

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Маркеева Владимира Борисовича на тему «Разработка состава и технологии таблеток N-бутил-N-метил-1-фенилпирроло[1,2-а]пиазин-3-карбоксамид», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств в постоянно действующий диссертационный совет ПДС 0300.020 на базе федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»

В настоящее время разработка новых отечественных лекарственных препаратов для лечения тревоги и депрессии остаётся актуальной задачей. Такой интерес обусловлен большим количеством побочных эффектов, вызываемых соединениями бензодиазипинового ряда и необходимостью замены зарубежных лекарственных препаратов российскими аналогами. Соединение, N-бутил-N-метил-1-фенилпирроло[1,2-а]пиазин-3-карбоксамид, синтезированное в ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» и получившее шифр ГМЛ-3, обладает одновременно анксиолитическим и антидепрессивным действием, что делает разработку таблеток ГМЛ-3 актуальной задачей.

Целью исследования является теоретическое и экспериментальное обоснование состава и технологии таблеток ГМЛ-3.

Автор принимал непосредственное участие на всех этапах исследования: от постановки задач и их экспериментально-теоретической реализации до обсуждения полученных результатов в научных публикациях и внедрения в практику. В работе решена проблема плохой растворимости в воде ГМЛ-3 путём создания твердых дисперсий, разработан состав и технология таблеток ГМЛ-3. Основные положения диссертации отражены в 20 публикациях, из них 11 статей в изданиях, индексируемых в МБЦ и перечня рекомендованного ВАК (с ИФ выше 0,1), 1 монография и 1 патент РФ.

При ознакомлении с материалом автореферата возник вопрос целесообразности использования Рамановской спектроскопии в исследовании структуры АФС?

Судя по автореферату диссертационная работа Маркеева Владимира Борисовича «Разработка состава и технологии таблеток N-бутил-N-метил-1-фенилпирроло[1,2-а]пирозин-3-карбоксамид» является законченной научно-квалификационной работой, выполненной по актуальной теме (проблеме) современной фармацевтической технологии, 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 им. Патриса Лумумбы», утвержденного Ученым советом РУДН протокол №УС-1 от 22.01.2024, а ее автор Маркеев Владимир Борисович заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств.

Директор по науке Акционерного общества «Научно-производственное объединение по иммунобиологическим препаратам «Микроген»,
доктор фармацевтических наук
(14.04.01 – технология получения лекарств, организация фармацевтического дела)
14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия),
профессор

Адрес: 115088, Российская Федерация, г. Москва, 1-я Дубровская ул., д. 15, стр. 2
Телефон: +7 (495) 790-77-73

Адрес электронной почты: info@microgen.ru

«16» сентября 2024 г.

Е.И. Саканян

Саканян Елена Ивановна

Подпись Е.И. Саканян заверяю:
Начальник Управления по работе с персоналом
АО «НПО» «МИКРОГЕН»
Ханина Наталья Юрьевна



ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Маркеева Владимира Борисовича на тему «Разработка состава и технологии таблеток N-бутил-N-метил-1-фенилпирроло[1,2-a]пирозин-3-карбоксамид», представленной диссертационный совет ПДС 0300.020 на базе ФГАОУВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств

Поиск, разработка и внедрение в клиническую практику оригинальных средств фармакологической коррекции тревожных и депрессивных расстройств является актуальной задачей фармакологии и фармацевтической науки. Существенной проблемой большинства субстанций, обладающих выраженным нейрорепрессивным действием, является плохая растворимость в воде и, как следствие, сложность создания пероральных лекарственных форм с оптимальной биодоступностью. В диссертационном исследовании В.Б. Маркова предложены подходы к повышению растворимости оригинальной отечественной субстанции ГМЛ-3 и созданию пероральной лекарственной формы на ее основе. Несомненно, что проведенное исследование актуально и является необходимым этапом разработки, позволяющим проводить последующий трансфер технологии получения субстанции и готового лекарственного средства на опытно-промышленное производство. Для получения и характеристики образцов субстанции автор использовал различные физические методы анализа (рентгенофазовый анализ, дифференциальную сканирующую калориметрию, инфракрасную и Рамановскую спектроскопию, спектрофотометрию, лазерной дифракции и другие методы), что позволило подобрать оптимальный размер частиц в субстанции для последующего получения ГЛС. Следует отметить достаточно широкий набор различных методов, включая методы математического моделирования, которые диссертант использовал в своей работе, что придает существенную новизну и доказательность проведенному исследованию.

Проведенные автором исследования позволили выявить полиморфную форму субстанции ГМЛ-3, существенно повысить растворимость субстанции ГМЛ-3 в воде за счет получения твердой дисперсии, подобрать оптимальный состав и технологию получения таблеток ГМЛ-3, а также решить проблему фотолабильности субстанции. Судя по объему проведенных исследований можно утверждать, что этап фармацевтической разработки препарата практически завершен.

Результаты, полученные в диссертации отражены в зарубежных и российских научных журналах, получен патент РФ на изобретение. Результаты диссертации представлены на научно-практических конференциях различного уровня.

Критических замечаний по автореферату нет.

Вместе с тем при ознакомлении с авторефератом возникли следующие вопросы уточняющего характера:

1. К какому классу по биофармацевтической классификационной системе относится субстанция ГМЛ 3?

2. Учитывая, что размер частиц/распределение частиц по размеру для субстанции ГМЛ 3 является критическим показателем качества, предусмотрен ли в спецификации контроль по данному показателю?

Диссертационная работа Маркеева Владимира Борисовича «Разработка состава и технологии таблеток N-бутил-N-метил-1-фенилпирроло[1,2-a]пирозин-3-карбоксамид» представляет собой самостоятельное законченное научное исследование и 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 им. Патриса Лумумбы», утвержденного Ученым советом РУДН протокол №УС-1 от 22.01.2024, а ее автор Маркеев Владимир Борисович заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств.

Доктор фармацевтических наук

(3.3.6 – Фармакология, клиническая фармакология),

доцент, ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории химии лекарственных субстанций НИИ трансляционной медицины Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации



Балабаньян Вадим Юрьевич

19.09.2024 г.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации»

117513, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

Телефон: (495) 434-22-66 e-mail: rsmu@rsmu.ru

Подпись д.фарм.н., доцента Балабаньяна В.Ю. удостоверяю

Ученый секретарь ФГАОУ ВО РНИМУ
имени Н.И. Пирогова,
к.м.н., доцент



Демина О.М.

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Маркеева Владимира Борисовича на тему «Разработка состава и технологии таблеток N-бутил-N-метил-1-фенилпирроло[1,2-а]пиразин-3-карбоксамид», представленную на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств

Среди психологических расстройств тревога и депрессия, согласно статистики ВОЗ, имеют наибольшую распространённость. Использование новых оригинальных отечественных соединений для разработки лекарственных препаратов с анксиолитическим и антидепрессивным действием затруднено нерастворимостью в воде большинства разрабатываемых в качестве активных фармацевтических субстанций молекул. Решение этой проблемы возможно путём применения таких методов солюбилизации как микронизация и создание твердых дисперсий.

Диссертация Маркеева Владимира Борисовича посвящена разработке состава и технологии таблеток N-бутил-N-метил-1-фенилпирроло[1,2-а]пиразин-3-карбоксамид. Данное соединение, получившее шифр ГМЛ-3, синтезировано ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» и обладает антидепрессивной и анксиолитической активностью, однако практически нерастворимо в воде и фотолabile, что делает разработку таблеток ГМЛ-3 достаточно сложной задачей.

Автором проведено комплексное теоретическое и экспериментальное обоснование использования твердых дисперсий при разработке таблеток ГМЛ-3. При проведении исследований использовались современные методы физико-химического и фармацевтического анализа, результаты грамотно интерпретированы и представлены, что доказывает достоверность полученных результатов.

Автором впервые получена новая полиморфная форма ГМЛ-3, изучено влияние микронизации и твердых дисперсий на растворимость ГМЛ-3 и решена проблема её деградации под воздействием света при хранении. С помощью математических моделей вычислено оптимальное давление прессования, модель Харрингтона позволила подобрать оптимальное количество дезинтегрантов в составе, обеспечивающее распадаемость таблеток ГМЛ-3. При изучении кинетики растворения твердых дисперсий и микронизированной ГМЛ-3, а также проведения сравнительной кинетики растворения таблеток, полученных с использованием гидрофильных полимерных матриц и твердых дисперсий с разными полимерами высчитана

скорость растворения ГМЛ-3 и с применением уравнения Корсмейера-Пеппаса смоделирована диффузия по Фику.

В настоящее время разработка новых отечественных лекарственных препаратов для лечения тревоги и депрессии остаётся актуальной задачей. Такой интерес обусловлен большим количеством побочных эффектов, вызываемых соединениями бензодиазипинового ряда и необходимостью замены зарубежных лекарственных препаратов российскими аналогами. Соединение, N-бутил-N-метил-1-фенилпирроло[1,2-а]пирозин-3-карбоксамид, синтезированное в ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» и получившее шифр ГМЛ-3, обладает одновременно анксиолитическим и антидепрессивным действием, что делает разработку таблеток ГМЛ-3 актуальной задачей.

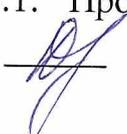
Приоритет и новизна разработки доказана подтверждает патент РФ № 2811453 «Фармацевтическая композиция на основе N-бутил-N-метил-1-фенилпирроло[1,2-а]пирозин-3-карбоксамид» (от 11.01.24)

По теме диссертации Маркеева В.Б. опубликовано 20 публикациях, из них 11 статей в изданиях, индексируемых в МБЦ и перечня рекомендованного ВАК, 1 монография и 1 патент РФ.

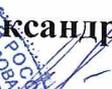
В целом, однозначно положительно оценивая результаты представленной диссертационной работы, в автореферате встречаются опечатки и неудачные фразы, что не снижает ценность выполненного исследования. Содержимое автореферата представлено грамотно, последовательно с применением современной научной терминологии и содержательного табличного и графического материала. Выводы аргументированы и соответствуют поставленным задачам. Критические замечания по автореферату отсутствуют.

Анализ автореферата позволяет сделать вывод, что диссертационная работа Маркеева Владимира Борисовича «Разработка состава и технологии таблеток N-бутил-N-метил-1-фенилпирроло[1,2-а]пирозин-3-карбоксамид» является законченной научно-квалификационной работой, выполненной по актуальной теме современной фармацевтической технологии, 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 им. Патриса Лумумбы», утвержденного Ученым советом РУДН протокол №УС-1 от 22.01.2024, а ее автор Маркеев Владимир Борисович заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук

по специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств.

Доцент кафедры фармацевтической технологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, доктор фармацевтических наук (3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств), доцент  Полковникова Юлия Александровна

Подпись Полковниковой Юлии Александровны заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО «ВГУ»  Лопаева Мария Артуровна

«09 » сентября 2024 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный университет»
Министерства науки и высшего образования Российской Федерации
Почтовый адрес: 394018, г. Воронеж, Университетская пл., 1
Тел: +7 (473) 228-11-60; e-mail: juli-polk@mail.ru

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Маркеева Владимира Борисовича

на тему «Разработка состава и технологии таблеток N-бутил-N-метил-1-фенилпирроло[1,2-a]пиазидин-3-карбоксамид», представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств в постоянно действующий диссертационный совет ПДС 0300.020 на базе федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»

Согласно статистическим данным, в России показатели по депрессии и тревоге сопоставимы, ими страдают более 5 млн человек. В ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» синтезирована оригинальная молекула N-бутил-N-метил-1-фенилпирроло[1,2-a]пиазидин-3-карбоксамид, получившая рабочий шифр ГМЛ-3, чьей отличительной особенностью является наличие одновременно двух терапевтических эффектов (анксиолитический и антидепрессивный), которые необходимы при лечении депрессии. Исследование направлено прежде всего на разработку нового отечественного лекарственного препарата, лишённого большинства побочных эффектов бензодиазепинов. Проведенные в диссертационной работе исследования отличаются большим количеством инструментальных методов, позволивших выявить и исследовать полиморфную форму ГМЛ-3, оценить влияние микронизации и создания твердых дисперсий на растворимость ГМЛ-3. Получены полностью аморфные твердые дисперсии ГМЛ-3 и доказана долговременная стабильность их аморфного состояния. На основании полученных данных обоснован состав и технологии таблеток ГМЛ-3, решена проблема фотоллабильности ГМЛ-3 путём нанесения пленочного покрытия на таблетки в количестве 5% от массы таблетки с использованием первичной вторичной упаковки при хранении для полной защиты АФС.

По теме диссертации опубликованы 20 работ, из них 7 статей в изданиях, индексируемых в МБЦ (в том числе в Scopus, Web of Science Q1, Q4), 1 статья в издании из перечня рекомендованного ВАК (с ИФ выше 0,1), 3 из списка журналов, входящих в базу данных RSCI и 7 статей в журналах, индексируемых в РИНЦ, 1 монография и 1 патент РФ.

Автореферат Маркеева Владимира Борисовича оформлен в соответствии с действующими нормами, предъявляемыми к написанию научных работ и авторефератов, включает все необходимые пункты. Первая глава посвящена

анализу различных подходов к улучшению растворимости АФС в воде, с учётом их преимуществ и недостатков. Во второй главе описаны материалы и методы, а в третьей решена проблема растворимости ГМЛ-3 в воде и проведен анализ полиморфной формы ГМЛ-3. В заключительной главе проведена разработка таблеток ГМЛ-3 с использованием гидрофильных полимерных матриц и аморфных твердых дисперсий, в результате оптимизации и сравнительного анализа с помощью проведения сравнительной кинетики растворения выявлен наиболее оптимальный состав.

Несмотря на качественное представление результатов исследования, в автореферате имеются неудачные выражения, которые, однако, не влияют на оценку работы.

Работа **Маркеева Владимира Борисовича** «Разработка состава и технологии таблеток N-бутил-N-метил-1-фенилпирроло[1,2-a]пиразин-3-карбоксамид» представляет собой самостоятельное законченное научное исследование и 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 им. Патриса Лумумбы», утвержденного Ученым советом РУДН протокол №УС-1 от 22.01.2024, а ее автор Маркеев Владимир Борисович заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств.

доцент кафедры биотехнологии
и промышленной фармации,
ФГБОУ ВО «МИРЭА Российский технологический университет»
кандидат фармацевтических наук (14.04.02)

доцент

Шаталов Денис Олегович

Подпись Шаталова Д.О. заверяю
Заместитель Первого проректора ФГБОУ ВО
«МИРЭА – Российский технологический университет»,

к.х.н.

02.09.2024

Ефимова Ю.А.



ОТЗЫВ

**на автореферат диссертационной работы
Маркеева Владимира Борисовича на тему «Разработка состава и
технологии таблеток N-бутил-N-метил-1-фенилпирроло[1,2-а]пиазин-3-
карбоксиамида», представленной диссертационный совет ПДС 0300.020
на базе ФГАОУВО «Российский университет дружбы народов имени
Патриса Лумумбы», на соискание ученой степени кандидата
фармацевтических наук по специальности 3.4.1. Промышленная
фармация и технология получения лекарств**

Тревога и депрессия, входящие перечень психических расстройств, имеют широкую распространенность, в результате чего согласно данным Всемирной организации здравоохранения, в Российской Федерации ими страдают 5% населения. Разработка новых лекарственных препаратов с анксиолитической и антидепрессивной активностью с применением отечественных соединений является важной и актуальной задачей, однако плохая растворимость в воде большинства разрабатываемых в качестве фармацевтических субстанций соединений делает их разработку проблематичной. В работе Маркеева Владимира Борисовича проведена разработка состава и технологии таблеток ГМЛ-3, обладающих анксиолитической и антидепрессивной активностью и решена проблема практической нерастворимости активной фармацевтической субстанции (АФС) ГМЛ-3 в воде, что подтверждает актуальность проведенного исследования. Научная новизна заключается в применении методов дифференциальной сканирующей калориметрии, рентгенофазового анализа, инфракрасной и Рамановской спектроскопии, спектрофотометрии, лазерной дифракции, оптической и сканирующей микроскопии для изучения АФС ГМЛ-3 и его полиморфной формы, в результате чего получена АФС размером 30 нм методом быстрого расширения сверхкритического флюида, с помощью математических моделей обоснован выбор состава и технологии таблеток ГМЛ-3.

Проводимые автором исследования позволили впервые выявить полиморфную форму АФС ГМЛ-3, добиться с помощью создания твердых дисперсий растворимости АФС ГМЛ-3 в воде, а также подобрать оптимальный состав и технологию таблеток ГМЛ-3.

Практическая значимость работы подтверждена внедрением положений диссертации в учебный процесс вузов Российской Федерации, лабораторным регламентом и отчетом о фармацевтической разработке на таблетки ГМЛ-3.

Основные положения диссертации, вынесенные на защиту, соответствуют целям и задачам диссертации, отражены в 20 научных работах, из них 10 работ, в журналах, входящих в международные базы

цитирования и одна статья из перечня рекомендованного ВАК. Получен один патент и автору принадлежит авторство в монографии.

Результаты диссертации доложена на конференциях всероссийского и международного уровня.

Автореферат оформлен в соответствии с предъявленными требованиями, с применением современной научной терминологии, а также хорошо иллюстрирован графическим материалом.

Критических замечаний по автореферату нет.

Диссертационная работа Маркеева Владимира Борисовича «Разработка состава и технологии таблеток N-бутил-N-метил-1-фенилпирроло[1,2-a]пиазин-3-карбоксамид» представляет собой самостоятельное законченное научное исследование и 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 им. Патриса Лумумбы», утвержденного Ученым советом РУДН протокол №УС-1 от 22.01.2024, а ее автор Маркеев Владимир Борисович заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств.

Руководитель группы разработки
и производства твердых лекарственных
форм, ООО «АЗТ ФармРесурс»,
к.фарм.н. (14.04.01)

Масленникова Н.В.

Подпись Масленниковой Н.В. заверяю.
Генеральный директор
ООО «АЗТ ФармРесурс»



Кузьменков И.И.