

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора фармацевтических наук, доцента, профессора кафедры фармакогнозии и промышленной фармации факультета фундаментальной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» **Абрамович Риммы Александровны** на диссертационную работу Кравченко Алексея Дмитриевича на тему: «Разработка состава и технологии получения твердой лекарственной формы на основе производного фенилтетрагидрохинолиндиона из группы селективных блокаторов TRPA1», представленную в диссертационный совет ДСУ 208.002.02 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств

Актуальность темы исследования

Поиск и разработка оригинальных лекарственных средств является одной из важнейших и актуальных задач фармацевтической отрасли. Так, постановлением Правительства РФ от 15 апреля 2014 г. N 305 «Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности»» установлена релевантная задача по повышению конкурентоспособности и расширению ассортимента российской продукции фармацевтической и медицинской промышленности, и реализация ее экспортного потенциала. Решение поставленной задачи без разработки оригинальных лекарственных препаратов (ЛП) невозможно. При этом особое внимание уделяется разработкам инновационных препаратов, основанных на прорывных открытиях, к которым относятся, в частности, лекарственные средства с принципиально новыми механизмами действия, таргетно воздействующие на патогенетические звенья развития болезни.

В настоящее время активно изучаются представители обширной группы рецепторов временного рецепторного потенциала – TRP рецепторы, выполняющие разнообразные функции в живых организмах. Анкириновые TRP рецепторы 1 являются перспективной мишенью для поиска новых анальгетических и противовоспалительных средств, поскольку каналы TRPA1 представляют собой универсальные и лабильные сенсоры воспаления и боли. Было накоплено достаточное количество данных о перспективности применения блокаторов TRPA1 в терапии различных нозологий на животных. В настоящее время идет активный поиск антагонистов TRPA1 – кандидатов в лекарственное средство, о чем говорит высокая патентная активность в указанной области в последние десятилетия, однако, на данный момент ни один синтетический блокатор TRPA1 не был выведен на фармацевтический рынок.

Фармакотерапевтические возможности купирования боли в основном ограничены нестероидными противовоспалительными средствами и опиодными анальгетиками. При этом, для первых характерна гастро- и гепатотоксичность, изменение гемодинамики, сердечно-сосудистые осложнения. Применение более эффективных наркотических анальгетиков ограничено такими серьезными побочными эффектами как: угнетение дыхания и центральной нервной системы, брадикардия, гипотония и физическая зависимость. В связи с чем, поиск анальгетических и противовоспалительных средств с принципиально иными механизмами действия, отличными от «классических» обезболивающих препаратов, и следовательно, для которых не будут характерны указанные побочные эффекты, а их терапевтическая активность не будет уступать зарегистрированным препаратам, является актуальной задачей.

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

Основные научные положения, выводы и рекомендации, изложенные в диссертационной работе, обоснованы достаточным количеством проанализированных научных литературных источников по фармацевтической разработке быстрораспадающихся лекарственных форм за последнее десятилетие, знанием нормативно-правовой базы фармацевтической разработки и контроля качества инновационных ЛП, достаточным объемом экспериментальных данных по исследуемому объекту – активной фармацевтической субстанции с потенциальными анальгетическими и противовоспалительными свойствами, и разрабатываемому продукту – таблеткам, диспергируемым в полости рта, а также применением современных методов математического планирования эксперимента и статистической обработки полученных данных.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Достоверность результатов исследования подтверждается большим объемом проведенной работы по изучению физико-химических, технологических и биофармацевтических свойств субстанции производного фенилтетрагидрохинолиндиона, углубленным изучением влияния установленных путем оценки рисков критических показателей материалов и процесса получения проектируемого ЛП на критические показатели качества.

Новизна диссертационного исследования заключается в разработке первой лекарственной формы инновационной активной фармацевтической субстанции 7-(2-хлорофенил)-4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)-4,6,7,8-тетрагидрохинолин-2,5(1H,3H)-диона, являющейся по структуре производным фенилтетрагидрохинолиндиона: изучены биофармацевтические, физико-химические и технологические свойства АФС, оценена ее стабильность, спроектирован целевой профиль качества ЛП, выбран состав, разработана технология получения, разработаны методики

анализа, изучена стабильность готовой лекарственной формы – таблетки, диспергируемые в полости рта.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Теоретическая значимость работы заключается в разработке и реализации подхода по проектированию стабильной твердой дозированной лекарственной формы на основе комбинированного метода фармацевтической разработки, включающего в себя риск-ориентированное проектирование ЛП, оценку совместимости, скрининговые и таргетные исследования активной фармацевтической субстанции и модельных смесей, и применение принципа «дизайна эксперимента», реализованного в соответствии с планами Бокса-Бенкена и/или Бокса-Уилсона.

В ходе исследования получены практические данные по биофармацевтическим, физико-химическим и технологическим свойствам производного ФТГХД, оценена его стабильность. Полученные данные могут быть использованы при составлении регистрационного досье на проектируемый ЛП. Предложена рецептура и технология получения ОДТ, удовлетворяющие основным регуляторным требованиям. Результаты представляют собой данные ранней фармацевтической разработки и являются основой для дальнейшего масштабирования, оптимизации и изучения свойств проектируемого ЛП с целью его потенциального вывода на фармацевтический рынок.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств, а именно пунктам 2, 3, 4.

Полнота освещения результатов диссертации в печати. Количество публикаций в журналах из Перечня ВАК РФ и индексируемых в международных базах данных

По результатам исследования автором опубликовано 12 работ, в том числе 3 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 4 статьи в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer; 5 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Структура и содержание диссертации

Диссертационная работа изложена на 208 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, экспериментальной части, общих выводов, списка литературы, включающего 131 источник, в том числе 115 зарубежных, и приложений. Работа проиллюстрирована 45 рисунками, 56 таблицами.

В **главе 1** представлен литературный обзор фармакологической мишени, ее блокаторов и разрабатываемой ЛФ – таблеток, диспергируемых в полости рта (ОДТ), с регуляторной и технологической точки зрения.

Автором в процессе анализа литературных источников было установлено, что структурные и функциональные особенности рецепторов TRPA1 позволяют им выполнять функцию универсальных, то есть воспринимающих сигналы различной природы: физической, химической, биологической природы, и лабильных, то есть способных к усилению и ослаблению сигнала под воздействием иных факторов – сенсibilизации, десенсibilизации, сенсоров альтерации, а также интеграторов болевых импульсов, поступающих от более специфичных рецепторов,

ассоциированных с болью, воспалением, зудом и прочими симптомами патологических процессов, а гиперстимуляция или продолжительная активация TRPA1 каналов в конечном итоге может приводить к нарушениям функции органов и снижению качества жизни, в связи с чем рецепторы TRPA1 являются перспективной мишенью для лечения ряда нозологий, сопровождающихся воспалительными процессами и болью.

Автором среди наиболее востребованных – твердых дозированных ЛФ были выделены таблетки, диспергируемые в полости рта, совмещающие в себе преимущества как твердых дозированных, так и жидких ЛФ, и сделан вывод, что данная ЛФ является привлекательным методом доставки широкой номенклатуры ЛС, в том числе анальгетических и противовоспалительных. Автором представлен обзор основных методов получения ОДТ, а также рассмотрены рекомендации и ограничивающие факторы в отношении формулируемой АФС и ЛФ в целом.

В **главе 2** описан дизайн исследования, в основу которого были заложены основные принципы и рекомендации, изложенные в руководстве ICH Q8 «Фармацевтическая разработка», описаны материалы и методы, использовавшиеся в процессе научно-исследовательской работы.

В исследовании был применен комплексный подход для экспериментальной оценки пригодности АФС к формулированию и разработке твердой ЛФ на ее основе. Для получения достоверных и репрезентативных результатов в работе были применены наиболее верифицированные методики с использованием современного наукоемкого оборудования, включающие ВЭЖХ, ВЭЖХ-МС, лазерную дифракцию, порошковую дифракцию, рентгеноструктурный анализ, а также фармакопейные методы анализа.

В **главе 3** представлены результаты предварительных, скрининговых исследований свойств АФС.

В ходе исследований автором был сделан вывод о пригодности АФС производного ФТГХД в качестве биологически активного вещества для

разработки ЛП с анальгетическими и противовоспалительными свойствами для перорального приема.

Полиморфный скрининг выявил две возможные модификации производного ФТГХД с приблизительно одинаковым профилем растворения. В процессе исследования было установлено, что размер частиц оказывает значимое влияние на скорость растворения ФТГХД в среде хлористоводородной кислоты 0,1 М, в связи с чем автором было предложено использование при получении ЛФ изучаемого вещества фракцию с размером частиц менее 50 мкм. Автором была оценена стабильность АФС, на основе которой предложен подход к ее обработке, предусматривающий избежания воздействия влажности и высоких температур.

В главе 4 автором была научно обоснована разрабатываемая ЛФ изучаемого вещества – ОДТ. Прямое прессование было выбрано качестве наиболее подходящего способа получения проектируемой ЛФ.

На основе регуляторных требований и рекомендаций автором был описан целевой профиль качества проектируемого ЛП, из которого с применением оценки рисков были вычленены критические показатели качества (КПК), а с помощью матрицы оценки риска на основе инструмента предварительного анализа опасностей были установлены критические показатели материалов и процесса.

Была оценена совместимость изучаемой АФС с основными вспомогательными веществами, используемыми в технологии получения ОДТ методом прямого прессования. На основе полученных данных были выбраны маннитол, сорбитол, кросповидон, кроскармеллоза, магния стеарат, натрия стеарилфумарат и тальк.

Оценка с применением метода круговых диаграмм (SeDeM) модельных составов, содержащих выбранные вспомогательные вещества, по совокупности предкомпрессионных характеристик и КПК показала превалирование состава, содержащего маннитол, кросповидон и магния стеарат.

В **главе 5** представлены данные по оптимизации состава ЛФ и технологии ее получения с применением дизайна Бокса-Бенкена и метода поверхностного отклика.

В соответствии с трехуровневыми планами Бокса-Бенкена автором были проведены 15 экспериментов и оценены полученные результаты с применением метода поверхностного отклика, позволившего установить функциональные зависимости между критическими показателями материалов – концентрацией АФС и концентрацией кросповидона, критическим показателем процесса – давлением прессования и КПК проектируемого ЛП.

С помощью функции желательности были определены оптимальные значения концентрации АФС, и функционально связанная с ней масса ОДТ, концентрации кросповидона и давления прессования.

В **главе 6** представлены результаты оптимизации состава ЛФ и технологии ее получения с применением дизайна Бокса-Уилсона и метода поверхностного отклика.

При анализе результатов, полученных на 13 экспериментах, в соответствии с планами Бокса-Уилсона методом поверхностного отклика автором были установлены и описаны статистически значимые влияния критического показателя материала – концентрации магния стеарата и критического показателя процесса – продолжительности лубрикации на КПК: распадаемость, время смачивания, прочность таблеток на раздавливание, их истираемость.

Также была произведена переоценка влияния параметров лубрикации на КПК проектируемого ЛП: при анализе данных не учитывались ввиду низкой вариабельности полученных значений следующие КПК: растворение, однородность единиц дозирования, степень водопоглощения, и включен дополнительный КПК – сила выталкивания. На основе функции желательности были определены оптимальные значения концентрации магния стеарата и продолжительности лубрикации.

В главе 7 представлены данные по установлению продолжительности смещения основных компонентов, разработке проекта технологической схемы получения ЛП и спецификации на него, данные по стабильности проектируемого ЛП.

При анализе влияния продолжительности смещения основных компонентов ОДТ и размера частиц АФС на однородность единиц дозирования проектируемого ЛП автором было установлено оптимальное значение времени основного смещения и окончательный диапазон размеров частиц АФС.

Предложен проект технологической схемы получения ОДТ и описания контроля критических стадий процесса производства. В соответствии с регуляторными требованиями и рекомендациями, предъявляемыми к таблеткам, был разработан и обоснован проект спецификации на ОДТ, содержащие АФС производного ФТГХД. На основе полученных данных по стабильности проектируемого ЛП предложен предварительный срок годности и условия хранения.

Общие выводы, представленные в заключении, полностью соответствуют поставленным задачам и полученным результатам.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Сформулированные автором выводы являются логическим результатом аналитической обработки информации и экспериментальных данных, полученных в процессе диссертационного исследования. Автореферат отражает содержание диссертационного исследования.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работа Кравченко Алексея Дмитриевича, бесспорно, имеет теоретическую и практическую значимость для фармацевтической отрасли и науки в целом. В то же время, в процессе ознакомления с результатами исследования возникли следующие вопросы и замечания:

1. Была ли проведена валидация методик количественного определения и определения содержания примесей?
2. Рекомендуется приводить типичные хроматограммы для методики определения примесей, а также структурные формулы примеси А, примеси производного ФТГХД и соединения С7070.
3. Проводили ли вы валидацию процессов при разработке ОДТ с фенилтетрагидрохинолиндионом?
4. Какой уровень готовности Вашей фармацевтической разработки по шкале готовности технологии УГТ, согласно приказу Минобрнауки России №107 от 6 февраля 2023 г ?

Вышеуказанные замечания и вопросы носят уточняющий характер, не снижают научной и практической ценности диссертационного исследования и не влияют на общую положительную оценку диссертационной работы.


ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диссертационная работа Кравченко Алексея Дмитриевича на тему «Разработка состава и технологии получения твердой лекарственной формы на основе производного фенилтетрагидрохинолиндиона из группы селективных блокаторов TRPA1» на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи по разработке состава и технологии получения инновационной лекарственной формы производного фенилтетрагидрохинолиндиона из группы селективных блокаторов TRPA1 с потенциальными анальгетическими и противовоспалительными свойствами, имеющей существенное значение для промышленной фармации, что 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 06.06.2022 г. № 0692/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Кравченко Алексей Дмитриевич заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств.

Официальный оппонент:

Доктор фармацевтических наук, доцент, профессор
кафедры фармакогнозии и промышленной фармации
факультета фундаментальной медицины Московского
государственного университета имени М.В. Ломоносова (МГУ)

 _____ Абрамович Римма Александровна


Адрес: 119991, Российская Федерация, город Москва, тер. Ленинские горы,
дом 1.

Телефон: +7 (916) 694-50-49,

abramovichra@my.msu.ru

Подпись Абрамович Риммы Александровны заверяю:



 _____ Лия Ниязовна Щербакова
Доктор медицинских наук, ученый секретарь Ученого совета Факультета
фундаментальной медицины Московского государственного университета
имени М.В. Ломоносова (МГУ)

« 05 » октября 2023 г