

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора фармацевтических наук, доцента Абрамович Риммы Александровны 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

Анализ уровня разработок лекарственных средств, ориентированных на лечение болезни Паркинсона, демонстрирует продолжающийся интерес к разработке лекарственных средств для лечения нейродегенеративных заболеваний, при этом «Золотым стандартом» на протяжении многих лет остаются ДОФА-содержащие средства. Существующие лекарственные формы Леводопы имеют ряд недостатков, приводящих к необходимости многократного введения лекарственного препарата, что требует поиска и разработки альтернативных путей доставки и введения лекарственного вещества. Фармакотерапевтический эффект препаратов леводопы обуславливается числом сохранившихся нейронов черной субстанции и стриарных ДА-рецепторов. К недостаткам леводопы следует отнести: низкую биодоступность, непостоянную абсорбцию в желудочно-кишечном тракте, короткий период полужизни в плазме, пульсирующую, нефизиологическую стимуляцию ДА-рецепторов при прогрессирующей гибели нигростриарных нейронов, постепенное снижение фармакотерапевтического эффекта с

течением заболевания, развитие двигательных флюктуаций и лекарственных дискинезий, а также предполагаемую нейротоксичность.

В начале терапии эффект леводопы при трехкратном приеме остается стабильным в течение суток. Но через некоторое время, по мере прогрессирования нейродегенеративного процесса и гибели нейронов, длительность действия однократной дозы леводопы уменьшается и как следствие появляются колебания эффекта в течение дня – моторные флюктуации. Флюктуации являются следствием кратковременной реакции на леводопу, сохраняющейся в течение только нескольких часов. Изменение ответа на леводопу проявляется и в проявлении дискинезий. Уже после 2-3 лет постоянного приема леводопы двигательные флюктуации развиваются более чем у 40 % больных. В среднем риск появления двигательных флюктуаций и дискинезий увеличивается на 10 % в год при продолжительной леводопатерапии.

Актуальность исследования определяется теоретическим и экспериментальным обоснованием разработки ЛС Дофаминин, на основе АФС ДОФА-ПК. В ходе исследования получены практические данные по биофармацевтическим, физико-химическим и технологическим свойствам АФС ДОФА-ПК, оценена его стабильность. Полученные данные могут быть использованы при составлении регистрационного досье на проектируемый лекарственный препарат.

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 и разрабатываемому продукту, а также применением современных методов математического планирования эксперимента и статистической обработки полученных данных.

Для разработки перспективной полимерсодержащей наносомальной лекарственной формы, позволяющей обеспечить биосовместимость, контролируемое высвобождение и необходимую биодоступность, был предложен дизайн исследований, предусматривающий все необходимые этапы фармацевтической разработки с разработкой стратегии контроля и последующим масштабированием технологии.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Достоверность результатов исследования подтверждается большим объемом проведенной работы по изучению физико-химических, технологических и биофармацевтических свойств АФС ДОФА-ПК и разработки оригинального лекарственного препарата Дофаминин. Работа представляет собой законченный научно-исследовательский труд, изложение материала классическое, оформление соответствует требованиям. Выводы по главам и общие выводы соответствуют проведенным исследованиям и поставленным. Проведена фармацевтическая разработка: выбран состав, разработана технология получения, разработаны методики контроля качества, изучена стабильность ЛС Дофаминин, на основе АФС ДОФА-ПК. Разработан проект нормативного документа по качеству и опытно-промышленный регламент на ЛС Дофаминин. Получен патент РФ № RU № 2697411 «Композиция для лечения болезни Паркинсона» (2019 г.).

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Назальная доставка ЛС Дофаминин рассматривается как актуальная альтернатива пероральному приему, поскольку назальная полость

легкодоступна, обильно васкуляризирована, хорошо проницаема, имеет большую площадь поверхности, что способствует хорошей всасываемости и увеличению биодоступности.

Полученные данные могут быть использованы при составлении регистрационного досье на проектируемый ЛП. Предложен состав и технология получения ЛС Дофаминин, удовлетворяющие основным регуляторным требованиям. Результаты представляют собой данные фармацевтической разработки и являются основой для дальнейшего масштабирования, оптимизации и изучения характеристик 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 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.

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 **главе 1** представлен литературный обзор, в котором проанализирован уровень разработок ЛС, ориентированных на лечение болезни Паркинсона и направления в создании ЛФ на основе полимерных композиций, затрагивающий научно-техническую проблему в рамках исследования, включая подходы к оценке фармакологических, фармакокинетических исследований ЛС на основе L-ДОФА.

Патентные исследования показали значительный уровень изобретательской активности в области технологии получения наночастиц с различными биологически активными веществами, а также фармацевтических композиций и технологии получения ЛП с наночастицами биологически активных веществ. В настоящее время в мире не существует зарубежных и российских объектов исследований аналогичных разрабатываемым технологиям, не зарегистрировано заявок, в которых бы рассматривались перспективы потенциального использования 3,4-дигидрокси-L-фенилаланина в форме наночастиц с полилактидгликолидами и применяемым в виде назальной формы, что доказывает актуальность выполняемого исследования.

Для ФР разрабатываемого ЛС был определен назальный способ доставки АФС, включенной в полимерную композицию. Назальная доставка ЛС 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 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 главе 3 для разработки состава и технологии получения назальных капель с пролонгированным высвобождением для лечения болезни Паркинсона и последующим проведением доклинических исследований для подтверждения его специфической эффективности и безопасности, необходимо было составить дизайн исследования. Фармацевтическая разработка ЛС представляла собой поэтапный последовательный процесс, заключающийся в изучении необходимых физико-химических свойств АФС, разработке модельной системы поверхности назального эпителия *in vitro*, разработке методики высвобождения ЛС *in vitro*, оценке совместимости компонентов, изучении показателей качества ЛФ, а также исследовании стабильности.

Установлен целевой профиль качества, представляющий собой проспективное резюме характеристик качества будущего ЛС, которые должны быть достигнуты, чтобы обеспечить желаемое качество, принимая во внимание его безопасность и эффективность.

Разрабатываемое лекарственное средство должно удовлетворять следующим требованиям: структура - фармацевтическая композиция, содержащая в качестве действующего вещества аминокислоту (3,4-дигидрокси-L-фенилаланин, леводопа, L-ДОФА), полимерную матрицу на основе биodeградируемого сополимера молочной/гликолевой кислот (полилактидгликолид, PLGA), ВВ; способ доставки - пролонгированное высвобождение Леводопы из полимерной матрицы, способствующее стабильному длительному поддержанию терапевтической дозы в органе-

мишени за счет увеличения доступности ЛС; эффективность в отношении основных симптомов заболевания: уменьшение или отсутствие симптомов заболевания, а также снижение побочного действия в виде двухфазного «on-off»-эффекта; путь введения: назальный; уровень ЛД 50 (доза, при которой погибает не более 50 % животных) - не должна превосходить значения исходной субстанции, более 2000 г/кг; безопасность: прогнозируемое соотношение эффективности и токсичности должно быть положительным.

В главе 4 автором для выявления возможной несовместимости компонентов и оценки стабильности отобранных модельных составов было проведено изучение появления возможных родственных примесей, образованных в процессе хранения, методом ВЭЖХ сразу после наработки образцов и через шесть месяцев при хранении в климатической камере при температуре 25 ± 5 °С и относительной влажности 60 ± 5 %. По результатам анализа у образцов с масляной дисперсионной средой значения суммы родственных примесей по истечении 3 месяцев соответствовало требованиям спецификации на АФС и не превышало порог квалификации НД по качеству.

Для оценки пролонгированного высвобождения АФС из модельных составов была разработана методика высвобождения *in vitro*.

Для статистической оценки профилей высвобождения был рассчитан фактор сходимости (f_2) отобранных модельных составов ЛС по отношению к моно компонентной АФС ДОФА-ПК. Статистический анализ свидетельствовал о формировании эффекта «пролонгации» высвобождения действующего вещества из ЛС и служил критерием его подтверждения.

Для разработки технологии получения и проекта опытно-промышленного регламента на следующем этапе экспериментального исследования был выбран образец, который был стабилен на протяжении 2 лет экспериментального хранения при температуре 5 ± 3 °С.

В главе 5 представлены данные по технологии получения ЛС Дофаминин, которая включает в себя образование суспензии L-ДОФА и

полимера PLGA 50/50 в дисперсионной среде хлороформа, с последующим эмульгированием в растворе 2 % ПВС, насыщенного L-ДОФА.

На следующем этапе упаривается хлороформ, вносится раствор маннитола и проводится процесс лиофилизации с получением готового продукта АФС ДОФА-ПК, которая используются для получения суспензии ЛФ в растворе твина-80 и масле оливковом.

При масштабировании был увеличен объем загрузки реактора, повышена скорость перемешивания смеси полимерных частиц с 3,4-дигидрокси-L- фенилаланином в полилактидгликолиде с оливковым маслом и твином-80. Количество вносимых компонентов получаемого ЛС было повышено в несколько раз, для увеличения объема получаемой продукции. Был осуществлен переход от ручного смешивания в лабораторной посуде, к смешиванию компонентов ЛФ в реакторе большого объема планетарного смесителя РОМ-5 производства Pharma Test, лопасти которого разработаны для эффективного и быстрого перемешивания сред повышенной вязкости. Камера реактора оснащена специальной неподвижной лопастью для снятия со стенок налипающей массы.

По завершению исследования по разработке оптимального состава и технологии производства назальных капель был разработан опытно-промышленный регламент получения ЛС Дофаминин.

ОПР - технологический документ, которым завершается отработка новой технологии производства ЛС на опытно-промышленной установке и используется для получения и испытания опытных образцов разработанного ЛС в полупроизводственных условиях, отработки качественных показателей продукции, вводимых в НД по качеству.

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 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) Прокомментируйте, пожалуйста, родственные примеси являются технологическими или их источником является аминокислота L-ДОФА?

2) Нормированное содержание суммы примесей 1,5% (стр.47) не соответствует методике расчета на странице 48 (не более 3%). Также непонятно о каких дополнительных пиках идет речь в нормировании? Для понимания было бы полезно привести типичные хроматограммы.

3) Каким образом была вычислена суточная и разовая дозы для назального лекарственного средства?

4) Как проводилось изучение совместимости вспомогательных веществ и активной фармацевтической субстанции на этапе фармацевтической разработки лекарственного средства?

5) Поясните, пожалуйста, с какой целью в технологии получения лекарственного средства проводился процесс лиофилизации?

6) Приведенная на странице 45 формула не дает значение содержания в процентах (лишний множитель 100 в знаменателе).

7) В проекте спецификации на ЛС (стр 177) отсутствует показатель «Родственные примеси», обязательный по фармакопейным требованиям.

8) Текст регламента можно было бы вынести в приложения, а в тексте только кратко указать основные стадии производства.

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 инновационной 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.

Официальный оппонент:

доктор фармацевтических наук по специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств (14.00.01 – технология получения лекарств), доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Медицинский научно-образовательный центр, начальник научно-производственного участка; факультет фундаментальной медицины, профессор кафедры фармакогнозии и промышленной фармации

Р.А. Абрамович

Медицинский научно-образовательный центр Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова (МГУ),

Адрес: 119991, Российская Федерация, город Москва, Ломоносовский проспект, дом 27, корпус 10.

Телефон: +7 (916) 694-50-49

web-сайт организации: www.mc.msu.ru,

электронный адрес: abramovichra@my.msu.ru

Подпись Абрамович Риммы Александровны заверяю:


Яна Артуровна Орлова

Ученый секретарь Ученого совета МНОЦ Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова (МГУ), доктор медицинских наук, профессор.

« 04 » апреля 2024 г.

