

УТВЕРЖДАЮ

Первый проректор ФГБОУ ВО «МИРЭА –
Российский технологический университет»

доктор химических наук, профессор



Прокопов Н.И.

«3» октября 2023 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «МИРЭА – Российский технологический университет»

Министерства науки и высшего образования Российской Федерации 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

Поиск новых – более эффективных и менее токсичных анальгетических и
противовоспалительных лекарственных средств для терапии широкой
номенклатуры различных нозологий остается актуальной проблемой
фармацевтической и медицинской отраслей на протяжении многих десятилетий.
Несмотря на расширяющиеся зарубежные и российские реестры обезболивающих
лекарственных препаратов, включающих десятки международных
непатентованных наименований, почти все современные фармакотерапевтические

средства представляют собой действующие вещества типа «next-in-class», то есть являются вещества с незначительной вариацией силы фармакологического эффекта и токсичности. Терапевтические, и что особенно, побочные эффекты в данном случае обусловлены самой фармакологической мишенью, то есть циклооксигеназами – для НПВС и опиоидными рецепторами – для опиоидных анальгетиков. В связи с чем, особое внимание в последнее время уделяется поиску и разработке молекул с принципиально новыми механизмами действия, которые по своей природе не могут вызывать ulcerогенное действие или физическую зависимость с угнетением дыхательного центра. К одному из таких механизмов действия относится блокада анкириновых рецепторов временного рецепторного потенциала 1 (TRPA1).

В ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» был проведен высокопроизводительный молекулярный скрининг и синтез отобранных соединений из группы производных фенилтетрагидрохинолиндионов (ФТГХД), а также тесты *in vitro*, подтверждающие механизм действия и специфическую активность потенциальных кандидатов в селективные антагонисты ионного канала TRPA1. Из полученных соединений наиболее активным оказалось 7-(2-хлорофенил)-4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)-4,6,7,8-тетрагидрохинолин-2,5(1H,3H)-дион, который по данным, полученным *in vivo* по анальгетической активности превосходит препарат Кеторол® и сопоставимым по выраженности противовоспалительного действия с диклофенаком натрия.

Таким образом, диссертационная работа Кравченко Алексея Дмитриевича по разработке состава и технологии получения твердой лекарственной формы на основе производного фенилтетрагидрохинолиндиона из группы селективных блокаторов TRPA1 выполнено на актуальную и перспективную тему, поскольку потенциальный продукт разработки исследования может стать полезной альтернативной обширнейшей группы пациентов.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа Кравченко Алексея Дмитриевича выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. 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 01.2.012.61653).

Новизна исследования и полученных результатов

Новизна диссертационного исследования заключается в разработке первой лекарственной формы инновационной активной фармацевтической субстанции производного ФТГХД – антагониста TRPA1 с потенциальными анальгетическими и противовоспалительными свойствами. Предложен состав и технология получения стабильной и удобной в повседневном применении лекарственной формы для обширной группы пациентов. Полученная композиция удовлетворяет всем регуляторным требованиям, предъявляемым к новым лекарственным средствам.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

В процессе фармацевтической разработке впервые применен комбинированный подход к подбору состава и технологии получения лекарственной формы, совмещающий эмпирические знания о свойствах формулируемого вещества, оценку рисков желаемого продукта и рекомендуемый международным руководством по фармацевтической разработке математический метод планирования эксперимента, реализованный с применением планов Бокса-Бенкена и Бокса-Уилсона. Стоит отметить, что описанной в диссертационной работе Кравченко Алексея Дмитриевича подход, может быть применен к различным АФС и лекарственным формам.

Практическая значимость исследования заключается в том, что результаты диссертационной работы 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. Полученные данные могут лечь в основу продукта, способного нивелировать проблему неудовлетворенного спроса на обезболивающие препараты нового типа.

Личный вклад автора

Личный вклад автора определяется на всех этапах исследования и включает ведущую роль в разработке дизайна исследования, постановке задач и их реализации в экспериментальной части. Детализация и грамотность описания исследования биофармацевтических, физико-химических и технологических характеристик инновационной АФС производного ФТГХД, разработки состава и технологии получения инновационного ЛС с потенциальными анальгетическими и противовоспалительными эффектами методом математического планирования не оставляет сомнений в ведущей роли автора диссертационного исследования. Научные результаты, обобщенные в диссертационной работе, получены автором самостоятельно и внедрены в практику.

Рекомендации по практическому использованию результатов научной работы и выводов диссертации

Научно-практические результаты исследования – лабораторный регламент (ЛР № 13353384-2023) получения ОДТ производного ФТГХД (Акт внедрения № б/н от 28.02.2023 г.) и проект нормативного документа по качеству «Таблетки, диспергируемые в полости рта, производного ФТГХД с TRPA1-антагонистической активностью» (Акт внедрения № б/н от 28.02.2023 г.) внедрены в работу АО «МираксБиоФарма», Россия; результаты исследования внедрены в учебный процесс на кафедре промышленной фармации Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Акт внедрения № 211 от 14.03.2023 г.).

Результаты диссертационного исследования Кравченко Алексея Дмитриевича могут быть использованы в учебном процессе высших учебных заведений и фармацевтических учреждений по дисциплине «Фармацевтическая технология». Полученные результаты не исчерпывают весь потенциал обсуждаемой темы и могут быть развиты и распространены на смежные исследования в области изучения стабильности полученной композиции, масштабирования технологии получения продукта, а также разработки контроля качества и валидации аналитических методик, например, на базе АО «МираксБиоФарма», Россия. Стоит отметить, что использованный риск-ориентированный подход к разработке технологии получения продукта может быть применен к разработке аналитических методик его контроля качества.

Публикации по теме диссертации

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. Основные положения и результаты диссертационного исследования были представлены на международной научно-практической конференции «Корреляционное взаимодействие науки и практики в новом мире» (25, 26 декабря 2020 г., Санкт-Петербург), XI всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего» (15 марта – 23 апреля 2021 г., Санкт-Петербург), всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Фармацевтическое образование СамГМУ. История, современность, перспективы» (26, 27 декабря 2021 г., Самара), всероссийской научно-практической конференции «Инновационные исследования: теоретические основы и практическое применение» (06 декабря 2021 г., Уфа), международной научно-практической конференции «Концепции и модели устойчивого инновационного развития общества» (5 мая 2022 г., Волгоград).

Структура и содержание диссертации

Диссертационная работа Кравченко Алексея Дмитриевича изложена на 208 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, экспериментальной части, общих выводов, списка литературы и приложений. Работа проиллюстрирована 45 рисунками, 56 таблицами.

Во введении автором обоснована актуальность исследования и представлена информация о степени разработанности темы исследования, цель и задачи сформулированы четко.

В литературном обзоре, представленном в главе 1, приведено детальное описание структурных мотивов рецепторов TRPA1 с уклоном на их терапевтический потенциал в качестве мишени для разработки анальгетических и противовоспалительных веществ. Представлено описание разрабатываемой лекарственной формы, сделан акцент на особенностях разработки и контроля качества таблеток, диспергируемых в полости рта.

Глава 2 традиционно посвящена материалам и методам исследования, детально описан способ получения и стандартизация изучаемой АФС, указана квалификация реактивов, приборы, описаны нефармакопейные методики и даны ссылки на стандартные методы исследования.

Глава 3 содержит необходимый объем информации об оценке формулируемости АФС. Разностороннее исследование производного ФТГХД включало *in silico*, *in vitro* подходы, биофармацевтическую оценку и традиционное изучение физико-химических и технологических свойств АФС. Особое внимание уделено полиморфизму изучаемого вещества, а также стабильности производного ФТГХД, которая, в частности, выступала критерием выбора подхода в обработке АФС в ЛФ.

Глава 4 объединяет в себе научно-прогностические рассуждения о выборе ЛФ, целевого профиля качества проектируемого ЛП, оценку рисков, логическим завершением которой является обоснование выбора критических показателей материалов и процесса, а также таргетное изучение АФС с прицелом на вспомогательные вещества, применяемые в технологии прямого прессования

таблеток, диспергируемых в полости рта (совместимость и оценка модельных составов методом SeDeM).

Главы 5 и 6 идейно объединены детальным изучением влияния КПП и КПМ на КПК проектируемого ЛП и оптимизацией выбранного по итогу обсуждения в 4 главе модельного состава и технологического процесса его получения методом математического планирования эксперимента, реализованным, соответственно, с применением планов Бокса-Бенкена и Бокса-Уилсона. Каждая из указанных глав завершена предложенными оптимальными параметрами.

В главе 7 описаны эмпирические результаты оптимизации продолжительности смещения основных компонентов и сделан окончательный вывод о диапазоне размера частиц АФС. Логическим завершением диссертационной работы являются предложенные проект технологической схемы получения ОДТ с описанием контроля критических стадий, состав на серию и проект спецификации нормативного документа по качеству. Дополнительно представлены предварительные данные по стабильности проектируемого ЛП и возможный срок годности и условия хранения ОДТ.

Стоит отметить, что каждая глава содержит выводы, четко отображающие логическое завершение каждого этапа диссертационного исследования. Общие выводы соответствуют задачам исследования.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работа Кравченко Алексея Дмитриевича выполнена на высоком уровне с использованием современных методов планирования эксперимента и статистических методов анализа полученных результатов, что минимизирует ошибки и затраты на фармацевтическую разработку, а также гарантирует получение качественного и стабильного продукта. Автором использованы современные физико-химические, биофармацевтические, биологические и химические методы анализа в соответствии с поставленными задачами. О достоинстве работы Кравченко Алексея Дмитриевича говорит высокая публикационная активность по теме диссертации, а также данные о внедрении результатов исследования в науку и практику.

В целом, работа Кравченко Алексея Дмитриевича заслуживает положительной оценки, однако, имеется ряд вопросов и замечаний:

1. Литературный обзор представляется немного перегруженным в части обсуждения структуры рецепторов TRPA1.

2. Рекомендуется обосновать отсутствие показателя «Однородность массы» в проекте спецификации на готовые таблетки, диспергируемые в полости рта, производного фенилтетрагидрохинолиндиона.
3. Пояснить выбор среды растворения для показателя «Растворение», поскольку среда ротовой полости в норме слабощелочная, в то время как вы предлагаете использовать 0,1 М раствор кислоты хлороводородной.
4. При оценке совместимости необходимо обосновать выбранные соотношения количества активного компонента и вспомогательных веществ в смесях.
5. Совмещенная лепестковая диаграмма на рисунке 21 за счет наложения близких значений предкомпрессионных характеристик плохо отображает различия модельных составов, соответствующие лепестковые диаграммы следовало бы построить отдельно и вынести в приложения к диссертации.
6. По тексту диссертации слишком много сокращений и аббревиатур.

Вышеуказанные замечания и вопросы носят уточняющий и редакционный характер и не снижают научной и практической значимости диссертационного.

Заключение

Таким образом, 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.

Отзыв на диссертационную работу Кравченко Алексея Дмитриевича заслушан и утвержден на заседании кафедры биотехнологии и промышленной фармации федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «МИРЭА – Российский технологический университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (протокол № 03 от «03» октября 2023 г.).

Отзыв подготовил:

доктор технических наук, (02.00.10 –
Биоорганическая химия)

профессор, заведующий кафедрой
биотехнологии и промышленной фармации
федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «МИРЭА –
Российский технологический университет»
Министерства науки и высшего
образования Российской Федерации

03.10.2023

Кедик С.А.

Почтовый адрес: 119571 Москва, проспект Вернадского, д. 86
Телефон: +7 (495)246-05-55
e-mail: doctorkedik@yandex.ru

Подпись руки Кедика С.А.
удостоверяю _____ Специалист по кадрам
Управления кадров



Чернышева В.Г.