

АННОТАЦИЯ

Диссертационная работа Иманалиевой Салтанат Маршаловны на тему «Разработка и биофармацевтическое исследование лекарственных форм с нестероидным противовоспалительным препаратом для детей», представленная на соискание степени доктора философии (PhD) по образовательной программе 8D10140 – «Фармация»

Актуальность темы исследования. Анатомо-физиологические особенности каждой возрастной группы детей оказывают существенное влияние на течение заболеваний, а также на фармакокинетические и фармакодинамические показатели лекарственных средств. Дети должны получать лекарственные препараты в дозах, соответствующих возрасту, а их фармацевтический дизайн должен отвечать особенностям назначения для целевой возрастной группы.

В настоящее время в педиатрии ассортимент лекарственных средств, предназначенных для применения у детей, остается недостаточным. По данным экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), для 75% детских заболеваний до настоящего времени отсутствуют специальные педиатрические препараты, крайне ограничены сведения о безопасности применения лекарств у детей и недостаточно разработаны специальные детские лекарственные формы [Вольская Е., 2007].

Согласно данным Европейской комиссии, 50–90% лекарственных средств, назначаемых детям, никогда не тестировались в соответствующих возрастных группах, а их эффективность и безопасность специально для детей не изучались [Намазова Л.С., 2006; Микиртичан Г.Л., 2015].

ВОЗ предлагает модельный перечень основных лекарственных средств, направленный на обеспечение потребностей общественного здравоохранения как для взрослых, так и для детей. В данный перечень включены 350 наименований лекарственных средств для детей.

Производство специальных детских лекарственных препаратов в Республике Казахстан является актуальной проблемой, поскольку проведенные исследования показывают, что в стране не выпускается ни один отечественный лекарственный препарат, специально предназначенный для детей [Сагиндыкова Б.А., Иманалиева С.М., Исмаилова Х.К., 2021].

Одной из социально - значимых патологий детского возраста являются заболевания опорно-двигательного аппарата, среди которых в детской ревматологии одно из наиболее распространенных ревматических заболеваний — ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) [Алексеева Е.И., Литвицкий П.Ф., 2007].

ЮРА развивается у детей до 16 лет, характеризуется хроническим тяжелым прогрессирующим течением и неблагоприятным прогнозом [Е.Л. Насонов, А.М. Лила, 2019]. В различных странах мира распространенность ЮРА составляет от

0,05 до 0,8%, заболеваемость — от 2 до 16–20 случаев на 100 000 детей в год, летальность — до 0,5–1% [Кожевников А.Н., Поздеева Н.А., Конев М. и др., 2014].

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются основой лечения данного заболевания и в 50–70% случаев обеспечивают удовлетворительный клинический эффект [Жолобова Е.С., Алексеева Е.И., 2002].

Мелоксикам относится к селективным ингибиторам ЦОГ-2 и у взрослых пациентов по сравнению с другими НПВП демонстрирует выраженный анальгетический эффект. Применение мелоксикама характеризуется низким риском побочных реакций и отсутствием повреждающего воздействия на хрящевую ткань. В связи с этим мелоксикам рассматривается как один из наиболее безопасных препаратов данного класса [Чичасова Н.В., 2018].

Мелоксикам применяется у детей с 2-летнего возраста в дозе 0,125 мг/кг 1 раз в сутки; максимальная пероральная доза составляет 7,5 мг в сутки [Даниярова А.Н., Лобанченко О.В., 2011].

Однако безопасность применения многих НПВП в детском возрасте, включая мелоксикам, до настоящего времени изучена недостаточно. Кроме того, перечень препаратов с нестероидным противовоспалительным действием, рекомендуемых детям, крайне ограничен [Шостак Н.А., Клименко А.А., 2013].

На фармацевтическом рынке Республики Казахстан зарегистрированы следующие препараты мелоксикама: 23 наименования в ампулах; 31 - в таблетках дозировкой 7,5 и 15 мг; 2 — в суппозиториях; 2 — в форме геля; 3 — в форме крема. В данном перечне препараты мелоксикама для детей отсутствуют.

В связи с этим разработка лекарственных препаратов мелоксикама для детей и их биофармацевтическое исследование представляют актуальность для фармацевтической науки и практики.

Цель исследования: Разработка и биофармацевтическое исследование лекарственных форм с нестероидным противовоспалительным препаратом для детей.

Задачи исследования:

- анализ состояния лекарственного обеспечения детей в Республике Казахстан;
- разработка технологии и биофармацевтическое исследование комбинированных таблеток мелоксикама с цианокобаламином покрытых оболочкой, предназначенных для применения в детской практике при заболеваниях опорно-двигательного аппарата;
- освоение опытно-промышленной технологии комбинированных таблеток мелоксикама с цианокобаламином покрытых оболочкой для детей и разработка спецификации лекарственного препарата;
- исследование противовоспалительной активности и безопасности (доклиническое) комбинированных таблеток мелоксикама с цианокобаламином покрытых оболочкой для детей;

- разработка технологии детских трансдермальных пластырей мелоксикама с хондроитина сульфатом и проведение технологических, биофармацевтических исследований.

Объекты исследования:

- Государственный реестр лекарственных средств Республики Казахстан;
- Перечень лекарственных средств и медицинских изделий для бесплатного и (или) льготного амбулаторного обеспечения отдельных категорий граждан Казахстана по определенным заболеваниям (состояниям);
- Национальный лекарственный формуляр Казахстана;
- лекарственные вещества: мелоксикам, цианкобаламин;
- комбинированные таблетки мелоксикама с цианкобаламином, покрытые оболочкой для детей;
- трансдермальные пластыри мелоксикама с хондроитина сульфатом для детей.

Методы исследования: метод выборки, статистический метод, технологические, биофармацевтические, физико-химические, фармацевтические, фармакологические и другие методы.

Предмет исследования: изучение состояния обеспечения детей лекарственными средствами в Республике Казахстан; разработка технологии получения и стандартизация комбинированных таблеток мелоксикама с цианкобаламином покрытых оболочкой для детей; освоение опытно-промышленной технологии комбинированных таблеток мелоксикама с цианкобаламином покрытых оболочкой для детей и разработка спецификации лекарственного препарата; установление срока годности таблеток; валидация методик количественного определения лекарственных веществ; доклинические фармакологические исследования; разработка технологии получения и биофармацевтическое исследование трансдермальных пластырей мелоксикама с хондроитина сульфатом для детей.

Научная новизна исследования:

- Изучено современное состояние обеспечения детей лекарственными средствами в Республике Казахстан.

Впервые:

- разработана технология комбинированных таблеток мелоксикама с цианкобаламином покрытых оболочкой для детей и определены их показатели качества;
- освоена опытно-промышленная технология комбинированных таблеток мелоксикама с цианкобаламином покрытых оболочкой для детей и разработана спецификация лекарственного препарата;
- проведено доклиническое исследование комбинированных таблеток мелоксикама, с цианкобаламином покрытых оболочкой для детей;
- установлен срок годности комбинированных таблеток мелоксикама с цианкобаламином покрытых оболочкой для детей;

- разработана технология получения трансдермальных пластырей для детей с мелоксикамом и хондроитина сульфатом, и определены их качественные показатели.

В Национальном центре государственной научно-технической экспертизы зарегистрирован инициативный проект на тему «Разработка и биофармацевтическое исследование лекарственных форм с нестероидным противовоспалительным препаратом для детей». Номер государственной регистрации: 0123РКИ0297, утвержден 23.06.2023.

В РГП «Национальный институт интеллектуальной собственности» утвержден патент на полезную модель №9490 «Состав ядра твердой лекарственной формы для детей, обладающей противовоспалительным, анальгетическим и жаропонижающим действием».

Получено свидетельство о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом 23 июля 2024 года №48562 «Разработка трансдермальных пластырей с противовоспалительным, болеутоляющим действием для детей».

Основные положения диссертационного исследования, выносимые на защиту:

- результаты исследования современного состояния обеспечения детей лекарственными средствами в Республике Казахстан;

- результаты разработки технологии комбинированных таблеток мелоксикама с цианкобаламином покрытых оболочкой для детей и определения их качественных показателей;

- результаты освоения опытно-промышленной технологии комбинированных таблеток мелоксикама с цианкобаламином для детей покрытых оболочкой и разработки спецификации лекарственного препарата;

- результаты установления срока годности комбинированных таблеток мелоксикама с цианкобаламином покрытых оболочкой для детей и валидации методик;

- результаты исследования фармакологической активности и безвредности комбинированных таблеток мелоксикама с цианкобаламином покрытых оболочкой для детей;

- результаты разработки технологии трансдермальных пластырей для детей с использованием мелоксикама и хондроитина сульфата и их технологического, биофармацевтического исследования.

Практическая значимость исследования:

- изучено современное состояние обеспечения детей лекарственными средствами в Республике Казахстан и сделан вывод о необходимости производства отечественных лекарственных средств для детей;

- в научно-исследовательском испытательном центре АО «Химфарм» разработана технология комбинированных таблеток мелоксикама с цианкобаламином для детей покрытых оболочкой;

- на базе АО «Химфарм» освоена опытно-промышленная технология комбинированных таблеток мелоксикама с цианкобаламином покрытых оболочкой для детей и разработана спецификация лекарственного препарата;
- установлен срок годности комбинированных таблеток мелоксикама с цианкобаламином покрытых оболочкой для детей и проведена валидация методик;
- исследованы фармакологическая активность и безвредность комбинированных таблеток мелоксикама с цианкобаламином для детей;
- подготовлен проект нормативного документа на комбинированные таблетки мелоксикама с цианкобаламином для детей покрытые оболочкой;
- разработана технология трансдермальных пластырей для детей с использованием мелоксикама и хондроитина сульфата, определены их качественные показатели.

Получен акт о внедрении в учебный процесс темы «Технология получения трансдермальных пластырей с обезболивающим и противовоспалительным действием» по образовательной программе «Фармация» на кафедре технологии лекарств и фармакогнозии АО ЮКМА .

Личный вклад автора. По теме диссертационной работы диссертант самостоятельно выполнил обзор и анализ отечественной и зарубежной литературы, экспериментальные исследования проведены при ее полном личном участии. На кафедре технологии лекарств ЮКМА и в научно-исследовательском испытательном центре АО «Химфарм» диссертант лично выполняла работы по получению лабораторных образцов таблеток мелоксикама, комбинированных с цианкобаламином для детей.

Получение опытно-промышленной серии комбинированных таблеток мелоксикама с цианкобаламином покрытых оболочкой, на базе АО «Химфарм» выполнено при непосредственном участии диссертанта. Исследования по подбору состава, изготовлению лабораторных образцов и оценке качества трансдермальных пластырей для детей диссертант проводила лично.

Достоверность и обоснованность результатов исследования подтверждаются направленностью выполненных научных работ на решение актуальных проблем фармацевтической науки и практики, их выполнении в аккредитованных научно-исследовательских центрах, на производственных базах АО «Химфарм», ТОО «Экофарм», а также подготовкой проекта Временного аналитического нормативного документа на лекарственный препарат.

Связь работы с государственными и научными программами.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с программой, зарегистрированной в Национальном центре государственной научно-технической экспертизы по теме «Разработка и биофармацевтическое исследование лекарственных форм с нестероидным противовоспалительным препаратом для детей». Номер государственной регистрации: 0123РКИ0297, 23.06.2023.

Выводы

1. Проведен анализ основных нормативных документов, регулирующих порядок обеспечения населения Республики Казахстан лекарственными средствами. Установлена номенклатура лекарственных средств для детей, включенных в нормативные документы РК и выявлена, что отечественная фармацевтическая промышленность не выпускает специальные лекарственные препараты для детей и данная группа пациентов не обеспечена достаточным ассортиментом препаратов в детских дозировках.

2. В областной детской больнице (ОДБ, г. Шымкент) проведены исследования по определению номенклатуры лекарственных препаратов для детей, в том числе выпускаемых отечественными производителями. Установлено, что лекарственный формуляр организации здравоохранения включает значительное наименование лекарственных средств, однако специально предназначенные для детей лекарственные средства не обнаружены.

3. В научно-исследовательском испытательном центре АО «Химфарм» проведены исследования по разработке комбинированных таблеток мелоксикама 3,75 мг с цианкобаламином 0,002 мг покрытых оболочкой для детей. На основании научных данных изучена возможность создания таблеток мелоксикама, комбинированных с цианкобаламином для детей с целью усиления анальгетического эффекта мелоксикама.

4. Определены физико-химические и технологические свойства субстанции мелоксикама и цианкобаламина. Проведены исследования по получению таблеточной массы, пригодной для прямого прессования с использованием вспомогательных веществ для улучшения технологических свойств мелоксикама. С применением различных композиций и количеств вспомогательных веществ для подбора состава приготовлены 5 лабораторных образцов комбинированных таблеток-ядер. Из приготовленной таблеточной массы спрессованы таблетки-ядра. В процессе прессования автоматически определялись показатели качества 10 таблеток каждой модельной серии.

5. По результатам исследования технологических показателей и профилей растворения комбинированных таблеток-ядер мелоксикама 3,75 мг с цианкобаламином 0,002 мг выбран модельный образец, пригодный для нанесения оболочки. Проведено покрытие таблеток-ядер мелоксикама 3,75 мг комбинированного с цианкобаламином 0,002 мг, пленкообразующей суспензией Opadry® 03F28446. В НИИЦ АО «Химфарм» приготовлены лабораторные образцы комбинированных таблеток мелоксикама 3,75 мг с цианкобаламином 0,002 мг покрытых пленочной оболочкой для детей.

6. На базе АО «Химфарм» в таблеточном цехе ЦТПЛС №3 проведена апробация технологии опытно-промышленной серии комбинированных таблеток мелоксикама 3,75 мг с цианкобаламином 0,002 мг покрытых оболочкой для детей. В производственном цехе прессование таблеток и нанесение оболочки проводились в соответствии со Стандартными Операционными Процедурами. В

процессе прессования осуществлялся контроль качества 10 образцов таблеток-ядер. Выбран технологический режим нанесения оболочки на таблетки-ядра и процесс нанесения оболочки проводился в режиме «дозирование – вращение – сушка» до увеличения средней массы таблеток на 2,5%.

7. В испытательном центре ТОО «BioEtica» (г. Шымкент, Республика Казахстан) проведено определение показателей качества разработанных таблеток. Впервые разработана спецификация и подготовлен проект Временного аналитического нормативного документа на комбинированные таблетки мелоксикама 3,75 мг с цианокобаламином 0,002 мг, покрытые пленочной оболочкой для детей.

8. Проведена валидация методики количественного определения мелоксикама и цианокобаламина в таблетках для детей, содержащих мелоксикам 3,75 мг + цианокобаламин 0,002 мг покрытых пленочной оболочкой. Результаты валидации полностью соответствуют требованиям фармакопеи ЕАЭС и ICH Q2(R1) «Validation of Analytical Procedures» и могут быть рекомендованы для аналитического контроля качества лекарственных форм, содержащих комбинацию мелоксикама и цианокобаламина.

9. Проведены исследования стабильности, срока годности комбинированных таблеток мелоксикама 3,75 мг и цианокобаламина 0,002 мг покрытых пленочной оболочкой для детей. Результаты исследования стабильности в условиях ускоренного хранения позволяют прогнозировать срок годности комбинированных таблеток мелоксикама 3,75 мг с цианокобаламином 0,002 мг, покрытых пленочной оболочкой не менее 24 месяцев при хранении в сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

10. Исследованы безопасность и специфическая активность комбинированных таблеток мелоксикама 3,75 мг, с цианокобаламином 0,002 мг, покрытых пленочной оболочкой для детей. Исследование острой токсичности показало, что лекарственный препарат относится к 4 классу малотоксичных средств.

Результаты исследования специфической активности на моделях асептического гистаминового и каррагенинового воспаления показали высокую противовоспалительную активность препарата. Это позволяет предположить усиление противовоспалительного эффекта вследствие эффективной комбинации мелоксикама с цианокобаламином.

11. Проведены исследования по разработке технологии трансдермальных пластырей мелоксикама для детей, комбинированных с хондроитина сульфатом. Подобраны вспомогательные вещества, приготовлены 20 лабораторных образцов. Исследованы функциональные свойства полученных лабораторных образцов и выбраны наиболее оптимальные образцы для получения пластырных масс. Разработана технология пластырей с мелоксикамом и хондроитина сульфатом. Исследованы функциональные свойства и скорость высвобождения мелоксикама из пластырей.

12. Выбран состав пластыря с соответствующими требованиям функциональными свойствами и высокой концентрацией высвобождения мелоксикама. Определены показатели качества комбинированных трансдермальных пластырей мелоксикама с хондроитина сульфатом. Результаты исследований свидетельствуют о возможности разработки технологии комбинированных трансдермальных пластырей мелоксикама с хондроитина сульфатом для детей.