

ОТЗЫВ

доктора фармацевтических наук, доцента, **Компанцева Дмитрия Владиславовича**, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» 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

Защита организма от кислородной недостаточности и сопутствующего ей энергодефицита имеет первостепенное значение при различных заболеваниях и патологических состояниях. В качестве средств, повышающих устойчивость организма к гипоксии, применяют лекарственные препараты – антигипоксанты, повышающие устойчивость к гипоксии и улучшающие утилизацию циркулирующего в организме кислорода. Антиоксидантом с политаргетным механизмом действия и широким спектром фармакологических эффектов является Мексикор (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат, ЭМГПС). Фармакокинетические особенностями элиминации из организма требуют необходимости приема выпускаемых коммерческих препаратов ЭМГПС каждые 8–12 часов, то есть 2–3 раза в сутки. Таким образом, разработка лекарственных форм Мексикор, способных улучшить биофармацевтические характеристики лекарственного препарата, имеет высокую актуальность.

Автором диссертационной работы поставлена конкретная цель – разработать составы и технологию лекарственных форм Мексикор для

применения в полости рта и таблеток с модифицированным высвобождением.

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.

Новизна исследования и полученных результатов заключается в том, что автором:

- впервые предложен новый подход для получения пленок ЭМГПС, диспергируемых в полости рта, методом струйной печати, основанный на обосновании состава растворов и выбора подложки для фармацевтической печати;

- обоснована 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 двух заявок на патент.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Диссертационная работа В.К. Алексеева вносит вклад в решение важной для фармации задачи разработке нового методологического подхода к технологии пленок для индивидуального дозирования методом струйной печати и оптимизации параметров печати. Полученные экспериментальные результаты могут использоваться в исследованиях с другими активными фармацевтическими субстанциями.

Результаты представляют собой данные экспериментальной технологической фазы фармацевтической разработки и являются основой для дальнейшего доклинического изучения свойств лекарственного средства, оптимизации и масштабирования. Предложены рецептура и технология получения лекарственных форм для применения в полости рта (пленки, диспергируемой в полости рта, резинки жевательные лекарственные, жевательные таблетки) и таблеток с пролонгированным высвобождением. В ходе исследования получены практические данные о биофармацевтических и технологических свойствах разработанных лекарственных форм.

Разработанные технологии нашли практическое применение и внедрены в работу РУДН и ООО «ЭкоФармИнвест», о чем в диссертации имеются соответствующие акты внедрения.

Кроме того, результаты диссертационного исследования используются в учебном процессе: 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.

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.

В главе 1 приведен обзор литературы, в котором представлен анализ подходов для создания 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. Приведены методики изучения свойств, характеризующие фармацевтико-технологические характеристики АФС и лекарственных форм, а также варианты математического планирования эксперимента и методы математического моделирования.

В главе 3 представлена программа исследований по разработке лекарственных препаратов ЭМПС с модифицированным высвобождением, опираясь на которую соискатель обосновывает выбор разрабатываемых лекарственных форм.

В соответствии с программой исследования первый подэтап разработки включал обоснованный выбор раствора для фармацевтической печати. Критериями оптимальности служили реологические характеристики для двух типов печатающих систем. Вторым подэтапом заключался экспериментальная разработка модельных составов подложек для печати. Результатирующим итогом стала разработка состава пленки лекарственной, диспергируемой в полости рта, полученной перспективной технологией двумерной печати.

В главе 4 приведены результаты исследований по разработке состава и технологии перспективных лекарственных форм для применения в полости рта – резинки жевательные лекарственные (РЖЛ) и жевательные таблетки (ЖТ). Обосновано применение технологии прямого прессования для приготовления РЖЛ Мексикор. В качестве основы РЖЛ применены сыпучие вспомогательные вещества Health in Gum®.

При разработке жевательных таблеток Мексикор включение в состав наполнителей и связующих вспомогательных веществ, предназначенных для улучшения показателей сыпучести и прессуемости, позволило применить метод прямого прессования. Проведена оценка полученных таблеточных смесей по показателям сыпучести, насыпная плотность до и после уплотнения, рассчитаны коэффициенты Хауснера и Карра. Экспериментально обоснован выбор наполнителей, которые обладали не только высокой растворимостью, но и обеспечивали достаточную прочность и приемлемые для разжевывания текстурные и органолептические характеристики.

В главе 5 описан процесс разработки состава и технологии пролонгированных таблеток Мексикор. С использованием математических моделей Хеккеля и Кавакита проведена оптимизация процесса прессования. Изучено влияние приложенных различных усилий прессования на такие фармацевтико-технологические показатели поведения многокомпонентного состава таблеточной смеси, как прочность таблеток на раздавливание и истираемость. Разработан технологический режим нанесения пленочного

покрытия Opadry® II на ядра таблеток. Рассчитаны параметры кинетических моделей профилей растворения пролонгированных таблеток Мексикора, высвобождающих лекарственное средство за 8, 12 и 20 часов. Разработаны и апробированы лабораторный и опытно-промышленный регламенты на производство «Мексикор, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 375 мг». Проведенная оценка рисков при трансфере технологии «GAP-анализ» с технологической площадки разработчика на площадку планируемого производителя ООО «ЭкоФармИнвест» выявила его допустимый уровень.

Поставленная диссертантом цель исследования – разработка лекарственных форм Мексикор для применения в полости рта и таблеток с модифицированным высвобождением решена на высоком научном уровне с использованием современных высокотехнологичных методов. Все экспериментальные исследования выполнены автором лично.

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

Ценность для науки и практики результатов работы

Научные положения, выводы и заключения вытекают из полученных экспериментальных данных и теоретических положений. Все эксперименты проведены в достаточном количестве повторностей, документированы таблицами, рисунками, графиками, статистически обработаны. Достоверность результатов исследований подтверждена статистически обработанными экспериментальными данными.

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

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/ВАК/RSCI. Результаты, полученные при проведении исследований, неоднократно представлялись к обсуждению на различных научно-практических мероприятиях, проводимых в Белгороде, Москве, Санкт-Петербурге и Волгограде.

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

Принципиальных замечаний по диссертации и автореферату нет, однако в ходе рассмотрения диссертационной работы возникли следующие вопросы и замечания:

1. Проводились ли исследования стабильности раствора ЭМГПС, предназначенного для фармацевтической печати?
2. Чем обусловлено использование метода спектрофотометрии для качественного и количественного анализа разработанных лекарственных форм?
3. Планируется ли применение других методов для проведения качественного и количественного анализа лекарственных форм?
4. В тексте работы встречаются неудачные выражения, стилистические недочеты, опечатки.

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, выполненной по актуальной теме современной фармацевтической науки, в которой содержится новое решение научной задачи разработки составов и технологии лекарственных форм Мексикор для применения в полости рта и таблеток с модифицированным высвобождением, 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 ее автор, Алексеев Виктор Константинович, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальностям 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств.

Официальный оппонент:

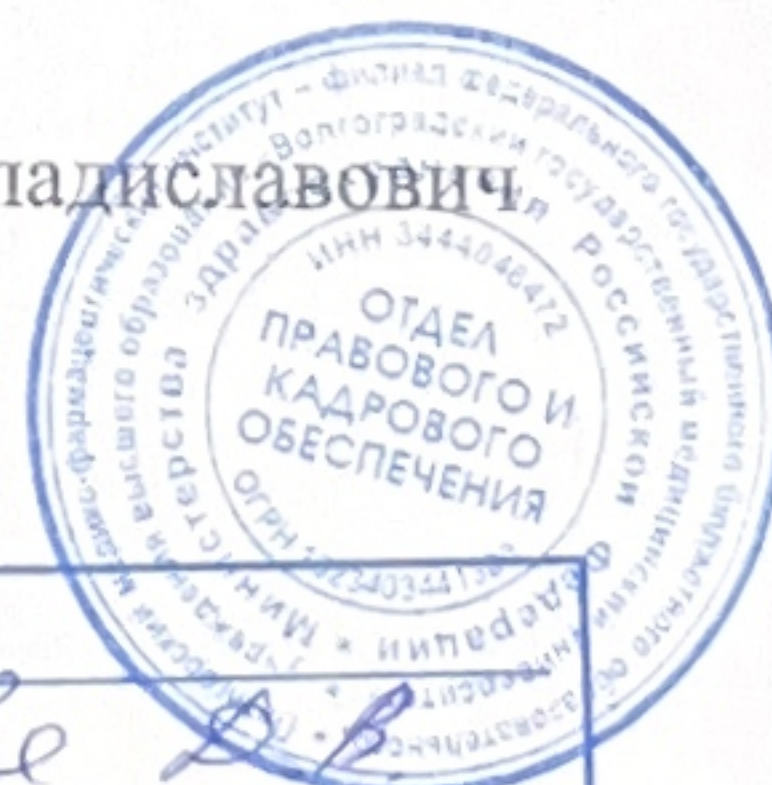
доктор фармацевтических наук (14.04.01 – технология получения лекарств), доцент, заведующий кафедрой фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии фармацевтических наук, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации



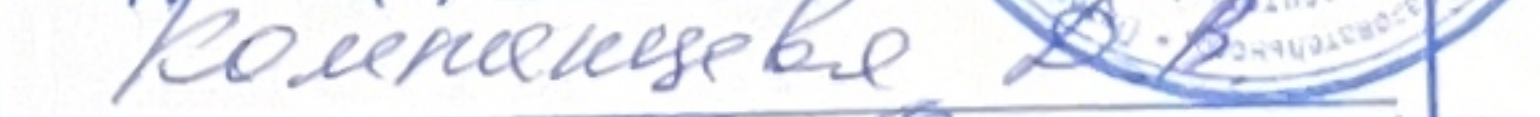
Компанцев Дмитрий Владиславович

Подпись Компанцева Дмитрия Владиславовича «заверяю»

« 7 » мая 2025 г.



Подпись(и)



Заверяю:

Заместитель начальника отдела правового и кадрового обеспечения Пятигорского медико-фармацевтического института - филиала ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 357532, Ставропольский край, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11

Тел.: +78793-32-44-74

e-mail: od@pmedpharm.ru