

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора фармацевтических наук, профессора, заведующего кафедрой технологии лекарственных форм федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации **Флисюк Елены Владимировны** на диссертационную работу Маркеева Владимира Борисовича на тему «Разработка состава и технологии таблеток N-бутил-N-метил-1-фенилпирроло[1,2-a]пиразин-3-карбоксамид», представленную в ПДС 0300.20 при ФГАОУ ВО «РУДН имени Патриса Лумумбы» на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств

Актуальность темы

Депрессивные расстройства существенно влияют на способность человека функционировать и являются серьезной проблемой, требующей медикаментозного лечения. В России депрессией страдает примерно 5% населения, в то время все психические расстройства затрагивают 11% россиян. Для пациентов ситуация усложняется необходимостью помимо антидепрессантов, как правило имеющих достаточно большое количество побочных эффектов принимать транквилизаторы, что делает разработку новых отечественных лекарственных препаратов с одновременно анксиолитическим и антидепрессивным эффектом актуальной задачей.

Среди лигандов TSPO класса пирролопиразинов, синтезированных в ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» именно N-бутил-N-метил-1-фенилпирроло[1,2-a]пиразин-3-карбоксамид (ГМЛ-3) проявил выраженную антидепрессивную и анксиолитическую активность в тестах на животных, что обуславливает актуальность разработки состава и технологии таблеток ГМЛ-3. По причине практической нерастворимости

активной фармацевтической субстанции (АФС) ГМЛ-3, с целью улучшению кинетики растворения АФС в воде использованы методы микронизации и создания ТД. Микронизация с использованием технологии сверхкритических флюидов CO_2 приводит к росту кинетики высвобождения АФС за счёт получения нанокристаллов АФС, а создание твердых дисперсий позволяет исключить кристалличность, как фактор, замедляющий растворения соединения в воде. Помимо растворимости, плохая сыпучесть, фотолабильность АФС ГМЛ-3 делает необходимым разработку состава и технологию таблеток ГМЛ-3.

Достоверность и новизна результатов диссертации

Достоверность научных положений и выводов базируется на современных подходах к обработке экспериментальных данных, использовании различных методов анализа, дополняющих друг друга. Таким образом, подлинность первичных материалов диссертации сомнений не вызывает, а применение математического моделирования исключает их ошибочную интерпретацию. Содержание всех разделов диссертации логично взаимосвязано и обеспечивает убедительность выводов, которые в полной мере обоснованы и отвечают поставленным задачам исследования.

Научная новизна заключается в том, что впервые методом лазерной дифракции изучено распределение частиц АФС ГМЛ-3 по размерам, с помощью оптической и сканирующей электронной микроскопии исследованы особенности морфологии частиц АФС ГМЛ-3 до и после микронизации. По полученным в ходе исследования дифрактограммам и термограммам изучена кристалличность АФС ГМЛ-3, после подбора оптимальных параметров для растворимости АФС в диоксиде углерода методом быстрого расширения сверхкритического флюида, впервые получена полиморфная форма АФС ГМЛ-3, имеющая различия с исходной субстанцией по температуре плавления, кинетике растворения, в Рамановском спектре и в виде полного изменения пиков на дифрактограмме. Получены методом «удаления растворителя» полностью аморфные твердые

дисперсии с доказанной стабильностью некристаллического состояния во время хранения. При использовании математического моделирования подобраны оптимальные параметры при прессовании таблеток ГМЛ-3. С помощью уравнения Корсмейера-Пеппаса описана нелинейная диффузия по Фику при высвобождении АФС из таблеток ГМЛ-3. Решена проблема деструкции АФС ГМЛ-3 в таблетках под воздействием света и доказано отсутствие органических растворителей в таблеточной массе ГМЛ-3 после сушки.

Приоритет исследований подтверждает патент РФ № 2811453 «Фармацевтическая композиция на основе N-бутил-N-метил-1-фенилпирроло[1,2-a]пиразин-3-карбоксамида» и заявки на патенты RU: №2023109078 «Способ получения таблеток N-бутил-N-метил-1-фенилпирроло[1,2-a]пиразин-3-карбоксамида», №2023109079 «Способ получения аморфных твердых дисперсий N-бутил-N-метил-1-фенилпирроло[1,2-a]пиразин-3-карбоксамида».

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

Автором была определена цель исследования, заключающаяся в разработке состава и технологии таблеток N-бутил-N-метил-1-фенилпирроло[1,2-a]пиразин-3-карбоксамида. Для решения поставленной цели были определены шесть взаимосвязанных задач, не только учитывающие последовательность их выполнения, но и позволяющих раскрыть структурно-логическую схему диссертационного исследования. Представленные общие выводы полностью соответствуют поставленным задачам и содержанию работы.

Диссертационная работа Маркеева В.Б. выполнена по классической структуре и включает в себя введение, главу с описанием материалов и методов, две главы с практическими результатами, общими выводами, списком сокращений и литературы, 4 приложениями.

Общий объём диссертации с приложениями составляет 220 страниц. Работа иллюстрирована 51 рисунком и 22 таблицами, детально раскрывающими представленный материал.

Введение структурировано, содержит все обязательные разделы и необходимые структурные элементы. Корректно представлены сведения об учёных-предшественниках, занимающимися аналогичными исследованиями.

В главе I представлены данные статистики по уровню заболеваемости депрессией и тревогой в России, чем обоснована перспективность разработки таблеток с синтезированным в ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова» быстродействующим оригинальным анксиолитиком / антидепрессантом АФС ГМЛ-3, являющимся лигандом транслокаторного белка с массой 18 кДа (TSPO) и с фармакодинамическим действием, сопоставимым с диазепамом/амитриптилином, при одновременном отсутствии выраженного проявления комплекса побочных эффектов. Однако, растворимость АФС ГМЛ-3 в воде может негативно сказываться на его биодоступности, в результате чего, исходя из анализа литературных данных выбраны методы микронизации и создания ТД как наиболее перспективные для решения проблемы растворимости АФС ГМЛ-3.

В главе II описаны материалы и методы исследования. Подробно разобраны математические модели Хеккеля, Кавакиты и Куенца-Лойенбергера, применяемые для анализа прессуемости таблеточных смесей и уравнение Корсмейера-Пеппаса для описания процесса диффузии при изучении растворимости АФС ГМЛ-3 методом спектрометрии. Оценка уровня высвобождения АФС ГМЛ-3 из таблеток в различные среды растворения проводилась согласно ОФС.1.4.2.0014 «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм» Фармакопеи Российской Федерации XV издания в такие среды растворения, как вода очищенная, раствор натрия лаурил сульфата, HCl, ацетатный и фосфатный буферный раствор.

В главе III «Моделирование растворимости АФС ГМЛ-3 методами микронизации и создания твёрдых дисперсий» детально проанализировано влияние различных полимеров на кинетику растворения АФС ГМЛ-3, изменение формы кристаллов и появление остаточного электростатического заряда после микронизации частиц АФС. В следствии использования сверхкритического диоксида углерода и этанола в качестве растворителей при создании наночастиц АФС ГМЛ-3 и твердых дисперсий, соответственно, проведено исследование на наличие явления полиморфизма у АФС ГМЛ-3. Благодаря данным по энергии плавления, полученные методом дифференциальной сканирующей калориметрии для АФС ГМЛ-3 и полимеров обоснован выбор метода «удаления растворителя» для получения твердых дисперсий ГМЛ-3. Основываясь на данных по кинетики растворения АФС ГМЛ-3 в микронизированном виде и их твердых дисперсий в среду растворения воды очищенной, доказана перспективность использования солюбилизирующих свойств полимеров и твердых дисперсий для обеспечения растворения АФС ГМЛ-3. Также в главе поднимается проблема плохой сыпучести АФС ГМЛ-3 и её деградации при воздействии света.

В главе IV проводилась разработка состава и технологии таблеток ГМЛ-3 с учётом её плохой растворимости в воде, проблем с сыпучестью и необходимости защиты АФС от воздействия излучения видимого и УФ спектра. В результате исследования автору удалось применить технологию твердых дисперсий ГМЛ-3 при создании таблеток ГМЛ-3, используя в качестве гранулирующей жидкости в технологии влажной грануляции этиловый спирт, который разбавлялся до 50%, что обеспечило как хорошую связываемость гранул, так и не выпадение в осадок АФС из раствора. Солюбилизирующие свойства полимера использованы также в альтернативном подходе исключаящим применение органических растворителей, где создавалась гидрофильная полимерная матрица путём использования большого количества раствора полимера без растворения АФС в процессе гранулирования. В этих подходах удалось решить проблему

плохой сыпучести АФС ГМЛ-3, дезинтегранты нивелировали отрицательное действие полимеров на распадаемость модельных составов, покрытие таблеток оболочкой снизило скорость деградации АФС ГМЛ-3 под воздействием света, а использование дополнительно упаковки вовсе его исключило. Проведение сравнительной кинетики растворения для двух составов, где использовались твердые дисперсии и трёх составов с гидрофильными полимерными матрицами позволило выявить оптимальный состав, обладающий высоким уровнем и наибольшей скоростью высвобождения АФС ГМЛ-3 из таблеток во все среды растворения.

Ценность для науки и практики результатов работы

Достоинством работы Маркеева В.Б. является детальное изучение влияния кристалличности и явления полиморфизма на скорость растворения АФС, а также внедрение результатов диссертационной работы в учебный и производственных процесс. Результаты авторского исследования апробированы и внедрены в АО «Институт фармацевтических технологий» и в «Институт биохимической технологии и нанотехнологии» ФГБОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», соответствующие 4 уровню готовности технологий.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати

По теме диссертации опубликовано 20 печатных работ, в том числе 11 статей в изданиях, индексируемых в МБЦ/БАК /RSCI, 1 монография и 1 патент РФ. Результаты, полученные при проведении исследований, представлялись к обсуждению на научно-практических конференциях 2021-2023 гг. в Белгороде, Москве и Курске.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат Маркеева В.Б. подготовлен в полном соответствии со структурой диссертации и отражает представления об исследовательской работе в целом. Основные положения диссертационного исследования

достаточно широко представлены в научных публикациях автора, список которых приводится в автореферате.

Замечания по работе

Несмотря на достоинства проведенного в работе В.Б. Маркеева исследования, при ознакомлении с диссертацией к диссертанту возникли следующие замечания и вопросы:

1. В работе есть опечатки и орфографические ошибки: например, на стр. 115: «с лактозом моногидратом».

2. Одним из механизмов улучшения растворимости АФС при использовании твердых дисперсий является улучшение смачиваемости, в работе следовало изучить влияние твёрдых дисперсий на угол смачиваемости АФС.

3. Составы без / с плёночным покрытием имеют одинаковую нумерацию по тексту, в результате чего не всегда ясно, какой именно состав исследуется в том или ином эксперименте.

4. В работе использовано достаточно большое количество вспомогательных веществ, которые выпускаются компаниями, ограничившими поставки на российский рынок. Как в работе учтено это обстоятельство?

5. Какой пигмент содержится в покрытии Opadry® II и по какой причине именно оно было выбрано для нанесения на таблетки ГМЛ-3?

5. Почему было выбрано именно покрытие белого цвета с ГПМЦ для нанесения пленочной оболочки на таблетки ГМЛ-3?

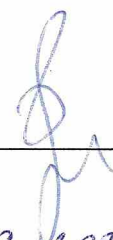
Заключение

Диссертационное исследование Маркеева Владимира Борисовича «Разработка состава и технологии таблеток N-бутил-N-метил-1-фенилпирроло[1,2-a]пиразин-3-карбоксамид» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение научной задачи, посвященной разработке новых отечественных препаратов для лечения депрессии и тревоги.

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 (15.00.01 – технология лекарств и организация фармацевтического дела), профессор, проректор по научной работе, заведующий кафедрой технологии лекарственных форм, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

 Флисюк Елена Владимировна

Подпись Флисюк Е.В. заверяю: 06.09.2024

Начальник отдела документации



 Павлюк И.Е.

Почтовый адрес (организации): 197022, г. Санкт-Петербург, вн.тер.г. муниципальный округ Аптекарский остров, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А.

Контактный телефон: +7 (904) 335-01-50

Адрес электронной почты: elena.flisyuk@pharminnotech.com