

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

кандидата фармацевтических наук, доцента Мустафина Руслана Ибрагимовича на диссертационную работу Коцур Юлии Михайловны «Разработка состава и технологии систем доставки с модифицированным высвобождением на основе 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия», представленную 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 исследования.

Несмотря на выросшие объемы производства в России лекарственных средств различных фармакотерапевтических групп, потребность отечественного здравоохранения в высококачественных лекарственных препаратах все еще не удовлетворяется в полной мере. Поэтому разработка безопасных и качественных оригинальных отечественных лекарственных препаратов, содержащих новые молекулы, является, несомненно, актуальной.

В развитых странах распространенным хроническим заболеванием печени является неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). Распространенность НАЖБП в мире значительно увеличилась за последние десятилетия в связи со снижением физической активности и тенденцией к увеличению потребления высококалорийной пищи. Лекарственная терапия при НАЖБП зачастую ограничивается назначением 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) была впервые синтезирована активная фармацевтическая субстанция 4,4'-(пропандиамидо)добензоат натрия (малобен, 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.

Диссертационная 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 01201252028).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности.

Диссертация соответствует 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.

5. Изучение несовместимости лекарственных средств и разработка методов их устранения. Совершенствование технологии малосерийного получения лекарственных средств.

Цель исследования состояла в разработке состава и технологии систем доставки с модифицированным высвобождением на основе оригинальной субстанции 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия.

Сформулированные автором **задачи** соответствуют поставленной цели и включают в себя:

- Изучение физико-химических и технологических свойств субстанции 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия;
- Подбор вспомогательных веществ для осуществления технологии прямого прессования и обоснование их выбора экспериментальными данными с использованием метода математического моделирования SeDeM, определение пригодности данного метода для разработки составов таблеток с 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия;
- Разработку состава и технологии получения матричных таблеток пролонгированного действия с изучением возможности применения методов прямого прессования и влажного гранулирования, обоснование

выбора вспомогательных веществ при помощи методов математического моделирования;

- Изучение характеристик полученных таблеток на основе 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия, оценку профилей высвобождения субстанции из матричных таблеток пролонгированного действия;

- Определение биофармацевтических характеристик субстанции и оптимальных параметров теста «Растворение» с целью оценки качества матричных таблеток пролонгированного действия на основе 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия и проведение валидации методики количественной оценки субстанции;

- Разработку оптимальной технологии нанесения кишечнорастворимого покрытия на таблетки-ядра, изучение кинетики высвобождения действующего вещества из таблеток;

- Изучение возможности применения наночастиц пористого кремния для создания систем доставки с пролонгированным высвобождением 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия;

- Разработку технологических схем получения препарата на основе 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия.

Научная новизна диссертационного исследования Коцур Юлии Михайловны заключается в том, что

- 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.

- Впервые применен новый метод SeDeM для разработки состава матричных таблеток на основе 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия, получаемых путем прямого прессования. При помощи данного метода были изучены свойства субстанции и используемых для разработки состава полимеров, обоснован выбор вспомогательных веществ и определено их необходимое количество.

- Разработан состав и технология матричных таблеток с пролонгированным высвобождением на основе 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия.

- Впервые для субстанции 4,4'-(пропандиамидо) дibenзоата натрия проведено определения биофармацевтических свойств с целью подбора оптимальных условий проведения теста «Растворение», в результате определения свойств было установлено, что субстанция обладает высокой растворимостью в средах с рН выше 6,03.

- Впервые для субстанции 4,4'-(пропандиамидо) дibenзоата натрия изучены перспективы применения наночастиц пористого кремния por-Si в качестве наноносителя для систем доставки. Впервые изучена степень загрузки данного вещества в наночастицы по сорбции из насыщенного раствора и материальному балансу.

Теоретическая и практическая значимость работы.

В результате проведения исследования разработан оптимальный состав и технология матричных таблеток пролонгированного действия на основе 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия.

Разработан состав и технология получения таблеток 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия, покрытых кишечнорастворимой оболочкой.

Разработаны технологические схемы производства ЛФ, содержащей оригинальную субстанцию 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия.

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

Изучены возможности применения наночастиц пористого кремния por-Si для создания систем доставки с пролонгированным высвобождением 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия. Впервые разработаны методики количественного определения степени загрузки 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия в наночастицы. Изучена кинетика высвобождения АФИ из наноконтейнера, установлено, что частицы обеспечивают пролонгированное высвобождение субстанции.

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.). Результаты проведенного исследования, а именно «методика определения биофармацевтической растворимости», использованы в научно-исследовательской деятельности кафедры технологии лекарственных форм ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России (акт внедрения от 15.02.2022 г.).

Показана адекватность разработанной технологии на производстве (акт о внедрении от 10.10.2021 г. АО «Фармпроект», акт о внедрении от 07.02.2022 г. ООО «Интехпроект»).

Рекомендации по использованию результатов для науки и практики.

Проведенные Коцур Юлией Михайловной исследования имеют существенный потенциал для использования в R&D лабораториях на производстве при разработке аналогичных лекарственных форм, а также для разработки препаратов, содержащих субстанции с неудовлетворительными технологическими свойствами. Полученные данные могут использоваться в учебном процессе студентов, обучающихся по специальности «Технология получения лекарств».

Рекомендуется автору продолжить внедрение своих исследований, их производственное масштабирование, а также завершить работу над исследованием стабильности методом естественного хранения и нормативной документацией.

Личный вклад автора.

Все приведенные в диссертации данные, а также методологические подходы и иные этапы исследовательской работы по поиску и анализу литературы, постановке эксперимента, обработке и анализу полученных результатов проведены лично автором. Автором внесен непосредственный вклад в формулирование и освещение научных результатов. Степень личного участия автора в выполнении совместных работ составляет не менее 90%.

Степень достоверности и апробация работы.

Результаты в диссертационном исследовании были получены с использованием современных физико-химических, технологических и аналитических методов исследования. Автором грамотно спланирован

эксперимент, соответствующий поставленным задачам исследования. Диссертационная работа была апробирована на 6 научных конференциях всероссийского и международного уровней.

Публикации.

По теме диссертации опубликовано 15 научных работ, из них 2 в журналах, входящих в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК Минобрнауки России».

Степень разработанности темы исследования.

Вещество 4,4'-(пропандиамидо)дигбензоат натрия является новой синтезированной в Санкт-Петербургском химико-фармацевтическом университете фармацевтической субстанцией. До настоящего времени в Российской Федерации, Республике Беларусь, Украине и Казахстане, в европейских странах и США не зарегистрирован препарат, содержащий в своем составе подобную субстанцию.

В качестве одного из методов пролонгации высвобождения было предложено применение наночастиц пористого кремния por-Si как наноносителя ЛС. В ходе эксперимента было установлено, что инкорпорирование вещества в наночастицы позволяет замедлить высвобождение АФИ. В настоящее время проводится значительное количество исследований, посвященных применению таких наночастиц, однако в промышленном масштабе препараты на основе por-Si не производятся.

Общая характеристика диссертационной работы.

Диссертация состоит из введения, 8 взаимосвязанных глав, заключения, списка литературы и приложений, включающих, в том числе акты внедрения. Диссертация изложена на 280 страницах машинописного текста и приложений. Содержит 70 рисунков, 64 таблицы.

Библиографический список включает в себя 235 источников, из них 177 – на английском языке.

Во введении изложены актуальность, цели и задачи, научная новизна, практическая и теоретическая значимость работы, степень достоверности и апробация результатов исследования, положения, выносимые на защиту, связь задач исследовательской работы с планом фармацевтических наук, соответствие диссертации паспорту научной специальности, описан личный вклад автора в проведенное исследование и получение научных результатов.

В первой главе, посвященной обзору литературы, подробно описаны существующие в настоящее время системы доставки ЛС, особое внимание уделено системам с модифицированным высвобождением, пролонгированным высвобождением и системам адресной доставки. В обзоре литературы представлены основные подходы к созданию систем доставки с модифицированного действия, рассмотрены математические модели кинетики высвобождения. Описан новый метод математического моделирования, применяемый при разработке таблеток, получаемых путем прямого прессования. Рассмотрены основные принципы терапии при НАЖБП, а также фармакологические эффекты 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия.

Во второй главе представлена характеристика основных материалов, использованных в исследовании, а также описаны методы изучения свойств субстанции и вспомогательных веществ, таблеток, пленкообразующих растворов, описано оборудование, примененное в работе.

В третьей главе приведены результаты изучения технологических и физико-химических свойств субстанции 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия. Анализ полученных данных показал, что субстанция обладает низкой сыпучестью и прессуемостью.

Неудовлетворительные физико-химические и технологические свойства субстанции требуют определенных технологических подходов при разработке лекарственного препарата.

В четвертой главе приведены результаты разработки матричных таблеток методом прямого прессования. Для подбора вспомогательных веществ и расчета их количества с целью нивелирования неудовлетворительных свойств субстанции был применен метод диаграмм SeDeM. Установлено, что данный метод действительно позволяет рассчитать состав таблеточной смеси, подходящей для прямого прессования. В результате эксперимента предложен состав матричных таблеток с пролонгированным высвобождением, получаемых путем 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.

В пятой главе приведены результаты разработки состава и технологии матричных таблеток, получаемых путем влажного гранулирования. Проведен обоснованный подбор вспомогательных веществ с использованием дисперсионного анализа и обобщенной функции желательности Харрингтона. По результатам экспериментальной работы выбран состав, содержащий в качестве матрицеобразующего полимера этилцеллюлозу в количестве 27,7%. Данный состав обеспечивал необходимую кинетику высвобождения вещества, а также соответствовал требованиям, предъявляемым к таблеткам.

В шестой главе представлены результаты изучения биофармацевтических свойств субстанции: константы кислотной диссоциации и биофармацевтической растворимости. На основании полученных данных были предложены условия проведения теста

«Растворение» для таблеток на основе 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия с пролонгированным высвобождением. Также в главе освещены результаты проведения валидации аналитической методики определения 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия в тесте «Растворение». В качестве метода определения субстанции в растворе выбрана УФ-спектрофотометрия, данная методика является специфичной, линейной, доказана правильность методики и ее воспроизводимость.

В **седьмой главе** приведены результаты разработки состава и технологии таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой. Автором описаны результаты, полученные при изучении свойств пленкообразующих суспензий, таких как поверхностное натяжение, вязкость, плотность, работа адгезии.

При разработке технологии нанесения покрытий особое внимание уделяли таким параметрам, как: скорость подачи пленкообразующей суспензии, давление сжатого воздуха на распыл. При определении параметров опирались на такие показатели, как: внешний вид таблеток, степень уноса, время нанесения покрытия, расход пленкообразующей суспензии.

На основании изучения кинетики высвобождения АФИ из таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, для таблеток-ядер 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия было выбрано покрытие AquaPolish® P white 712.06E в количестве 12% от массы таблетки, покрытой оболочкой.

В **восьмой главе** приведены результаты экспериментальной работы по изучению перспективы применения наночастицы пор-Si в качестве контейнера для систем доставки пролонгированного действия на основе 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия. Было установлено, что наночастицы пористого кремния обладают инкорпорирующей способностью в отношении

низкомолекулярной субстанции и позволяют замедлить скорость ее высвобождения.

Диссертация завершается **заключением**, в котором отражены основные результаты исследования, соответствующие поставленным задачам и цели.

Автореферат отражает основное содержание диссертации.

Достоинства и недостатки по содержанию, оформлению, общая оценка диссертации.

Отмечая новизну исследования и полученные результаты, а также практическую значимость диссертационной работы, были сделаны некоторые замечания:

1. Соискатель приводит разные термины фармацевтической субстанции: «лекарственное вещество», «действующее вещество», «активное фармацевтический ингредиент», «активная фармацевтическая субстанция».

2. Глава 1, раздел 1.3.1., стр.32 – при перечислении примеров гидрофильных полимерных вспомогательных веществ соискатель, разделяя производные целлюлозы и полисахариды, не принимает во внимание, что производные целлюлозы также, по своей химической структуре, относятся к полисахаридам.

3. Глава 2, стр. 59 – правильным было указать на начало растворения порошка Eudragit L100-55 «в результате гидратации ионизированных карбоксильных групп остатков метакриловой кислоты в составе сополимера», а не «ионизированных карбоновых кислот», как указывает соискатель.

4. В главе 7, раздел 7.3. в таблицах 7.14-7.17 и на рисунках 7.11-7.14, среда, со значением рН 6,8, называемая, хоть и условно «щелочной», по

сути таковой не является. По нашему мнению, ее, как и принято в научной литературе, следовало бы назвать «средой, имитирующей кишечник».

5. В главе 8, раздел 8.2. на стр.193 приведена методика лиофильной сушки полученных соискателем наночастиц пористого кремния (por-Si) с указанием, что впоследствии «полученный образец дополнительно измельчали». Способ и условия измельчения с указанием оборудования не указаны.

В процессе ознакомления с работой возникли следующие вопросы:

1. В главе 4, раздел 4.1 на стр. 105 делается вывод, что «По результатам метода SeDeM установлено, что прессуемость субстанции также не позволяет осуществить прямое прессование». Однако, согласно исследованиям соискателя, представленным в Главе 3, в разделе 3.5., при изучении технологических свойств выявлена хорошая прессуемость анализируемой субстанции, составляющая $81,05 \pm 3,21$ Н. Чем обусловлено такое различие в оценке свойств классическим и математическим методами?

2. В таблице 5.1 (глава 5, раздел 5.1) интерес вызывает подбор составов для гранулятов, большая часть из которых, по моему мнению, была незаслуженно выведена соискателем из дальнейших исследований по результатам проведения высвобождения. Чем обусловлено отсутствие профилей высвобождения анализируемой субстанции из таблеток, полученных из всех, представленных в таблице гранулятов №1-12? К сожалению, представленные в таблице 5.3 результаты по количеству высвободившейся субстанции только через 12 часов, мало информативны.

3. В главе 6, раздел 6.2, на стр. 153, соискатель делает вывод о предпочтительном выборе метода «Вращающаяся корзинка» над «Лопастной мешалкой» (при сопоставимости приведенных профилей)

лишь потому, что по 1-му методу, по истечении 12 часов, высвобождается 90%, а по 2-му – 87%. Есть ли статистическая значимость между этими величинами и какова обоснованность сделанного вывода?

4. Предполагаемое «некоторое взаимодействие» субстанции 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия с *por-Si* носителем, по нашему мнению, не вполне убедительно, так как не ясна его природа и нет серьезных доказательств его возникновения. Хотелось бы понять, какими методами соискатель планирует провести дополнительные исследования?

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

Заключение.

Диссертационная работа Коцур Юлии Михайловны на тему «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 гепатопротекторным и антистеатозным действием, на основе современных и перспективных технологических приемов.

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 ученой степени кандидата фармацевтических наук по научной специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств.

Официальный оппонент:

Директор института фармации федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, кандидат фармацевтических наук (15.00.01 – технология лекарств и организация фармацевтического дела), доцент

«15» августа 2022 года

Мустафин Руслан Ибрагимович

Подпись Мустафина Р.И. заверяю
Ученый секретарь ФГБОУ ВО
Казанский ГМУ доктор медицинских наук,
профессор



Мустафин Ильшат Ганеевич

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»
Минздрава России
420012, Российская Федерация, Республика Татарстан, г. Казань, ул.
Бутлерова, д. 49,
Тел.: +7(917)399-90-48 e-mail: rouslan.moustafine@gmail.com