

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора фармацевтических наук, доцента, доцента кафедры фармацевтической технологии фармацевтического факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный университет» **Полковниковой Юлии Александровны** на диссертационную работу Виноградова Владимира Павловича на тему «Разработка состава и технологии получения лекарственных форм ситаглиптина 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

Сахарный диабет 2 типа относится к одному из наиболее распространённых и социально значимых эндокринных заболеваний в мире. В России насчитывается более 4 млн. пациентов с данным диагнозом, однако представленное число также может не отражать эпидемиологическую обстановку, так в исследовании «NATION» утверждается, что в клинической практике диагностируется 54 % случаев сахарного диабета 2 типа.

Медикаментозная терапия сахарного диабета 2 типа основывается на применении сахароснижающих препаратов с целью обеспечения определённых показателей гликемического контроля. Приоритетным лекарственным средством при лечении данного заболевания является метформин, однако при его непереносимости или наличии противопоказаний выбор падает на препараты «второй линии», среди которых широкое применение приобретает представитель класса ингибиторов дипептидилпептидазы-4 – ситаглиптин, вследствие наличия благоприятного профиля безопасности, глюкозозависимого гипогликемического действия, отсутствия значительных взаимодействий с лекарственными средствами, применяемыми в терапии сопутствующих заболеваний.

С целью снижения возникающего значительного пика концентраций активной фармацевтической субстанции в плазме крови пациента после

приёма лекарственного препарата целесообразна разработка и применение лекарственных форм с модифицированным высвобождением в особенности при лечении хронических заболеваний. Кроме того, преимущественное всасывание ситаглиптина в верхней части тонкого кишечника и пониженная стабильность при повышенном рН позволяют судить о перспективности обеспечения направленной доставки лекарственного средства. Анализ рынка свидетельствует об отсутствии лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением ситаглиптина, что указывает на наличие потенциала данной разработки.

В связи с этим разработка состава и технологии лекарственных форм ситаглиптина с модифицированным высвобождением является актуальной задачей, решение которой позволит расширить ассортимент гипогликемических лекарственных препаратов, создание которых ориентировано на совершенствование терапии сахарного диабета 2 типа.

Достоверность и новизна результатов диссертации

Достоверность изложенных в диссертационном исследовании результатов основывается на применении современных методов планирования экспериментов и статистической обработки их результатов, методов математического моделирования изучаемых процессов, а также обеспечивается использованием сертифицированного оборудования и адекватным набором аналитических методов. Таким образом, не вызывают сомнений программа исследований, полученные первичные результаты и их интерпретация.

В работе впервые предложен подход к получению плавающих таблеток и капсул на основе инкорпорирования воздуха при прессовании или уплотнении смеси, обоснованы критерии выбора вспомогательных веществ, обеспечивающих свойство флотации в представленном методе. Изучены физико-химические и технологические свойства активной фармацевтической субстанции ситаглиптин. С использованием метода круговых диаграмм доказана необходимость использования технологии влажного

гранулирования при получении таблеточных и капсульных масс для получения лекарственных форм ситаглиптина. На основе предварительно утверждённого профиля качества и требований к процессу производства, особенностям и числу применяемых компонентов разработаны составы и технология флотирующих таблеток и капсул ситаглиптина с замедленным непрерывным высвобождением. Изучен профиль высвобождения активной фармацевтической субстанции из полученных лекарственных препаратов в среду имитирующую среду желудка, доказано его соответствие кинетике нулевого порядка. Процесс прессования таблеточных и капсульных масс исследован с помощью моделей Хеккеля и Гурнхэма, установлена их применимость и область использования в процессе получения флотирующих лекарственных форм.

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

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

Автором была определена цель диссертационного исследования – теоретическое и экспериментальное обоснование состава и технологии получения лекарственных форм ситаглиптина с модифицированным высвобождением. Для выполнения поставленной цели установлены пять взаимосвязанных задач, последовательное исполнение которых обеспечивает надлежащую структуру и логику повествования работы.

Диссертация Виноградова Владимира Павловича включает в себя введение, 4 главы, общие выводы, список литературы и 5 приложений. Работа изложена на 175 страницах компьютерного текста, содержит 58 таблиц и 43 рисунка. Библиографический список содержит 132 источника, из которых 76 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, объёме и структуре диссертации.

В первой главе представлен анализ отечественных и зарубежных источников, содержащих данные о современном состоянии терапии и эпидемиологии сахарного диабета 2 типа, фармакологических, физико-химических и фармацевтических свойствах ситаглиптина. Рассмотрены назначение, особенности и классификация гастроретентивных систем доставки лекарственных средств, а также современные подходы и методы получения флозирующих лекарственных форм.

Во второй главе дана краткая характеристика активной фармацевтической субстанции ситаглиптин, перечислены вспомогательные вещества, использованные в процессе разработки лекарственных форм, методики определения физико-химических и фармацевтико-технологических параметров порошков, таблеточных и капсульных смесей, методики испытаний качества таблеток и капсул, в том числе специфических способов оценки флолирующей способности, математические модели и методы, применённые в процессе планирования экспериментов, оптимизации состава и технологии получения флолирующих лекарственных форм ситаглиптина, а также изучения физических процессов протекающих в процессе их получения.

В третьей главе представлена программа исследований по разработке лекарственных форм ситаглиптина с модифицированным высвобождением, обоснование выбора лекарственных форм, способа модификации высвобождения и требования к составу и технологическому процессу получения лекарственных препаратов. Описаны результаты изучения фармацевтико-технологических свойств активной фармацевтической

субстанции ситаглиптина фосфат моногидрат. Представлены методологические основы создания флотирующих таблеток и капсул, обоснован выбор подхода к достижению флотации лекарственными формами ситаглиптина. Приведены результаты исследований по поиску и выбору вспомогательных веществ, обеспечивающих плавучесть разрабатываемым таблеткам и капсулам ситаглиптина.

В четвёртой главе приведены результаты исследований по разработке состава и технологии получения флотирующих таблеток и капсул ситаглиптина с замедленным непрерывным высвобождением, экспериментов по оптимизации количества флотирующего агента в лекарственных формах и параметров технологического процесса методом поверхностного отклика. Описаны и охарактеризованы процессы уплотнения оптимизированных таблеточных и капсульных масс с помощью модели Хеккеля. В тесте «Растворение» изучена кинетика высвобождения ситаглиптина из разработанных лекарственных препаратов. Определена степень пригодности математической модели Гурнхэма для изучения флотирующей способности плавающих таблеток и капсул, полученных в соответствии с подходом инкорпорирования воздуха при прессовании или уплотнении смеси.

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

Ценность для науки и практики результатов работы

Достоинством диссертационной работы Виноградова В.П. является глубокое изучение методологии создания флотирующих лекарственных форм, а также применение собранных данных с целью выработки новой стратегии обеспечения свойств плавучести, позволяющей избежать недостатков существующих подходов, и реализации её путём разработки состава и технологии получения лекарственных препаратов ситаглиптина в виде таблеток и капсул с замедленным непрерывным высвобождением и направленной доставкой. Кроме того, установлено направление применения модели прессования Хеккеля в процессе оптимизации технологии данных

лекарственных форм. Практический вклад работы составляют подготовка лабораторных регламентов на производство представленных лекарственных форм ситаглиптина с модифицированным высвобождением и отчётов о фармацевтической разработке.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати

По теме диссертации автором опубликовано 13 научных работ, из них 3 статьи, входящие в международные базы цитирования, и 2 статьи в журналах, входящих в библиографическую базу данных RSCI. Результаты, полученные при проведении исследований, представлялись к обсуждению на научных мероприятиях, в том числе на съезде фармакологов России, а также на научно-практических конференциях, состоявшихся в Белгороде, Москве, Санкт-Петербурге, Казани.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат Виноградова В.П. 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 Виноградова Владимира Павловича имеет теоретическую и практическую значимость. В то же время, в процессе ознакомления с результатами работы возникли следующие замечания и вопросы:

1. В работе имеются опечатки, кроме того некоторые математические формулы имеют плохую читаемость, что осложняет процесс ознакомления с текстом работы, также отсутствуют расшифровки некоторых сокращений, например, «ПВДХ/ПЭ/ПВХ».

2. Анализ показателя истираемость для флоатирующих таблеток ситаглиптина был выполнен в соответствии с требованиями Государственной Фармакопеи Российской Федерации XV издания, в то время как большинство прочих испытаний проведены на основании требований Фармакопеи ЕАЭС, по какой причине в данном тесте применялись требования национальной фармакопеи?
3. Почему при формировании требований к разрабатываемым лекарственным препаратам в качестве модели кинетики высвобождения активной фармацевтической субстанции выбрана модель нулевого порядка?
4. В качестве вспомогательных веществ, используемых для сравнения в эксперименте по выбору наиболее подходящего флоатирующего агента приводятся гидрогенизированное растительное масло, глицерил дибегенат, карнаубский воск и стеариновая кислота, проводились ли испытания по созданию плавающих лекарственных форм с их использованием? Каковы результаты?
5. Чем обосновано применение прибора 2 «Лопастная мешалка» в тесте «Растворение» для флоатирующих лекарственных форм?
6. Чем обосновывается использование в качестве среды растворения исключительно 0,1 М раствор хлороводородной кислоты?

В тексте диссертации встречаются стилистические ошибки и опечатки.

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

Заключение

Диссертационная работа Виноградова Владимира Павловича на тему «Разработка состава и технологии получения лекарственных форм ситаглиптина с модифицированным высвобождением» является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных исследований реализовано новое решение научной задачи по разработке состава и технологии лекарственных препаратов ситаглиптина с

замедленным непрерывным высвобождением и направленной доставкой, предназначенных для медикаментозной терапии сахарного диабета 2 типа.

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, 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 (3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств), доцент, доцент кафедры фармацевтической технологии, фармацевтический факультет, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный университет»



Полковникова Юлия Александровна

Подпись доктора фармацевтических наук, доцента Полковниковой Юлии Александровны заверяю:

Учёный секретарь ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет»



Лопалева Мария Артуровна

«28» ноября

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный университет»

Адрес: 394018, Россия, г. Воронеж, Университетская площадь, 1

Тел.: +7(473)255-47-82

e-mail: juli-polk@mail.ru