барлық гельдердің ісіну сатысынан өтіп, сульфоксид, сульфон және тіпті сульфат топтарының түзілуімен сульфидті байланыстардың тотығу деструкциясы, сондай-ақ күрделі эфир топтарының гидролитикалық деструкциясы нәтижесінде ыдырайтындығы көрсетілді. Гельдердің биоыдырауы сутегі асқын тотығы ерітінділерінің концентрациясына және гельдердің өздерінің құрамына байланысты.

ПЭГДА-ПЭМП негізіндегі гельдердің ұрғашы қойдың қынап ұлпаларының шырышты қабатына қатысты мукоадгезивтік қасиеттері алғаш рет зерттелді. ПЭМП тиолды құрамдас бөлігінің жоғарылауымен полимерлі материалдардың мукоадгезивтілігі жақсарады, бұл шырышты ұлпалардың цистеинінің SH топтары мен ПЭГДА-ПЭМП гелдің сульфидті топтары арасында дисульфидті байланыстың түзілуімен байланысты.

Микробқа қарсы клиндамицин фосфаты және клотримазол бар ПЭГДА-ПЭМП негізіндегі гидрогельді дәрілік формалар алғаш рет алынды. Дәрілік заттың (ДЗ) ПЭГДА-ПЭМП гидрогель матрицасына жүктеу процесі және одан дәрілік заттардың босатылу жылдамдығы зерттелді. Полимерлі матрицадан клиндамицин фосфатының босатылу сипаты ұзартылуы анықталды. Сонымен қатар, ПЭГДА-ПЭМП гельдерінің құрамындағы гидрофильді компоненттің жоғарылауы полимер желісіне жүктелетін клиндамицин фосфатының мөлшерін арттырады, бұл полимер мен дәрілік зат арасындағы сутектік

байланыстардың түзілуімен, сондай-ақ ДЗ-тың суда ерігіштігімен байланысты болуы мүмкін. ПЭГДА-ПЭМП гельдерінің құрамы геледік дәрілік формада (ДФ) жүктелетін және босатылатын гидрофобты клотримазол ДЗ-тың мөлшеріне әсер етпейтіні анықталды. Клотримазолы бар ПЭГДА-ПЭМП гельдері ДЗ-тың полимерлі матрицадан ұзақ босап шығуын көрсетеді.

Алғаш рет алынған ДФ *Staphylococcus aureus* және *Candida albicans*-қа қарсы антимикробтық қасиеттері зерттелді. Клиндамицин фосфаты бар ПЭГДА-ПЭМП жақсы антимикробтық қасиеттерге ие екендігі анықталды, бұл ДФ-ның дәрілік затпен жүктелу дәрежесіне, гельдердің құрамымен байланысты. ПЭГДА-ПЭМП-тің клотримазолмен саңырауқұлаққа қарсы белсенділігі ПЭГДА-ПЭМП-тің клиндамицин фосфаты бар микробқа қарсы қасиеттеріне қарағанда айқын емес және гельдердің құрамына тәуелді емес.

Жұмыстың теориялық маңызы

Алғаш рет ПЭТА-ПЭМП, ТМПТА-ПЭМП, ПЭГДА-ПЭМП негізіндегі гельдер тиол-ен «клик» химия әдісімен алынды және БМҚ-ның құрамның әсері алынған полимерлік материалдардың гель фракциясының шығымына, механикалық қасиеттеріне, кеуектілігіне, мукоадгезивтік және биодеградациялық қасиеттеріне зерттелді.

Зерттеудің практикалық маңызы

Дәрілерді жеткізудің тиімді жүйелерін жасау және синтездеу медицина мен денсаулық сақтау үшін өте маңызды. Бұл жұмыс нәтижесінде алынған гельдер өздерінің мукоадгезивтік және биоыдырау қасиеттеріне байланысты перспективті биоыдырайтын дәрі тасымалдаушылар ретінде ұсынылуы мүмкін екенін көрсетеді.

Қорғанысқа ұсынылатын негізгі ережелері:

1. ПЭТА-ПЭМП, ТМПТА-ПЭМП, ПЭГДА-ПЭМП жүйелеріндегі өзара әрекеттесу тиол-ен «клик» реакцияларының нәтижесінде геледенумен бірге жүреді. БМҚ-ның құрамы алынған жүйелердің геледенуіне, ісіну қабілетіне және механикалық қасиеттеріне әсер етеді.

2. ПЭТА-ПЭМП және ПЭГДА-ПЭМП жүйелерінің функционалдық топтар бойынша БМҚ-ның стехиометриялық құрамы геледік фракцияның шығымдылығын арттырады, механикалық қасиеттерін жақсартады және алынған полимерлік желілердің кеуектілігін төмендетеді.

3. ПЭГДА-ПЭМП негізіндегі гидрогельдердің мукоадгезивтік қасиеттері олардың құрамындағы тиол топтарының жоғарылауы нәтижесінде жақсарады.

4. ПЭТА-ПЭМП, ТМПТА-ПЭМП, ПЭГДА-ПЭМП негізіндегі гельдер сутегі асқын тотығы мен бауыр эстеразасының ерітінділерінде биоыдырайтын болады, бұл оларды дәрі-дәрмек жеткізу жүйесі ретінде пайдалануға мүмкіндік береді.

5. Дәрілік формалар ретінде клотримазол бар ПЭГДА-ПЭМП саңырауқұлақтарға қарсы жүйесімен салыстырғанда клиндамицин фосфаты бар ПЭГДА-ПЭМП бактерияға қарсы жүйесі тиімділік тұрғысынан ең тартымдысы болып табылады. Бұл ретте клотримазолмен ПЭГДА-ПЭМП дәрілік заттың босап шығуының ұзартылғанын көрсетеді.

Ғылыми даму бағыттарына немесе мемлекеттік бағдарламаларға сәйкестігі

Диссертациялық жұмыс Қазақстан Республикасы Білім және ғылым министрлігі Ғылым комитетінің АР08052780 «Гидрофильді полимерлер негізінде жаңа вагинальды дәрілік формаларды алу технологиясын жасау» 2020-2022 ж., BR05236419 «Жоғары эффективті кең спектрлі практикалық қолданыс мүмкіндігі бар функционалданған органикалық заттар мен материалдарды құру» 2018-2020 ж. гранттық қаржыландыру бағдарламасы аясында орындалды.

Жарияланымдар

Диссертация тақырыбы бойынша жүргізілген зерттеулер нәтижесінде бірлескен авторлықта 9 ғылыми жұмыс, оның ішінде *Polymers of Advanced Technology* халықаралық журналында 1 мақала (Q2, процентиль 75%), *Polymer Science, Part B* журналында 1 мақала (Q3, процентиль 37%), Қазақстан Республикасының Білім және ғылым министрлігі Білім және ғылым саласындағы бақылау комитеті ұсынған журналдар тізіміне енгізілген «Минералды шикізатты кешенді пайдалану» журналында 1 мақала, Қазақстан Республикасының 1 пайдалы моделі, сонымен қатар халықаралық ғылыми конференциялар мен симпозиумдардағы 5 баяндаманың материалдары мен тезистері.

Әр мақаланы дайындауға докторанттың жеке үлесі

Докторант *Polymers for Advanced Technologies* журналында (2020, Vol. 32, №7, P. 1– 8. Q2) «Synthesis of hydrolytically and oxidation-responsive networks using thiol-ene “click” chemistry with pentaerythritol tetrakis(3-mercaptopropionate) and tri/tetra-acrylates» мақаланы құрастыру үшін эксперименттік мәліметтерді алуға, эксперимент нәтижелерін өңдеуге және интерпретациялауға тікелей қатысты.

Докторант *Polymer Science, Part B* журналында (2022, Vol. 64, P. 1-16. Q3) «Thiol-Ene “Click Reactions” as a Promising Approach to Polymer Materials» мақаланы құрастыру үшін әдеби деректерді іздестіруге, өңдеуге, жазуға тікелей қатысты.

Докторант *Комплексное использование минерального сырья* (2022, Vol. 320, №1, P. 25-31) журналында «2,2'- (этилендиокси) диэтантриол мен пентаэритритол триакрилат негізінде биологиялық деградацияға ұшырайтын жаңа гельдердің синтезі мен сипаттамасы» мақаланы құрастыру үшін эксперимент нәтижелерін өңдеуге және интерпретациялауға тікелей қатысты.

Докторант Пентаэритритол тетраакрилат (ПЭТА) және пентаэритритол тетраакис(3-МЕРКАПТОПРОПИОНАТ) (ПЭМП) негізінде алынған ыдырайтын тиолен полимерлерін өндіру тәсілі пайдалы модельге №5762 (23.07.2021 ж. № 29 бюл. жарияланған) патент беру үшін эксперименттік мәліметтерді алуға, эксперимент нәтижелерін өңдеуге және интерпретациялауға тікелей қатысты.

Докторант халықаралық ғылыми конференциялар мен симпозиумдарда 5 баяндаманың материалдары мен тезистерін дайындау үшін эксперименттік

мәліметтерді алуға, эксперимент нәтижелерін өңдеуге және
интерпретациялауға тікелей қатысты.