

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации **Виноградова Владимира Павловича**

на тему **«Разработка состава и технологии получения лекарственных форм ситаглиптина с модифицированным высвобождением»** представленную к защите на соискание учёной 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»

Вследствие особенностей развития современного общества наибольшее распространение среди эндокринных заболеваний приобрёл сахарный диабет 2 типа. Повсеместный рост числа, пациентов, имеющих данный диагноз, ухудшение качества их жизни, вследствие возникающих осложнений и значительные затраты в сфере здравоохранения делают актуальными исследования в области разработки и совершенствования лекарственных средств, применяемых для обеспечения гликемического контроля. Первым представителем нового класса гипогликемических препаратов – ингибиторов дипептидилпептидазы-4 является ситаглиптин. Данное лекарственное средство применяется в качестве препарата второй линии при непереносимости метформина и в составе комбинированной сахароснижающей терапии сахарного диабета 2 типа. В диссертационной работе Виноградова В.П. проведена разработка состава и технологии таблеток и капсул ситаглиптина с модифицированным высвобождением – флотирующих лекарственных форм, удерживающихся длительное время в желудке и обеспечивающих замедленное непрерывное высвобождение, в результате чего решается проблема значительного скачка концентрации активной фармацевтической субстанции после перорального приёма препарата, а также осуществляется направленная доставка к зоне преимущественного всасывания ситаглиптина. Научная новизна исследования заключается в создании нового подхода обеспечения плавучести таблеток и капсул и формулировке критериев по отбору вспомогательных веществ, используемых в качестве флотирующих агентов, а также разработке и совершенствовании состава и технологии флотирующих лекарственных форм ситаглиптина, включая исследования по выбору оптимального способа получения и изучению процесса прессования полупродуктов с помощью моделей Хеккеля и Гурнхэма.

Практическая значимость работы подтверждена внедрением результатов исследования в учебный процесс Института биохимической технологии и нанотехнологии ФГБУО ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», лабораторными регламентами и отчётами

о фармацевтической разработке на гастроретентивные флоатирующие таблетки и капсулы ситаглиптина.

Основные положения, выносимые на защиту, соответствуют целям, задачам и результатам диссертационной работы, которые также представлены в 13 публикациях, часть из которых входит в международные базы цитирования и библиографическую систему RSCI и доложены на научных конференциях всероссийского и международного уровня.

Автореферат составлен и оформлен в соответствии с установленными требованиями, лаконично и структурировано представляет результаты диссертационной работы, проиллюстрирован содержательным графическим материалом.

Критические замечания к автореферату отсутствуют.

Исследование **Виноградова Владимира Павловича «Разработка состава и технологии получения лекарственных форм ситаглиптина с модифицированным высвобождением»** является законченной научно-квалификационной работой 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 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.

Заведующий кафедрой фармакологии Института фармации и медицинской химии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, доцент, специальность: 1.5.4. Биохимия.

Адрес места работы: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1.

телефон (моб.): 8-916-158-63-12,

Электронная почта: romanov_bk@rsmu.ru

Согласен на сбор, обработку, хранение и размещение в сети «Интернет» моих персональных данных, необходимых для работы диссертационного совета.

Романов Борис Константинович

Подпись Романова Б.К. заверяю
Ученый секретарь
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова,
кандидат медицинских наук, доцент



Демина Ольга Михайловна

18 ноября 2024 г.

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы **Виноградова Владимира Павловича** на тему **«Разработка состава и технологии получения лекарственных форм ситаглиптина с модифицированным высвобождением»** представленную к защите на соискание учёной 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»**

Разработка и внедрение в производство и клиническую практику оригинальных лекарственных средств и новых лекарственных препаратов уже известных активных фармацевтических субстанций является актуальной задачей фармацевтической науки. Существенной проблемой ассортимента фармацевтического рынка является незначительное число лекарственных препаратов, используемых для терапии хронических заболеваний и применяемых один раз в сутки, в формах, обеспечивающих замедленное непрерывное высвобождение активной фармацевтической субстанции. Данный факт относится и к лекарственным средствам для терапии сахарного диабета 2 типа, в том числе к ситаглиптину – представителю «инкретиномиметиков» из класса ингибиторов дипептидилпептидазы-4. Диссертационная работа Виноградов В.П. посвящена теоретическому и экспериментальному обоснованию состава и технологии лекарственных форм ситаглиптина с модифицированным высвобождением и обеспечивает решение частного случая задачи по расширению ассортимента и совершенствованию лекарственных препаратов, применяемых в терапии хронических заболеваний. Несомненно, представленное исследование актуально и является этапом на пути к трансферу и внедрению разработанных лекарственных препаратов на опытно-промышленное производство.

Автором проведены исследования по изучению фармацевтико-технологических свойств ситаглиптина, предложен новый подход к

получению плавающих таблеток и капсул на основе инкорпорирования воздуха при прессовании или уплотнении смеси и установлены наиболее эффективные флотирующие агенты. С использованием метода SeDeM выбрана оптимальная технология полупродуктов, разработаны и усовершенствованы методом поверхностного отклика составы и значения параметров технологического процесса получения плавающих лекарственных форм изучаемой активной фармацевтической субстанции. В тесте «Растворение» подтверждено соответствие высвобождения АФС ситаглиптин из флотирующих таблеток и капсул кинетике нулевого порядка. Практические результаты проведённых исследований собраны и обобщены автором в виде лабораторных регламентов на производство гастроретентивных флотирующих таблеток и капсул и отчётов о фармацевтической разработке.

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

По материалам диссертации Виноградова В.П. опубликовано 13 печатных работ, в том числе 3 статьи, входящие в международные базы цитирования, и 2 статьи в журналах, входящих в библиографическую базу данных RSCI. Кроме того, результаты работы были внедрены в учебный процесс Института биохимической технологии и нанотехнологии ФГБУО ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы».

В процессе ознакомления с авторефератом возникли следующие уточняющие вопросы:

1. Каким методом получают оригинальный препарат ситаглиптина, в случае если данный способ отличен от выбранного в данной работе – чем обосновано данное решение?

2. Почему для описания высвобождения активной фармацевтической субстанции ситаглиптин из лекарственных форм использовалась только математическая модель кинетики нулевого порядка?

Критически важных замечаний к содержанию автореферата нет.

Диссертационная работа Виноградова Владимира Павловича «Разработка состава и технологии получения лекарственных форм ситаглиптина с модифицированным высвобождением» является законченной научно-квалификационной работой 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 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.

Доцент кафедры биотехнологии и
промышленной фармации
РТУ МИРЭА, канд. хим. наук

Подпись А.В. Панова заверяю
Зам. первого проректора РТУ МИРЭА



А.В. Панов

Ю.А. Ефимова

119571, г. Москва, пр. Вернадского, д.86
E-mail: panov@mirea.ru
тел.: +7 910 403 9553

18.11.2024

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Виноградова Владимира Павловича на тему «Разработка состава и технологии получения лекарственных форм ситаглиптина с модифицированным высвобождением» представленную к защите на соискание учёной степени кандидата фармацевтических наук по специальности

3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств в диссертационный совет ПДС 0300.020 на базе федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»

В настоящий момент разработка новых гипогликемических лекарственных препаратов и совершенствование уже имеющихся является актуальной задачей фармацевтических исследований. Интерес к данной теме обусловлен растущим числом пациентов с диагнозом сахарный диабет 2 типа как в Российской Федерации, так и во всём мире. Ситаглиптин, является представителем нового класса сахароснижающих препаратов – ингибиторов дипептидилпептидазы-4 и применяется в качестве лекарственного средства «второй линии» при непереносимости метформина, а также в комбинации с метформином для повышения эффективности сахароснижающей терапии. Упомянутая активная фармацевтическая субстанция обладает определёнными особенностями, среди которых нестабильность в условиях повышенного pH, наличие зоны преимущественного всасывания в тонком кишечнике, а также значительный пик концентрации в крови при пероральном приёме, что не рекомендуется для лекарственных препаратов, применяемых в терапии хронических заболеваний, вводимых один раз в сутки и, как правило, оказывает влияние на переносимость и выраженность побочных эффектов. Соответственно, совокупность данных свойств обуславливает актуальность создания усовершенствованных лекарственных форм ситаглиптина.

Целью исследования является теоретическое и экспериментальное обоснование состава и технологии получения лекарственных форм ситаглиптина с модифицированным высвобождением. В результате проведенных диссертантом исследований представлены состав и технология получения гастроретентивных флозирующих таблеток и капсул ситаглиптина, обеспечивающих модифицированное высвобождение активной фармацевтической субстанции и обладающих свойствами, необходимыми для осуществления направленной доставки. Основные результаты и этапы исследований достаточно полно представлены в 13 публикациях, из которых 3 статьи – в изданиях, входящих в международные базы цитирования, и 2 – в изданиях, входящих в библиографическую базу данных RSCI.

При ознакомлении с авторефератом возникли следующие вопросы:

1. Разработанные флотирующие лекарственные формы должны обеспечивать длительное высвобождение субстанции ситаглиптина на протяжении от 4-х до 8 часов. Будет ли прием пищи пациентом после приема флотирующих таблеток или капсул влиять на продолжительность присутствия ФЛФ в желудке и кинетику высвобождения ситаглиптина?

2. Лекарственной формой оригинального препарата ситаглиптина на рынке являются таблетки, покрытые плёночной оболочкой. Какую роль играет эта оболочка и почему для разработанных флотирующих таблеток ситаглиптина не предусмотрено нанесение покрытия?

Вышеперечисленные вопросы, имеющие уточняющий характер, а также допущенные в тексте опечатки не умаляют значимости практических результатов и научной новизны данной диссертационной работы.

Анализ автореферата позволяет сделать заключение, что диссертационная работа Виноградова Владимира Павловича «Разработка состава и технологии получения лекарственных форм ситаглиптина с модифицированным высвобождением» является законченной научно-квалификационной работой 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 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.

Заведующая кафедрой фармацевтической химии и организации фармацевтического дела факультета фундаментальной медицины МНОИ ФГБОУ ВО Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, доктор фармацевтических наук (14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия, 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология),

профессор

Каленикова Елена Игоревна

Подпись проф. Е. И. Калениковой подтверждаю

Директор МНОИ ФГБОУ ВО

Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова,

академик РАН

В. А. Ткачук

19.11.2024



Адрес: 119991, Российская Федерация,

г. Москва, Ленинские горы, д. 1

Телефон: +79164650251 e-mail: eikaleni@yandex.ru

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Виноградова Владимира Павловича на тему «Разработка состава и технологии получения лекарственных форм ситаглиптина с модифицированным высвобождением» представленную к защите на соискание учёной 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 ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»

Одним из наиболее изученных препаратов класса глиптинов, обеспечивающего низкий риск гипогликемии, а также нейтральное влияние на массу тела, является ситаглиптин. Использование ситаглиптина актуально не только на ранних стадиях сахарного диабета 2 типа, но и при более длительном течении заболевания, в т. ч. на фоне инсулинотерапии, чаще всего в виде комбинированной терапии. Учитывая фармакокинетические особенности действия ситаглиптина, актуально создание пероральных лекарственных форм (ЛФ) с замедленным высвобождением в виде флозирующих систем на поверхности жидкости в верхнем отделе кишечника.

Целью диссертационного исследования В. П. Виноградова является теоретическое и экспериментальное обоснование состава и технологии флозирующих ЛФ ситаглиптина, что позволяет расширить потенциал развития направления разработки пероральных лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением в терапии сахарного диабета.

Научная новизна диссертационной работы заключается в том, что автором впервые предложен новый подход к получению флозирующих таблеток и капсул на основе инкорпорирования воздуха при прессовании или уплотнении смеси, а также сформулированы критерии поиска вспомогательных веществ, применяемых в качестве флолирующих агентов. Экспериментально определены фармацевтико-технологические характеристики субстанции ситаглиптина фосфат моногидрата и разработаны состав и технология оригинальной лекарственной композиции, которой нет на современном фармацевтическом рынке.

Анализом свойств модельных таблеточных и капсульных масс при применении технологий прямого прессования, сухого и влажного гранулирования с помощью метода SeDeM автором продемонстрирована возможность использования метода влажного гранулирования для коррекции технологических свойств АФС при получении флолирующих таблеток ситаглиптина с контролируемым высвобождением, а также различных способов получения капсульных масс. В тесте «Растворение» подтверждено соответствие кинетике нулевого порядка высвобождения АФС ситаглиптин в среду 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты из разработанных ЛФ.

Диссертантом выполнена значительная работа по разработке состава и технологии флолирующих таблеток и капсул ситаглиптина дозировкой 100 мг, соответствующих требованиям Фармакопеи Евразийского экономического союза (Ф ЕАЭС) и Государственной Фармакопеи Российской Федерации XV издания (ГФ XV). В ходе выполнения экспериментов использованы современные методы анализа, планирования экспериментов и оптимизации состава и технологии ЛФ, таких как метод диаграмм SeDeM, планы Бокса-Бенкена, центральные композиционные планы, математическая модель Хеккеля, математическая модель Гурнхэма и статистической обработки

результатов. По материалам работы опубликовано 13 печатных работ, в том числе 3 статьи, входящие в международные базы цитирования и 2 статьи в журналах, входящих в библиографическую базу данных RSCI. диссертационная работа прошла апробацию на многих научных конференциях различного уровня. Все вышеуказанное позволяет сделать вывод о достоверности полученных результатов.

Также несомненна практическая значимость работы – автором предложены новые составы двух ЛФ - гастроретентивные флотирующие таблетки и капсулы ситаглиптина, 100 мг, составлены отчеты по фармацевтической разработке и лабораторные регламенты производства. Полученные результаты и выводы можно будет использовать при внедрении в производство.

В ходе знакомства с авторефератом возник вопрос:

1. Каким образом оценена стабильность полученных лекарственных форм и какие получены результаты?

В целом содержимое реферата оформлено структурировано и последовательно отражает процесс исследований. Выводы аргументированы и соответствуют поставленным задачам. Критических замечаний к автореферату нет.

Анализ автореферата даёт возможность заключить, что диссертационная работа Виноградова Владимира Павловича «Разработка состава и технологии получения лекарственных форм ситаглиптина с модифицированным высвобождением» является законченной научно-квалификационной работой 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 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.

Профессор кафедры промышленной технологии
лекарств с курсом биотехнологии
государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Пермская государственная фармацевтическая академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации;
доктор фармацевтических наук
(15.00.01 - технология лекарств и организация фармацевтического дела)

профессор

Молохова Елена Игоревна

Подпись Молоховой Е.И. заверяю

26 ноября 2024 года
614990, Российская Федерация, Пермский край,
г. Пермь, ул. Полевая, 2
Телефон/факс (342) 282-58-24, (342) 233-55-01

Электронная почта: perm@pfa.ru

