

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора фармацевтических наук, доцента, ведущего научного сотрудника научно-исследовательской лаборатории химии лекарственных субстанций НИИ трансляционной медицины федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Балабаньяна Вадима Юрьевича на диссертационную работу Виноградова Владимира Павловича на тему «Разработка состава и технологии получения лекарственных форм ситаглиптина с модифицированным высвобождением», представленную в ПДС 0300.020 при ФГАОУ ВО «РУДН имени Патриса Лумумбы» на соискание учёной степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств.

### Актуальность темы

Основной терапевтической стратегией лечения сахарного диабета является поддержание уровня глюкозы в крови не выше 6 ммоль/л. В настоящее время в медицинской практике применяется значительное количество гипогликемических препаратов, отличающихся по механизму действия, клинической эффективности, профилю побочных эффектов, в том числе способности вызывать гипогликемию. В 2006 году американский регулятор - FDA одобрил для клинического применения препарат Янувия (Ситаглиптин), разработанный американской фармацевтической компанией Merck and Co и с того времени появился новый тренд в гипогликемической терапии – ингибиторы дипептидилпептидазы 4. Ингибиторы дипептидилпептидазы 4 влияют на систему инкретинов – гормонов, выделяемых клетками желудочно-кишечного тракта в ответ на пероральное поступление глюкозы. К основным инкретинам относятся: ГИП-глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид и ГПП 1 – глюкагоноподобный пептид 1 типа, которые при повышении концентрации глюкозы в крови увеличивают выделение инсулина, снижают секрецию глюкагона и уменьшают продукцию глюкозы печенью, таким образом нормализуя уровень глюкозы. Действие инкретинов кратковременно, поскольку они подвергаются деградации при участии фермента – дипептидилпептидазы 4. Подавление активности фермента соответствующими ингибиторами приводит к пролонгации гипогликемического эффекта. В зависимости от типа ингибирования фермента все ингибиторы ДПП 4 разделяются на 2 группы – ковалентные и

нековалентные ингибиторы, что приводит к различиям в эффективности, терапевтической дозировке, профиле побочных эффектов. Ситаглиптин является нековалентным ингибитором, тогда как ближайшие аналоги вилдаглиптин и саксаглиптин связываются с активным центром фермента ковалентно. Соответственно, для эффективного и продолжительного подавления активности ДПП 4 необходимо длительное поддержание равновесной концентрации ситаглиптина в крови, что может быть достигнуто путем создания новых лекарственных форм с модифицированным высвобождением. Таким образом, диссертационное исследование, выполненное В.П. Виноградовым, посвященное созданию новых гастроретентивных флотирующих лекарственных форм ситаглиптина, является актуальным для развития фармацевтической технологии, поскольку в значительной степени расширяет представления о подходах к разработке подобных форм. Кроме того потенциальное внедрение в клиническую практику модифицированной лекарственной формы ситаглиптина позволит оптимизировать фармакотерапию сахарного диабета 2 типа.

#### **Достоверность и новизна результатов диссертации**

Целью исследования диссертанта было теоретическое и экспериментальное обоснование состава и технологии получения лекарственных форм ситаглиптина с модифицированным высвобождением. На основании цели сформулированы конкретные задачи исследования (их 5). Для их решения автор использовал физико-химические методы анализа (УФ-спектрофотометрия, оптическая микроскопия, пикнометрия); технологические методы, применяемые при разработке твердых лекарственных форм (прямое прессование, сухое и влажное гранулирование, таблетирование), методы изучения флотирующей способности лекарственных форм, методы планирования экспериментов и обработки результатов (метод круговых диаграмм, метод поверхностного отклика, математические модели Хеккеля, Гурнхэма). Постановка цели и задач работы конкретны и логичны. Примененные методы исследования, а также характер и количество полученного материала адекватны задачам диссертации. Значительный объем данных, их статистическая обработка и высокий уровень анализа позволяют считать результаты диссертационной работы достоверными, а положения и выводы – обоснованными.

Диссертант описывает в работе оригинальные данные о подборе состава и технологии получения флотирующих таблеток и капсул на основе субстанции ситаглиптина. Автором разработаны три способа получения флотирующих таблеток с ситаглиптином, а именно – прямое прессование,

сухое и влажное гранулирование. Подобраны составы и технология, позволяющие обеспечить модифицированное высвобождение в течение 4 и 8 ч. Применение различных математических моделей позволило выбрать оптимальную технологию – влажное гранулирование с последующим прессованием, позволяющую получать таблетки с оптимальным временем задерживания всплытия, полным временем флотации, суммарного высвобождения АФС и пролонгации. Подобран состав и технология получения капсул с АФС ситаглиптином, обеспечивающие высвобождение действующего вещества в течение 6 ч. Установлено, что оптимальный способ получения капсульной массы - влажное гранулирование. В тесте «Растворение» показан профиль высвобождения АФС из таблеток и капсул в кислой среде, соответствующий кинетике нулевого порядка. С учетом специфики разработанных форм диссертантом введены в проекты спецификации на таблетки и капсулы два дополнительных показателя – «время задержки всплытия» и «полное время всплытия». Установлены нормы по каждому показателю и предложены методы оценки.

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

Диссертантом получен достаточный объем экспериментальных данных, проведена их статистическая обработка, дано четкое представление в виде рисунков, таблиц и обстоятельного описания, а также достаточный анализ позволяет квалифицировать результаты диссертационной работы как достоверные, а основные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации как вполне обоснованные.

Основные положения диссертационного исследования были представлены как на отечественных, так и на международных конференциях.

#### **Общая характеристика работы**

Работа изложена на 175 страницах машинописного текста, иллюстрирована 43 рисунками и 58 таблицами. Диссертация включает введение, обзор литературы, главу с описанием объектов и методов исследования, главы собственных экспериментальных исследований и выводы к ним, общие выводы, библиографический список и приложения. Библиографический список содержит 132 ссылки на литературные источники, из них 56-отечественные и 76 – иностранные.

В обзоре литературы представлены подходы к медикаментозной коррекции сахарного диабета 2 типа, приводится информация о



существующих группах гипогликемических средств (механизм действия, достоинства и недостатки), подробно изложена фармакодинамика и фармакокинетика ситаглиптина, а также его физико-химические и фармацевтические свойства. Значительная часть литературного обзора посвящена описанию и характеристике гастроретентивных систем доставки лекарственных средств, а также флотирующим лекарственным формам и подходам к их получению.

В главе 2 «Объекты и методы исследования» представлено описание физико-химических свойств АФС ситаглиптина и вспомогательных веществ, применяемых при разработке флотирующих лекарственных форм. Также приводится подробное описание методик оценки технологических свойств таблеток и капсул, методик оценки критериев плавучести таблеток и капсул, методика проведения теста «Растворение» для разработанных форм. Приводится описание различных математических моделей как инструмента планирования и оптимизации при разработке модельных таблеток и капсул ситаглиптина.

В третьей главе представлена методологическая основа получения флотирующих таблеток и капсул ситаглиптина, включающая обоснование выбора лекарственной формы и вспомогательных веществ, выбор подходов к достижению флотации. Предложен целевой профиль качества разрабатываемых лекарственных форм ситаглиптина.

В четвертой главе представлена разработка состава и технологии флотирующих таблеток и капсул ситаглиптина, приведены соответствующие технологические схемы. Продемонстрирована возможность применения различных математических моделей для оптимизации состава и технологии разрабатываемых лекарственных форм ситаглиптина с модифицированным высвобождением. Приводятся результаты изучения кинетики растворения полученных лекарственных форм.

### **Ценность для науки и практики результатов работы**

Теоретическое значение диссертационной работы В.П. Виноградова следует оценить как высокое, поскольку предложены и обоснованы новые подходы к созданию флотирующих лекарственных форм ситаглиптина с модифицированным высвобождением, основанные на инкорпорировании воздуха при прессовании или уплотнении смеси. Кроме этого работа ориентирована на практическую применимость результатов. В частности, автором разработаны проекты спецификации на таблетки и капсулы,

подготовлены отчеты о фармацевтической разработке двух лекарственных форм, подготовлены лабораторные регламенты на производство.

#### **Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати**

По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, в том числе 3 статьи, входящие в международные базы цитирования и 2 статьи, входящие в библиографическую базу RSCI.

#### **Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации**

Основные положения автореферата диссертации полностью соответствуют разделам и содержанию диссертационной работы.

#### **Замечания по работе**

Принципиальных замечаний и возражений по диссертационной работе нет. Вместе с тем, в ходе рецензирования диссертационной работы возникли следующие вопросы, требующие дополнительного пояснения и уточнения:

1. По Вашему мнению как рационально применять флотирующие лекарственные формы ситаглиптина (таблетки и капсулы) с учетом времени приема пищи?
2. Проводилось ли сравнительное изучение кинетики растворения разработанных флотирующих таблеток ситаглиптина и оригинального препарата Янувия (таблетки 100 мг, покрытые пленочной оболочкой) в различных средах высвобождения?
3. Предложены составы флотирующих таблеток и капсул, обеспечивающие высвобождение фармацевтической субстанции в течение 8 и 4 ч (для таблеток) и 6 ч (для капсул). По вашему мнению, какова будет суточная кратность назначения разработанных лекарственных форм?

Все приведенные вопросы не затрагивают существа работы и сформулированы в плане дискуссии.

#### **Заключение**


Диссертационное исследование Виноградова Владимира Павловича «Разработка состава и технологии получения лекарственных форм ситаглиптина с модифицированным высвобождением» является законченной научно-квалификационной работой, посвященной решению актуальной научной задачи в области фармацевтической технологии, состоящей в

разработке новых лекарственных форм ситаглиптина с модифицированным высвобождением, имеющей важное значение для фармацевтической науки.

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 22.01.2024г., а её автор, Виноградов Владимир Павлович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств.

#### Официальный оппонент:

Доктор фармацевтических наук (14.03.06. – фармакология, клиническая фармакология), доцент, ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории химии лекарственных субстанций НИИ трансляционной медицины, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»

 Балабаньян Вадим Юрьевич

Подпись доктора фармацевтических наук, доцента Балабаньяна Вадима Юрьевича заверяю:



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

Адрес: 117513, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1

Тел.: +7 (495) 434-14-22

e-mail: rsmu@rsmu.ru