

В диссертационный совет ДСУ 208.002.02.

При ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы 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

В ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» был синтезирован ряд соединений производных фенилтетрагидрохинолиндиона, показавших высокую TRPA1-антагонистическую активность и селективность. Из полученных соединений наибольшей активностью обладал 7-(2-хлорофенил)-4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)-4,6,7,8-тетрагидрохинолин-2,5(1H,3H)-дион, который и стал объектом дальнейших исследований, показавших его терапевтический потенциал и низкую токсичность *in vivo*. Отобранное соединение в перспективе может стать первым представителем нового класса анальгетических и противовоспалительных средств с принципиально новым механизмом действия, заключающимся в блокировании рецепторов TRPA1. Инновационная фармакодинамика производного фенилтетрагидрохинолиндиона позволяет избежать свойственную всем НПВС гастротоксичность при потенциально превосходящем терапевтическом эффекте.

Вывод указанного соединения на фармацевтический рынок позволит назначать его широкой группе потребителей без риска желудочно-кишечных осложнений и без сопряженного назначения ингибиторов протонной помпы, что создает дополнительную нагрузку на внутренние органы, в частности, печень.

Изложенные перспективы применения 7-(2-хлорофенил)-4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)-4,6,7,8-тетрагидрохинолин-2,5(1H,3H)-диона послужили причиной его детального изучения с целью формулирования, что и было отражено в актуальной цели диссертационного исследования Кравченко Алексея Дмитриевича. Для разработки лекарственной формы активной фармацевтической субстанции (АФС) 7-(2-хлорофенил)-4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)-4,6,7,8-тетрагидрохинолин-2,5(1H,3H)-диона был применен современный подход к фармацевтической разработке, основанный на проектировании качества будущего продукта.

Диссертационное исследование Кравченко Алексея Дмитриевича выполнено на высоком уровне с применением современных методов анализа, в частности, стоит отметить подход к выбору вспомогательных веществ на основе их совместимости с АФС, что нивелирует дальнейшие риски с установлением стабильности и срока годности будущего лекарственного препарата, а также проведенный полиморфный скрининг изучаемого соединения и оценку влияния полиморфных форм на критические показатели качества проектируемого лекарственного препарата. Научно обоснованный метод получения лекарственной формы обладает также высокой экономической целесообразностью, а применение в составе стандартных фармакопейных вспомогательных веществ защищает от рисков, связанных с перебоем в поставках и дефицитом сырья, что особенно актуально в постоянно меняющемся современном мире.

Теоретическая значимость диссертационного исследования Кравченко Алексея Дмитриевича состоит в описании комбинированного подхода к фармацевтической разработке лекарственной формы, который может быть применен к другим новым и уже известным фармацевтическим субстанциям при их формулировании. Описанный дизайн исследования включает разработку

целевого профиля качества проектируемого лекарственного препарата, установление критических показателей качества и критических показателей материалов и процесса получения желаемого продукта. Совокупность характеристик конкретной АФС, включая ее стабильность, ложится в основу выбора лекарственной формы и метода ее получения. Предварительные исследования по подбору вспомогательных веществ включают исследования совместимости и метод SeDeM, использовавшийся для качественного подбора состава проектируемого лекарственного препарата. Ключевым моментом в фармацевтической разработке становится дизайн экспериментов (DoE) с применением метода поверхностного отклика, реализованного в соответствии с планами Бокса-Бенкена и/или Бокса-Уилсона, который позволяет установить функциональные зависимости между критическими показателями материалов и параметров процесса (объекты дальнейшей оптимизации с помощью функции желательности) и критическими показателями качества проектируемого лекарственного препарата. Описанный метод позволяет с наименьшим риском и ресурсными затратами получить оптимальный состав и значения параметров технологического процесса его получения.

Практическая значимость исследования заключается в предложении оптимального состава и технологии получения первой лекарственной формы инновационной АФС с потенциальными анальгетическими и противовоспалительными свойствами. Полученные в ходе диссертационного исследования Кравченко Алексея Дмитриевича данные ранней фармацевтической разработки сами являются объектом дальнейшего изучения с целью масштабирования технологии, наработки опытно-промышленных и промышленных серий, формирования модулей 1, 2 и 3 регистрационного досье, а полученный продукт – объектом клинических исследований.

Содержание автореферата соответствует диссертации, дает полное представление о проведенном диссертационном исследовании, содержит необходимое количество наглядного материала в виде схем, рисунков и таблиц.

Основные научные положения, изложенные в автореферате, обоснованы и логичны, выводы соответствуют поставленным задачам и цели исследования.

В целом, автореферат дает представление о качественно выполненной работе и заслуживает положительной оценки, однако имеются вопросы и рекомендации:

1. Рекомендуется привести спецификацию проекта нормативного документа по качеству разработанного лекарственного препарата;

2. Круговая диаграмма для предкомпрессионных характеристик составов на рисунке 4 выглядит перегружено, возможно, ее следовало бы разбить на несколько.

Стоит отметить, что замечания носят рекомендательный и уточняющий характер и не влияют на положительную оценку работы.

Высокий методологический уровень, большой объем полученных и обработанных данных, научное и практическое значение позволяют считать 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 на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, завершённой, самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи по разработке состава и технологии получения стабильной лекарственной формы инновационной АФС производного фенилтетрагидрохинолиндиона из группы селективных блокаторов TRPA1 с потенциальными анальгетическими и противовоспалительными свойствами, имеющей существенное значение для фармацевтической и медицинской науки, что соответствует полностью 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 подготовил:

доктор химических наук, директор
филиала ООО «НАУЧНО-
ПРОИЗВОДСТВЕННАЯ ФИРМА
«МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ»
Смирнов Алексей Владимирович



дата

подпись

Смирнов АВ
расшифровка

подпись доктора химических наук,
директора филиала ООО «НАУЧНО-
ПРОИЗВОДСТВЕННАЯ ФИРМА
«МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ»
Смирнова Алексея Владимировича
заверяю

Начальник отдела кадров

Волосникова Наталья Анатольевна



дата

подпись

Волосникова НА
расшифровка

ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ»
Адрес общества:
127473, г.Москва, 3-й Самотечный пер., 9
Адрес Филиала:
454139, г.Челябинск, ул. Бугурусланская, 54
ОГРН 1027739154893 ИНН 7709272649
КПП 744902001
Р/сч 40702810753010000135 в Василевском
филиале ПАО «Челябинвестбанка» г.Челябинск
К/с 30101810400000000779, БИК 047501779
ОКПО 53857350, ОКВЭД 21.20.1