

УТВЕРЖДАЮ:

проректор по научной работе
ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский
федеральный университет»
доктор географических наук
профессор



А.А. Лиховид А.А. Лиховид

«09» ноября 2021 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации – федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Кавказский федеральный университет» – на диссертационную работу Зырянова Олега Анатольевича на тему: «Разработка состава и технологии получения лекарственной формы на основе триазатрициклотетрадекана потенциального модулятора AMPA-рецептора», представленную на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – Технология получения лекарств в диссертационный совет ДСУ 208.002.01 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Актуальность темы исследования

Одним из современных подходов в разработке лекарственных средств нового поколения является конструирование оригинальных форм с использованием научно-обоснованных и современных технологий, позволяющих получить лекарственные препараты с высокой терапевтической эффективностью и, что немало важно, с минимальными побочными эффектами. Именно в этом ключе диссертационная работа Зырянова О.А., посвященная научно-обоснованной разработке состава с глубоким изучением фармацевтико-технологических свойств инновационной фармацевтической субстанции триазатрициклотетрадекана и технологии получения лекарственной формы имеет большую прикладную значимость.

Такой подход позволяет разработать лекарственное средство в более короткие сроки и с существенно меньшими экономическими затратами.

Актуальность темы определена широкой угрозой качеству жизни населения земного шара и распространением болевых синдромов различной этиологии, являясь, кратковременной или стойкой утратой трудоспособности и социальных потерь для миллионов людей. Отсутствие положительной динамики в лечении существующими лекарственными препаратами – не новая проблема, но её распространение приобрело огромные масштабы на протяжении последних десятилетий.

Новизна и научная оригинальность работы заключаются в разработке состава и технологии получения лекарственного средства на основе инновационной фармацевтической субстанции на основе трициклического производного 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана – триазатрициклотетрадекана положительного аллостерического модулятора рецепторов α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты (АМРА), являющимися участниками глутаматной сигнализации проведения болевых импульсов.

С целью разработки оптимального состава лекарственной формы были проведены поэтапные исследования: методом оптической микроскопии изучены поверхности частиц фармацевтической субстанции; определена ее биофармацевтическая растворимость; путем построения пространства проектных параметров осуществлен выбор основ и подтверждено влияние времени полной деформации и температуры плавления на высвобождение фармацевтической субстанции из суппозиторных композиций. Для того, чтобы провести исчерпывающий анализ для разработки лекарственного средства, отвечающего не только показателям качества согласно требованиям действующей нормативной документации, но и обладающего фармакологической активностью, были проведены исследования по изучению структурно-механических свойств суппозиторных композиций. Был установлен состав лекарственной формы, наиболее подходящий по

реологическим показателям к естественной слизи желудочно-кишечного тракта.

Для контроля качества полученной лекарственной формы автором были разработаны и оптимизированы соответствующие методики анализов, в том числе с проведением валидационных мероприятий.

Сочетание фундаментальности работы и ее практической применимости делает диссертационное исследование Зырянова О.А. не только актуальным, но и практически значимым.

Связь работы с проблемным планом фармацевтической науки

Диссертационная работа выполнена в рамках Государственной программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации», является результатом проделанной работы в рамках конкурса «Аспиранты» гранта Российского фонда фундаментальных исследований, а также является результатом проделанной работы в рамках конкурса «Участник молодежного научно-инновационного конкурса» (УМНИК) гранта при поддержке Фонда содействия инновациям

Диссертационная работа является фрагментом исследования по теме «Развитие научных и научно-методических основ, базовых и инновационных подходов при разработке, внедрении и применении лекарственных средств» (номер государственной регистрации 01.2.012.61653).

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

Научные положения и выводы обоснованы достаточным объемом изученных зарубежных и отечественных литературных источников, а также соответствующей нормативной документацией.

Результаты выполненного диссертационного исследования отражены в 17 научных работах, в том числе 7 статей опубликовано в журналах, включенных в перечень ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, из них 4 статьи в журналах, индексируемых в международной базе данных Scopus и Web of Science, 1 учебно-методическое

пособие в соавторстве. Оформлена и подана заявка на получение патента в Федеральную службу по интеллектуальной собственности (Роспатент): «Композиция в форме ректальных суппозиториях, обладающая анальгетической активностью» № 2021126659 от 10.09.2021 г.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на отечественных и международных научных конференциях: Международная научно-практическая конференция: «Актуальные проблемы науки XXI века» (2019 г., Москва); Конференция «Актуальные аспекты химической технологии биологически активных веществ и готовых форм» «Бутлеровские сообщения» (2020 г. Москва); Международный научный форум «Наука и инновации – современные концепции» (2020 г., Москва).

Достоверность полученных результатов и научная новизна исследования

Достоверность полученных результатов обусловлена необходимым объемом экспериментального материала, однородностью выборки объектов эксперимента, применением современных методов исследования, сертифицированного оборудования, валидацией разработанных методик, применением методов математической статистики, теоретическим обоснованием полученных экспериментальных данных.

При проведении экспериментальной работы использовано сертифицированное современное оборудование, методами статистической обработки установлена воспроизводимость и правильность результатов исследований, что позволяет считать их достоверными.

В результате проведенных исследований Зыряновым О.А. **впервые:** подтверждены возможности использования фармацевтической субстанции в разработке лекарственной формы – ректальные суппозитории путем изучения биофармацевтической растворимости фармацевтической субстанции; фракционный анализ частиц по их размеру, структуре и форме был проведен методом световой микроскопии. Изучены основополагающие фармацевтико-технологические свойства фармацевтической субстанции

триазатрициклотетрадекана необходимые для дизайна, проектирования и разработки состава и технологии получения ректальных суппозиториев, обеспечивающие соответствие показателей качества лекарственной формы требованиям Государственной Фармакопеи Российской Федерации (ГФ РФ).

Изучено влияние степени измельчения порошка фармацевтической субстанции, а также вида и концентрации поверхностно-активных веществ на высвобождение триазатрициклотетрадекана из суппозиториев. Проведена фармацевтическая разработка лекарственного средства: научно и экспериментально подтверждены выбор вспомогательных веществ и состав лекарственной формы. Экспериментально обосновано получение лекарственной формы суппозиторий путем введения фармацевтической субстанции триазатрициклотетрадекана в плав смеси основы Witepsol W35 с Эмульгатором Т-2 в количестве 5% (по массе). Исследована стабильность и установлен срок годности при температурном хранении от 2 до 8 °С – не более 2 лет. Разработан проект спецификации для нормативной документации на лекарственное средство «Суппозитории ректальные, обезболивающие».

Значимость полученных результатов для науки и практики полученных автором результатов

В работе на основании научных данных приведены обоснование состава и технологии получения ректальной лекарственной формы на основе фармацевтической субстанции триазатрициклотетрадекана. Основные результаты, определяющие научную и практическую значимость работы представлены следующими положениями:

- получены результаты физико-химических, биофармацевтических и технологических свойств фармацевтической субстанции триазатрициклотетрадекана;

- проведена оценка влияния поверхностно-активных веществ на высвобождение фармацевтической субстанции триазатрициклотетрадекана;

- изучены структурно-механические свойства суппозиторных композиций, что позволило установить оптимальный состав лекарственной

формы, соответствующий по реологическим характеристикам ректальной слизи кишечника;

- разработана технологическая схема получения суппозиториев на основе фармацевтической субстанции триазатрициклотетрадекана;

- разработаны методики контроля качества лекарственного средства «Суппозитории ректальные, обезболивающие».

Материалы, полученные на основе результатов исследований, используются в учебном процессе на кафедре промышленной фармации Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и на кафедре Биотехнологии и промышленной фармации ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет».

Рекомендации по практическому использованию результатов и выводов диссертационного исследования

Результаты диссертационного исследования по разработке состава и технологии получения лекарственной формы – суппозиториев, могут быть использованы в учебном процессе высших учебных медицинских и фармацевтических учреждений по дисциплине «Фармацевтическая технология». Сформулированные Зыряновым О.А. выводы могут служить основой для дальнейших исследований в данной области сотрудниками медицинских и фармацевтических научно-исследовательских институтов.

Полученные автором результаты имеют большое значение для фармацевтической науки и практики, могут быть использованы в лабораториях, имеющих профиль разработки лекарственных средств на основе инновационных фармацевтических субстанций.

Личный вклад автора

Автором лично проведены и полностью отражены результаты исследований физико-химических, биофармацевтических и технологических характеристик инновационной фармацевтической субстанции. Научные

результаты, обобщенные в диссертационной работе, получены автором самостоятельно и внедрены в практику.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 14.04.01 – Технология получения лекарств. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 1, 3, 4 и 6 паспорта специальности 14.04.01 – Технология получения лекарств.

Краткая структура и оценка содержания диссертации

Диссертационная работа Зырянова О.А. изложена на 186 страницах компьютерного текста. Построение и структура диссертации соответствует ГОСТу РФ. Работа состоит из оглавления, введения, обзора литературы, материалов и методов, трех глав экспериментальной части, общих выводов, списков сокращений и условных обозначений и литературы, а также приложений.

Список цитируемой литературы содержит 187 источников, из них 114 на иностранных языках.

Во введении четко сформулированы и обозначены актуальность темы исследования, цель и задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость результатов исследования, основные положения, отмечен личный вклад автора. Имеются сведения об апробации и внедрении результатов исследования.

Основная часть диссертационной работы разделена на 5 глав. **Первая глава** представляет собой обзор литературы по исследуемой теме. Описаны области современных разработок анальгетических лекарственных средств. Проанализированы многочисленные исследования по оценке влияния как биофармацевтических, так и технологических факторов на разработку состава.

В главе 2. «Объекты и методы исследования» изложены ход эксперимента, представлен дизайн исследования, материалы, методы с их подробным описанием и оборудования, на которых выполнялись эксперименты.

Глава 3. «Фармацевтико-технологические подходы к разработке суппозиториев» содержит экспериментальные данные, описывающие последовательно полученную информацию о фармацевтико-технологических свойствах фармацевтической субстанции триазатрициклотетрадекана. Определены критерии для последующих этапов фармацевтической разработки лекарственного средства: выбора состава и рациональной технологии получения.

В Главе 4. «Разработка состава лекарственного средства «Суппозитории ректальные, обезболивающие» на основе фармацевтической субстанции триазатрициклотетрадекана» установлены основы для дальнейшей разработки технологии с помощью инструмента стратегии «Качество путем проектирования» управления технологическим процессом путем построения области пространства проектных параметров, визуально отражено влияние времени полной деформации и температуры плавления на высвобождение фармацевтической субстанции. Разработан состав лекарственной формы.

Глава 5 «Разработка технологии получения и показателей качества лекарственного средства «Суппозитории ректальные, обезболивающие» содержит технологическую схему получения суппозиториев с фармацевтической субстанции триазатрициклотетрадекана. Проведена оценка качества лекарственной средства по показателям согласно действующей нормативной документации. Для качественного и количественного анализов методом ВЭЖХ представлены детальная информация по разработке методик контроля качества, типовые хроматограммы и данные процедур валидации.

Общие выводы представляют собой обобщение полученных результатов и анализ итогов выполненного исследований.

Полученные данные корректно обработаны с применение современных методов статистики.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работа Зырянова О.А. производит хорошее впечатление. Представленные результаты интерпретированы на высоком научном уровне.

Оппонируемая работа в целом заслуживает положительной оценки, однако имеется ряд вопросов и комментариев:

1. Глава 2 не большая, 14 страниц. Однако объектам можно было уделить больше внимания, но оно всё было отдано методам, которые описаны подробно.

2. В главе 4 Вы рассматривали построение пространства проектных параметров. Чем руководствовались при выборе метода математического планирования?

3. В главе 5 автор не уделил должного внимания характеристике форм для выливания суппозиторий. Как эти лабораторные формы сочетаются с тем, что сейчас имеется на крупных фарм. производствах.

4. Как Вы относитесь к тесту «растворение» для суппозиторий?

5. В чем новизна предложенной Вами технологической схемы?

6. Чем руководствовался автор при выборе дозировки триазатрициклотетрадекана в одном суппозитории (0,100 г)?

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

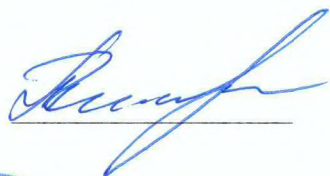
Заключение

Таким образом, диссертация Зырянова Олега Анатольевича на тему: «Разработка состава и технологии получения лекарственной формы на основе триазатрициклотетрадекана потенциального модулятора AMPA-рецептора» на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи в области фармацевтической технологии, состоящей в разработке высоко эффективного лекарственного средства на основе инновационной фармацевтической субстанции триазатрициклотетрадекана, на основе результатов комплексных научных исследований. По актуальности и

важности темы, глубине исследования, теоретической и практической значимости, обоснованности и достоверности полученных результатов и выводов диссертационная работа «Разработка состава и технологии получения лекарственной формы на основе триазатрициклотетрадекана потенциального модулятора АМРА-рецептора» соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора от 31.01.2020 г. № 0094/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор – Зырянов Олег Анатольевич заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 14.04.01 – Технология получения лекарств.

Отзыв подготовил кандидат фармацевтических наук (14.04.01), доцент, и.о. заведующего кафедрой фармацевтической химии и технологии лекарств Химико-фармацевтического факультета Глижова Тамара Николаевна.

Отзыв рассмотрен и утверждён на заседании кафедры фармацевтической химии и технологии лекарств Химико-фармацевтического факультета, протокол № 4 от «8 ноября» 2021 г.



Глижова Тамара Николаевна
и.о. заведующего кафедрой
фармацевтической химии и технологии
лекарств Химико-фармацевтического
факультета, кандидат фармацевтических
наук, доцент



Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Кавказский федеральный университет», 355017, Российская Федерация, г. Ставрополь, ул. Пушкина, д.1, +7 (8652) 95-68-08, e-mail: info@ncfu.ru