

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора фармацевтических наук, профессора, руководителя биофармацевтического направления автономной некоммерческой организации дополнительного профессионального образования «Евразийская академия надлежащих практик» **Сысуева Бориса Борисовича** 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 является наиболее распространённым типом сахарного диабета, число пациентов, составляющее примерно 483 млн. человек по всему миру, рост заболеваемости, превышающий ранее прогнозируемые значения, ухудшение качества жизни трудоспособного населения и затраты государства в сфере здравоохранения в настоящее время делают данное заболевание одним из самых социально значимых, что обуславливает актуальность исследований в области разработки и совершенствования гипогликемических лекарственных препаратов.

Среди сахароснижающих препаратов следует отметить значительный рост назначений новых классов лекарственных средств, в частности ингибиторов дипептидилпептидазы-4, первым, наиболее изученным из которых является ситаглиптин, применяемый для монотерапии сахарного диабета 2 типа при непереносимости метформина и в составе комплексной терапии.

В ходе лечения хронических заболеваний, в том числе сахарного диабета 2 типа, рекомендуется применение пролонгированных форм лекарственных препаратов, которые обеспечивают повышенную комплаентность пациентов и улучшение переносимости лекарственных средств. Помимо прочего, для активной фармацевтической субстанции ситаглиптин характерно преимущественное всасывание в тонком кишечнике, а также снижение стабильности в среде с высокими значениями водородного показателя. Соответственно, с целью совершенствования терапии сахарного диабета 2 типа предложены лекарственные формы рассматриваемого

лекарственного средства, обеспечивающие модифицированное – замедленное непрерывное высвобождение, удерживающиеся в полости желудка и вследствие чего пребывающие в участке желудочно-кишечного тракта с благоприятной средой непосредственно над зоной всасывания. В связи с этим разработка лекарственных форм ситаглиптина с модифицированным высвобождением, а именно гастроретентивных флоатирующих таблеток и капсул целесообразна и обладает практическим потенциалом в особенности в условиях истечения действия патентной защиты на активную фармацевтическую субстанцию.

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.

Научная новизна исследования заключается в том, что впервые получены следующие результаты:

- Установлены фармацевтико-технологические параметры активной фармацевтической субстанции ситаглиптина фосфат моногидрат;
- Разработан новый подход к обеспечению плавучести флоатирующих таблеток и капсул, основанный на включении значительного количества воздуха;
- Предложены критерии первичного поиска вспомогательных веществ, применяемых с целью обеспечения плавучести лекарственных форм;
- Установлена оптимальная технология получения таблеточных и капсульных масс – влажное гранулирование;
- Разработаны и оптимизированы составы и параметры технологического процесса получения флоатирующих таблеток и капсул ситаглиптина с модифицированным высвобождением АФС;
- С использованием модели Хеккеля описан процесс прессования таблеточных и капсульных масс, установлена пригодность метода для выбора центральной точки при планировании экспериментов;

- Установлена ограниченная пригодность модели прессования Гурнхэма для оценки и прогнозирования плавучести лекарственных форм.

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

Методология исследований, проведённых автором, не вызывает сомнений и отражается в структуре работы и содержании её разделов.

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.

Введение работы имеет требуемую структуру и содержит все обязательные разделы. Надлежащим образом представлены данные об учёных, занимавшихся исследованиями в области разработки лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением, в том числе флотирующих форм, а также реализовавших данные подходы при создании лекарственных препаратов ситаглиптина.

В главе 1 представлены статистические данные о заболеваемости сахарным диабетом 2 типа в мире и в Российской Федерации, что в определённой степени является обоснованием высокого потенциала совершенствования существующих гипогликемических лекарственных препаратов новых классов таких как ситаглиптин, не имеющих на данный момент лекарственных форм с модифицированным высвобождением. Помимо надобности в обеспечении снижения пиковых концентраций сахароснижающих лекарственных средств в крови пациента, рассматриваются необходимость обеспечения направленной доставки ситаглиптина в связи с наличием участка преимущественного всасывания в тонком кишечнике и специфических свойств стабильности. Путём анализа литературных источников в качестве подхода, объединяющего представленные требования, установлена разновидность реализации гастроретенции – флотация.

В главе 2 описаны материалы и методы, использованные в работе. Рассмотрены применяемые методы математического моделирования процесса прессования – уравнения Хеккеля и Гурнхэма, метод круговых диаграмм, используемый для оценки пригодности таблеточных смесей к

переходу на этап прессования, а также разобраны варианты исполнения математического планирования эксперимента в соответствии с методологией поверхностного отклика. Кроме того, представлены способы изучения свойств, характеризующих плавучесть флоатирующих лекарственных препаратов, и перечислены показатели лекарственных форм и их полупродуктов, анализируемые в соответствии с требованиями статьей Фармакопеи Евразийского экономического союза и Государственной Фармакопеи Российской Федерации XV издания.

В главе 3 представлена программа исследований по разработке лекарственных препаратов ситаглиптина с модифицированным высвобождением, в соответствии с которой произведено обоснование выбора лекарственных форм – флоатирующих таблеток и капсул, и совокупности требований к процессу их получения. Изучены фармацевтико-технологические свойства активной фармацевтической субстанции, выявлена её низкая сыпучесть, требующая коррекции. Описана вся совокупность подходов применяемых и потенциально допустимых при создании плавающих таблеток и капсул, и их ограничения, а также предложен новый подход инкорпорирования воздуха при прессовании или уплотнении смеси, обеспечивший возможность ранее сформулированных требований к технологии получения лекарственных форм ситаглиптина. В соответствии с полученными данными и условиями разработаны критерии поиска и отбора вспомогательных веществ, применяемых в составе лекарственных форм, проведены эксперименты по отбору наиболее эффективных флоатирующих агентов.

В главе 4 описан процесс разработки состава и технологии флоатирующих таблеток и капсул ситаглиптина с модифицированным высвобождением. В первую очередь методом круговых диаграмм установлена технология, позволившая компенсировать низкую сыпучесть активной фармацевтической субстанции – влажное гранулирование. С помощью метода поверхностного отклика в соответствии с планами Бокса-Бенкена и центральным композиционным планом произведена оптимизация состава и параметров технологии флоатирующих таблеток и капсул ситаглиптина. В тесте «Растворение» изучен профиль высвобождения активной фармацевтической субстанции из полученных лекарственных форм, подтверждено его соответствие кинетике нулевого порядка. С помощью уравнения Хеккеля изучен процесс прессования таблеточных и капсульных смесей оптимизированного состава, установлена возможность использования модели при выборе центральной точки эксперимента. В

соответствии с результатами экспериментов по изучению возможности применения модели Гурнхэма для оценки потенциальной флолирующей способности лекарственных форм выявлена не высокая употребительность.

Заключение диссертационной работы полностью отражает цель, задачи и содержание исследования.

Ценность для науки и практики результатов работы

На основании результатов диссертационного исследования Виноградова В.П. разработаны лабораторные регламенты на производство гастроретентивных флолирующих таблеток и капсул дозировкой 100 мг, а также подготовлены отчёты о фармацевтической разработке соответствующих лекарственных препаратов. Кроме того, результаты работы внедрены в учебный процесс Института биохимической технологии и нанотехнологии ФГБОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы». Научный вклад исследования заключается в разработке новой классификации флолирующих лекарственных форм, создании подхода к достижению таблетками и капсулами свойства плавучести и определении совокупности критериев необходимых критериев отбора вспомогательных веществ, предназначенных для реализации данного подхода.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати

Результаты диссертации представлены в 13 научных работах, из которых 3 статьи опубликованы в журналах, индексируемых в международных базах цитирования, и 2 статьи в изданиях, входящих в библиографическую базу данных RSCI. Основные положения исследования представлены на научно-практических мероприятиях, проводимых в Белгороде, Москве, Клязьме, Санкт-Петербурге, Казани.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Структура автореферата Виноградова В.П. полностью отражает положения, представленные в диссертационной работе.

Замечания по работе

Несмотря на достоинства представленного в диссертационной работе Виноградова В.П. исследования, при ознакомлении с материалом возникли следующие вопросы и замечания:

1. В качестве способа достижения плавучести используется «инкорпорирование воздуха» в лекарственную форму, почему для оптимизации и в качестве показателя качества не применяется объёмная плотность или пористость?
2. В работе используются вспомогательные вещества, выпускаемые иностранными компаниями, ограничившими поставки продукции на рынок Российской Федерации, как данный факт учитывается в исследовании?
3. Чем объясняется введение и последующее исключение из испытаний вспомогательного вещества Kollidon® Cl?
4. По какой причине математическая модель Хеккеля непосредственно не использовалась в исследовании для оптимизации значения давления прессования при разработке флотирующих таблеток и капсул ситаглиптина?
5. Можно ли рассматривать разработанные лекарственные формы как потенциальную платформу для создания препаратов на основе других активных фармацевтических субстанций?
6. В тексте работы присутствуют опечатки, а также недочёты в оформлении, среди которых: цвет некоторых кривых на рисунке 13, затрудняющий анализ представленных данных, подписи и шкалы к осям на рисунке 10, выполненные мелким шрифтом, некорректные названия лекарственных форм, изучаемых в эксперименте, например, «таблеток (8 ч)» в подписях к рисункам, содержащих контурные графики.

Заключение

Диссертационное исследование Виноградова Владимира Павловича «Разработка состава и технологии получения лекарственных форм ситаглиптина с модифицированным высвобождением» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение научной задачи, посвящённой разработке лекарственного препарата с модифицированным высвобождением ситаглиптина, представителя одного из новых классов гипогликемических лекарственных средств – ингибиторов дипептидилпептидазы-4.

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 (14.04.01. – технология получения лекарств, 14.03.06. – фармакология), профессор, руководитель биофармацевтического направления, Автономная некоммерческая организация дополнительного профессионального образования «Евразийская академия надлежащих практик»



Сысуев Борис Борисович

Подпись доктора фармацевтических наук, профессора Сысуева Б.Б. заверяю:

Исполнительный директор АНО «Евразийская академия надлежащих практик»

«19» *ноябрь*

2024 г.



Спичак Ирина Владимировна

Автономная некоммерческая организация дополнительного профессионального образования «Евразийская академия надлежащих практик»

Адрес: 119049, г. Москва, вн. тер. г. Муниципальный Округ Якиманка, пр-кт Ленинский, д. 9

Тел.: +7 (495) 676-43-12

e-mail: info@gxp-academy.org