

"УТВЕРЖДАЮ"

Первый проректор-
проректор по научной работе РУДН
доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН
А.А. Костин



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН) на основании решения, принятого на заседании кафедры общей фармацевтической и биомедицинской технологии медицинского института

Диссертация «Разработка состава и технологии лекарственных форм Мексикор с модифицированным высвобождением» выполнена на кафедре общей фармацевтической и биомедицинской технологии медицинского института РУДН.

Алексеев Виктор Константинович 1987 года рождения, гражданин Российской Федерации, в 2010 году окончил Московскую Медицинскую Академию имени И. М. Сеченова по специальности 06.01.08 Фармация. С 2010 по 2013 год работал технологом фармацевтической компании ООО «ЭкоФармИнвест», с 2013 по 2024 работал в должности младшего научного сотрудника ФГБНУ НИИ Фармакологии им. В.В.Закусова.

С 11.09.2024 г. по 10.03.2025 г. прикреплен на кафедру общей фармацевтической и биомедицинской технологии РУДН для подготовки диссертации.

В настоящее время работает по совместительству в должности лаборанта на кафедре общей фармацевтической и биомедицинской технологии медицинского института РУДН и в фармацевтической компании ООО «ЭкоФармИнвест» в должности начальника производственного отдела.

Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов выдано 30.05.2024 года в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении

«Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР).

Научный руководитель – Суслина Светлана Николаевна, доктор фармацевтических наук, доцент, заведующая кафедрой общей фармацевтической и биомедицинской технологии медицинского института, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы».

Тема диссертационного исследования утверждена на заседании Ученого совета медицинского института РУДН 19.09.2024, протокол № 0301-08/01.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Диссертационная работа Алексеева Виктора Константиновича посвящена теоретическому и экспериментальному обоснованию составов и технологии лекарственных форм Мексикор с модифицированным высвобождением и является научно-квалификационной работой, имеющей важное теоретическое и практическое значение. 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат (ЭМГПС) является одной из наиболее востребованных активных фармацевтических субстанций (АФС), применяемых в различных областях медицины, в частности в неврологии, кардиологии, наркологии, психиатрии, офтальмологии, хирургии, стоматологии, эндокринологии в составе комплексной терапии в виде пероральных (таблетки, капсулы) и инъекционных лекарственных форм. Для данной АФС характерен частый прием лекарственного препарата (ЛП) в течение дня ввиду особенностей фармакокинетики, и, соответственно, для обеспечения комплаенса пациентов и покрытия потребности в обеспечении стресспротекторного, антигипоксического, противосудорожного, ноотропного, анксиолитического действия и др..

Среди подходов к созданию ЛП индивидуального дозирования следует выделить перспективную технологию двумерной (струйной) печати, предложенную автором для исследуемой АФС, которая связана с гибким

изменения дозы в доступном программном обеспечении, технологической простотой и высокой воспроизводимостью процесса.

Перспективна разработка лекарственных форм (ЛФ) для применения в полости рта - резинок жевательных лекарственных и жевательных таблеток индивидуального дозирования. Широта применения и многократность суточного применения ЛП ЭМГПС в терапии различных заболеваний требует разработки состава и технологии таблеток с пролонгированным высвобождением.

Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации, состоит в выполнении основных этапов исследования: от разработки программы исследований, постановки цели и задач к их реализации в виде экспериментальных работ с обсуждением полученных результатов и дальнейшего опубликования. Диссертантом лично проведен анализ литературы по тематике работы и осуществлены исследования фармацевтико-технологических характеристик АФС ЭМГПС, резинок жевательных лекарственных, жевательных таблеток, растворов для фармацевтической печати, пленок, диспергируемых в полости рта, таблеток с пролонгированным высвобождением, изучены фармацевтико-технологические характеристики модельных составов; произведена статистическая обработка экспериментальных данных с применением методов дисперсионного и регрессионного анализа; оптимизированы характеристики составов ЛФ ЭМГПС с модифицированным высвобождением и разработана технология их получения.

Степень достоверности результатов проведенных исследований

Достоверность результатов диссертационной работы подтверждена объемом выполненных исследований и количеством наблюдений (выборки), использованием современных фармацевтико-технологических, физико-химических методов исследования, получением воспроизводимых,

статистически значимых, однозначных результатов. Первичные данные получены с использованием сертифицированного фармацевтического оборудования. Результаты диссертационного исследования получены с применением современных методов математического планирования и моделирования: методом Тагучи с ортогональным факторным планом, полнофакторным анализом, планами Бокса-Бенкена (метод поверхностного отклика), моделью Хеккеля, Кавакита, моделями кинетики высвобождения (Korsmeyer-Peppas, Hixson-Crowel, Higuchi и т.д.). Статистическую обработку результатов эксперимента проводили с использованием дисперсионного и регрессионного видов анализа и пакетов программного обеспечения MiniTab 19 (Minitab, LLC, США), Microsoft Office Excel 2016.

Основные положения и результаты исследований доложены и апробированы на: Международной научно-практической конференции «Гармонизация подходов к фармацевтической разработке» (28 ноября 2018 г., Москва), II Международной научно-практической конференции «Гармонизация подходов к фармацевтической разработке» (14 ноября 2019 г., Москва), VI Съезде фармакологов России (20 – 24 ноября 2023 г., г. Клязьма), V Международном симпозиуме «INNOVATIONS IN LIFE SCIENCES» (24 – 26 мая 2023 г., Белгород), V международной научной конференции «Проблемы внедрения результатов и направления развития инновационных исследований» (06 сентября 2024 г., Санкт-Петербург), V международной научной конференции «Научные исследования как основа современных инновационных систем» (09 сентября 2024 г., Волгоград).

Апробация результатов диссертации состоялась на расширенном заседании кафедры общей фармацевтической и биомедицинской технологии РУДН, протокол №7 от 26 февраля 2025 г.

Диссертационная работа выполнена на современном научном уровне с применением методик, рекомендованных Фармакопеей ЕАЭС и ГФ XV издания. Выводы и рекомендации, сформулированные в работе, базируются на тщательном анализе полученных экспериментальных данных, научно

обоснованы, метрологически подтверждены, логически вытекают из результатов исследования и полностью соответствуют его цели.

Новизна результатов проведенных исследований

Методом оптической микроскопии и лазерной дифракции света установлены основные показатели морфологии, размеров основных фракций и распределение частиц АФС ЭМГПС производства ООО «Бион», Россия.

С помощью полнофакторного дисперсионного анализа и при использовании обобщенной желательности Харрингтона с двухсторонним ограничением разработаны составы растворов для фармацевтической печати и обоснован выбор подложки для получения пленок, диспергируемых в полости рта.

С целью построения проектного поля технологического процесса дозирования термоструйным и пьезоэлектрическим принтером методом наименьших квадратов рассчитаны линейные регрессионные уравнения зависимости влияния количества раствора для фармацевтической печати на интенсивность цвета, размера пленки, количества ЭМГПС от разрешения печати и циклов печати.

Методами математического планирования (метод Тагучи с ортогональным факторным планом, дисперсионного анализа и построения регрессионной функции влияния факторов состава на изучаемые параметры оптимизации) обоснованы и разработаны составы лекарственных форм для применения в полости рта (резинок жевательных лекарственных, жевательных таблеток).

Методами поверхностного отклика, а именно плана Бокса-Бенкена, построения регрессионных уравнений и использования обобщенной желательности проведено исследование по обоснованию составов таблеток Мексикор с пролонгированным высвобождением за 8, 12 и 20 часов.

С применением математических моделей Хеккеля и Кавакита описан механизм компрессионных взаимодействий АФС и вспомогательных веществ

при различном давлении прессования и выявлены оптимальные диапазоны прессования при получении таблеток ЭМГПС с пролонгированным высвобождением.

Математические модели (Корсмейера-Пеппаса, Хиксон-Кроуэлл, Хигучи и т.д.) растворения пролонгированных таблеток позволили изучить механизмы высвобождения ЭМГПС из разработанных составов и сделать вывод об аномальной (нефииковской) диффузии АФС из таблеток.

На разработанные ЛФ поданы заявки 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».

Практическая значимость проведенных исследований заключается в разработке нормативной документации:

- состав и технология «Мексикор, пленки, диспергируемые в полости рта, 125 мг» (проект НД и лабораторный регламент).
- состав и технология «Мексикор, резинка жевательная лекарственная, 125 мг» (лабораторный регламент).
- состав и технология «Мексикор, таблетки жевательные, 125 мг» (лабораторный регламент).
- состав и технология «Мексикор, таблетки с пролонгированным высвобождением, 375 мг» (лабораторный регламент, проект НД и опытно-промышленный регламент).
- отчёт о фармацевтической разработке лекарственного препарата «Мексикор, пленки, диспергируемые в полости рта, 125 мг».
- отчёт о фармацевтической разработке лекарственного препарата «Мексикор, таблетки с пролонгированным высвобождением, 375 мг».

- отчёт о рисках расхождения технологического процесса (GAP-анализ) производства «Мексикор, таблетки с пролонгированным высвобождением, 375 мг» для технологических площадок разработчика и планируемого производителя ООО «ЭкоФармИнвест».
- материалы учебных пособий внедрены в учебный процесс кафедры биотехнологии и промышленной фармации ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (Акт внедрения в учебный процесс от 27.06.2024).
- материалы учебных пособий внедрены в учебный процесс Института фармации ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» (Акт внедрения в учебный процесс от 11.06.2024).
- материалы учебных пособий внедрены в учебный процесс кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Пятигорский медико-фармацевтический институт (Акт внедрения в учебный процесс от 28.06.2024).

Ценность научных работ соискателя подтверждается представлением материалов в ряде ведущих научных изданий по специальности:

1. Application of mixing indices in modeling processes in pharmaceutical production/ Markeev V.B., Blynskaya E.V., Tishkov S.V., Alekseev K.V., Alekseev V.K. // Pharmaceutical Chemistry Journal. – 2023. – Vol. 57. № 3. – P. 430-440.
2. Modern approaches to mathematical modeling of the process of direct pressing of tablets /Markeev V.B., Blynskaya E.V., Tishkov S.V., Alekseev K.V., Alekseev V.K. / Pharmaceutical Chemistry Journal. 2024. Т. 58. № 4. С. 677-689.
3. Особенности методов анализа, оценки и контроля рисков в фармацевтической разработке /Тишков С.В., Блынская Е.В., Алексеев К.В., Алексеев В.К.// Российский биотерапевтический журнал. – 2023. – Т. 22. № 1. – С. 28-41.
4. Аспекты управления рисками для качества в фармацевтической разработке /Тишков С.В., Блынская Е.В., Алексеев К.В., Алексеев В.К. // Вопросы

- биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2023. Т. 26. № 3. С. 3-10.
5. Применение двумерной печати для получения персонализированных пленок, диспергированных в полости рта на основе 2-этил-3-метилгидроксипиридина сукцината / Тишков С.В., Блынская Е.В., Алексеев В.К. // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2023. Т. 86. № 11. С. 145.
6. Тишков С.В., Блынская Е.В., Алексеев В.К., Суслина С.Н. Разработка состава растворов для струйной печати пленок, диспергируемых в полости рта, на основе субстанции 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината методом обобщенной желательности Харрингтона // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. 2024. Т. 46. №4. С.84-95
7. Применение сополимера поливинилацетата и поливинилпирролидона для получения таблеток 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината с модифицированным пролонгированным высвобождением / Тишков С.В., Алексеев В.К., Блынская Е.В., Суслина С.Н., Марахова А.И. // Известия ГГТУ. Медицина, фармация. 2024. № 3. С. 90-98.
8. Применение метода обобщенной желательности при разработке состава подложек для получения пленок, диспергируемых в полости рта на основе субстанции 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината. / Тишков С.В., Алексеев В.К., Блынская Е.В., Суслина С.Н. // Международный научно-исследовательский журнал. –2024. –№ 8. – С. 72-23.
10. Обзор современного состояния исследований в области создания пленок / Алексеев К.В., Блынская Е.В., Буюева В.В., Тишков С.В., Алексеев В.К., Еремин В.А., Топилин А.И. // Фармацевтическое дело и технология лекарств. 2022. № 5. С. 26-37.

Научные положения диссертационной работы соответствуют паспорту специальности 3.4.1. – Промышленная фармация и технология получения лекарств в пунктах 2, 3 и 4.

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

Основные результаты работы Алексеева В.К. отражены в 31 печатной работе, из них 2 статьи, входящие в международные базы цитирования, 5 статей в журналах, входящих в библиографическую базу данных RSCI и 18 статей, рекомендуемых ВАК Минобрнауки России, 2 патента, а также 4 учебных пособия.

Текст диссертации проверен на использование заимствованного материала без ссылки на авторов и источники заимствования. После исключения всех корректных совпадений иных заимствований не обнаружено.

Диссертационная работа Алексеева Виктора Константиновича рекомендуется к публичной защите на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств.

Заключение принято на заседании кафедры общей фармацевтической и биомедицинской технологии с участием сотрудников фармацевтического профиля медицинского института и института фармации и биотехнологии РУДН.

Присутствовало на заседании 12 чел.

Результаты голосования: «за» – 12 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел.

26.02.2025., протокол № 7.

Председательствующий на заседании:
Заведующий кафедрой
Управления и экономики фармации
Профессор, доктор фармацевтических наук

Подпись Лоскутовой Е.Е. удостоверяю,
Ученый секретарь Ученого совета
Медицинского института РУДН



 Лоскутова Е.Е.

 Максимова Т.В.