

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора фармацевтических наук, доцента, профессора кафедры фармацевтической технологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации **Орловой Тамары Васильевны** на диссертационную работу **Зырянова Олега Анатольевича** на тему: **«Разработка состава и технологии получения лекарственной формы на основе триазатрициклотетрадекана потенциального модулятора АМРА-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 фармацевтической разработке ректальной лекарственной формы в виде суппозиториев, содержащих в качестве действующего вещества инновационную фармацевтическую субстанцию триазатрициклотетрадекана, обладающей анальгетической активностью.

Актуальность темы определена широким распространением болевых синдромов различной этиологии, требующих комплексного лечения, направленного не только на их устранение, но и сопутствующего психомоторного расстройства. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), болевые синдромы составляют одну из основных причин обращения к врачу в системе первичной медицинской помощи. Болевой синдром различной этиологии является одной из главных причин нетрудоспособности, приводя к значительному ухудшению качества жизни населения.

Разработанная в Сеченовском университете инновационная фармацевтическая субстанция на основе трициклического производного 3,7-

производного 3,7-дизабицикло[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 помощью факторного эксперимента для построения пространства проектных параметров на основании результатов исследований технологических, биофармацевтических, а также фармацевтико-технологических свойств инновационной фармацевтической субстанции осуществлена фармацевтическая разработка ректальной лекарственной формы в виде суппозитория для купирования болевых симптомов острого и хронического течения.

Отсутствие действительно «прорывных» решений в области анальгетиков в мире и России усиливает интерес производителей к выводу на фармацевтический рынок инновационного отечественного анальгетика с научно обоснованным составом и технологией получения с высоким профилем безопасности.

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.

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 физико-химические, химические, микробиологические методы исследования, адекватные поставленным целям и задачам. Также Зыряновым О.А. применены актуальные методы математического планирования эксперимента и математическое моделирование оптимальных параметров для разрабатываемой лекарственной формы.

Для качественного и количественного определения ФС использован метод высокоэффективной жидкостной хроматографии, для которого автором разработана и валидирована методика. Высвобождение ФС из суппозитория в зависимости от различных факторов изучено с помощью современного теста «Растворение» на приборе «Проточная ячейка». В работе использованы многочисленные фармакопейные методики испытаний суппозитория. Результаты экспериментов статистически обработаны и не вызывают сомнений.

В результате проведенных исследований Зыряновым О.А. **впервые** разработан, теоретически и экспериментально обоснован рациональный состав и оптимальная технология ректальных суппозитория новой фармацевтической субстанции (ФС); разработаны методики контроля качества ФС триазатрициклотетрадекана в лекарственной форме и определены показатели стандартизации суппозитория.

Изучено влияние поверхностно-активных веществ на фармацевтическую доступность ФС из суппозитория и экспериментально обоснована

рациональная основа - смесь Witepsol W35 с эмульгатором Т-2 в количестве 5% (по массе).

Проведена оценка качества разработанного лекарственного препарата по показателям качества, отраженным в действующей нормативной документации.

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».

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

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Значимость полученных автором результатов для науки и практики состоит в накоплении экспериментального материала по фармацевтической разработке суппозиторияев, в частности комплексным исследованиям по определению оптимальных физико-химических параметров данной лекарственной формы (время полной деформации, температура плавления и затвердевания, структурно-механические свойства, дисперсность твердой фазы) и их влияния на высвобождение ФС. Показано влияние разнородных ПАВ на процесс выхода активной субстанции липофильного характера из суппозиторияев.

Автором также изучены физико-химические, фармацевтико-технологические и биофармацевтические свойства новой фармацевтической субстанции триазатрициклотетрадекана, которые могут быть использованы для создания других лекарственных форм ФС.

Разработана методика исследования суппозиторияев триазатрициклотетрадекана с использованием теста «Растворение», которая может использоваться для оценки биодоступности *in vitro* аналогичных

соединений, а также войти в спецификацию как показатель качества данного лекарственного препарата.

В работе научно обоснован состав ректальной лекарственной формы инновационной субстанции триазатрициклотетрадекана и разработана технологическая схема получения суппозиториев.

Автором создан опытно-промышленный регламент на производство ЛС «Суппозитории ректальные, обезболивающие» (Акт внедрения от № 36 от 28.05.2021 г.) и методики контроля качества (Акт внедрения № 35 от 28.05.2021 г.) ЛС, которые внедрены в работу ООО «Тульская фармацевтическая фабрика».

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».

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, характеристики объектов и методов исследования, трех глав экспериментальной части, общих выводов, списков сокращений и условных обозначений, списка 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; обосновано получение достоверных результатов, отраженных в положениях, выносимых на защиту.

Первая глава представляет собой обзор литературы по исследуемой теме. Описаны области современных разработок анальгетических лекарственных средств. Представлены информационные данные об участии АМРА рецепторов в проведении болевых импульсов. Отражены многочисленные исследования по оценке влияния фармацевтических факторов на биодоступность ректальных суппозиториев и выявлены ключевые аспекты, которые необходимо учитывать для их разработки.

В главе 2. «Объекты и методы исследования» дана характеристика ФС и вспомогательным веществам, описаны методы и методики исследований.

Глава 3. «Фармацевтико-технологические подходы к разработке суппозиториев» содержит экспериментальные данные по определению различных свойств инновационной субстанции. Методом оптической микроскопии изучены форма и размер частиц ФС до и после измельчения, обоснована необходимость повышения дисперсности ФС. Найдена биофармацевтическая растворимость триазатрициклотетрадекана. Осуществлен прогноз биодоступности ФС путем компьютерного моделирования. Разработана методика и установлены рекомендуемые условия проведения испытания «Растворение» для суппозиториев триазатрициклотетрадекана. Определено высвобождение активной субстанции из суппозиториев двумя методами с согласующимися результатами (метод диализа через полупроницаемую мембрану и тест «Растворение»).

В главе 4. «Разработка состава лекарственного средства «Суппозитории ректальные, обезболивающие» на основе фармацевтической субстанции триазатрициклотетрадекана» отражены результаты масштабного исследования физико-химических показателей

качества суппозиториев триазатрициклотетрадекана, изготовленных на различных липофильных основах, выбранных с целью равномерного распределения ФС в суппозиторной массе и однородности ее дозирования. Так, изучено время полной деформации, температура плавления суппозиториев, которые оказывают существенное влияние на высвобождение активной субстанции. Определен выход активной субстанции из различных суппозиторных основ как для свежеприготовленных суппозиториев, так и после хранения в течение 3 месяцев.

Полученные экспериментальные данные были оценены математическими методами путем построения области пространства проектных параметров, которое визуально отразило влияние времени полной деформации и температуры плавления на высвобождение фармацевтической субстанции.

Для повышения выхода активной субстанции из отобранных основ автором изучено влияние разных классов ПАВ на данный процесс с использованием теста «Растворение». Установлено, что эмульгатор Т-2 в большей мере улучшал высвобождение триазатрициклотетрадекана из ряда основ марки Witepsol®.

Выполнены реологические исследования суппозиторных масс различного состава.

В результате системного комплексного исследования была выбрана рациональная основа для суппозиториев триазатрициклотетрадекана - Witepsol® W35 с добавлением Эмульгатора Т-2 в количестве 5 %.

Глава 5 «Разработка технологии получения и показателей качества лекарственного средства «Суппозитории ректальные, обезболивающие» содержит технологическую схему получения суппозиториев триазатрициклотетрадекана. Автором разработан и приведен перечень контрольных точек производства суппозиториев. Разработаны и валидированы методики качественного и количественного определения триазатрициклотетрадекана в суппозиториях.

Проведена оценка качества лекарственного препарата «Суппозитории ректальные, обезболивающие» по следующим показателям: описание; подлинность; размер частиц; температура плавления; однородность массы; однородность дозирования; время полной деформации; микробиологическая чистота; количественное определение.

Исследовано влияние условий хранения суппозиториев на их стабильность. Установлен срок годности при температурном хранении от 2 до 8 °С – не более 2 лет.

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 полностью отражают итоги научной работы диссертанта и соответствуют поставленным задачам.

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

1. Представленная фармацевтическая субстанция липофильна. Насколько она растворима в липофильных основах? Как ведет себя фармацевтическая субстанция после охлаждения расплава. Имеется ли тенденция к росту кристаллов в процессе хранения суппозиториев при низких температурах?
2. Поясните, как согласовываются формула расчета количества основы, требуемого для получения суппозиториев методом выливания (С.46), с технологическими расчетами, представленными в главе 5 (С.107)?
3. На рисунке 21 присутствует опечатка в технологической схеме получения лекарственного средства (ТП-5). Следует использовать формулировку «введение фармацевтической субстанции в основу и гомогенизация суппозиторной массы».

4. В спецификацию на лекарственный препарат можно включать показатель или температуры плавления, или времени полной деформации. То же в отношении однородности массы и однородности дозирования.
5. Эксперимент с использованием ПАВ пересыщен варьированием их концентрации (глава 4.3).
6. При оценке биофармацевтической растворимости активной субстанции следует ориентироваться на ректальный способ ее применения. При анализе профилей растворения нужно применять фактор различия в паре с фактором подобия (С.91).
7. В работе встречаются орфографические ошибки и неудачные выражения (С.48, 56, 60, 64, 93, 94).

Высказанные замечания не умаляют теоретической и практической значимости диссертационной работы Зырянова О.А., некоторые из них носят дискуссионный характер.

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 научному обоснованию, созданию и стандартизации лекарственного препарата на основе инновационной фармацевтической субстанции триазатрициклотетрадекана в рациональной лекарственной форме, имеющей существенное значение для фармацевтической технологии, что соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный

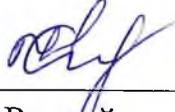
медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора от 31.01.2020 г. № 0094/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Зырянов Олег Анатольевич заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 14.04.01 – Технология получения лекарств.

Официальный оппонент:

Доктор фармацевтических наук
(14.04.01 – Технология получения лекарств),
профессор кафедры фармацевтической технологии
ФГБОУ ВО «Курский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации


_____ Орлова Тамара Васильевна
« 9 » нояб 2021 г.

Подпись профессора Орловой Т. В. заверяю
Начальник управления персоналом и кадровой работы
ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России


_____ Н.Н. Сорокина
Адрес: Российская Федерация, 305041, Курская область, г. Курск, ул. К.
Маркса, д. 3.