

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора фармацевтических наук, доцента, **Полковниковой Юлии Александровны** доцента кафедры фармацевтической технологии, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный университет» на диссертационную работу Алексеева Виктора Константиновича «Разработка состава и технологии лекарственных форм Мексикор с модифицированным высвобождением», представленную в постоянно действующий диссертационный совет ПДС 0300.020 при ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» на соискание учёной степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств

Актуальность темы исследования

Среди лекарственных антиоксидантных и антигипоксантных препаратов выделяется 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат (ЭМПГС), разработанный в ГУ НИИ фармакологии РАМН в начале 80-х годов.

Данное соединение обладает multifunctionalными свойствами ввиду своего двухкомпонентного строения: 3-гидроксипиридина, обладающего антиоксидантными и мембранотропными свойствами, и янтарной кислоты, которая является субстратом для повышения энергетического обмена в клетке. ЭМПГС влияет на свободнорадикальные процессы, активно подавляет процессы перекисного окисления липидов и взаимодействует с радикалами пептидов, что делает его эффективным антиоксидантом.

Следует отметить, что ЭМПГС превосходит некоторые зарубежные ферментные антиоксиданты, созданные на основе супероксиддисмутазы, благодаря своей стабильности, отсутствию быстрой инактивации и побочных эффектов. Таким образом, ЭМПГС представляет собой лекарственное средство (ЛС), эффективное в лечении различных заболеваний, связанных с окислительным стрессом, гипоксией и другими нарушениями клеточного обмена. ЭМПГС способен модулировать не только окислительные процессы, но и другие важные аспекты клеточной активности, например, мембранотропный эффект способствует улучшению работы клеточных мембран и предотвращению повреждений, вызванных окислительным стрессом.

Выпускаемые коммерческие препараты необходимо принимать каждые 8–12 часов, то есть 2–3 раза в сутки. Такой интервал между приёмами

обусловлен фармакокинетическими особенностями и фармакологическим действием ЛС, в частности элиминацией из организма. Ввиду фармакокинетических свойств ЛС существует необходимость создания лекарственных форм для применения в полости рта и лекарственных препаратов с модифицированным пролонгированным высвобождением для поддержания необходимой терапевтической концентрации.

Достоверность и новизна результатов диссертации

Достоверность полученных результатов подтверждена применением современных методов планирования эксперимента и оптимизации параметров технологического процесса, соответствующих им методов статистической обработки данных и корректно составленного комплекса методов анализа, а также объёмом проведённых исследований.

Научная новизна исследования заключается в том, что впервые получены следующие результаты:

- Установлены фармацевтико-технологические параметры активной фармацевтической субстанции 2-этил-6-метил-3-гидроксипири-дина сукцинат.
- Разработан новый подход для получения пленок ЭМГПС, диспергируемых в полости рта, методом струйной печати, основанный на обосновании состава растворов и выбора подложки для фармацевтической печати.
- Установлена оптимальная технология процесса дозирования термоструйным и пьезоэлектрическим принтером и выявлены зависимости влияния количества раствора для фармацевтической печати на интенсивность цвета, размера пленки, количества ЭМГПС от разрешения печати и циклов печати.
- Методами математического планирования обоснованы и разработаны составы лекарственных форм для применения в полости рта (резинки жевательные лекарственные, жевательные таблетки).
- С применением математических моделей Хеккеля и Кавакита описан механизм компрессионных взаимодействий АФС и вспомогательных веществ при различном давлении прессования и выявлены наиболее оптимальные диапазоны прессования при получении таблеток ЭМГПС с пролонгированным высвобождением.
- Изучены механизмы высвобождения ЭМГПС из разработанных составов и сделан вывод об аномальной (нефииковской) диффузии АФС из таблеток.
- Приоритет исследований подтвержден подачей заявок на патент: № 2023118794 «Способ получения фармацевтической композиции на основе

2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината в виде пленки, диспергируемой в полости рта, обладающей свойством индивидуального дозирования», № 2024118631 «Способ получения фармацевтической композиции на основе 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината в форме таблетки с пролонгированным высвобождением».

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

Методология исследований, проведенных автором, не вызывает сомнений и отражается в структуре работы и содержании её разделов.

Диссертация Алексеева Виктора Константиновича включает в себя введение, 5 глав, общие выводы, список литературы и 6 приложений. Работа изложена на 204 страницах компьютерного текста, содержит 86 таблиц и 64 рисунка. Библиографический список содержит 220 источников, из которых 117 на иностранных языках.

Введение работы имеет общетребуемую структуру и содержит все обязательные разделы. Надлежащим образом представлены данные об учёных, занимавшихся исследованиями в области разработки лекарственных препаратов методом струйной печати и с модифицированным высвобождением.

В главе 1 приведен обзор литературы, в котором освещены вопросы современного состояния исследований в области разработки лекарственных препаратов и лекарственных форм ЭМГПС. Представлен анализ подходов при создании лекарственных форм, полученных перспективной технологией двумерной печати, характеристики лекарственных форм для применения в полости рта и таблеток с модифицированным высвобождением.

В главе 2 описаны материалы и методы, использованные в работе. Рассмотрены применяемые методы математического моделирования процесса прессования – уравнения Хеккеля и Гурнхэма, методы, используемые для оценки пригодности таблеточных смесей к переходу на этап прессования, а также разобраны варианты исполнения математического планирования эксперимента в соответствии с методологией поверхностного отклика. Кроме того, представлены методики изучения свойств, характеризующие фармацевтико-технологические характеристики АФС и лекарственных форм, анализируемые в соответствии с требованиями статей Фармакопеи Евразийского экономического союза и Государственной Фармакопеи Российской Федерации XV издания.

В главе 3 представлена программа исследований по разработке лекарственных препаратов ЭМГПС с модифицированным высвобождением, в соответствие с которой произведено обоснование выбора лекарственных

форм для применения в полости рта (пленки, диспергируемой в полости рта, резинки жевательные лекарственные, жевательные таблетки) и таблеток с пролонгированным высвобождением.

В соответствии с программой исследования разработаны критерии поиска и отбора вспомогательных веществ, применяемых для получения раствора для фармацевтической печати, который находился в оптимальном диапазоне печати по реологическим характеристикам для двух типов печатающих систем и имел наиболее высокое содержание АФС ЭМГПС. Проведены эксперименты по отбору модельных составов подложек для печати, в результате которых отдано предпочтение коммерческой отечественной крахмальной бумаге DecoLand, 0,6 мм, разрешенной для пищевого применения.

В главе 4 описан процесс разработки состава и технологии перспективных лекарственных форм для применения в полости рта – резинки жевательные лекарственные и жевательные таблетки. Показатели низкой сыпучести и прессуемости АФС ЭМГПС соискатель корректировал добавкой дополнительного количества наполнителей и связующих компонентов. Применение основы Health in Gum® в форме сыпучих материалов позволило применить наиболее технологически предпочтительный способ приготовления резинок жевательных лекарственных – метод прямого прессования.

Для разработки жевательных таблеток использованы наполнители, характеризующиеся высокой растворимостью, обеспечивающие прочность и приемлемые для разжевывания текстурные и органолептические характеристики. Проведена оценка полученных таблеточных смесей по показателям сыпучести, насыпная плотность до и после уплотнения, рассчитаны коэффициенты Хауснера и Карра.

В главе 5 приведены результаты исследований по разработке состава и технологии пролонгированных таблеток Мексикор. Критериями оценки служили такие фармацевтико-технологические показатели, как прочность таблеток на раздавливание, истираемость и высвобождение за 8, 12 и 20 часов. Проведена оптимизация процесса прессования и изучено поведения многокомпонентного состава таблеточной смеси при приложении различных усилий прессования, с использованием математических моделей Хеккеля и Кавакита. Рассчитаны параметры кинетических моделей профилей растворения пролонгированных таблеток Мексикора. Для нанесения пленочного покрытия Opadry® II разработан технологический режим. Разработаны лабораторный и опытно-промышленный регламенты на производство «Мексикор, таблетки с пролонгированным высвобождением,

покрытые пленочной оболочкой, 375 мг» методом сухого гранулирования. Проведена оценка рисков с помощью анализа рисков и расхождений технологического процесса «GAP-анализ» на технологических площадках разработчика и планируемого производителя ООО «ЭкоФармИнвест». В результате анализа рисков при трансфере производства выявлен допустимый уровень риска для трансфера производства.

Общие выводы диссертационной работы полностью отражают цель, задачи и содержание исследования.

Ценность для науки и практики результатов работы

Научный вклад исследования заключается в разработке нового подхода для получения пленок ЭМГПС, диспергируемых в полости рта, методом струйной печати, определении совокупности критериев необходимых для отбора вспомогательных веществ, предназначенных для реализации данного подхода.

На основании результатов диссертационного исследования Алексеева В.К. разработаны технологические регламенты на производство, а также подготовлены отчёты о фармацевтической разработке соответствующих лекарственных препаратов. Кроме того, результаты работы внедрены в учебный процесс Института фармации ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет; кафедры биотехнологии и промышленной фармации ФГБОУ ВО «МИРЭА-Российский технологический университет»; кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, что подтверждают соответствующие акты, представленные в Приложении.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати

По теме диссертации автором опубликовано 19 печатных работ, в том числе 12 статей в изданиях, индексируемых в МБЦ/BAK/RSCI и отражены в научных докладах на российских научно-практических конференциях в Москве, Санкт-Петербурге, Белгороде и Волгограде.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Структура автореферата Алексеева В.К. полностью отражает положения, представленные в диссертационной работе.

Замечания по работе

Несмотря на достоинства, представленного в диссертационной работе Алексеева В.К. исследования, при ознакомлении с материалом возникли следующие вопросы и замечания:

Вопросы:

1. Следует пояснить - предназначены ли приготовленные растворы ЭМГПС для печати для длительного хранения? Или их надо изготавливать экстемпорально?
2. Можно ли рассматривать разработанные лекарственные формы, полученные технологией двумерной печати, как потенциальную платформу для создания препаратов с другими активными фармацевтическими субстанциями?
3. В работе используются вспомогательные вещества, выпускаемые иностранными компаниями, ограничившие поставки продукции на рынок Российской Федерации, как данный факт учитывается в исследовании?

Замечания:

1. В п. 3.3. диссертант указывает «Для разработки модельных составов растворов для фармацевтической печати использовали растворители, модификаторы вязкости и поверхностного натяжения, наиболее часто используемые для создания растворов для печати». Необходимо было бы указать ссылки на работы учёных, которые использовали данные вспомогательные вещества.
2. Автором проведен патентный поиск, однако не на все указанные в обзоре литературы патенты имеются ссылки в списке литературы. Следовало бы указать какие лекарственные формы ЭМГПС разработаны в настоящее время (суппозитории, ТТС) и сделать ссылки на работы авторов.
3. В тексте работы на некоторые таблицы отсутствуют ссылки, присутствуют опечатки, а также недочёты в оформлении.

Высказанные замечания и поставленные вопросы не носят принципиальный характер и в целом не влияют на положительное впечатление от диссертационного исследования.

Заключение

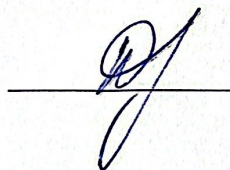
Диссертационное исследование Алексеева Виктора Константиновича «Разработка состава и технологии лекарственных форм Мексикор с модифицированным высвобождением» является законченной научно-квалификационной работой посвящённой решению актуального направления современной фармацевтической и медицинской науки разработке

лекарственных форм Мексикор для применения в полости рта и таблеток с модифицированным высвобождением.

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 22.01.2024 г., а её автор, Алексеева Виктора Константиновича, заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств.

Официальный оппонент:

доктор фармацевтических наук (3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств), доцент, доцент кафедры фармацевтической технологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный университет»



Полковникова Юлия Александровна

«5» мая 2025 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный университет»

Адрес: 394018, г. Воронеж, Университетская площадь, 1

Тел.: +7(473)255-47-82

e-mail: juli-polk@mail.ru

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный университет» (ФГБОУ ВО «ВГУ»)	
Подпись	<i>Полковникова</i>
заверяю	начальник отдела кадров
	должность
<i>Зверева</i>	О.И. Зверева
подпись, расшифровка подписи	05 05 25 20

