

АННОТАЦИЯ

Иманалиева Салтанат Маршаловнаның 8D10140 - «Фармация» білім беру бағдарламасы бойынша философия докторы (PhD) дәрежесін алу үшін ұсынылған «Стероидты емес қабынуға қарсы препараттың балаларға арналған дәрілік түрлерін жасау және биофармацевтикалық зерттеу» тақырыбындағы диссертациялық жұмысы

Зерттеу тақырыбының өзектілігі. Балалардың әрбір жас тобындағы анатомиялық-физиологиялық ерекшеліктері ауырудың ағымына, дәрілік құралдардың фармакокинетикалық және фармакодинамикалық көрсеткіштеріне маңызды әсер етеді. Балалар дәрілік препараттарды жасына сәйкес қабылдауы керек, олардың фармацевтикалық дизайны мақсатты жас тобында тағайындауға сәйкес болуы тиіс.

Қазіргі кезде педиатрияда балалар жасында қолдануға арналған дәрілік құралдардың ассортименті жеткіліксіз. Бүкіл Әлемдік Денсаулық Сақтау Ұйымы (БДСҰ) эксперттерінің мәліметі бойынша балалар ауыруларының 75% үшін осы уақытқа дейін арнайы педиатриялық препараттар жоқ, препараттарды балаларда қолдану қауіпсіздігі бойынша мәліметтер өте аз және арнайы балалар дәрілік түрлері жеткіліксіз [Вольская Е. 2007].

Европалық комиссия мәліметтері бойынша балаларға тағайындалатын дәрілердің 50-90% осы жас топтарында ешуақытта тестіленбеген және балалар үшін дәрілік құралдың әсерлігі мен қауіпсіздігі арнайы тексерілмеген. [Намазова Л.С. 2006, Микиртичан Г.Л. 2015].

БДСҰ ересектер мен балалар үшін қоғамдық денсаулық қажеттілігін қамтамасыз ету мақсатында негізгі дәрілік құралдардың модельді тізімін ұсынады. Бұл тізімге балаларға арналған дәрілік құралдардың 350 атауы енгізілген.

Қазақстан Республикасында арнайы балалар дәрілік препараттарын өндіру актуальды проблема болып табылады, себебі, жүргізілген зерттеулер елімізде балалар үшін бірде-бір отандық дәрілік препарат шығарылмайтынын көрсетіп отыр. [Сағындықова Б.А., Иманалиева С. М., Исмаилова Х. К., 2021].

Балалар жасындағы әлеуметті - маңызды ауырулардың бірі - тірек-қимыл жүйесінің ауырулары болып табылады, оның ішінде балалар ревматологиясында кең тараған ревматикалық ауырулардың бірі - ювенильді ревматоидты артрит (ЮРА) [Алексеева Е. И., Литвицкий П.Ф. 2007].

ЮРА балаларда 16 жасқа дейін жетіледі, созылмалы ауыр прогрессивті жүруімен сипатталады және ауыру ағымы бойынша болжам нашар. [Насонов Е.Л., Лиля А.М., 2019]. Әлемнің әр елінде ЮРА кездесу жиілігі 0,05-тен 0,8% -ға дейін, ауыру – жылына 100 000 балалар арасында 2-ден 16-20 жағдайға дейін, өлім жағдайы – 0,5-1%-ке дейін шаманы құрайды [Кожевников А. Н., Поздеева Н. А., Конев М. и др. 2014].

Стероидты емес қабынуға қарсы препараттар (СЕҚҚП) осы сырқатты емдеудің негізі болып табылады және 50-70% жағдайда қанағаттанарлық клиникалық әсер көрсетеді [Жолобова Е.С., Алексеева Е.И., 2002].

Мелоксикам ЦОГ-2 селективті ингибиторы болып саналады, ересек науқастарда басқа СЕҚҚП салыстырғанда ауырсынуға қарсы айқын әсер көрсетеді. Мелоксикамды қолдану жанама әсерлер қаупі төмендігі мен шеміршек тініне препараттың зиянды әсерінің болмайтындығымен сипатталады. Осыған байланысты мелоксикам осы кластағы ең қауіпсіз препараттың бірі болып есептеледі [Чичасова Н.В., 2018].

Мелоксикам балаларда 2 жастан бастап 0,125 мг/кг дозада күніне бір рет қолданылады, ең жоғары пероральды дозасы күніне 7,5 мг құрайды [Даниярова А.Н., Лобанченко О.В., 2011].

Бірақ көптеген СЕҚҚП балалар жасында қауіпсіз қолданылу мүмкіндігі (оның ішінде мелоксикамның да) әзірше жеткіліксіз зерттелген. Сонымен қатар, балаларға ұсынылатын стероидты емес қабынуға қарсы әсері бар препараттардың тізімі өте шектеулі [Шостак Н.А., Клименко А.А., 2013].

Қазақстан Республикасы фармацевтік нарығында мелоксикамның келесі препараттары тіркелген: ампулаларда препараттың 23 атауы; таблеткада 7,5 және 15 мг дозаларда – 31 атауы; суппозиторийде – 2; гель – 2; крем – 3 дәрілік түрлері. Бұл тізімде балаларға арналған мелоксикам препараттары анықталмады.

Осыған байланысты мелоксикамның балаларға арналған дәрілік препараттарын жасау және биофармацевтикалық зерттеу фармацевтік ғылым мен практика үшін өте маңызды мәселе болып табылады.

Зерттеу мақсаты: Стероидты емес қабынуға қарсы препараттың балаларға арналған дәрілік түрлерін жасау және биофармацевтикалық зерттеу.

Зерттеу міндеттері:

- Қазақстан Республикасында балаларды дәрілік құралдармен қамтамасыз ету жағдайын талдау;

- балалар практикасында тірек-қимыл жүйесінің ауыруларында қолдануға арналған мелоксикамның цианокобаламинмен үйлестірілген қабықшамен қапталған таблеткаларының технологиясын жасау және биофармацевтикалық зерттеу;

- балаларға арналған мелоксикамның цианокобаламинмен үйлестірілген қабықшамен қапталған таблеткаларының тәжірибелік -өндірістік технологиясын меңгеру және дәрілік препараттың спецификациясын жасау;

- балаларға арналған мелоксикамның цианокобаламинмен үйлестірілген қабықшамен қапталған таблеткаларының қабынуға қарсы белсенділігі мен қауіпсіздігін зерттеу (клиникаға дейінгі);

- балаларға арналған мелоксикамның хондроитин сульфатымен үйлестірілген трансдермальды пластырлерінің технологиясын жасау және технологиялық, биофармацевтикалық зерттеу.

Зерттеу объектілері:

- Қазақстан Республикасының дәрілік заттарының мемлекеттік реестрі;

- Қазақстан азаматтарының жекелеген санаттарын белгілі бір аурулар (жай-күйлер) бойынша тегін және (немесе) жеңілдікпен амбулаториялық қамтамасыз етуге арналған дәрілік заттар мен медициналық бұйымдар тізімі;

- Қазақстан ұлттық дәрілік формуляры;

- дәрілік заттар: мелоксикам, цианокобаламин;

- балаларға арналған мелоксикамның цианокобаламинмен үйлестірілген пленкалы қабықшамен қапталған таблеткалары;

- балаларға арналған мелоксикамның хондроитин сульфатымен дайындалған трансдермальды пластырлері.

Зерттеу әдістері: іріктеу әдісі, статистикалық әдіс, технологиялық әдістер, биофармацевтикалық әдістер, физика-химиялық , фармацевтикалық , фармакологиялық және тағы басқа да әдістер.

Зерттеу пәні: Қазақстан Республикасында балаларды дәрілік құралдармен қамтамасыз ету жағдайын зерттеу; балаларға арналған мелоксикамның цианокобаламинмен үйлестірілген қабықшамен қапталған таблеткаларын алу технологиясын жасау және стандарттау; балаларға арналған мелоксикамның цианокобаламинмен үйлестірілген қабықшамен қапталған таблеткаларының тәжірибелік - өндірістік технологиясын меңгеру және дәрілік препараттың спецификациясын жасау; таблеткалардың жарамдылық мерзімін анықтау; дәрілік заттардың сандық анықтау әдістемелерін валидациялау; клиникаға дейінгі фармакологиялық зерттеулер; балаларға арналған мелоксикамның хондроитин сульфатымен трансдермальды пластырлерін алу технологиясын жасау және биофармацевтикалық зерттеу;

Зерттеудің ғылыми жаңалығы:

- Қазақстан Республикасында балаларды дәрілік құралдармен қамтамасыз етудің қазіргі кездегі жағдайы зерттелді.

Алғаш рет:

- балаларға арналған мелоксикамның цианокобаламинмен үйлестірілген қабықшамен қапталған таблеткаларының технологиясы жасалды және сапалық көрсеткіштері анықталды;

- балаларға арналған мелоксикамның цианокобаламинмен үйлестірілген қабықшамен қапталған таблеткаларының тәжірибелік -өндірістік технологиясы меңгерілді және дәрілік препараттың спецификациясы жасалды;

- балаларға арналған мелоксикамның цианокобаламинмен үйлестірілген қабықшамен қапталған таблеткаларын клиникаға дейінгі зерттеу жүргізілді;

- балаларға арналған мелоксикамның цианокобаламинмен үйлестірілген қабықшамен қапталған таблеткаларының жарамдылық мерзімі анықталды;

- мелоксикам және хондроитин сульфаты дәрілік заттарын қолдана отырып, балаларға арналған трансдермальды пластырлер алу технологиясы жасалды және сапалық көрсеткіштері анықталды.

Ұлттық мемлекеттік ғылыми-техникалық сараптама орталығында инициативті "Стероидты емес қабынуға қарсы препараттың балаларға арналған дәрілік түрлерін жасау және биофармацевтикалық зерттеу " тақырыбында жоба тіркелді. Мемлекеттік тіркеу нөмірі: 0123РКИ0297, 23.06.2023 күні бекітілген.

«Ұлттық зияткерлік меншік институты» РМК орталығында пайдалы

модель патенті бекітілді. №9490 «Қабынуға қарсы, анальгетикалық және ыстықты түсіретін әсері бар балаларға арналған қатты дәрілік қалыптың ядросының құрамы».

Авторлық құқықпен қорғалатын объектілерге құқықтардың мемлекеттік тізілімге мәліметтерді енгізу туралы куәлік алынды. 2024 жылғы 23 шілде №48562 «Разработка трансдермальных пластырей с противовоспалительным, болеутоляющим действием для детей».

Қорғауға шығарылатын диссертациялық зерттеудің негізгі қағидалары:

- Қазақстан Республикасында балаларды дәрілік құралдармен қамтамасыз етудің қазіргі кездегі жағдайын зерттеу нәтижелері;

- балаларға арналған мелоксикамның цианокобаламинмен үйлестірілген таблеткаларының технологиясын жасау және сапалық көрсеткіштерін анықтау нәтижелері;

- мелоксикамның цианокобаламинмен үйлестірілген балаларға арналған қабықшамен қапталған таблеткаларының тәжірибелік-өндірістік технологиясын меңгеру және дәрілік препараттың спецификациясын жасау нәтижелері;

- мелоксикамның цианокобаламинмен үйлестірілген балаларға арналған қабықшамен қапталған таблеткаларының жарамдылық мерзімін анықтау және әдістемелерді валидациялау нәтижелері;

- балаларға арналған мелоксикамның цианокобаламинмен үйлестірілген қабықшамен қапталған таблеткаларының фармакологиялық белсенділігін және қауіпсіздігін зерттеу нәтижелері;

- мелоксикам және хондроитин сульфаты дәрілік заттарын қолдана отырып, балаларға арналған трансдермальды пластырлер технологиясын жасау және технологиялық, биофармацевтикалық зерттеу нәтижелері.

Зерттеудің тәжірибелік маңызы:

- Қазақстан Республикасында балаларды дәрілік құралдармен қамтамасыз етудің қазіргі кездегі жағдайы зерттелді және балаларға арналған отандық дәрілік құралдарды өндіру қажеттілігі туралы тұжырым жасалды ;

- «Химфарм» АҚ жанындағы Ғылыми зерттеу сынақ орталығында балаларға арналған мелоксикамның цианокобаламинмен үйлестірілген қабықшамен қапталған таблеткаларының технологиясы жасалды ;

- «Химфарм» АҚ базасында балаларға арналған мелоксикамның цианокобаламинмен үйлестірілген қабықшамен қапталған таблеткаларының тәжірибелік - өндірістік технологиясы меңгерілді және дәрілік препараттың спецификациясы жасалды ;

- мелоксикамның цианокобаламинмен үйлестірілген балаларға арналған қабықшамен қапталған таблеткаларының жарамдылық мерзімін анықталды және әдістемелерді валидациялау жүргізілді;

- балаларға арналған мелоксикамның цианокобаламинмен үйлестірілген қабықшамен қапталған таблеткаларының фармакологиялық белсенділігі және қауіпсіздігі дәлелденді;

- балаларға арналған мелоксикамның цианокобаламинмен үйлестірілген қабықшамен қапталған таблеткаларына нормативті құжат жобасы дайындалды;

- мелоксикам және хондроитин сульфаты дәрілік заттарын қолдана отырып, балаларға арналған трансдермальды пластырлер технологиясы жасалды және сапалық көрсеткіштері анықталды.

«ОҚМА» АҚ дәрілер технологиясы және фармакогнозия кафедрасында «Ауырсынуды басатын және қабынуға қарсы әсері бар трансдермальды пластырлер алу» технологиясы «Фармация» оқу бағдарламасы бойынша оқу процессіне енгізілгені туралы акт алынды.

Жұмыстың мемлекеттік және ғылыми бағдарламалар жоспарымен байланысы

Диссертациялық жұмыс Ұлттық мемлекеттік ғылыми-техникалық сараптама орталығында «Стероидты емес қабынуға қарсы препараттың балаларға арналған дәрілік түрлерін жасау және биофармацевтикалық зерттеу» тақырыбында тіркелген бағдарламаға сәйкес орындалды. Мемлекеттік тіркеу нөмірі: 0123РКИ0297, 23.06.2023.

Қорытынды

1. Қазақстан Республикасы халқын дәрілік құралдармен қамтамасыз ету тәртібін реттейтін негізгі нормативті құжаттарға талдау жүргізілді. ҚР нормативті құжаттарына енгізілген балаларға арналған дәрілік құралдардың номенклатурасы анықталды және отандық фармацевтикалық өндіріс балалар үшін арнайы дәрілік препараттар шығармайтыны көрсетілді, және пациенттердің осы тобы балалар дозасында қолданылатын препараттардың жеткілікті ассортиментімен қамтамасыз етілмегендігі анықталды.

2. Облыстық балалар ауруханасында (ОБА, Шымкент қ.) балаларға арналған дәрілік препараттардың, оның ішінде отандық өндірушілер шығаратын дәрілік препараттардың номенклатурасын анықтау және балаларды дәрілік қамтамасыз ету бойынша зерттеулер жүргізілді. Денсаулық сақтау ұйымының дәрілік формулярында дәрілік құралдардың көптеген атаулары қолданылады, бірақ балаларға үшін арнайы тағайындалатын дәрілік құралдар табылмады.

3. «Химфарм» АҚ Ғылыми зерттеу- сараптау орталығында балаларға арналған мелоксикам 3,75 мг цианокобаламинмен үйлестірілген қабықшамен қапталған таблеткаларын жасау бойынша зерттеулер жүргізілді. Ғылыми зерттеулер нәтижелеріне сүйене отырып, мелоксикамның ауырсынуды басатын әсерін күшейту мақсатында цианокобаламинмен үйлестірілген таблеткаларын жасау мүмкіндігі зерттелді.

4. Мелоксикам және цианокобаламин субстанцияларының физико-химиялық және технологиялық қасиеттері анықталды. Мелоксикамның технологиялық қасиеттерін жақсарту мақсатында арнайы қосымша заттарды қолдану арқылы тікелей престеуге жарамды таблеткалық масса алу бойынша зерттеулер жүргізілді. Қосымша заттардың әртүрлі композицияларын және мөлшерлерін қолдана отырып, үйлестірілген таблетка-ядроларының құрамын таңдау үшін 5 лабораториялық үлгілер жасалды. Дайындалған таблеткалық массадан таблетка-ядролар престелді. Таблетка – ядролардың престелу кезінде автоматты түрде әр модель үлгісінен 10 таблетканың сапалық көрсеткіштері анықталып отырды.

5. Мелоксикамның 3,75 мг цианокобаламинмен 0,002 мг үйлестірілген таблетка-ядроларының технологиялық көрсеткіштері мен еру профилдерін зерттеу нәтижесінде қабықшамен қаптауға жарамды модель үлгісі таңдалды. Мелоксикамның 3,75 мг цианокобаламинмен 0,002 мг үйлестірілген таблетка-ядроларын Опадрай® 03F28446 пленкатүзгіш суспензиясымен қабықшамен қаптау жүргізілді. «Химфарм» АҚ Ғылыми зерттеу сараптама орталығында балаларға арналған мелоксикамның 3,75 мг цианокобаламинмен 0,002 мг үйлестірілген пленкалы қабықшамен қапталған таблеткаларының лабораториялық үлгілері алынды.

6. «Химфарм» АҚ базасында ҚПДЗЦ №3 таблеткалық цехында балаларға арналған мелоксикамның 3,75 мг цианокобаламинмен 0,002 мг үйлестірілген пленкалы қабықшамен қапталған таблеткаларының тәжірибелік - өндірістік технологиясы апробациядан өтті. Өндірістік цехта таблеткаларды пресеу және қабықшамен қаптау Стандартты Операциялық Процедуралар бойынша орындалды. Пресеу кезінде таблетка-ядролардың 10 үлгісі бірден сапалық бақылаудан өткізіліп отырды.

Таблетка – ядроларды қабықшамен қаптаудың технологиялық режимі таңдалды және қабықшамен қаптау процесі «дозалау – айналдыру – кептіру» режимінде таблеткалардың орташа салмағы 2,5 %-ке көтерілгенге дейін жүргізілді.

7. ҚР, Шымкент қаласы, ЖШС «BioEtica» сынақ орталығында алынған таблеткалардың сапалық көрсеткіштерін анықтау жүргізілді. Алғаш рет балаларға арналған мелоксикамның 3,75 мг цианокобаламинмен 0,002 мг үйлестірілген пленкалы қабықшамен қапталған таблеткаларының спецификациясы жасалды және Уақытша аналитикалық нормативті құжат жобасы жасалды.

8. Балаларға арналған мелоксикамның 3,75 мг + цианокобаламинмен 0,002 мг үйлестірілген пленкалы қабықшамен қапталған таблеткаларындағы мелоксикамды және цианокобаламинді сандық анықтау әдістемелері валидациялаудан өтті. Мелоксикам және цианокобаламин дәрілік заттарын сандық анықтау әдістемесін валидациялау нәтижелері ЕАЭО фармакопееясының талаптарына, ICH Q2(R1) «Validation of Analytical Procedures» толық сәйкес келеді және құрамында мелоксикам мен цианокобаламин үйлестірілген дәрілік түрлердің сапасын аналитикалық бақылауға ұсыныла алады.

9. Балаларға арналған мелоксикамның 3,75 мг цианокобаламинмен 0,002 мг үйлестірілген пленкалы қабықшамен қапталған таблеткаларының тұрақтылығын, сақтау мерзімін анықтау бойынша зерттеулер орындалды. Дәрілік препараттың тұрақтылығын жеделдетілген сақтау жағдайында зерттеу нәтижелері мелоксикамның 3,75 мг цианокобаламинмен 0,002 мг үйлестірілген пленкалы қабықшамен қапталған таблеткалары үшін жарамдылық мерзімін 25 °С-тан аспайтын температурада құрғақ, жарықтан қорғалған жерде кем дегенде 24 ай деп болжауға мүмкіндік береді.

10. Балаларға арналған мелоксикамның 3,75 мг цианокобаламинмен 0,002 мг үйлестірілген пленкалы қабықшамен қапталған таблеткаларының қауіпсіздігі мен арнайы белсенділігі зерттелді. Дәрілік препараттың жедел уыттылығын

зерттеу дәрілік препарат улылығы төмен дәрілік құралдардың 4 классына жататынын анықтады.

Гистаминдік асептикалық қабыну моделі және каррагениндік асептикалық қабыну моделі бойынша арнайы белсенділігін зерттеу нәтижелері препараттың қабынуға қарсы жоғары белсенділігін көрсетті. Бұл мелоксикам дәрілік затының цианокобаламинмен тиімді үйлестірілуі нәтижесінде қабынуға қарсы әсерінің күшеюі деп жорамалдауға болады.

11. Балаларға арналған мелоксикамның хондроитин сульфатымен үйлестірілген трансдермальды пластырлерінің технологиясын жасау бойынша зерттеулер жүргізілді. Қосымша заттар таңдалды, 20 полимерлі матрицаның лабораториялық үлгілері дайындалды. Дайындалған лабораториялық үлгілердің функционалдық қасиеттері зерттелді және пластырлық масса алу үшін оптимальды үлгілер іріктелді. Мелоксикам және хондроитин сульфатымен пластырлер технологиясы дайындалды. Пластырлердің функционалдық қасиеттері және мелоксикамның дәрілік түрден босап шығу жылдамдығы анықталды.

12. Талаптарға сәйкес функционалдық қасиеттері және жоғары босап шығу концентрациясы бойынша пластырь құрамы таңдалды. Мелоксикамның хондроитин сульфатымен үйлестірілген трансдермальды пластырлерінің сапалық көрсеткіштері анықталды. Зерттеу нәтижелері балаларға арналған мелоксикамның хондроитин сульфатымен үйлестірілген трансдермальды пластырлерінің технологиясын жасау мүмкіндігін көрсетеді.