

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора фармацевтических наук, профессора, заместителя директора по образовательной деятельности Института фармации федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации **Егоровой Светланы Николаевны** 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

Согласно данным ежемесячного розничного аудита фармацевтического рынка РФ DSM Group по состоянию на август 2023 года доля оригинальных лекарственных препаратов на российском рынке составляет 13,0% в натуральном выражении, при этом на фоне высокого спроса на обезболивающие препараты, процент инновационных анальгетических средств постепенно уменьшается. Российский рынок анальгетических средств насыщен нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), широко применяемыми свыше полувека. Однако, применение НПВП сопряжено с высоким риском развития нежелательных реакций, наиболее значимые из которых: язвеноподобное действие, нефротоксичность, бронхоспазм, сердечно-сосудистые расстройства, ишемическая болезнь сердца артериальная гипертензия и гепатотоксичность. Серьезные побочные эффекты, противопоказания, несовместимость с рядом препаратов и недостаточная эффективность стимулируют поиск и разработку инновационных, более безопасных и активных анальгетических средств. При этом, усовершенствование имеющихся и разработка новых НПВС не позволяет

решить указанную проблему, поскольку она детерминирована самим механизмом действия ингибиторов циклооксигеназы, в связи с чем наиболее рациональным методом преодоления «терапевтической резистентности» и нежелательных реакций является поиск альтернативных точек приложения фармакологических агентов и соответствующих биологически активных веществ.

В качестве перспективной мишени для поиска новых обезболивающих средств может выступать анкириновый канал временного рецепторного потенциала 1 – TRPA1, локализующийся в основном в нервной ткани и барьерных клетках и воспринимающий сигналы альтерирующего характера. В ряде исследований на животных было показано, что блокирование рецепторов TRPA1 может вызывать анальгезию и противовоспалительный эффект. В последние десятилетия идет активный поиск и разработка лекарственных средств на основе блокаторов TRPA1, однако, на данный момент ни один из кандидатов не был доведен до фармацевтического рынка, в связи с чем поиск новых антагонистов TRPA1 и разработка лекарственных средств на их основе является релевантной задачей.

Синтезированное в Белгородском государственном национальном исследовательском университете производное фенилтетрагидрохинолиндиона (ФТГХД) показало высокую селективную антагонистическую активность в отношении ионного канала TRPA1. В тестах *in vivo* по анальгетической активности указанное соединение превосходило кеторолак – представителя НПВС с наиболее выраженными анальгетическими свойствами, и было сопоставимо по выраженности антиинфламматорного действия с диклофенаком натрия – стандартом противовоспалительной терапии.

Затраты на разработку инновационных лекарственных средств (ЛС) оказывают существенную экономическую нагрузку на фармацевтические предприятия, и соответственно, пациентов, поэтому уделяется особое внимание рациональным подходам к подбору состава и технологии получения оригинальных лекарственных препаратов (ЛП) в соответствии с концепцией «Фармацевтической разработки».

Таким образом, диссертационное исследование Кравченко Алексея Дмитриевича по разработке состава и технологии получения удобной в повседневном применении дозированной ородиспергируемой лекарственной формы на основе производного фенилтетрагидрохинолиндиона из группы селективных блокаторов TRPA1 выполнено на актуальную и перспективную тему, а также помимо теоретической ценности, несет прикладное значение, так как данные, полученные в процессе выполнения научной работы, могут быть использованы при регистрации проектируемого лекарственного препарата на территории ЕАЭС и для дальнейшего вывода на фармацевтический рынок.

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

Основные положения, выводы и рекомендации, изложенные в диссертационной работе, а также разработанные проекты лабораторного регламента получения таблеток, диспергируемых в полости рта, и нормативного документа по качеству основаны на риск-ориентированном научном подходе к разработке лекарственных препаратов и обоснованы полученными экспериментальными данными.

Научные выводы диссертационной работы Кравченко Алексея Дмитриевича базируются на достаточном объеме фактических результатов, полученных современными аналитическими методами и с применением надежной статистической обработки.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Достоверность результатов исследования Кравченко А.Д. обоснована значительным объемом эмпирически полученных данных. Детально оценена возможность применения активной фармацевтической субстанции (АФС) производного ФТГХД с точки зрения фармакологии (изучены *in silico* характеристики вещества), биофармации (определен класс биофармацевтической классификационной системы) и фармацевтической технологии (оценены физико-химические и технологические свойства АФС).

Риск-ориентированный подход к разработке ЛС с применением современных математических методов планирования эксперимента позволил минимизировать ошибки в фармацевтической разработке инновационного ЛП с потенциальными анальгетическими и противовоспалительными свойствами.

Новизна диссертационного исследования заключается в использовании оригинального метода фармацевтической разработки на основе проектирования целевого профиля качества и оценки рисков первой лекарственной формы (ЛФ) инновационной АФС производного ФТГХД – таблеток, диспергируемых в полости рта. На основании детального изучения методом поверхностного отклика влияния критических показателей материала и процесса на критические показатели качества проектируемого лекарственного препарата установлены взаимосвязи состава композиции с качеством готового продукта. В процессе разработки с применением планов Бокса-Бенкена и Бокса-Уилсона теоретически и экспериментально обоснованы оптимальный состав и параметры технологического процесса получения оригинального лекарственного препарата.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Впервые с использованием комбинированного подхода на основе проектирования качества целевого продукта с использованием планов Бокса-Бенкена и Бокса-Уилсона разработан инновационный лекарственный препарат на основе производного ФТГХД, которое впервые было использовано в качестве АФС для получения готовой лекарственной формы с потенциальным анальгетическим и противовоспалительным действием за счет блокирования рецепторов TRPA1.

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.

На основании проведенных исследований разработаны:

- состав лекарственной формы ородиспергируемых таблеток, на основе производного ФТГХД;
- технология получения проектируемого лекарственного препарата (лабораторный регламент № 13353384-2023 апробирован и внедрен на АО «МираксБиоФарма», Акт внедрения от 28.02 2023 года);
- методики контроля качества проектируемого лекарственного препарата (проект нормативного документа по качеству лекарственного средства «Таблетки, диспергируемые в полости рта, производного ФТГХД с TRPA1-антагонистической активностью», Акт внедрения от 28.02 2023 года).

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертационная работа Кравченко Алексея Дмитриевича соответствует паспорту специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств (пункты 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 (88 % зарубежных источников) и приложений. Работа проиллюстрирована 45 рисунками, 56 таблицами.

Глава 1. Обзор литературы. Автором работы был проведен информационно-аналитический поиск, который позволил установить терапевтический потенциал рецепторов TRPA1 как сенсоров альтерации, а также интеграторов болевых импульсов, поступающих от более специфичных рецепторов, ассоциированных с в частности с болью, воспалением и зудом. Гиперстимуляция или продолжительная активация TRPA1 каналов в конечном итоге может приводить к нарушениям функции органов и снижению качества жизни, в связи с чем анкириновые каналы временного рецепторного потенциала 1 являются перспективной мишенью для лечения ряда нозологий, сопровождающихся воспалительными процессами и болью.

В качестве перспективного способа доставки разрабатываемого вещества автором рассмотрены таблетки, диспергируемые в полости рта, совмещающие в себе преимущества как твердых дозированных, так и жидких ЛФ. Автором отмечены особенности указанной ЛФ, рассмотрены международные и локальные рекомендации по разработке ородиспергируемых таблеток, а также ограничивающие факторы в отношении формулируемой АФС и ЛФ в целом.

Глава 2. Материалы и методы исследования. В основе исследования были заложены принципы и рекомендации, изложенные в руководстве ICH Q8 «Фармацевтическая разработка». В процессе исследования автор руководствовался требованиями Фармакопеи Евразийского экономического союза, Государственной фармакопеей Российской Федерации XIV издания, ведущими зарубежными фармакопеями, Правилами регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, Руководством по составлению нормативного документа по качеству лекарственного препарата, Требованиями к исследованию стабильности лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций и другими нормативно-правовыми актами ЕАЭС, РФ, а также руководствами ICH и Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA). 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 верифицированные методики с использованием современного наукоемкого оборудования.

Глава 3. Проектирование ЛФ и предварительные исследования свойств АФС. Автором на основании данных о физико-химических характеристиках, данных, полученных *in silico*, кишечной проницаемости и сродстве к Р-гликопротеиновому переносчику, а также биофармацевтической растворимости, был сделан вывод о пригодности ФТГХД в качестве биологически активного вещества для разработки ЛП с анальгетическими и противовоспалительными свойствами для перорального приема.

Автором был проведен поиск полиморфов изучаемого вещества с целью оценки их влияния на критические показатели качества. Полиморфный скрининг выявил две возможные полиморфные модификации ФТГХД с приблизительно одинаковым профилем растворения. В процессе исследования было установлено, что размер частиц оказывает значимое влияние на скорость растворения ФТГХД, предложено нормирование размера частиц АФС.

Автором была оценена стабильность АФС, на основе которой предложен подход к ее обработке с целью получения ЛФ.

Глава 4. Проектирование ЛФ и предварительные исследования. В данной главе автором была научно обоснована разрабатываемая ЛФ изучаемого вещества – таблетки, диспергируемые в полости рта. Исходя из стабильности АФС прямое прессование было выбрано качестве наиболее подходящего способа получения проектируемой ЛФ.

Представлено обоснование ЦПК проектируемого ЛП, с применением оценки рисков были вычленены КПК, с помощью матрицы оценки риска на основе инструмента предварительного анализа опасностей были установлены КПМ и КПП.

В соответствии с руководством ICHQ8 автором 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 SeDeM модельных составов, содержащих выбранные вспомогательные вещества, по совокупности предкомпрессионных характеристик и КПК показала превалирование состава, содержащего маннитол, кросповидон и магния стеарат.

Глава 5. Оптимизация состава ЛФ и технологии ее получения с применением дизайна Бокса-Бенкена и метода поверхностного отклика. В соответствии с планами Бокса-Бенкена автором были проведены 15 экспериментов и оценены полученные результаты с применением методы поверхностного отклика, позволившего установить функциональные зависимости между КПК – концентрацией АФС, концентрацией кросповидона, КПП – давлением прессования и КПК проектируемого ЛП. С помощью функции желательности были определены оптимальные значения концентрации АФС, и следовательно масса таблетки, концентрации кросповидона и давления прессования, которые составили 6,31 % (масса ОДТ – 158,40 мг), 15,00 % и 4,47 кН соответственно.

Глава 6. Оптимизация состава ЛФ и технологии ее получения с применением дизайна Бокса-Уилсона и метода поверхностного отклика. По результатам, полученных на 13 экспериментах, в соответствии с планами Бокса-Уилсона методом поверхностного отклика автором были установлены и описаны статистически значимые влияния КПК – концентрации магния стеарата и КПП – продолжительности лубрикации на распадаемость, время смачивания, прочность ОДТ на раздавливание, 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 дозирования, степень водопоглощения, и включен дополнительный КПК – сила выталкивания. На основе функции желательности были определены оптимальные значения концентрации магния стеарата и

продолжительности лубрикации, которые составили 1,16 % и 6,07 минут соответственно.

Глава 7. Установление продолжительности смешения основных компонентов, разработка проекта технологической схемы получения ЛП и спецификации на него, данные по стабильности проектируемого ЛП. При оптимизации процесса получения ОДТ было установлено оптимальное значение времени основного смешения и рекомендуемый диапазон размеров частиц ФТГХД. Предложен проект технологической схемы получения ОДТ и описания критических стадий. В соответствии с регуляторными требованиями и рекомендациями разработан и обоснован проект спецификации на ОДТ, содержащие ФТГХД. На основе полученных данных по стабильности проектируемого ЛП предложен предварительный срок годности (2 года) при хранении при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке (банка в пачке).

Общие выводы соответствуют задачам исследования.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат четко и последовательно резюмирует основную информацию, приведенную в диссертационной работе Кравченко Алексея Дмитриевича. Содержание автореферата соответствует основным положениям и выводам диссертации.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работа Кравченко Алексея Дмитриевича представляет собой структурированное и четкое изложение материала с достаточным объемом выполненных исследований. В целом, можно положительно оценить диссертацию Кравченко Алексея Дмитриевича. Тем не менее при изучении диссертации возникли некоторые **вопросы и замечания:**

1. На скольких сериях АФС была изучена ее стабильность?

2. Как определяли значимость влияния факторов на критические показатели качества при построении диаграммы Исикавы?
3. При оценке уровня риска для АФС не учитывалась вероятность его возникновения и количественная оценка возможных последствий воздействия опасности.
4. Автор предлагает повторно использовать перемолотые некондиционные таблетки в качестве добавки к таблетлируемой массе. Хотелось бы видеть в работе экспериментальные исследования, доказывающие возможность повторного таблетирования некондиционных таблеток.
5. Каковы потребительские свойства разработанных орально диспергируемых таблеток? Оценивался ли их вкус?

Вышеуказанные замечания и вопросы носят уточняющий характер, не снижают научной и практической ценности диссертационного исследования и не снижают значимость проведенных исследований и достоинств работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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 является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи по разработке состава и технологии получения лекарственной формы инновационной АФС производного фенилтетрагидрохинолиндиона из группы селективных блокаторов TRPA1 с потенциальными анальгетическими и противовоспалительными свойствами, имеющей существенное значение для специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств, 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

Заместитель директора по образовательной деятельности Института фармации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор фармацевтических наук (15.00.01-Технология лекарств и организация фармацевтического дела), профессор по кафедре технологии лекарств



С. Егорова

Егорова Светлана Николаевна

Подпись *г. фарм. н., профессора*
Егорова С.Н. заверяю.
 Учёный секретарь Учёного Совета ФГБОУ
 ВО Казанский ГМУ Минздрава России.
 д.м.н. *И.Г. Мустафин*
 « 5 октября 2023 г.

420012, Приволжский федеральный округ, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

E-mail: Svetlana.egorova@kazangmu.ru
 Телефон: 8(843) 521-44-96