

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего  
образования «Пермская государственная фармацевтическая академия»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
(ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России)  
Юридический адрес: Россия, 614990, г. Пермь, ул. Екатерининская, д.101  
Почтовый адрес: Россия: 614990, г. Пермь, ул. Полевая, д. 2  
Тел/факс (342) 233-55-01; 236-90-50; E-mail: [perm@pfa.ru](mailto:perm@pfa.ru); <http://www.pfa.ru>  
ИНН 5902291011; КПП 590201001; ОГРН 1025900536760

01 СЕН 2022 № 002/674

На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

**УТВЕРЖДАЮ**  
Ректор федерального  
государственного  
бюджетного образовательного  
учреждения высшего образования  
«Пермская государственная  
фармацевтическая академия»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации,  
кандидат биологических наук, доцент

В.Г.Лужанин

« 1 сентября » 2022 г.

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертационной работы Коцур Юлии Михайловны  
«Разработка состава и технологии систем доставки с модифицированным  
высвобождением на основе 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия», представленной в  
диссертационный совет 21.2.063.01, созданный на базе федерального государственного  
бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский  
государственный химико-фармацевтический университет» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации, на соискание ученой степени кандидата  
фармацевтических наук по научной специальности  
3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств

**Актуальность темы исследований и ее связь с планами соответствующей отрасли  
науки.**

Наряду с атеросклерозом и метаболическим синдромом неалкогольная жировая  
болезнь печени (НАЖБП) занимает ведущее место среди заболеваний современного  
человека. В экономически развитых странах она относится к одной из наиболее

распространенных патологий билиарной системы, которая возникает на фоне метаболических нарушений и при отсутствии лечения осложняется циррозом и функциональной печеночной недостаточностью. Предотвратить опасные последствия болезни можно только при условии своевременной диагностики и грамотного комплексного лечения. Однако лекарственная терапия при НАЖБП в настоящее время зачастую ограничивается применением препаратов, повышающих чувствительность к инсулину, антиоксидантов и гепатопротекторных средств. При этом эффективность многих из них в лечении нарушений жирового обмена в печени не доказана.

В Санкт-Петербургском государственном химико-фармацевтическом университете (ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России) впервые синтезирована активная фармацевтическая субстанция 4,4'-(пропандиамидо)добензоат натрия (малобен) (Патент РФ №000262729), представляющая собой производное малоновой кислоты и обладающая антистеатозным действием. По данным доклинических исследований 4,4'-(пропандиамидо)добензоат натрия приводит к снижению накопления жира у мышей, что является прогностически благоприятным фактором с точки зрения развития метаболического синдрома. Представляет интерес разработки на ее основе лекарственных препаратов для медикаментозной терапии НАЖБП.

Диссертационная работа Коцур Юлии Михайловны посвящена разработке состава и технологии систем доставки с модифицированным высвобождением на основе производного малоновой кислоты, 4,4'-(пропандиамидо)добензоата натрия, предназначенного для поддержания физической работоспособности при НАЖБП и обладающего антистеатозным действием. При курсовом приеме разовая доза препарата 4,4'-(пропандиамидо)добензоата натрия составляет 60 мг, суточная -180 мг. Период полувыведения субстанция из организма составляет 4 часа, для достижения максимального терапевтического эффекта необходим многократный прием препарата в течение дня на протяжении 1-3 месяцев.

Таким образом, не вызывает сомнений актуальность проведенной работы, связанной с разработкой состава и технологии лекарственной формы (ЛФ) с модифицированным (пролонгированным) действием на основе 4,4'-(пропандиамидо)добензоата натрия с применением современных технологических приемов и методов математического моделирования.

Научно-квалификационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России по направлению «Разработка технологий производства, методов анализа, стандартизации и фармакологической оценки лекарственных растений, новых или модифицированных

фармацевтических субстанций и препаратов» (№ государственной регистрации 0120125028).

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности

3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств, а именно пунктам:

2. Проектирование и разработка технологий получения фармацевтических субстанций и лекарственных форм, утилизация производственных отходов с учетом экологической направленности. Стандартизация и валидация процессов и методик, продуктов и материалов. Оптимизация организационных и технологических процессов при разработке и получении лекарственных средств.

3. Исследование биофармацевтических аспектов в технологии получения лекарственных средств, их дизайн и изучение фармацевтических факторов, влияющих на биодоступность. Разработка и валидация бионалитических методик. Исследование стабильности лекарственных средств.

4. Организация фармацевтической разработки. Трансфер (перенос) фармацевтических технологий и аналитических методик из научных лабораторий в промышленное производство.

### **Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов**

1. Впервые изучены физико-химические и технологические свойства субстанции 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия. Установлено, что субстанция обладает неудовлетворительной сыпучестью и прессуемостью, содержит более 50% фракции с размером частиц менее 355 мкм.

2. Для разработки состава матричных таблеток на основе 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия, получаемых путем прямого прессования, применен новый метод SeDeM с обоснованием выбора вспомогательных веществ и определением их количества.

3. Разработан состав и технология матричных таблеток на основе 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия, обеспечивающих пролонгированное высвобождение действующего вещества в течение 12 часов.

4. С целью подбора оптимальных условий проведения теста «Растворение» проведено определение биофармацевтических свойств для субстанции 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия. При этом установлено, что субстанция обладает высокой растворимостью в средах с pH выше 6,03

5. Изучены перспективы применения наночастиц пористого кремния por-Si в качестве носителя для пероральных систем доставки на основе 4,4'-(пропандиамидо) дибензоата. Установлено, что частицы por-Si являются перспективным наноносителем, так как при иммобилизации действующего вещества в количестве 15% от массы частиц позволяют пролонгировать высвобождение до 3 часов.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Теоретическая и практическая значимость диссертационной работы Коцур Юлии Михайловны заключается в технологическом обосновании и стандартизации таблетированных лекарственных форм с модифицированным высвобождением на основе 4,4'-(пропандиамидо)дибензоата натрия, обладающего антистеатозным и гепатопротекторным действиями.

Обоснованы составы и разработаны технологии матричных таблеток с использованием методов прямого прессования и влажного гранулирования, обладающих пролонгированным действием, а также таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, содержащих 4,4'-(пропандиамидо) дибензоат натрия,

Изучена возможность применения метода математического моделирования SeDeM для разработки составов таблеток с пролонгированным высвобождением на основе 4,4'-(пропандиамидо)дибензоата натрия. Данный метод позволил изучить свойства полимеров, обосновать их выбор и определить необходимое количество для получения таблеток.

Разработаны технологические схемы производства ЛФ, содержащей оригинальную субстанцию 4,4'-(пропандиамидо)дибензоата натрия. Разработана и валидирована методика количественного определения 4,4'-(пропандиамидо) дибензоата натрия при проведении теста «Растворение» методом УФ-спектрофотометрии. Для предложенных лекарственных препаратов определены нормативные показатели и составлены проекты спецификаций качества.

В условиях долгосрочного хранения установлено, что предложенные лекарственные препараты 4,4'-(пропандиамидо) дибензоата натрия стабильны в течение 12 месяцев (при температуре хранения не выше  $25 \pm 2$  °).

Практическая значимость полученных в диссертационной работе результатов по разработке технологии и стандартизации пероральных лекарственных средств на основе 4,4'-(пропандиамидо)дибензоата натрия подтверждена актами внедрения в компании АО «Фармпроект» (акт внедрения от 10.10.2021 г.) и в ООО «Интехпроект» (акт внедрения от 07.02.2022 г.).

Результаты исследования включены в лекционные материалы и практические занятия ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России дисциплины «Современные технологии лекарственных форм» в рамках программы высшего образования – программы ординатуры по направлению подготовки 33.08.01 «Фармацевтическая технология» очной формы обучения (акт внедрения от 15.02.2022 г.). Методики определения биофармацевтических характеристики АФИ, такие как биофармацевтическая растворимость и константа кислотной диссоциации, используются в научно-исследовательской деятельности кафедры технологии лекарственных форм ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России (акт внедрения от 15.02.2022 г.).

### **Степень обоснованности, достоверности научности результатов и выводов диссертации**

Достоверность и обоснованность результатов исследования подтверждена воспроизводимостью данных, использованием современных методов анализа, методов статистической обработки результатов, применением поверенного и аттестованного технологического, аналитического оборудования и средств измерений.

Основные результаты работы представлены на IX международном партнеринг-форуме «Life sciences invest. Partnering Russia», 7-8 ноября 2019 г., г. Санкт-Петербург; VII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации» (Санкт-Петербург, 2019); II международной научно-практической конференции «Гармонизация подходов к фармацевтической разработке» (Москва, 2019); IX, X, XI Всероссийской конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего» (2019, 2020, 2021 г.).

### **Публикации**

Основное содержание диссертации представлено в 15 публикациях, в том числе 2 статьях в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

### **Личный вклад автора**

Автором выбрана актуальная тема исследования, проанализирован исчерпывающий объем литературы – 235 источников, из них 177 иностранные. Все этапы исследования, включая составления плана эксперимента, выбор вспомогательных веществ, анализ и обработка полученных результатов проведены автором лично или при его непосредственном участии, подтверждением этому служат опубликованные работы.

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации Коцур Юлии Михайловны, логически вытекают из полученных экспериментальных данных.

Таким образом, диссертационная работа Коцур Юлии Михайловны на тему: «Разработка состава и технологии систем доставки с модифицированным высвобождением на основе 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия» представляет собой результат целенаправленного научного поиска и характеризует автора как высококвалифицированного специалиста и исследователя в области фармацевтической науки и практики.

### **Оценка содержания диссертационной работы, ее завершенность**

Диссертационная работа Коцур Юлии Михайловны изложена на 280 страницах, содержит 70 рисунков, 64 таблицы и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, шести глав экспериментальных исследований, общих выводов, списка сокращений, списка литературы и приложений, включающих, в том числе акты внедрения.

Во введении диссертационной работы сформулированы актуальность выбранной темы исследования, цели и задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость исследования, положения, выносимые на защиту.

В главе 1 «Литературный обзор», изложенной на 45 страницах, рассмотрены концепция направленного транспорта ЛС и основные подходы к созданию систем доставки. Приведена характеристика пероральных систем доставки ЛС с пролонгированным высвобождением, особое внимание уделено матричным таблеткам и покрытым оболочкой или резервуарным системам.

В главе рассмотрены полимерные материалы и наноносители, используемые для создания таблеток пролонгированного действия и математические модели кинетики высвобождения действующих веществ из разработанных лекарственных форм. Охарактеризован метод математического моделирования SeDeM, который применялся для разработки состава таблеток с пролонгированным высвобождением, получаемым путем прямого прессования.

Проведен анализ существующих методов терапии при НАЖБП. Установлено, что для терапии НАЖБП наиболее предпочтительным является пероральный прием. В качестве оптимальной ЛФ выбраны таблетки с пролонгированным высвобождением на основе 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоат натрия.

Глава 2 «Материалы и методы исследования» приводится подробное описание объектов исследования (субстанции 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия,

вспомогательных веществ), применяемых в работе современных физических, физико-химических, технологических и биофармацевтических методов исследования и технологического оборудования.

В главе 3 представлены результаты исследования физико-химических и технологических свойств оригинальной субстанции 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия. Экспериментально установлено, что субстанция обладает неудовлетворительной сыпучестью, что затрудняет применение субстанции в технологии прямого прессования и делает необходимым подбор состава вспомогательных веществ.

Глава 4 содержит результаты экспериментальных работ по определению состава и технологических параметров получения матричной таблетки на основе 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия с пролонгированным высвобождением. С использованием метода SeDeM определен состав для осуществления технологии прямого прессования, содержащий 50,0 % 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия, 46,1% полимера Eudragit L100-55, 2,9% лактозы моногидрата SuperTab 30 GR и 1,0% стеарата магния.

Глава 5 содержит данные экспериментов по разработке состава и технологии матричных таблеток пролонгированного действия на основе 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия, получаемых путем влажного гранулирования. Для обоснования состава использованы методы математического моделирования: дисперсионный анализ и обобщённая функция желательности Харрингтона. Установлено, что состав, в котором матрицеобразующим полимером выступает этилцеллюлоза в количестве 27,7%, наиболее полно отвечает требованиям, предъявляемым к таблеткам, а также обеспечивает необходимую кинетику высвобождения.

В главе 6 представлены данные по разработке и валидации аналитической методики по проведению теста «Растворение» методом УФ-спектрофотометрии. В результате проведения эксперимента определены константа кислотной диссоциации 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия, которая составила  $6,03 \pm 0,17$ , среды, в которой данная субстанция обладает «высокой» биофармацевтической растворимостью (среды с pH 1,2; 2,6; 6,8 и 7,5), параметры проведения теста: в первые два часа - 0,01M раствор хлористоводородной кислоты с pH 2,6 – для имитации прохождения ЛП через желудок, со 2 по 12 час – буферный раствор с pH 6,8. Определена пригодность методики УФ-спектрофотометрии для проведения теста «Растворение» в соответствии с требованиями ГФ РФ XIV.

Глава 7 содержит экспериментальные данные по изучению свойств пленкообразующих композиций, предназначенных для создания кишечнорастворимого

покрытия и разработке состава и технологии нанесения покрытия на таблетки-ядра 4,4'-(пропандиамидо)добензоата натрия. Предложен состав таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой на основе 4,4'-(пропандиамидо)добензоата натрия, в которых в качестве покрытия использовали AquaPolish® P white 712.06E в количестве 12,0% от массы таблетки, покрытой оболочкой.

Глава 8 посвящена изучению возможности применения наночастиц пористого кремния por-Si для создания систем доставки с модифицированным действием на основе 4,4'-(пропандиамидо)добензоата натрия. В ходе эксперимента определены наличие инкорпорирующей способности носителя и количество субстанции, инкорпорируемой в носитель, а также изучена кинетика высвобождения АФИ из por-Si.

Диссертация завершается заключением, в котором отражены основные результаты исследования, соответствующие поставленным цели и задачам. Содержание опубликованных работ и автореферата соответствует содержанию диссертации.

#### **Предложения, замечания и вопросы, возникшие при оценке работы и обсуждении отзыва**

Работа построена логично, выводы по главам и общие выводы полностью соответствуют проведенным исследованиям. Однако, несмотря на то, что диссертация Коцур Ю.М. оценивается положительно, при ее рассмотрении возникли следующие замечания и вопросы:

1. Обзор литературы (45 с.), на наш взгляд, перегружен информационными материалами по характеристике лекарственных форм, существующих методов терапии при НАЖБП, которые можно исключить без всякого ущерба для работы.
2. Пункт 5 паспорта научной специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств «Изучение несовместимости лекарственных средств и разработка методов их устранения. Совершенствование технологии малосерийного получения лекарственных средств» соответствует изготовлению лекарственных средств в условиях аптеки и не относится к теме представленной диссертации.
3. В главе 2 «Материалы и методы» не указаны методы, используемые при статистической обработке результатов экспериментов.
4. Результаты валидации аналитической методики теста «Растворение» для разработанных лекарственных форм методом УФ-спектрофотометрии целесообразно было бы представить в приложении в виде отчета.

5. На основании какого нормативного документа выбраны условия изучения стабильности таблеток 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия, полученные методом прямого прессования и влажного гранулирования?

Указанные замечания носят рекомендательный характер и не уменьшают научную значимость диссертационного исследования.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационного исследования**

Теоретические положения и экспериментальные подходы к разработке систем доставки с модифицированным высвобождением, сформулированные в диссертационной работе Коцур Ю.М., целесообразно использовать в исследовательских лабораториях при разработке лекарственных форм с модифицированным высвобождением на основе субстанций с неудовлетворительными технологическими свойствами.

Автору следует продолжить исследование стабильности таблеток методом долгосрочных испытаний в опытно-промышленных образцах, обосновать выбор первичной упаковки для разработанных составов таблеток, обеспечивающей длительное хранение лекарственного препарата, и осуществить трансфер разработанной технологии в производственный процесс.

### **Заключение**

Диссертационная работа Коцур Юлии Михайловны «Разработка состава и технологии систем доставки с модифицированным высвобождением на основе 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, является законченным научным исследованием, вносит вклад в теоретические и экспериментальные разработки по технологии лекарств и содержит решение важной научной задачи по разработке технологии и состава таблеток 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия, обладающих антистеатозным и гепатопротекторным действием, на основе современных и перспективных технологических методов.

По актуальности, научной новизне, уровню и объему исследований, теоретической и практической значимости, степени обоснованности положений и выводов, диссертационная работа полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335, от 02.08.2016 г. № 748, от

29.05.2017 г. № 650, от 28.08.2017 г. № 1024, от 01.10.2018 г. № 1168, от 26.05.2020 г. № 751), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Коцур Юлия Михайловна, заслуживает присуждения степени кандидата фармацевтических наук по научной специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств.

Отзыв на диссертацию рассмотрен и одобрен на заседании кафедры промышленной технологии лекарств с курсом биотехнологии ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России (протокол № 1 от 1 сентября 2022 г.).

Профессор кафедры промышленной технологии лекарств с курсом биотехнологии ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России, доктор фармацевтических наук (14.04.01 – технология получения лекарств), профессор ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России 614990, Российская Федерация, Пермский край, г. Пермь, ул. Полевая, д. 2, 8(342)2335501, e-mail: [profmol17@gmail.com](mailto:profmol17@gmail.com)

 Е.И. Молохова

1 сентября 2022 года

