

АННОТАЦИЯ

диссертации на тему «Фармацевтическая разработка комбинированного лекарственного средства с аддуктами иода»
на соискание степени доктора философии (PhD)
по специальности 6D074800 – Технология фармацевтического производства
Джумагазиевой Ардак Бисенбаевны

Актуальность темы исследования

Государственная программа развития здравоохранения Республики Казахстан «Денсаулық» на 2020-2025 годы направлена на укрепление здоровья населения, обеспечение доступности медицинскими и фармацевтическими услугами, а также создание и внедрение конкурентоспособных импортозамещающих лекарственных средств.

Одной из задач фармацевтической науки является целенаправленный поиск новых высокоэффективных и безопасных лекарственных веществ. Открытие антибиотиков стало крупным научным достижением, значение которого сложно переоценить. Однако, формирование устойчивых к их действию штаммов возбудителей, возникновение мультирезистентных форм, появление новых видов опасных патогенов ставит под сомнение способность эффективного лечения инфекционных заболеваний. Резистентность является результатом ряда факторов, одним из которых является чрезмерное употребление антибиотиков и нецелесообразное их использование для лечения ряда заболеваний. Следует отметить, что большинство используемых сейчас препаратов лицензировано более десяти лет назад. Поиск и разработка новых антибактериальных препаратов продолжаются, однако количество вновь регистрируемых антибиотиков невелико, что связано с финансовыми и временными затратами.

Таким образом, необходимость в новых препаратах определяет актуальность поиска и создания новых противомикробных средств.

Цель исследования: Разработка и исследование субстанции аддукта иода D1 и фармацевтическая разработка комбинированного лекарственного средства на ее основе.

Задачи исследования:

1. Изучение антимикробной активности оригинальных координационных соединений иода №1-9, определение образцов перспективных для разработки нового лекарственного средства;
2. Проведение контроля качества, определение условий и сроков хранения субстанции аддукта иода D1;
3. Изучение эффективности и безопасности *in vitro* субстанции аддукта иода D1;
4. Разработка рационального состава и технологии комбинированной лекарственной формы с субстанцией аддукта иода D1;

5. Изучение эффективности и безопасности *in vivo* разработанной лекарственной формы с субстанцией аддукта иода D1;

6. Проведение контроля качества и изучение стабильности комбинированного лекарственного средства с субстанцией аддукта иода D1.

Объекты исследования: субстанция аддукта (координационного соединения) иода D1 и комбинированное лекарственное средство, содержащее субстанцию аддукта иода D1 и антибиотик хлорамфеникол.

Методы исследования: Разработка технологии лабораторного синтеза объектов исследования (субстанции аддукта иода D1 и комбинированного лекарственного средства), определение физико-химических свойств проводились в испытательном центре АО «НЦПП», аккредитованном по стандартам ИСО/IEC 17025-2019 (аттестат аккредитации №KZ.T.02.1252) и GLP (аттестат аккредитации GLP от 12.06.2016 г.).

Масштабирование технологии производства субстанции аддукта иода D1 и комбинированного лекарственного средства, выпуск серий субстанции аддукта иода D1, определение технологических параметров фармацевтического производства проводились в соответствии с Принципами GMP. Изучение безопасности (токсикология, мутагенность, цитотоксичность) и эффективности субстанции аддукта иода D1 и комбинированного лекарственного средства проводились в соответствии с Принципами GLP.

Статистическую обработку проводили с помощью программы Statistica 6.0.

Научная новизна

Впервые по результатам исследования антимикробной активности оригинальных координационных соединений иода №1-9 в отношении 3 музейных чувствительных штаммов *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P, *Escherichia coli* ATCC 8739, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, 2 музейных мультирезистентных штаммов *Staphylococcus aureus* ATCC ВАА-39, *Escherichia coli* ATCC ВАА-196 и 1 клинического мультирезистентного штамма *Pseudomonas aeruginosa* ТА2, были выявлены 3 наиболее перспективных соединения: образец №5 - ди-трииодо-3,3' дитио-бис-2-аминопропионовая кислота, образец №6 - α, α' -ди-амино- β, β' -дифенилпропионовой кислоты моноиодид и образец №8 – ди-трииодидо-ди-2,6-диаминогексановой кислоты моногидрат, проявившие наибольшую антимикробную активность по отношению, как к чувствительным, так мультирезистентным штаммам микроорганизмов.

Впервые по результатам изучения совместного действия координационных аддуктов иода №5, №6 и №8 с антибиотиками, выявлены синергетические противомикробные эффекты соединения №8 с антибиотиками хлорамфениколом, гентамицином и тетрациклином, как в отношении грамотрицательных мультирезистентных штаммов – *E.coli* и *P. aeruginosa*, так и в отношении грамположительных штаммов – *S.aureus* и *S.pneumoniae*.

Впервые по совокупности результатов спектральных методов исследования (УФ- и ИК-спектроскопии) установлено, что в бинарной системе – субстанция аддукта иода D1 и антибиотик хлорамфеникол, отсутствуют данные о возможном комплексообразовании.

Впервые разработана технология получения аддукта (координационного соединения) иода №8 «Субстанции D1».

Изучены физико-химические и технологические характеристики субстанции аддукта иода D1; разработаны показатели качества и проведена стандартизация субстанции.

По результатам исследования токсичности в экспериментах *in vitro* и *in vivo*, субстанция аддукта иода D1 относится к 4 классу токсичности в соответствии с международной системой классификации токсичности веществ GHS и не обладает мутагенным действием.

Впервые разработан оптимальный состав и технология получения комбинированного лекарственного средства (геля), содержащего субстанцию аддукта иода D1 и антибиотик хлорамфеникол; доказана стабильность субстанции D1 в комбинации с антибиотиком и вспомогательными веществами.

Разработанное комбинированное лекарственное средство с субстанцией аддукта иода D1 и антибиотиком хлорамфеникол проявляет высокую антимикробную и ранозаживляющую активность *in vivo*, в условиях аллоксан-индуцированного экспериментального диабета превышает действие препаратов сравнения мазей «Левомеколь» и «Бетадин», сокращая сроки заживления раны в 1,5 раза; не обладает местно-раздражающим и аллергизирующим действием.

Исследованы физико-химические и технологические характеристики, разработаны показатели качества и проведена стандартизация комбинированного антимикробного геля.

Практическая значимость исследования

- впервые координационное соединение иода №8 ди-трийодио-ди-2,6-диаминогексановой кислоты моногидрат рекомендуются в качестве перспективной субстанции для разработки лекарственных средств антимикробного действия;

- впервые разработана и внедрена в производство на базе АО «Научный Центр противомикробных препаратов» технология получения субстанции аддукта иода D1;

- впервые разработана и внедрена в производство на базе АО «Научный Центр противомикробных препаратов» технология получения комбинированного антимикробного геля, содержащего субстанцию аддукта иода D1 и антибиотик хлорамфеникол;

- разработаны проекты НД по качеству лекарственного средства на субстанцию аддукта иода D1 и на комбинированный антимикробный гель.

- разработаны технологические инструкции на субстанцию аддукта иода D1 и комбинированный антимикробный гель.

Внедрение результатов исследований в практику

Результаты работы внедрены в опытно-промышленное производство АО «Научный Центр противомикробных препаратов» (Акт о внедрении от 2021 г.), а также в учебный процесс ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава РФ (Акт о внедрении от 2018 г.)

Работа легла в основу методических рекомендаций по использованию аддуктов в технологии и фармацевтической разработке.

Основные положения, выносимые на защиту

Возможность и перспективность использования аддуктов иода в фармации.

Структура субстанции аддукта иода D1, результаты изучения физических, физико-химических и технологических характеристик, а также синергетический эффект субстанции аддукта иода D1 и антибиотика хлорамфеникола в составе комбинированного антимикробного средства (геля).

Состав и технология комбинированного лекарственного средства, содержащего субстанцию аддукта иода D1 и антибиотик хлорамфеникол.

Результаты изучения безопасности и специфической фармакологической активности субстанции аддукта иода D1 и комбинированного лекарственного средства, содержащего субстанцию D1 и антибиотик хлорамфеникол.

Апробация работы

Основные материалы диссертационной работы доложены и обсуждены на 5-ти международных конференциях:

- Международная научная конференция «Topical Problems of modern science» (2017, Warsaw, Poland);

- VI международная научная конференция молодых ученых и студентов, инициированной Фондом Первого президента Казахстана – Елбасы и Южно-Казахстанской медицинской академией, «Перспективы развития биологии, медицины и фармации» (2018, Шымкент, Казахстан);

- Международная научно-практическая конференция, посвященная памяти профессора Р. Дильбарханова «Формирование и перспективы развития научной школы фармации: преемственность поколений» (2018, Алматы, Казахстан);

- Международная научно-практическая конференция студентов, молодых ученых и преподавателей «Акановские чтения: роль ПМСП в достижении всеобщего охвата услугами здравоохранения» (2019, Алматы, Казахстан);

- LX-LXI Международная научно-практическая конференция «Научная дискуссия: вопросы медицины» (2017, Москва, Россия).

Публикации

По результатам исследований опубликовано 11 печатных работ, в том числе:

- статья в международном журнале, входящем в базу данных Scopus – 1,
- статьи, рекомендованные КОКСОН МОН РК – 5,
- тезисы докладов на международных научно-практических конференциях (Казахстан, Польша, Россия) – 5.

Подана заявка на получение патента на изобретение «Фармацевтическая композиция с антимикробным действием». Номер государственной регистрации № 2020/0707.1 от 14.10.2020 г.

Связь задач исследований с планом научных программ

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научных исследований КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова и в рамках научно-исследовательской программы на тему: «Разработка новых

противоинфекционных препаратов» (шифр НТП № О.0671 на 2015-2017 гг., 2018-2020 гг, 2021-2023 гг.) АО «Научный центр противоинфекционных препаратов» Министерство индустрии и инфраструктурного развития Республики Казахстан.

Личный вклад автора

Диссертация является завершенной научно-квалификационной самостоятельной работой, выполненной на высоком научном уровне. За время обучения в докторантуре автор достиг высоких компетенций по GLP-методам исследования в качестве руководителя исследования (Study Director) и GMP стандартам фармацевтического производства и имеет соответствующие сертификаты. Это обеспечило высокий методический уровень диссертационной работы.

Автором лично разработаны и валидированы методы исследования (количественное определение хлорамфеникола в лекарственном средстве, оценка мутагенного потенциала фармацевтической субстанции, алгоритмы расчетов, методологические положения и т.п.), получены аналитические (эмпирические) зависимости, такие как область существования технологических параметров, установлены границы изменения существенных переменных. Автор непосредственно участвовал в сборе и анализе исходных данных, научных экспериментах, апробации результатов исследования, подготовке основных публикаций по выполненной работе. Автор диссертационной работы является основным разработчиком фармацевтических технологий получения нового АФИ и нового комбинированного лекарственного средства.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 172 страницах машинописного текста в компьютерном наборе, содержит 53 таблицы, 63 рисунка, список использованных источников, включающий 118 наименований, и 10 приложений. Работа состоит из введения, обзора литературы, раздела посвященной материалам и методам исследования, 4-х разделов собственных исследований, выводов.