

"УТВЕРЖДАЮ"

Первый проректор-
проректор по научной работе РУДН
доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН
Костин Андрей Александрович



2024 г.

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.

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

Виноградов Владимир Павлович 1998 года рождения, гражданин Российской Федерации, в 2021 году с отличием окончил специалитет Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности 33.05.01 Фармация.

С 2021 по 2024 гг. обучается в аспирантуре РУДН по программе подготовки научно-педагогических кадров по направлению подготовки 33.06.01 Фармация, научной специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств, по которой подготовлена диссертация.

В настоящее время работает в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» в должности младшего научного сотрудника лаборатории технологии лекарственных препаратов.

Документ о сдаче кандидатских экзаменов – справка №0356 о сдаче кандидатских экзаменов выдана в 2024 году в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы».

Научный руководитель – Блынская Евгения Викторовна, доктор фармацевтических наук, доцент Института биохимической технологии и нанотехнологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы».

Тема диссертационного исследования была утверждена на заседании Ученого совета медицинского института РУДН 16.12.2021, протокол № 5.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Диссертационная работа Виноградова Владимира Павловича посвящена экспериментальному и теоретическому обоснованию состава и технологии лекарственных форм ситаглиптина с модифицированным высвобождением и является научно-квалификационной работой, имеющей важное теоретическое и практическое значение.

Актуальность темы диссертации

Сахарный диабет занимает лидирующее место по заболеваемости среди эндокринных заболеваний. По данным Международной Федерации Диабета за 2021 год примерно 537 миллионов человек по всему миру в возрасте от 20 до 79 лет больны сахарным диабетом, что составляет 10,5 % от всех людей в данной возрастной группе. Статистические исследования показывают, что наиболее распространенной разновидностью диабета является тип 2 – более 90% от всех случаев. По данным регистра больных сахарным диабетом в Российской Федерации в 2022 году на диспансерном учете состояло 4,9 миллиона человек, что составляет 3,34% населения страны, из которых 92,5 % (4,43 млн.) имели диагноз сахарный диабет 2 типа.

Первым разрешенным для применения в медицине и наиболее широко используемым представителем нового класса – ингибиторы дипептидилпептидазы-4 является ситаглиптин. Специфические свойства данного лекарственного средства, среди которых преимущественное всасывание верхней части тонкого кишечника, пониженная стабильность в условиях повышенного рН, а также необходимость в длительном высвобождении активной фармацевтической субстанции при лечении хронических заболеваний, таких как сахарный диабет 2 типа, недозозависимыми препаратами, делают разработку состава и технологии новых пероральных лекарственных форм с модифицированным высвобождением ситаглиптина перспективной целью исследования.

Степень разработанности темы исследования

На мировом фармацевтическом рынке нет препаратов лекарственного средства ситаглиптин с модифицированным высвобождением. В иностранных патентных документах описана лекарственная форма с

замедленным высвобождением изучаемой активной фармацевтической субстанции, представляющая собой микрочастицы, полученные методами «удаления растворителя» и нанопреципитацией, демонстрирующая улучшенную биодоступность и пролонгирование терапевтического эффекта. Среди научных работ существует ряд зарубежных публикаций, посвящённых созданию лекарственных форм с модифицированным высвобождением ситаглиптина, в том числе флотирующих таблеток, с использованием подхода к достижению флотации на основе газообразования. Разработка плавающих лекарственных препаратов на основе нового метода инкорпорирования воздуха при прессовании или уплотнении смеси ранее не проводилась. В иностранной и отечественной литературе не приводятся данные об изучении фармацевтико-технологических свойств активной фармацевтической субстанции ситаглиптина фосфат моногидрат.

Научная новизна работы

С использованием прямой оптической микроскопии установлена морфология частиц активной фармацевтической субстанции ситаглиптина фосфат моногидрат. С помощью метода лазерной дифракции света изучено распределение частиц по размеру. Определены фармацевтико-технологические характеристики активной фармацевтической субстанции ситаглиптина фосфат моногидрат.

Предложен новый подход к получению плавающих таблеток и капсул на основе инкорпорирования воздуха при прессовании или уплотнении смеси, а также сформулированы критерии поиска вспомогательных веществ, применяемых в качестве флотирующих агентов эффективных в данном методе. Установлены наиболее эффективные флотирующие агенты.

На основании анализа диаграмм SeDeM продемонстрирована применимость технологий прямого прессования, сухого гранулирования и влажного гранулирования для изготовления флотирующих таблеток ситаглиптина с контролируемым высвобождением, а также различных способов получения капсульных масс. С использованием метода поверхностного отклика оптимизирован количественный состав и значения параметров технологического процесса получения плавающих таблеток и капсул ситаглиптина. На основании модели Хеккеля описан процесс прессования и уплотнения таблеточных и капсульных смесей. Изучена возможность применения уравнения Гурнхэма с целью изучения флотирующей способности плавающих систем доставки лекарственных средств, полученных в соответствии с подходом на основе инкорпорирования воздуха при прессовании или уплотнении смеси.

На основании полученных данных впервые разработаны составы и технология получения флотирующих таблеток и капсул ситаглиптина с контролируемым высвобождением. В тесте «Растворение» изучена кинетика высвобождения активной фармацевтической субстанции из таблеток и капсул.

Приоритет исследований подтверждает заявка на патент №2024113934 «Способ получения гастроретентивных флотирующих таблеток ситаглиптина (варианты)» (Дата приоритета: 22.05.2024).

Ценность научных работ соискателя заключается в выявлении перспектив разработки новых лекарственных форм, обеспечивающих контролируемое высвобождения лекарственных средств и доставляющих их непосредственно к зоне всасывания, на примере ситаглиптина. Социальная направленность представляет ценность для терапии хронического эндокринного заболевания сахарный диабет 2 типа.

Практическая значимость работы

На основе проведённых исследований разработаны:

- состав и технология получения плавающих таблеток ситаглиптина, 100 мг;
- состав и технология получения плавающих капсул ситаглиптина, 100 мг;
- лабораторный регламент и отчёт о фармацевтической разработке «гастроретентивных флотирующих таблеток ситаглиптина, 100 мг»;
- лабораторный регламент и отчёт о фармацевтической разработке «гастроретентивных флотирующих капсул ситаглиптина, 100 мг».

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

Степень достоверности и апробации полученных результатов

Достоверность результатов исследования подтверждена:

- объемом выполненных исследований;
- применением сертифицированного оборудования;
- чувствительностью аналитических методик;
- воспроизводимостью методов, применяемых для решения совокупности поставленных задач;
- применением современных методов планирования экспериментов, оптимизации состава и технологии получения лекарственных форм, таких как метод диаграмм SeDeM, планы Бокса-Бенкена, центральные

композиционные планы, математическая модель Хеккеля, математическая модель Гурнхэма;

- использованием статистических методов обработки результатов экспериментов с использованием пакетов программ Excel 2016 и MiniTab 19.

Материалы научных исследований по теме работы были представлены на: IV Международном симпозиуме «INNOVATIONS IN LIFE SCIENCES» (25 – 27 мая 2022 г., г. Белгород), Всероссийской VII научно-практической конференции «Международная интеграция в сфере химической и фармацевтической промышленности» (13 декабря 2022 г., г. Москва), VI Съезде фармакологов России (20 – 24 ноября 2023 г., Клязьма), Всероссийской VIII научно-практической конференции «Международная интеграция в сфере химической и фармацевтической промышленности» (13 – 14 декабря 2023 г., г. Москва), XIV Всероссийской научной конференции с международным участием Молодежного научного общества «МОЛОДАЯ ФАРМАЦИЯ – ПОТЕНЦИАЛ БУДУЩЕГО» (28 марта – 2 апреля 2024 г., г. Санкт-Петербург), XI Международный молодежный научный медицинский форум «Белые цветы» (11 – 13 апреля 2024 г., г. Казань), VI Международном Симпозиуме «INNOVATIONS IN LIFE SCIENCES» (22 – 24 мая 2024 г., г. Белгород).

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации

Автору принадлежит ведущая роль в разработке программы исследований, в постановке цели и задач исследования, их реализации в качестве экспериментальной части работы и публикации в научных изданиях. Автором лично проведён патентный поиск и анализ литературы по тематике работы, а также выполнен комплекс исследований по изучению физико-химических и фармацевтико-технологических свойств активной фармацевтической субстанции ситаглиптин, научное обоснование выбора лекарственных форм, технологии их получения и подхода к достижению флозирующих свойств, выбор соответствующих вспомогательных веществ, осуществлена разработка и оптимизация состава и технологии получения флозирующих таблеток и капсул ситаглиптина с применением методов математического планирования. Результаты исследований, обобщённые и представленные в работе, получены автором лично и внедрены в практику.

Диссертационная работа выполнена на современном научном уровне. Исследования выполнены в соответствии с методиками, рекомендованными научными учреждениями страны. 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.

Основные результаты работы Виноградова В. П. отражены в 13 печатных работах, в том числе 7, изданиях из перечня, рекомендованного ВАК и индексируемых в международных базах данных Web of Science и Scopus.

Статьи в рецензируемых научных изданиях:

1. Polymeric Excipients in the Technology of Floating Drug Delivery Systems / E. V. Blynskaya, S. V. Tishkov, **V. P. Vinogradov** [et al.] // *Pharmaceutics*. – 2022. – Vol. 14, No. 12. – P. 2779. – DOI 10.3390/pharmaceutics14122779. – EDN BZIUPI.
2. Peculiarities of the Application of Mathematical Models Describing Mass-Transfer Processes in Film Coating Technology for a Biconvex Tablet / S. V. Tishkov, D. I. Gavrilov, E. V. Blynskaya, K. V. Alekseev, V. V. Bueva, **V. P. Vinogradov** // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. – 2022. – Vol. 56, No. 4. – P. 503-508. – DOI 10.1007/s11094-022-02668-1. – EDN UAZCEY.
3. Modern Approaches to Obtaining Floating Drug Dosage Forms (A Review) / E. V. Blynskaya, **V. P. Vinogradov**, S. V. Tishkov [et al.] // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. – 2022. – Vol. 56, No. 9. – P. 1277-1284. – DOI 10.1007/s11094-022-02786-w. – EDN DUVYEM.
4. Использование аддитивной (3D-печати) для получения персонализированных флоатирующих систем / С. В. Тишков, Е. В. Блынская, **В. П. Виноградов**, К. В. Алексеев // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2023. – Т. 86, № 11S. – С. 145a. – DOI 10.30906/ekf-2023-86s-145a. – EDN IEWULZ.
5. Перспективные нелипидные флоатирующие агенты для технологии гастроретентивных систем доставки лекарственных средств / **В. П. Виноградов**, С. В. Тишков, Е. В. Блынская, К. В. Алексеев // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2023. – Т. 86, № 11S. – С. 28. – DOI 10.30906/ekf-2023-86s-28. – EDN YUSLJW.
6. Потенциальные вспомогательные вещества в технологии пористых плавающих таблеток и капсул / **В. П. Виноградов**, В. Б. Маркеев, С. В. Тишков [и др.] // *Известия ГГТУ. Медицина, фармация*. – 2024. – № 2. – С. 78-84. – DOI 10.51620/2687-1521-2024-2-18-78-84. – EDN RMWKGM.
7. **Виноградов, В. П.** Разработка и оптимизация состава и технологии получения флоатирующих таблеток ситаглиптина с модифицированным высвобождением / В. П. Виноградов, Е. В. Блынская, А. И. Марахова //

