

АНДАТПА

Философия докторы (PhD) дәрежесін алу диссертациясы
6D072100 – Органикалық заттардың химиялық технологиясы

Абилова Гузель Кабилетовна

Гидрогельді дәрілік формалар мен таңғыштарды алу технологиясын әзірлеу

Диссертациялық жұмыс жаңа гидрогельді дәрілік формаларды құруға, олардың негізгі физика-химиялық қасиеттерін зерттеуге, хитозанның поли(2-этил-2-оксазолинмен) молекулааралық әрекеттесулерінің заңдылықтарын анықтауға, сондай-ақ хитозан негізінде үлдірлі материалдар мен жаралы таңғыштарды алудың технологиялық сызбанұсқасын әзірлеуге арналған.

Барлық зерттеулер алғаш рет жүргізілді, нәтижелері Thomson Reuters және Скопус (Scopus) компанияларының ақпараттық қорының мәліметтері бойынша нөлдік емес импакт-факторы бар журналдарда бір мақала және БҒСБК ұсынған журналдарда үш мақала түрінде ресімделген.

Зерттеу тақырыбының өзектілігі.

Көптеген жағдайларда тері немесе күйік, қабыну тері ауруларын, созылмалы жараларды емдеу және тері қабатының зақымдануы кезінде жұқпалы аурулардың алдын алу микробқа қарсы дәрілерге микроорганизмдердің әртүрлі түрлерінің резистенттілігінің таралуына байланысты күрделі және қиын шешілетін мәселе болып қалуда. Жаңа тиімді таңу құралдарына өсіп келе жатқан қажеттілік, экссудатушы жараларды емдеу үшін мақталы-дәке таңғышының тиімсіздігі және отандық денсаулық сақтауда олардың қолданылуын айтарлықтай шектейтін шетелдік өндірушілердің таңғыштарының жоғары бағасы жаңа міндет қояды – тек «тік дренажды» және терапиялық әсерді қамтамасыз ететін тиімді, ұзақ (бірнеше тәулікке дейін) және жарадан бөлінетін затты белсенді көшіруге мүмкіндік беретін жаралы таңғышты жасау.

Медициналық-биологиялық полимерлер химиясының тағы бір маңызды міндеті дәрілік препараттардың ұзақ және бақыланатын босатылуын және оларды патологиялық үдеріс орнына тура жеткізуді қамтамасыз етуге қабілетті жаңа тиімді дәрілік түрлерді құру болып табылады. Дәрілік заттардың пролонгирленген әсері бар полимерлі тасымалдағыштарды жасаудың перспективасы практикалық медицинада пайдаланылатын дәрілік препараттардың басым көпшілігі ағзаға жанама әсерлерін көрсете отырып, қысқа мерзімді фармакологиялық әсерге ие болуымен байланысты. Осыған байланысты суда еритін және тігілген полимерлер негізінде дәрілік формаларды (үлдірлер, гельдер) құру осы мәселені неғұрлым перспективалы шешу ретінде қарастырылады және зерттеу тақырыбының сөзсіз маңыздылығы мен өзектілігін көрсетеді. Дәрілік препараттардың полимерлік формаларын қолдану әдеттегі формалардың алдында белгілі бір артықшылықтар береді, атап айтқанда ұзақ уақыт бойы ағзадағы дәрілік

заттың біркелкі концентрациясын ұстап, ұзақ терапиялық әсер алуға, жанама әсерді азайтуға және емдеу курсына дәрілік заттың жалпы шығынын қысқартуға мүмкіндік береді.

Бұған дейін әл-Фараби атындағы ҚазҰУ-дың органикалық заттар, табиғи қосылыстар мен полимерлер химиясы және технологиясы кафедрасында әртүрлі биологиялық белсенділігі бар дәрілік заттардың пролонгирленген әсері бар үлдірлі дәрілік формалары және күміс нанобөлшектерімен (НБ) құрылымдалған ПВП/ПЭГ/агар-агар негізіндегі гидрогельді таңғыштар, құрамында алхидин фитопрепараты және Рихлокаин анестетигі бар таңғыштар әзірленді, олардың физика-химиялық және емдік қасиеттері зерттелді.

Бұл жұмыс осы зерттеулердің жалғасы болып табылады және таңғыш және үлдірлі емдік материалдар ретінде қолдану үшін микробқа қарсы белсенділігі бар гидрогельді материалдарды алу технологиялық схемаларды әзірлеуге арналған.

Диссертациялық жұмыстың мақсаты офтальмологияда, отоларингологияда, гинекологияда қолдануға арналған әртүрлі этиологиядағы жараларды және мукоадгезивті үлдірлі формаларды емдеуге арналған жаңа гидрогельді жаралы таңғыштарды алу принциптерін ғылыми негіздеу, сонымен қатар әзірленген медициналық бұйымдардың физика-химиялық және медициналық-биологиялық қасиеттерінің ерекшеліктерін сипаттау, сонымен қатар хитозан негізіндегі үлдірлі материалдар мен жаралы таңғыштарды алудың технологиялық сызбанұсқасын әзірлеу.

Көрсетілген мақсатқа сәйкес жұмыс келесі **міндеттерді** шешуді қамтыды:

- Радиациялық тігу әдісімен хитозан негізіндегі гидрогельдерді синтездеу және олардың қалыптасуының негізгі заңдылықтарын белгілеу;

- Хитозан негізінде алынған гидрогельді жаралы таңғыштардың физикалық-химиялық, механикалық, бактерияға қарсы және адгезивті қасиеттерін зерттеу;

- Хитозанның поли(2-этил-2-оксазолинмен) молекулааралық әрекеттесулерінің заңдылықтарын физика-химиялық әдістер кешенімен (ИҚ-спектроскопия, термиялық талдау, рентгенқұрылымдық талдау, сканирлеуші электронды микроскопия) анықтау;

- Құю және термотігу әдісімен хитозан мен поли(2-этил-2-оксазолин) негізіндегі үлдірлі материалдарды алудың оңтайлы жағдайларын анықтау; олардың мукоадгезивті қасиеттерін және полимерлі матрицалардан дәрілік заттардың босап шығу ерекшеліктерін *in vitro* және *in vivo* әдістерімен зерттеу, полимерлі үлдірлерге микробиологиялық зерттеулер жүргізу;

- Хитозан негізінде гидрогельді және үлдірлі дәрілік формаларды алудың технологиясын әзірлеу (қондырғылардың материалдық балансын есептеу, автоматтандырудың функционалдық сызбанұсқасы, техника-экономикалық негіздеме).

Зерттеу нысандары: хитозан (ХТ) және күміс пен хитозан (ХТ/Ag) негізіндегі гидрогельді жаралы таңғыштар, хитозан және поли(2-этил-2-

оксазолин) (ХТ/ПОЗ) негізіндегі үлдірлер, ХТ/ПОЗ негізіндегі тігілген үлдірлер.

Ғылыми зерттеу пәні: ХТ және ХТ/Ag негізіндегі гидрогельдің радиациялық тігілу және қалыптасуының негізгі заңдылықтары, олардың негізіндегі гидрогельдердің физика-химиялық қасиеттері, ХТ ПОЗ-мен молекулааралық әрекеттесулері, хитозан және поли(2-этил-2-оксазолин) негізіндегі үлдірлі дәрілік формалардың физика-химиялық қасиеттері және микробиологиялық зерттеулері.

Зерттеу әдістері. Жұмыста заманауи зерттеу және талдау әдістерінің кешені қолданылды: Фурье түрлендіруі бар ИҚ-спектроскопия, термогравиметриялық талдау (ТГТ), дифференциалды-сканирлеуші калориметрия (ДСК), кең бұрышты рентгендік дифракция (WAXD), сканирлеуші электронды микроскопия (СЭМ), гравиметрия, диализ, механикалық сынаулар (Texture Analyser), флуоресцентті спектрометрия, УК-спектроскопия, микробиологиялық сынаулар, гидрогельдер мен үлдірлердің адгезивті және мукоадгезивті қасиеттерін *in vivo* және *in vitro* зерттеу.

Деректану қоры мен зерттеу материалдары гидрогельдерді қосудың радиациялық әдісі бойынша 202 әдебиет көзін, күміс нанобөлшектерінің пайда болу заңдылықтарын, түрлі полимерлер қоспаларында молекулааралық әрекеттесудің пайда болуын, мукоадгезивті дәрілік формаларды зерттеу мен алуды, сондай-ақ осы зерттеу тақырыбына қатысты жаратылыстану саласының басқа да салаларын құрайды.

Ғылыми жаңалығы:

Радиациялық тігу үдерісінде поливинилпирролидон және хитозан негізіндегі гидрогельдердің қалыптасуының негізгі заңдылықтары анықталды. Хитозанды пайдалану коммерциялық қол жетімді AQUA DRESS® таңғыштарымен салыстырғанда механикалық және пайдалану сипаттамаларының нашарлауынсыз агар-агардың аз пайыздық құрамы бар гидрогельді таңғыштарды алуға мүмкіндік беретіні көрсетілген. Гель түзілу үдерісіне гидрогельдегі хитозанның құрамы, оның молекулалық массасы және реакциялық қоспаның сәулелену дозалары елеулі әсер ететіні анықталды.

Алғаш рет хитозанның поли(2-этил-2-оксазолинмен) үйлесімділігі сканирлеуші электрондық микроскопия, термогравиметриялық талдау және кең бұрышты рентгендік дифракция әдістерімен дәлелденді. Хитозан поли(2-этил-2-оксазолинмен) хитозанның гидроксильді және амидті топтары мен поли(2-этил-2-оксазолиннің) карбонилді тобы арасында молекулааралық сутектік байланыстар түзетіні көрсетілді.

Алғаш рет ХТ/ПОЗ негізінде еритін және тігілген үлдірлі материалдар алынды. Тігілген үлдірлерді алудың рецептуралары таңдалып, оңтайландырылды, термотігудің негізгі заңдылықтары мен шарттары анықталды. ХТ/ПОЗ үлдірлі үлгілерінің ісіну қабілеті термотігу температурасының 100-ден 110°C-қа дейін артуымен төмендейтіні және 4-8 сағат аралығында термоөңдеу уақытына байланысты болмайтыны көрсетілді.

Алғаш рет ХТ/ПОЗ негізінде алынған үлдірлердің тәжірибелік үлгілері дәрілік заттарды иммобилизациялау үшін полимерлі матрица ретінде

зерттелді. ХТ/ПОЗ сызықты және тігілген полимерлер негізіндегі үлдірлі материалдардан ДЗ босап шығу кинетикасы зерттелді. Үлдірде хитозанның болуы дәрілік препараттың мерзімін ұзартуға ықпал ететіні анықталды.

Алғаш рет *Escherichia coli*-ға қатысты ХТ/ПОЗ негізіндегі үлдірлердің бактерияға қарсы белсенділігі анықталды. Бактерицидтік белсенділік үлдірде ПОЗ болуымен байланысты екені көрсетілді. Бактерицидтік қасиеттердің болуы үлдірлі материалдарды офтальмология мен гинекологияда ДЗ таргеттік жеткізу үшін әлеуетті дәрілік формалар ретінде пайдалану мүмкіндігін ашады.

Алғаш рет *in vitro* және *in vivo* тестілерінің көмегімен жаңа кесілген бұқа көзінің мүйізді қабығында үлдірді ұстау уақытын *in vitro* анықтау; қоян-шиншилла көздерінде үлдірді ұстау уақытын *in vivo* анықтау; қойдың шырышты қынабының ұзу күшін анықтау сияқты заманауи әдіснамаларды пайдалана отырып, ХТ/ПОЗ қоспасы негізіндегі үлдірлердің мукоадгезивті қасиеттері анықталды. Үлдірлердегі ХТ құрамының артуымен шырышты қабықтың құраушысы болып табылатын хитозан мен муциннің функционалдық топтары арасындағы сутектік байланыстар мен электростатикалық әрекеттесулердің пайда болуына байланысты мукоадгезивті қасиеттердің пайда болуына ықпал ететіні анықталды.

Жұмыстың теориялық маңыздылығы.

Жұмыста анықталған радиациялық тігу әдісімен хитозан негізіндегі гидрогельдердің қалыптасуының негізгі заңдылықтары гидрогельді жаралы таңғыштарды алу тәсілдері туралы теориялық түсініктерді дамытуға және олардың физика-химиялық қасиеттерінің ерекшеліктеріне елеулі үлес қосады.

Хитозан мен поли(2-этил-2-оксазолин) арасындағы молекулааралық әрекеттесулерді зерттеу нәтижелері басқа дәрі-дәрмектерді бақыланып жеткізумен жоғары тиімді жүйелерді әзірлеу кезінде ғылыми-зерттеу тәжірибесінде пайдаланылуы мүмкін.

Зерттеудің практикалық маңыздылығы.

Зерттеуді орындау барысында құрамында ципрофлоксацин антибиотигі және лидокаин гидрохлориді анестетигі бар хитозан/күміс негізіндегі гидрогельді таңғыштар бар, операциядан кейінгі күтім үшін, іріңді аурулар мен ойық жараларды емдеуде пайдаланылуы мүмкін хитозан мен поли(2-этил-2-оксазолин) негізіндегі жаңа мукоадгезивті дәрілік формалар әзірленді. Полимерлі үлдірлерді және ХТ негізіндегі жаралы таңғыштарды алу үдерісін автоматтандырудың технологиялық сызбанұсқасы мен функционалдық сызбанұсқасы әзірленді.

Қорғауға шығарылатын негізгі бөлімдер:

- 1. Радиациялық тігу үдерісінде гель түзілуіне бастапқы реакциялық қоспадағы хитозанның құрамы, оның молекулалық массасы және реакциялық қоспаның сәулелену дозалары елеулі әсер етеді;

- 2. Алынатын гидрогельді таңғыштардың физика-химиялық және физика-механикалық сипаттамалары гидрогельдегі ХТ және күміс нанобөлшектерінің құрамына байланысты болады;

- 3. Хитозан мен поли(2-этил-2-оксазолин) негізіндегі қоспалардың жоғары үйлесімдігі полимерлердің функционалдық топтары арасында сутектік байланыстардың қалыптасуымен байланысты;

- 4. Алынатын үлдірлі материалдардың мукоадгезивті қасиеттері едәуір дәрежеде олардың құрамында хитозанның болуымен анықталады;

- 5. ХТ/ПОЗ полимерлік қоспаларын пайдалану дәрілік заттардың пролонгирленген бөлінуімен мукоадгезивті үлдірлі материалдарды алуға мүмкіндік береді.

Диссертациялық зерттеудің негізгі қорытындылары 9 ғылыми жұмыста жарияланды, оның ішінде:

- Скопус (Scopus) және Thomson Reuters компанияларының ақпараттық қорының деректері бойынша нөлдік емес импакт-факторлары бар халықаралық ғылыми журналдарда жарияланған бір мақалада;

- Қазақстан Республикасы Білім және ғылым министрлігінің Білім және ғылым саласындағы бақылау комитеті ұсынған журналдарда жарияланған үш мақалада;

- шетелдік және республикалық халықаралық конференцияларда, семинарларда және симпозиумдардағы баяндамалардың бес тезисінде.

Диссертацияның құрылымы мен көлемі.

Диссертациялық жұмысқа кіріспе, төрт бөлім, қорытынды, сондай-ақ 202 пайдаланылған әдебиеттер тізімі кіреді. Жұмыс 135 беттен, 54 суреттен, 29 кестеден тұрады.

Диссертациялық зерттеу нәтижелері бойынша келесі қорытындылар жасалды:

1. Радиациялық тігу әдісімен коммерциялық қол жетімді Aqua DRESS® таңғыштарымен салыстырғанда жоғары сорбциялық сипаттамалар және адгезивті қасиеттер көрсететін хитозан негізіндегі гидрогельдер алынды. Хитозанды пайдалану механикалық және пайдалану сипаттамаларын нашарлатпай, агар-агардың аз пайыздық құрамы бар жара таңғыштарын алуға мүмкіндік беретіні көрсетілді. Бұл ретте хитозанның артуы кеуектілігі жоғары полимерлік тордың пайда болуына алып келеді, ол гидрогельдің ісіну қабілетінің артуына ықпал етеді.

2. Алғаш рет хитозан негізіндегі жаңа гидрогельді материалдардың механикалық, адгезивті және микробқа қарсы қасиеттері жүйелі түрде зерттелді. Түзілетін гидрогельдерге арналған сәулелену дозасының ұлғаюы олардың серпімділік модулінің жоғарылауымен және үзілу кезінде салыстырмалы ұзарудың шамасының төмендеуімен жүретіні, бұл тордың үшөлшемді құрылымының үлкен көлденең тігістерінің пайда болуымен байланысты екені көрсетілді. Сонымен қатар, күміс НБ қосу алынған гидрогельдердің механикалық қасиеттерін жақсартуға ықпал етеді. Алынған гидрогельдер AQUA DRESS® таңғышымен салыстырғанда теріге жоғары адгезиялық қабілеттілікке ие екендігі анықталды, бұл олардың құрамында хитозанның болуына байланысты. Құрамында хитозан мен күміс НБ бар таңғыштардың бактерияға қарсы қасиеттеріне қатысты синергетикалық әсердің болуы анықталды.

3. Алғаш рет заманауи әдістер кешенімен хитозанның поли(2-этил-2-оксазолинмен) молекулааралық әрекеттесуі зерттелді. ИҚ-спектроскопияның мәліметтері, ДСК термограммаларында қоспаларда бір шынылану температурасының болуы, кең дифракциялық шыңының 23,3°-ден 19,2°-ге дейін WAXD дифрактограммаларында жылжуы ХТ гидроксильді және амидті топтары мен ПОЗ карбонильді топтарының арасында сутекті байланыстардың қалыптасуын көрсетеді, бұл хитозан қоспаларының поли(2-этил-2-оксазолинмен) жоғары үйлесімділігіне себепші болады.

4. Алғаш рет суда еритін және әртүрлі құрамдағы хитозан мен поли(2-этил-2-оксазолин) негізіндегі тігілген үлдір түріндегі дәрілік формалар әзірленді. Алынған полимерлі үлдірлер *in vitro* және *in vivo* тестілерінің көмегімен мукоадгезивті дәрілік формалар ретінде зерттелді. Үлдірлердің мукоадгезивті қасиеттері олардың құрамында хитозанның болуымен байланысты, оның амин топтары электростатикалық өзара әрекеттесу арқылы шырышты қабықтың теріс зарядталған құраушысы – муцинмен байланысады. ХТ/ПОЗ полимерлі үлдірлерінен препараттардың (натрий флуоресцеин, ципрофлоксацин, лидокаин моногидрохлориді) пролонгирленген босап шығатыны анықталды, олардың негізінде бақыланатын босатылуы бар көз, қынаптық және буккальды үлдірлер ретінде мукоадгезивті дәрілік формаларды жасау мүмкіндігі көрсетілді. Дәрілік заты (ципрофлоксацин) бар үлдірлердің микробиологиялық сынақтарының нәтижелері осы үлгілердің *Staphylococcus aureus* және *Escherichia coli*-ге қарсы антибактериалды белсенділігінің жоғары екендігін көрсетеді.

5. Хитозан негізіндегі гидрогельді дәрілік формалар мен таңғыштарды алудың технологиялық сызбанұсқалары әзірленді. Негізгі материалдық ағындар есептелді, жиынтық материалдық баланс құрылды. Полимерлі үлдірді, атап айтқанда қалыптау ерітіндісін дайындау блогын алу қондырғысын автоматтандырудың функционалдық сызбанұсқасы әзірленді, полимерлі үлдір өндірісінің негізгі техникалық-экономикалық көрсеткіштері есептелді.

Қойылған міндеттердің толық шешілуін бағалау. Қойылған міндеттердің толық шешілуіне гидрогельдерді радиациялық синтездеу, полимерлердің сулы ерітінділерінен үлдірлерді қалыптау және заманауи кең сынақтан өткен зерттеу әдістерін (Фурье түрлендіргіші бар ИҚ-спектроскопия, термогравиметриялық талдау, дифференциалды-сканирлеуші калориметрия (ДСК), гравиметрия, полимерлік үлдірлер мен гидрогельдерді механикалық сынау, сканирлеуші электронды микроскопия, *in vivo* және *in vitro* тестілерінің көмегімен мукоадгезияны зерттеу) пайдалана отырып, физика-химиялық, микробиологиялық, мукоадгезиялық қасиеттерін жүйелі зерттеу жолымен қол жеткізілді.

Диссертациялық жұмыстың шешімінде ұсынылған техника-экономикалық тиімділікті бағалау.

Алынған нәтижелер жоғары ғылыми және практикалық деңгеймен сипатталады. Жұмыста синтезделген жаңа жаралы таңғыштар микробқа қарсы

белсенділігі бар отандық таңу материалдарының арсеналын кеңейтеді. Суда еритін және тігілген (суда ісінетін) полимерлер негізіндегі әзірленген үлдірлі дәрілік формалар елеулі артықшылықтарға ие. Оларды пайдалану емдік әсердің ұзақтығын арттыруға, пролонгирленген әсер ету есебінен препараттардың улы және жанама әсерін азайтуға, осылайша дәрілік зат қабылдауларының санын қысқартуға және емдеу курсына препараттардың жалпы шығынын азайтуға мүмкіндік береді.