

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора фармацевтических наук, профессора, заведующего кафедрой аналитической, физической и коллоидной химии Института фармации им. А.П. Нелюбина Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) **Краснюка Ивана Ивановича (мл.)**, на диссертационную работу Маркеева Владимира Борисовича на тему «Разработка состава и технологии таблеток N-бутил-N-метил-1-фенилпирроло[1,2-а]пиразин-3-карбоксамида», представленную в ПДС 0300.20 при ФГАОУ ВО «РУДН имени Патриса Лумумбы» на соискание степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств.

Актуальность темы

Психические расстройства, согласно МКБ-11, включают в себя тревожные расстройства, депрессию, биполярное расстройство, посттравматические стрессовые расстройства, шизофрению и ряд других заболеваний. В это время на тревогу и депрессию в мире приходится согласно статистике 2019 года по 301 млн и 208 млн случаев.

В России депрессией страдает примерно 5% населения, в то время все психические расстройства затрагивают 11% россиян, что делает разработку новых отечественных лекарственных препаратов перспективной задачей.

Одним из наиболее перспективных направлений является разработка ЛПП на основе молекул, обладающих несколькими терапевтическими эффектами. Например, при медикаментозном лечении депрессии у пациентов часто наблюдается побочный эффект в виде повышенного риска суицида в первые недели приёма. В результате, помимо антидепрессанта необходимо принимать анксиолитики, что еще больше увеличивает число побочных эффектов и негативное влияние ЛПП на организм человека.

Одним из наиболее перспективных направлений является разработка ЛПП на основе молекул, обладающих несколькими терапевтическими эффектами.

Например, при медикаментозном лечении депрессии у пациентов часто наблюдается побочный эффект в виде повышенного риска суицида в первые недели приёма. В результате, помимо антидепрессанта необходимо принимать анксиолитики, что еще больше увеличивает число побочных эффектов и негативное влияние ЛП на организм человека.

ГМЛ-3 проявляет выраженную антидепрессивную и анксиолитическую активность при тестировании на животных, однако гидрофобность и кристалличность являются проблемами при разработке ЛФ для перорального применения. Все это создает предпосылки для разработки эффективного ЛП двойного действия, характеризующегося отсутствием выраженных побочных эффектов (свойственных для бензодиазепинов). Принимая во внимание низкую дозировку, физико-химические и технологические свойства АФС ГМЛ-3, ЛФ необходимо разработать состав и технологию, чтобы обеспечить приемлемые значения показателя однородности дозирования АФС ГМЛ-3 в ЛФ и растворимости АФС ГМЛ-3 в воде. Особое внимание уделяется оценке рисков при производстве ЛФ той или иной технологией. При выборе ЛФ предпочтение отдается таблеткам, которые удобны не только для пациентов, но и для организации производства.

Достоверность и новизна результатов диссертации

Достоверность полученных результатов основана на предварительной теоретической проработке материала, объёмом работы, адекватностью и воспроизводимостью методов, используемых для решения комплекса сформулированных в диссертационной работе задач. Автором проведен анализ современных методов микронизации и создания твердых дисперсий как основных и наиболее используемых путей улучшения растворимости АФС. Особое внимание уделялось методам микронизации с использованием сверхкритических флюидов и вопросу создания аморфных твердых дисперсий, включая контроль их кристалличности.

В диссертационном исследовании впервые получены следующие результаты:

Получена полиморфная форма АФС ГМЛ-3;

Изучено влияние микронизации на кинетику растворения АФС ГМЛ-3;

Получены твердые дисперсии ГМЛ-3 с различными полимерами, проанализирован уровень их кристалличности и скорость высвобождения АФС в среду воды очищенной;

Разработаны составы таблеток ГМЛ-3 с твердыми дисперсиями и гидрофильными полимерными матрицами;

С использованием модели Корсмейера-Пеппаса оценена диффузия АФС ГМЛ-3 из таблеток в различные среды растворения, моделирующие отделы ЖКТ;

Получены таблетки ГМЛ-3 с высоким уровнем высвобождения в различные среды растворения;

Решена проблема деградации АФС ГМЛ-3 при хранении таблеток по причине фотолабильности АФС.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Не вызывает сомнений методология, на основе которой построено проведенное автором исследование, это находит отражение в структуре работы.

Первая глава посвящена описанию положения по заболеваемости депрессией и тревогой в мире и в России в частности, перспективности и необходимости разработки новых лекарственных препаратов с анксиолитическим и антидепрессивным действием, а также путям улучшения растворимости новых, разрабатываемых в качестве АФС практически нерастворимых в воде соединений. Для анализа проблемы растворимости методы микронизации АФС, которые подразделяются на две большие группы, а именно «сверху-вниз» (top-down) и «снизу-вверх» (bottom-up). К первой группе относится измельчение (сухое и влажное) и гомогенизация под

высоким давлением, ко второй кристаллизация из раствора, в том числе методы с использованием сверхкритических флюидов. В качестве иного подхода к солубилизации АФС рассматривалось создание твердых дисперсий. В обзоре рассмотрены различные классификации твердых дисперсий, используемые для их создания полимеры и поверхностно-активные вещества. Описана проблема достоверной идентификации остаточной кристалличности АФС, современные методы исследования аморфного состояния твердых дисперсий. По результатам научного обзора автором сделано заключение о том, что разработка таблеток ГМЛ-3 является актуальной задачей, а решение проблемы её плохой растворимости в воде возможно путём микронизации и создания твердых дисперсий. В связи с этим в работе проведено моделирование растворимости АФС ГМЛ-3 методами микронизации и создания твёрдых дисперсий.

Во второй главе «Объекты и методы исследования» представлена АФС ГМЛ-3, используемые вспомогательные вещества и методики. Автором описан внешний вид и растворимость АФС в различных растворителях, используемые в работе наполнители, дезинтегранты, полимеры и плёночное покрытие. Перечислены используемые методы оптической и сканирующей электронной микроскопии, ИК и Раман спектроскопии, описаны параметры проводимых исследований на дифференциальном сканирующем и рентгеновском дифрактометрах. Подробно представлены методики оценки высвобождения АФС ГМЛ-3 из твердых дисперсий и таблеток, различные математические модели.

В третьей главе «Моделирование растворимости АФС ГМЛ-3 методами микронизации и создания твёрдых дисперсий» после микронизации АФС методом быстрого расширения сверхкритического флюида получены наноразмерные частицы ГМЛ-3, подставляющие из себя ранее не изученную полиморфную форму. Перед использованием диоксида углерода автором проанализирована растворимость ГМЛ-3 в сверхкритическом CO_2 с помощью

нагнетания давления и регулирования температуры в проточной ячейке. Полиморфизм АФС ГМЛ-3 доказан различными методами, однако, кинетика растворения АФС в среде воды очищенной выросла до недостаточно высокого уровня. Также в главе методом удаления растворителя получены аморфные твердые дисперсии и проанализирована их стабильность. По результатам, полученным в главе 3, удалось решить проблему растворимости АФС ГМЛ-3 путём создания аморфных твердых дисперсий, в следствии чего глава 4 посвящена непосредственно разработке состава и технологии таблеток ГМЛ-3.

В четвертой главе после анализа рисков проводилась разработка таблеток ГМЛ-3 с использованием гидрофильных полимерных матриц и аморфных твердых дисперсий, в результате чего с использованием функции желательности Харрингтона подобраны оптимальные наполнители и дезинтегранты. По причине использования этанола в технологии твердых дисперсий, автором с помощью изучения кинетики сушки доказано отсутствие остаточных органических растворителей в таблеточной массе ГМЛ-3 после сушки. С помощью математического моделирования вычислено оптимальное давление прессования таблеток, защиты АФС ГМЛ-3 от деградации под воздействием света во время хранения удалось достичь путём нанесения плёночной оболочки и хранения таблеток в банках из темного стекла или из ПВХ с использованием вторичной упаковки. По итогам изучения сравнительной кинетики растворения таблеток ГМЛ-3 выявлен оптимальный состав, обладающий высоким уровнем высвобождения.

Ценность для науки и практики результатов работы

Достоинством диссертационной работы Маркеева Владимира Борисовича можно считать апробацию и внедрении технологии на двух площадках, что соответствует 4 уровню готовности технологий. Значимость для науки заключается в разработке таблеток ГМЛ-3, обладающих одновременно двумя терапевтическими эффектами. Помимо разработки

таблеток ГМЛ-3, научный вклад диссертационного исследования заключается в получении и анализе полиморфной формы ГМЛ-3, что является крайне важным фактором при разработке лекарственных препаратов с оригинальными молекулами.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати

Результаты опубликованных исследований представлены в 20 работах, из которых 11 статей в изданиях, индексируемых в МБЦ/ВАК/RSCI, 1 монография и 1 патент РФ и отражены в научных докладах на российских и международных научно-практических конференциях в Москве, Клязьме, Белгороде, Харбине, Курске и Казани.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Структура автореферата полностью отражает положения рассматриваемой диссертации

Замечания по работе

Отмечая достоинства диссертации В.Б. Маркеева, её научную новизну и практическую значимость, следует высказать следующие **замечания**:

1. В будущем стоит рассмотреть и другие методы получения твердых дисперсий, помимо «удаления растворителя».
2. Так же следует в дальнейшем исследовать влияние твердых дисперсий ГМЛ-3 с ПВП различной молекулярной массы на кристалличность и кинетику растворения АФС ГМЛ-3.
3. Согласно данным ДСК, образцы АФС ГМЛ-3 имеют различия в выделяемой при плавлении энергии, чему следовало дать пояснения в работе.

4. Имеются некоторые опечатки и поправки при оформлении. Так, например, на стр. 128 название таблицы и сама таблица разнесены на разные страницы.
5. Следовало бы для сравнения привести данные РФА и ДСК для полимера ПВП, используемого для создания твердых дисперсий ГМЛ-3.

Кроме того, при анализе диссертационной работы возникли **вопросы**:

1. Чем обоснован выбор именно ПВП Kollidon® 25 для создания твердых дисперсий ГМЛ-3?
2. По данным дифференциальной сканирующей калориметрии для большинства исследованных образцов наблюдается резкое падение энтальпии, не связанное с эффектом плавления. Какова природа данного эффекта в образцах?
3. Почему полимер Soluplus® использовался только с методом создания твердых дисперсий, хотя для сравнения разных подходов к улучшению растворимости АФС ГМЛ-3 было бы целесообразно также рассмотреть таблетки с гидрофильными полимерными матрицами с Soluplus®?

Заключение

Диссертационное исследование Маркеева Владимира Борисовича «Разработка состава и технологии таблеток N-бутил-N-метил-1-фенилпирроло[1,2-a]пирозин-3-карбоксамида» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение научной задачи, связанной с разработкой нового отечественного препарата, содержащего оригинальную активную фармацевтическую субстанцию ГМЛ-3, обладающую анксиолитической и антидепрессивной активностью.

Работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, согласно п.2.2 раздела II Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего

образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», утвержденного Ученым советом РУДН протокол № УС-1 от 22.01.2024г., а её автор, Маркеев Владимир Борисович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств.

Официальный оппонент:

доктор фармацевтических наук (14.04.01. – технология получения лекарств, 14.04.02. – фармацевтическая химия и фармакогнозия), профессор, заведующий кафедрой аналитической, физической и коллоидной химии Института фармации имени А.П. Нелюбина.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

119048, Российская Федерация, город Москва, улица Трубецкая, дом 8, строение 2.

Тел.: +7 (495) 609-14-00.

web-сайт:

<https://www.sechenov.ru>

электронный адрес

организации:

rectorat@staff.sechenov.ru



Краснюк Иван Иванович (мл.)

