

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора фармацевтических наук, профессора, заведующего кафедрой фармации и химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации **Петрова Александра Юрьевича** 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.

### Актуальность темы исследования

Диссертационная работа Зырянова О.А. посвящена одному из современных подходов в разработке лекарств нового поколения – конструирование лекарственных форм на основе комплексного изучения фармацевтической субстанции триазатрициклотетрадекана с использованием современных инновационных технологий, позволяющих получить эффективные лекарственные препараты с минимальными побочными эффектами. Такой подход позволяет разработать инновационное лекарственное средство в более короткие сроки и с существенно меньшими экономическими затратами.

Болевой синдром различной этиологии является одной из главных причин нетрудоспособности, приводя к значительному ухудшению качества жизни населения.

Предлагаемый подход к реабилитации пациентов с острой и хронической болью основан на использовании положительного аллостерического модулятора рецепторов  $\alpha$ -амино-3-гидрокси-5-метил-4-

глутаматной сигнализации проведения болевых импульсов. АМРА рецепторы представляют один из подтипов глутаматных рецепторов, которые экспрессируются на синапсах нейронов и активируются под действием глутаминовой кислоты – наиболее распространенного нейромедиатора, передающего сигналы, возбуждающие нервные клетки.

На основании результатов технологических и биофармацевтических исследований, фармацевтико-технологических свойств фармацевтической субстанции триазатрициклотетрадекана, проведена рациональным фармацевтическая разработка ректальной лекарственной формы в виде суппозиторий для купирования болевых симптомов острого и хронического течения.

Отсутствие новых эффективных лекарственных средств, несмотря на все чаще выявляемые осложнения существующих тактик медикаментозной обезболивающей терапии, ограничивающих возможное лечение пациентов, обуславливает актуальность выбранной темы исследования по разработке инновационного лекарственного средства с принципиально иным механизмом действия.

### **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 суппозиториев, 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**

Диссертационная работа выполнена на современном научно-методическом уровне. В ней использованы методики, адекватные целям и задачам исследования.

Методами статистической обработки полученных данных установлена воспроизводимость и правильность экспериментальных результатов исследований, что позволяет считать их достоверными.

В результате проведенных исследований Зыряновым О.А. **впервые:** проведены теоретические и экспериментальные технологические и биофармацевтические исследования, с помощью которых впервые изучены основополагающие фармацевтико-технологические свойства фармацевтической субстанции триазатрициклотетрадекана, необходимые для дизайна, проектирования и разработки состава и технологии получения лекарственного средства, обеспечивающие после изготовления соответствие показателей качества лекарственной формы требованиям Государственной Фармакопеи Российской Федерации. Проведено изучение стабильности разработанной лекарственной формы. Экспериментально обосновано влияние вида и концентраций эмульгаторов на значение высвобождения

фармацевтической субстанции из лекарственной формы. Научно обоснован и установлен состав лекарственной формы на основании изучения реологических свойств расплавленных при соответствующих температурах плавления основ суппозиторных композиций. 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.

Практическая значимость диссертационного исследования заключается в возможности применения предложенной модели – построение пространства проектных параметров для разработки состава иных лекарственных форм.

Основные результаты, определяющие научную и практическую значимость работы представлены следующими положениями:

- проанализированы современные тенденции в технологии получения ректальных лекарственных форм – суппозиторий;

- изучены и экспериментально обосновано влияние количества различных видов ПАВ на высвобождение фармацевтической субстанции из лекарственной формы;

- изучены результаты биофармацевтических исследований фармацевтической субстанции, а также структурно-механических свойств суппозиторных масс, которые были интегрированы в процесс технологии получения в виде контроля переменных (технологических) факторов и позволили разработать оптимальный состав лекарственной формы: основа Witepsol® W35 с добавлением 5% Эмульгатора Т-2;

- установлен перечень важнейших контрольных точек производства лекарственного средства «Суппозитории ректальные, обезболивающие» разработана технологическая схема получения суппозиториев на основе фармацевтической субстанции триазатрициклотетрадекана.

### **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. 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.

Автором сформулированы цель и задачи диссертационной работы, раскрыта её научная новизна, теоретическая и практическая значимости; получены достоверные результаты, отраженные в положениях, выносимых на защиту.

Основная часть диссертационной работы разделена на 5 глав. **Первая глава** представляет собой обзор литературы по исследуемой теме. Проанализированные исследования по изучению глутаматергической системы позволили выявить потенциал фармацевтической субстанции триазатрициклотетрадекана, обладающего модулирующим механизмом действия на AMPA рецепторы, в качестве действующего лекарственного вещества для разработки лекарственного средства на его основе. Установлены преимущества для разработки лекарственной формы в виде

суппозиториев. Осуществлен теоретически-обоснованный выбор вида лекарственной формы.

**В главе 2. «Объекты и методы исследования»** представлен дизайн исследования, а также описаны материалы и методы исследования.

**Глава 3. «Фармацевтико-технологические подходы к разработке суппозиториев»** содержит экспериментальные данные, описывающие последовательно информацию о научно-обоснованном подходе к разработке состава лекарственной формы. Выявлено, что стадия измельчения порошка фармацевтической субстанции является необходимым этапом в технологии получения суппозиториев, а величина ее частиц должна находиться в пределах 20 – 30 мкм. На основании результатов физико-химических и биофармацевтических исследований были определены критерии для последующих этапов фармацевтической разработки лекарственного средства. Установлены условия проведения методики теста «Растворение» для суппозиторных композиций на липофильных основах.

**В главе 4. «Разработка состава лекарственного средства «Суппозитории ректальные, обезболивающие» на основе фармацевтической субстанции триазатрициклотетрадекана»** с помощью инструмента фармацевтической разработки – построение области пространства проектных параметров методом факторного эксперимента, установлены основы для дальнейшей разработки технологии получения лекарственного средства.

По результатам критериев отбора по физико-химическим показателям лекарственной формы: время полной деформации, температура плавления, перекисное и йодное числа, а также на основании необходимых структурно-механических свойств суппозиторных композиций, был установлен оптимальный состав лекарственной формы: Witepsol® W35 с добавлением Эмульгатора Т-2 в количестве 5 %.

**Глава 5 «Разработка технологии получения и показателей качества лекарственного средства «Суппозитории ректальные, обезболивающие»**

содержит предложенную технологическую схему получения суппозиториев с фармацевтической субстанцией триазатрициклотетрадекана.

Были проведены исследования влияния условий и сроков хранения методом «Ускоренного старения». Установлен срок годности при температурном хранении от 2 до 8 °С – не более 2 лет.

По результатам проведенной разработки аналитических методик, определения показателей качества фармацевтической субстанции в лекарственной форме были рассчитаны валидационные характеристики и критерии оценки методик подлинности и количественного определения.

Разработан проект спецификации для проекта нормативной документации на лекарственное средство «Суппозитории ректальные, обезболивающие».

**Содержание автореферата** полностью соответствует основным положениям и выводам диссертации.

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

Диссертационная работа Зырянова О.А. выполнена на высоком научном уровне с использованием необходимых современных методов исследования. К каждой главе приводятся заключения, которые кратко и ёмко описывают промежуточные результаты исследования. Общие выводы в диссертации, автореферате полностью отражают итоги научной работы диссертанта.

Оппонируемая работа в целом заслуживает положительной оценки, однако имеются некоторые замечания:

1. В Главе 3 на странице 56 при определении ФДС Вы использовали метод рассева. При рассеве сухих порошков размером менее 50 мкм из-за возможной агрегации частиц (электростатическое взаимодействие) используют либо мокрый рассев, либо иной вид принудительного рассева, например, в токе воздуха. Как Вы оцениваете достоверность полученных Вами данных?

2. Вами показано, что чем меньше размер частиц субстанции, тем выше скорость высвобождения в тесте Растворение. Не пытались ли Вы перевести субстанцию в нанодисперсное состояние, например, методом переосаждения из подходящей системы растворителей?

3. Как Вы считаете можно ли повысить биодоступность (скорость всасывания) действующего вещества, например, введением в состав ЛФ трансдермальных пенетрантов (димексид, тизоль)?

4. Одновременно с разработкой технологии ЛФ желательно провести оценку рисков с целью выявления критических стадий производства для формирования превалидационного плана.

### **Заключение**

Таким образом, диссертация Зырянова Олега Анатольевича на тему: «Разработка состава и технологии получения лекарственной формы на основе триазатрициклотетрадекана потенциального модулятора АМРА-рецептора» на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи по научно-обоснованному подходу к разработке состава и технологии получения лекарственного средства на основе инновационной фармацевтической субстанции триазатрициклотетрадекана. На основании представленных экспериментальных данных по созданию лекарственного средства, содержащего фармацевтическую субстанцию триазатрициклотетрадекана, можно судить о высокой значимости диссертационного исследования для развития фармацевтической технологии, 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 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.

Официальный оппонент:

Доктор фармацевтических наук

(15.00.01 – Технология лекарств и

организация фармацевтического дела),

профессор, заведующий кафедрой фармации и химии

ФГБОУ ВО «Уральский государственный

медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

Петров Александр Юрьевич

«08» ноября 2021 г.

626028 г. Екатеринбург, ул. Репина, 3. ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерство здравоохранения Российской Федерации Телефон:+7343-214-85-20 E-mail:uniitmp@vandex.ru

Подпись профессора, д.ф.н. Петрова А.Ю. заверяю

Начальник Управления кадрового менеджмента

правового обеспечения



Поляк Наталья Александровна