

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора фармацевтических наук, доцента, Джавахян Марины Аркадьевны заместителя директора по разработке и внедрению Научно-образовательного института фармации имени К.М. Лакина федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации 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

Согласно Стратегии развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2030 года (утверждена распоряжением Правительства Российской Федерации от 7 июня 2023 г. № 1495–р), основной из целей государственной политики в сфере охраны здоровья граждан является внедрение в практику новых медицинских технологий и инновационных лекарственных средств, обладающих улучшенными характеристиками.

К таким лекарственным средствам, безусловно, следует отнести лекарственные препараты, включающие 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат (ЭМГПС), которые выпускаются с использованием активной фармацевтической субстанции (АФС) отечественного производства в виде пероральных (таблетки, капсулы) и инъекционных лекарственных форм.

ЭМГПС является хорошо зарекомендовавшим себя лекарственным препаратом и является одним из наиболее востребованных для применения в различных областях медицины, в частности, в неврологии, кардиологии, наркологии, психиатрии, офтальмологии, хирургии, стоматологии, эндокринологии. Он входит в «Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств» и включён в федеральный стандарт специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга №1740н [Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29 декабря 2012 г.].

Исходя из фармакокинетических и биофармацевтических характеристик ЭМГПС, предлагается разработка лекарственных форм для применения в полости рта - резинок жевательных лекарственных и жевательных таблеток. Среди подходов к созданию ЛП индивидуального дозирования следует выделить пленки, диспергируемые в полости рта, получение которых базируется на перспективной технологии двумерной (струйной) печати.

Широта применения и многократность суточного применения ЛП ЭМГПС в терапии различных заболеваний требует необходимости разработки состава и технологии таблеток с пролонгированным высвобождением.

Разработка вышеуказанных лекарственных форм из фармацевтической субстанции отечественного производства является актуальной задачей, решение которой позволит расширить ассортимент лекарственных препаратов.

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:

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 Тагути 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 (резинки жевательные лекарственные, жевательные таблетки).

Методами поверхностного отклика, а именно плана Бокса-Бенкена, построения регрессионных уравнений и использования обобщенной желательности проведено исследование по подбору составов таблеток Мексикор с пролонгированным высвобождением ЛС 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 наиболее оптимальные диапазоны прессования при получении таблеток ЭМГПС с пролонгированным высвобождением.

Математические модели (Korsmeyer-Peppas, Hixson-Crowel, Higuchi и т.д.) растворения пролонгированных таблеток позволили изучить механизмы высвобождения ЭМГПС из разработанных составов и сделан 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».

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

Научные положения, выводы и практические рекомендации, представленные в диссертации, полностью соответствуют поставленным цели и задачам, четко аргументированы и логично следуют из полученных автором результатов. Они обоснованы и подтверждены достаточным объемом проведенных испытаний, а также применением высокотехнологичных методов производства и современного оборудования.

Диссертационная работа состоит из введения, пяти глав, общих выводов, списка сокращений, списка литературы, приложений. Изложена на 204 страницах компьютерного набора, содержит 86 таблиц, 64 рисунка и 6 приложений. Библиографический список включает 220 источников, в т.ч. 117 на иностранных языках.

Во введении дано обоснование актуальности темы исследования, описана степень разработанности данной темы, сформулированы его цель, задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость и методология, а также содержатся положения, выносимые на защиту, отражена информация о достоверности результатов и их апробации, личном вкладе автора, соответствии паспорту научной специальности, количестве публикаций, освещающих результаты исследования, объеме и структуре диссертации

В первой главе приведен обзор литературы, в котором освещены вопросы современного состояния исследований в области разработки лекарственных препаратов и лекарственных форм ЭМГПС. Представлен анализ отечественных и зарубежных источников, содержащих данные о современных представлениях разработки персонализированных лекарственных форм, технологии двумерной печати, перспективах ЛФ для применения в полости рта и таблеток с модифицированным высвобождением.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» представлены основные объекты и материалы исследований, рассмотрены свойства АФС и вспомогательных веществ, методы исследования,

используемые для анализа и разработки ЛФ, которые позволяют систематизировать данные, выявить закономерности и взаимосвязи, провести анализ результатов и сделать обоснованные выводы.

В третьей главе приведены результаты исследований по разработке состава и технологии пленки 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината, диспергируемой в полости рта методом двумерной печати. Соискателем предложен подход к разработке растворов ЭМГПС для фармацевтической печати, основанный на обосновании выбора ВВ, которые обеспечивали оптимальные вязкостно-реологические свойства растворов. Обоснован состав подложек для печати, полученный с помощью технологии выливания и высушивания раствора ГПМЦ ЕЗ. В результате анализа технологических режимов изменения дозирования различными методами показана возможность получения пленок ЭМГПС, диспергируемых в полости рта в интервале варьирования доз от 1 до 125 мг. Приведены оптимальные условия печати для принтера с термоструйной и пьезоэлектрической головкой с программным обеспечением Adobe Photoshop. Предложена технологическая схема получения пленок ЭМГПС, диспергируемых в полости рта.

В четвертой главе на основе научного обоснования и определения направления разработки автор предлагает две лекарственные формы для применения в полости рта. Для получения резинок жевательных лекарственных использована основа Health in Gum, текстурирующие наполнители и скользящие ВВ в различных соотношениях, которые позволили предложить технологию прямого прессования.

При разработке **жевательных таблеток** использовали наполнители, характеризующиеся высокой растворимостью, обеспечивающие прочность и приемлемые для разжевывания текстурные и органолептические характеристики. Для оптимизации состава с помощью функции обобщенной желательности выявлен наиболее оптимальный вид наполнителя для прямого прессования и количество кремния диоксида коллоидного, способствующего скольжению. Проведена оценка полученных таблеточных смесей по показателям сыпучесть, насыпная плотность до и после уплотнения, рассчитывали коэффициенты Хауснера и Карра.

В пятой главе с помощью метода математического планирования эксперимента (план Бокса-Бенкена) и метода поверхностного отклика разработан дизайн исследования и обоснованы модельные составы пролонгированных таблеток «Мексикор». С помощью применения математических моделей растворения пролонгированных таблеток «Мексикор» изучены механизмы высвобождения ЭМГПС из разработанных составов и сделан вывод об аномальной (нефииковской) диффузии, сочетающей диффузионный механизм и эрозию. Разработан лабораторный регламент на производство таблеток «Мексикор» с пролонгированным высвобождением. Осуществлен трансфер технологии на площадку планируемого производителя ООО «ЭкоФармИнвест».

Общие выводы диссертационной работы соответствуют задачам исследования и отражают выполнение поставленной цели.

Ценность для науки и практики результатов работы

Достоинством диссертационной работы Алексеева В.К. является обоснование научных и практических решений при разработке составов и технологии пленок, диспергируемых в полости рта, резинок жевательных лекарственных, жевательных таблеток и таблеток с пролонгированным высвобождением.

Практический вклад работы составляют разработки лабораторной и опытно-промышленной технологии производства разработанных ЛФ.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати

Результаты диссертации представлены в 19 научных работах, из которых 4 статьи опубликованы в журналах, индексируемых в международных базах цитирования, 3 статьи в изданиях, входящих в библиографическую базу данных RSCI и 5 статей, рекомендуемых ВАК Минобрнауки России. Основные положения исследования представлены на научно-практических мероприятиях, проводимых в Белгороде, Волгограде, Москве и Санкт-Петербурге.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат Алексеева В.К. подготовлен в соответствии со структурой диссертации и отражает содержание работы, включая актуальность, степень разработанности темы, научную новизну, теоретическую и практическую значимость, основные результаты и их обсуждение, общие выводы.

Замечания по работе

Диссертационное исследование Алексеева В.К. имеет теоретическую и практическую значимость. В то же время, в процессе ознакомления с результатами работы возникли следующие вопросы и замечания.

1. Соискатель отмечает, что «Мексикор, пленки, диспергируемые в полости рта, 125 мг», обладающие свойствами персонификации в перспективе предполагают аптечное изготовление ЛП из предварительно приготовленных растворов или концентратов». Почему аптечное изготовление ЛП, а не промышленное производство?
2. Следует пояснить, чем определяется проектное поле для пролонгированных таблеток?
3. Какие показатели качества для пролонгированных таблеток выбраны в качестве критических?
4. В тексте диссертации встречаются стилистические ошибки и опечатки.

Вышеперечисленные вопросы и замечания, несущие дискуссионный характер, и неточности не умаляют значимость практических результатов и научную новизну работы.

Заключение

Диссертационная работа Алексеева Виктора Константиновича на тему «Разработка состава и технологии лекарственных форм Мексикор с модифицированным высвобождением», является законченной научно-квалификационной работой, в которой реализовано новое решение научной задачи по разработке лекарственных форм для применения в полости рта и таблеток с пролонгированным 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, Алексеев Виктор Константинович, 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), доцент, заместитель директора по разработке и внедрению Научно-образовательного института фармации имени К.М. Лакина, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Джавахан Марина Аркадьевна

«06» мая 2025 г.

Подпись Джавахян М.А. заверяю

Ученый секретарь

ФГБОУ ВО «Российский университет
медицины» Министерства
здравоохранения Российской Федерации



Васюк Юрий Александрович

ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 127473, г. Москва, ул. Делегатская 20/1

Телефон / E-mail: +7 (495) 609-67-00, mail@msmsu.ru