

## УТВЕРЖДАЮ

проректор по научной работе и  
инновационному развитию ФГБОУ  
ВО КГМУ Минздрава России,  
д.м.н., профессор В.А.Липатов  
« 5 » 2024г



### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу Павлова Алексея Никитича «Разработка состава и технологии получения назальных капель с пролонгированным высвобождением для лечения болезни Паркинсона», 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

Болезнь Паркинсона – хроническое прогрессирующее заболевание головного мозга, преимущественно связанное с дегенерацией и гибелью дофаминергических нейронов черной субстанции. В результате ненормальная деятельность мозга препятствует двигательным функциям организма. Обычно болезнь Паркинсона протекает в несколько стадий и характеризуется возникновением тремора, мышечной ригидностью, замедлением движения, потерей равновесия, галлюцинациями и в дальнейшем - неспособностью жить

самостоятельно.

«Золотым стандартом» терапии болезни Паркинсона на протяжении многих лет остаются ДОФА-содержащие лекарственные средства. Леводопа включена в Перечень лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций для медицинского применения, производство которых рекомендуется обеспечить в Евразийском экономическом союзе до конца 2024 года.

Недостатки применения стандартных форм L-ДОФА обусловлены резкими колебаниями содержания препарата в крови после приема. При наиболее часто используемом пероральном приеме возникают сложности, связанные с низкой биодоступностью, а также «преждевременным» биохимическим превращением предшественника в дофамин на периферии, приводящее к снижению доступности препарата для мозга и к необходимости использования препаратов-ингибиторов периферического метаболизма L-ДОФА, что сопровождается значительными побочными эффектами при хроническом введении. В связи с этим, актуальной задачей является повышение биодоступности L-ДОФА, используя лекарственные средства в пролонгированной форме на основе биodeградируемых и нетоксичных полимеров с регулируемым высвобождением и, учитывая низкую растворимость L-ДОФА в воде и быструю скорость метаболизма на периферии.

С точки зрения биофармации важным является и путь применения лекарственного средства. В настоящее время как актуальная альтернатива пероральному приему рассматривается назальная доставка лекарственных средств, которая обладает рядом положительных сторон.

Таким образом, исходя из вышесказанного, а так же учитывая Программу фундаментальных научных исследований в Российской Федерации на долгосрочный период 2021 - 2030 годы, утвержденную распоряжением Правительства и предполагающую разработку оригинальных по структуре и механизму действия лекарственных средств для лечения нейродегенеративных заболеваний, тема диссертационного исследования Павлова Алексея Никитича является актуальной.

## **Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства**

Результаты исследований вошли в комплексный отчет о проделанной работе Государственного контракта от 11 июня 2015 г. № 14.N08.12.0038 в рамках ФЦП «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу» по теме «Доклинические исследования лекарственного средства на основе 3,4-дигидрокси-L-фенилаланина (леводопа) и полилактидгликолидов для лечения болезни Паркинсона».

### **Новизна исследования и полученных результатов**

В данной работе представлены результаты разработки лекарственных средств Дофаминин, на основе активной фармацевтической субстанции ДОФА-ПК, представляющей собой интраназальную лекарственную форму для лечения болезни Паркинсона. Определен целевой профиль качества, изучаемого ЛС в части, касающейся качества и безопасности, с учетом пути введения, биодоступности, дозировки и стабильности; определены критические характеристики качества. Изучены физико-химические, биофармацевтические и технологические характеристики активной фармацевтической субстанции ДОФА-ПК, необходимые для разработки лекарственного средства Дофаминин. Проведена фармацевтическая разработка: выбран состав, разработана технология получения, разработаны методики контроля качества, изучена стабильность ЛС Дофаминин, на основе активной фармацевтической субстанции ДОФА-ПК. Разработан проект нормативного документа по качеству и опытно-промышленный регламент на лекарственное средство Дофаминин. Получен патент РФ № RU № 2697411 «Композиция для лечения болезни Паркинсона» (2019 г.).

### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Диссертационная работа выполнена в рамках Государственного контракта от

11 июня 2015 г. № 14.N08.12.0038 по теме «Доклинические исследования лекарственного средства на основе 3,4-дигидрокси-L-фенилаланина (леводопа) и полилактидгликолидов для лечения болезни Паркинсона» ФЦП «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу».

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и 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 01201261653).

Значимость работы заключается в обоснованном подходе к разработке и изучению нового интраназального лекарственного средства 3Дофаминин, на основе активной фармацевтической субстанции ДОФА-ПК, предназначенного для лечения одного из тяжелейших заболеваний – болезни Паркинсона. В ходе исследования получены практические данные по биофармацевтическим, физико-химическим и технологическим свойствам активной фармацевтической субстанции ДОФА-ПК, оценена его стабильность. Полученные данные могут быть использованы при составлении регистрационного досье на проектируемый лекарственный препарат. Предложен состав и технология получения лекарственного средства Дофаминин, удовлетворяющие основным регуляторным требованиям. Результаты представляют собой данные фармацевтической разработки и являются основой для дальнейшего масштабирования, оптимизации и изучения характеристик проектируемого лекарственного препарата с целью его потенциального вывода на фармацевтический рынок.

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

обоснованием полученных экспериментальных данных.

### **Личный вклад автора**

Автором на разных этапах теоретических и экспериментальных исследований, разработана и усовершенствована технология получения активной фармацевтической субстанции ДОФА-ПК, проведены исследования физико-химических и технологических характеристик фармацевтической субстанции, проведена разработка состава и технологии получения оригинального лекарственного средства Дофаминин. Установлен целевой профиль качества, представляющий собой проспективное резюме характеристик качества будущего лекарственного средства, которые должны быть достигнуты, чтобы обеспечить желаемое качество, принимая во внимание безопасность и эффективность. Личный вклад автора является определяющим и состоит в непосредственном участии на всех этапах выполнения и оформления диссертационной работы.

### **Рекомендации по практическому использованию результатов научной работы и выводов диссертации**

Результаты диссертационного исследования вошли в работу и в учебный процесс кафедры промышленной фармации Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Акт № 15.20-03 от 20.10.2023 г.), внедрены в учебный процесс кафедры фармацевтического анализа ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Акт № 45/В от 03.10.2023 г.). В результате проведенных экспериментальных исследований разработаны состав, технология получения, методики анализа активной фармацевтической субстанции ДОФА-ПК и лекарственного средства Дофаминин. Проведена апробация технологии получения и методик контроля качества активной фармацевтической субстанции ДОФА-ПК, лекарственного средства Дофаминин на ООО «Тульская фармацевтическая фабрика» (Акт №15/09

от 12.09.2023 г., Акт №16/09 от 12.09.2023 г.), АО «Институт фармацевтических технологий» (Акт от 07.11.2023 г.). Результаты исследований вошли в комплексный отчет о проделанной работе Государственного контракта от 11 июня 2015 г. № 14.N08.12.0038 в рамках ФЦП «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу» по теме «Доклинические исследования лекарственного средства на основе 3,4-дигидрокси-L-фенилаланина (леводопа) и полилактидгликолидов для лечения болезни Паркинсона».

### **Публикации по теме диссертации**

По результатам исследования автором опубликовано 14 научных работ, в том числе 2 оригинальные 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; 1 статья в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed, MatchSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer, 4 иные статьи по результатам диссертационного исследования, 6 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 2 зарубежных конференций), 1 патент на изобретение Российской Федерации.

Основные положения работы и результаты диссертационного исследования доложены на конференциях: Scientific Research Of The SCO Countries: Synergy And Integration (08.09.2023 г., Пекин, Китай); XXXII Международной научно-практической конференции «Фундаментальная наука и технологии - перспективные разработки» (21-22.08.2023 г., Бангалор, Индия); II Международной научно-практической конференции «Разработка лекарственных средств – традиции и перспективы» (04-06.10.2023 г., Томск, РФ).

### **Структура и содержание диссертации**

Диссертация изложена на 233 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, экспериментальной части, выводов, списка литературы, приложений. Работа иллюстрирована 71 таблицей и 28 рисунками. Список литературы включает 196 источников, из них 117 на иностранных языках.

В данной работе представлены результаты разработки лекарственного средства Дофаминин, на основе активной фармацевтической субстанции ДОФА-ПК, представляющей собой интраназальную лекарственную форму для лечения болезни Паркинсона. Определен целевой профиль качества, изучаемого лекарственного средства в части, касающейся качества и безопасности, с учетом пути введения, биодоступности, дозировки и стабильности; определены критические характеристики качества. Изучены физико-химические, биофармацевтические и технологические характеристики активной фармацевтической субстанции ДОФА-ПК, необходимые для разработки лекарственного средства Дофаминин. Проведена фармацевтическая разработка: выбран состав, разработана технология получения, разработаны методики контроля качества, изучена стабильность лекарственного средства Дофаминин, на основе активной фармацевтической субстанции ДОФА-ПК. Разработан проект нормативного документа по качеству и опытно-промышленный регламент на лекарственное средство Дофаминин. Получен патент РФ № RU № 2697411 «Композиция для лечения болезни Паркинсона» (2019 г.).

В главе 1 в ходе изучения литературных данных автором установлен уровень разработок лекарственных средств для лечения болезни Паркинсона, терапевтические свойства средств на основе L-ДОФА и пути повышения ее биодоступности, указаны недостатки широко применяемых в медицинской практике перорального и внутривенного способов его введения. Избежать недостатков введения L-ДОФА, в том числе прохождения препарата через печень, где Леводопа подвергается метаболизму и теряет терапевтическую активность, возможно при изменении пути введения. В последние годы показано, что в носовой полости может происходить активное всасывание ряда лекарственных веществ, которые подвергаются расщеплению в желудочно-кишечном тракте.

Введение различных мукоадгезивных наполнителей и полимерных композиций увеличивает время контакта со слизистой оболочкой носа и увеличивает вероятность всасывания активной фармацевтической субстанции.

Диссертантом проведена оценка многочисленных исследований создания лекарственного средства для интраназального применения, установлены ключевые особенности технологических, биофармацевтических свойств интраназальных лекарственных форм, которые необходимо учитывать для их разработки.

Выявлен потенциал применения полимерной композиции L-ДОФА в качестве действующего вещества для разработки лекарственной формы на его основе.

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.

Для разрабатываемого лекарственного средства был определен назальный способ доставки активной фармацевтической субстанции, включенной в полимерную композицию. Назальная доставка рассматривается как актуальная альтернатива пероральному приему, поскольку назальная полость легкодоступна, обильно васкуляризирована, хорошо проницаема, имеет большую площадь поверхности, что способствует всасываемости и увеличению биодоступности.

В **главе 3** автором был разработан дизайн исследования, представляющий собой поэтапный последовательный процесс, заключающийся в изучении необходимых физико-химических характеристик активной фармацевтической субстанции ДОФА-ПК, разработке модельной системы поверхности назального эпителия *in vitro*, методики высвобождения лекарственного средства *in vitro*, оценке совместимости компонентов, изучении показателей качества лекарственной формы, а также исследовании стабильности. Установлен целевой профиль качества, представляющий собой проспективное резюме характеристик качества будущего лекарственного средства, которые должны быть достигнуты,



чтобы обеспечить желаемое качество, принимая во внимание безопасность и эффективность.

Были определены основные требования, которыми должно обладать разрабатываемое лекарственное средство – структура, способ доставки, эффективность в отношении основных симптомов заболевания, путь введения, уровень ЛД50, безопасность. Изучены физико-химические характеристики полимерной композиции ДОФА–ПК и определены показатели качества. Исходя из свойств системы «назальная слизистая/назальный секрет», для моделирования поведения была разработана модельная поверхность (слизистая) и модельная жидкость (назальный секрет) из искусственных материалов.

В главе 4 автором была научно обоснована разрабатываемая лекарственная форма изучаемой фармацевтической субстанции, осуществлен выбор вспомогательных веществ, который был обусловлен их физико – химическими и технологическими свойствами, характеристиками вводимого фармакологически активного компонента, физико-химическими параметрами слизистой носа и назального секрета.

Для разработки лекарственного средства на основе активной фармацевтической субстанции ДОФА-ПК были получены составы следующих лекарственных форм, применяемых в назальной доставке: назальные капли с водой очищенной и маслами в качестве дисперсионной среды; гели назальные.

С целью определения наиболее рационального состава разработанных назальных композиций на основе активной фармацевтической субстанции ДОФА–ПК, была проведена оценка их поведения на модельной системе *in vitro*. Оценка проводилась по показателям площади распределения и степени адгезии на разработанной модельной поверхности. В соответствии с установленными значениями скоростей стекания образцов на модельной системе была вычислена функция отклика с помощью построения матрицы и установлен диапазон пространства проектного поля для выбора составов, соответствующих реологическим требованиям в условиях *in vivo*.

В **главе 5** представлены данные по разработке технологии получения назальных капель лекарственного средства Дофаминин, включающей в себя на первом этапе образование суспензии L-ДОФА с полимером PLGA 50/50 в дисперсионной среде хлороформа, с последующей гомогенизацией (эмульгированием) в растворе 2 % ПВС, насыщенного L-ДОФА, с дальнейшим упариванием хлороформа, добавлением раствора маннитола и проведением процесса лиофилизации. Второй этап включает получение суспензии в растворе твина - 80 и масле оливковом.

Разработаны технологическая и аппаратурная схемы получения лекарственного средства Дофаминин, которые наглядно отображают последовательность выполнения производственных работ с разделением их по стадиям и операциям технологического процесса, указанием основных материальных потоков (поступление сырья, получение промежуточных продуктов) и мест образования отходов, потерь, систем очистки и утилизации. Выбраны оптимальные технологические режимы и определены контрольные точки, выбрана наиболее удобная упаковка в форме назальных капель.

Разработан опытно-промышленный регламент производства лекарственного средства Дофаминин, которым завершается отработка новой технологии производства лекарственного средства на опытно-промышленной установке.

В **главе 6** представлены результаты по проведению оценки химико-фармацевтических свойств активной фармацевтической субстанции ДОФА-ПК для разработки методики контроля качества. Значение константы распределения свидетельствовало о преобладании распределения L-ДОФА в водной фракции, что было связано с ее хорошей растворимостью в воде. В соответствии с установленными физико-химическими характеристиками активной фармацевтической субстанции были рассмотрены потенциально возможные методы количественного определения.

При разработке методики подлинности и количественного определения активной фармацевтической субстанции ДОФА-ПК в лекарственном средстве Дофаминин был выбран и использован метод ВЭЖХ с диодноматричным

детектированием. Основными характеристиками при разработке методики хроматографического определения являлись: скорость потока подвижной фазы, температура термостата колонки, объем вводимой пробы, температура автосамплера, время хроматографирования, характеристика колонки. Основное влияние на время удерживания оказывало изменение скорости потока подвижной фазы. Скорость потока была установлена на значении 0,8 мл/мин, при этом значении получались остроконечные пики, что соответствовало критерию приемлемости для оценки степени эффективности. Проведена валидация данной методики.

Оценка стабильности образцов была проведена диссертантом в температурном режиме хранения как при  $5 \pm 3$  °С, так и при  $25 \pm 5$  °С, относительная влажность при этом составляла  $60 \pm 5$  %. В процессе исследований по изучению стабильности была проведена оценка показателей качества образцов. По результатам оценки показателей качества на всем протяжении хранения при температуре  $25 \pm 5$  °С и относительной влажности  $60 \pm 5$  % образец серии № К-3 масл. 2-19052020 отмечался как более стабильный. В условиях пониженного температурного режима хранения все образцы были более стабильны, по сравнению с результатами аналогичных исследований при температуре  $25 \pm 5$  °С. Оптимальной рекомендуемой температурой хранения лекарственного средства Дофаминин является температура от 2 до 8 °С в течение 3 лет в сухом защищённом от света месте.

### **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

Диссертационная работа Павлова Алексея Никитича «Разработка состава и технологии получения назальных капель с пролонгированным высвобождением для лечения болезни Паркинсона», 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. В диссертации присутствуют орфографические ошибки и опечатки.

2. Прокомментируйте, пожалуйста, как вы гарантировали биорелевантность разработанной модельной системы для определения скорости стекания образцов *in vitro*?

3. Поясните, почему в качестве лекарственной формы были выбраны назальные капли? Почему не рассматривались аэрозоли или спреи для местного применения?

4. Почему не был определен показатель кислотности суспензионных образцов при разработке модельных составов?

5. Почему при введении L ДОФА с полимером PLGA в хлороформе в 2% водный раствор ПВС используете термин «эмульгирование»?

6. Как объяснить в технологической схеме получения лекарственной формы наличие стадии фильтрации суспензии и как учитывались потери действующего вещества на фильтре?

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 Павлова Алексея Никитича «Разработка состава и технологии получения назальных капель с пролонгированным высвобождением для лечения болезни Паркинсона» 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 лекарственной формы для лечения болезни Паркинсона, 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 Павлов Алексей Никитич заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности – 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств.

Отзыв на диссертационную работу Павлова Алексея Никитича заслушан и утвержден на заседании кафедры фармацевтической технологии Курского государственного медицинского университета (протокол от 5 апреля 2024г. №13).

Доктор фармацевтических наук (3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств), профессор, заведующий кафедрой фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

« 5 » апреля 2024г.

Панкрушева Татьяна Александровна

Подпись доктора фармацевтических наук, профессора Панкрушевой Татьяны Александровны заверяю

Ученый секретарь ученого совета  
ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России  
доктор биологических наук, профессор

Белева Ольга Анатольевна

Контактные данные:

305040, город Курск, ул. К. Маркса, д.3

Телефон: 8(4712) 580739

e-mail: pankrushevata@kursksmu.net