

**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: ул. Екатерининская, д.101, г. Пермь, 614990  
Почтовый адрес: ул. Полевая, д.2, г. Пермь, 614990  
Тел/факс (342) 233-55-01; 236-90-50; E-mail: perm@pfa.ru; http://www.pfa.ru  
ИНН 5902291011; КПП 590201001; ОГРН 1025900536760

06.05.2024 № 053/342

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор ФГБОУ ВО ПГФА

Минздрава России,

кандидат биологических наук,

доцент

В.Г. Лужанин

20 24 г.



### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертационной работы  
Церковной Ксении Михайловны на тему «Разработка состава и технологии полипилла для  
персонализированной терапии артериальной гипертензии», 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 исследования

Сердечно-сосудистые заболевания в настоящее время являются одной из наиболее значимых медико-социальных проблем. При этом лидерство среди данной патологии принадлежит артериальной гипертензии. В качестве новой стратегии профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний широко применяется комбинированная терапия.

Повышение доступности современных комбинированных препаратов для лечения артериальной гипертензии делает актуальной научно-обоснованную разработку качественных, эффективных и безопасных отечественных лекарственных препаратов. Оригинальная антигипертензивная комбинация, включающая блокатор кальциевых каналов амлодипин, блокатор рецепторов ангиотензина II кандесартан и тиазидоподобный диуретик индапамид, является эффективной и рациональной, так как основана на

взаимодополняющем действии препаратов, а также снижении вероятности развития нежелательных явлений, характерных для монотерапии амлодипином или индапамидом.

Диссертационная работа Церковной Ксении Михайловны посвящена разработке состава и технологии полипилла в виде твердой желатиновой капсулы, содержащей комбинацию мини-таблеток амлодипина, кандесартана и индапамида. Разработанные автором подходы позволяют реализовывать персонализированную терапию артериальной гипертензии при одноразовом приеме комбинированного лекарственного средства. Это делает тему диссертационного исследования, проведенного диссертантом, актуальной.

### **Цель исследования**

Разработка состава и технологии полипилла в виде твердой желатиновой капсулы, содержащей комбинацию мини-таблеток, для реализации персонализированной терапии артериальной гипертензии.

Задачи, сформулированные соискателем, полностью соответствуют поставленной цели.

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

1. Впервые предложена оригинальная комбинация активных фармацевтических субстанций (АФС), включающая амлодипин, кандесартан и индапамид.
2. Разработана оригинальная для отечественного фармацевтического рынка лекарственная форма – полипилл в виде твердой желатиновой капсулы, содержащей комбинацию мини-таблеток, обеспечивающая возможность подбора эффективной дозы для пациента с минимальным шагом дозирования, путем наполнения капсулы необходимым числом мини-таблеток с учетом 16 возможных тройных комбинаций.
3. Разработаны составы и технологии мини-таблеток амлодипина 2,5 мг и 5 мг, кандесартана 8 мг и 16 мг и индапамида 1,5 мг, обеспечивающие однородность дозирования и необходимые профили высвобождения АФС.
4. Проведен сравнительный анализ методов получения комплекса включения кандесартана с  $\beta$ -циклодекстрином ( $\beta$ -ЦД). Изучены технологические подходы к повышению биодоступности труднорастворимой субстанции кандесартана цилексетила в мини-таблетках: образование комплекса включения с  $\beta$ -ЦД и создание твердой дисперсной системы (ТДС).
5. Получены матричные мини-таблетки индапамида на основе двух производных целлюлозы: гидроксипропилметилцеллюлозы и карбоксиметилцеллюлозы натрия.
6. Разработаны составы и технология нанесения пленочного покрытия на мини-таблетки с целью защиты ядра от воздействия влаги и света, улучшения распознаваемости мини-таблеток различных АФС и дозировок, а также преодоления возможных физико-химических и химических несовместимостей между субстанциями в полипилле.
7. Разработана методика проведения теста «Растворение» для трехкомпонентного полипилла.

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

Теоретическая значимость диссертационного исследования Церковной К.М. заключается в научном обосновании разработки составов и технологии, а также



стандартизации мини-таблеток амлодипина 2,5 мг и 5 мг, кандесартана 8 мг и 16 мг и индапамида 1,5 мг, как компонентов полипилла для персонализированной терапии артериальной гипертензии.

Практическая значимость результатов исследования заключается в реализации перехода к персонализированной терапии артериальной гипертензии, а также в достижении целей комплаентности лечения, а именно возможности приема нескольких лекарственных средств в составе одной капсулы один раз в сутки.

Результаты диссертационной работы внедрены в учебный процесс ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России по дисциплине «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 08.02.2024 г.). Результаты исследования использованы в научно-исследовательской деятельности кафедры технологии лекарственных форм и GMP тренинг-центра ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России в рамках разработки состава и технологии твердых лекарственных форм (акт внедрения от 08.02.2024 г.).

Практическая значимость результатов диссертационной работы подтверждена актами внедрения в производственный процесс АО «Фармпроект» (акт о внедрении от 26.01.2024 г.) и АО «ВЕРТЕКС» (акт о внедрении от 16.02.2024 г.).

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

Диссертация Церковной К.М. 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.

### **Степень обоснованности научных положений и выводов, сформулированных в диссертации**

Диссертационная работа выполнена на высоком научном уровне, каждая глава заканчивается выводами, приведенные в тексте диссертации таблицы и рисунки информативны и статистически достоверны.

Обоснованность и достоверность результатов исследования определяется воспроизводимостью данных, использованием современных методов анализа и статистической обработки данных, применением аттестованного технологического и аналитического оборудования, поверенных средств измерений.

Основные научные положения диссертации доложены и обсуждены на Международных и Всероссийских научно-практических конференциях в период 2022-2024 гг.



## Личный вклад автора

Автором лично выполнены основные этапы диссертационного исследования, включающие поиск, систематизацию и обобщение литературных данных, планирование и осуществление экспериментальных работ, анализ и обработку полученных результатов. Основные публикации подготовлены соискателем в результате совместной работы с соавторами. Степень личного участия автора в выполнении совместных работ составила не менее 90%.

## Публикации

По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России и индексируемых в международной базе данных Scopus.

## Оценка содержания диссертационной работы, ее завершенность

Диссертация состоит из введения, 8 взаимосвязанных глав, заключения, списка сокращений, списка литературы и приложений, включая акты внедрения. Работа изложена на 202 страницах машинописного текста, содержит 68 рисунков, 72 таблицы. Список литературы включает 138 источников, из них 81 на иностранном языке.

Материал диссертационного исследования Церковной К.М. изложен логично и последовательно, экспериментальные работы и сформулированные выводы соответствуют поставленным задачам.

Во введении обоснована актуальность темы исследования, сформулированы цель и задачи, показана научная новизна, теоретическая и практическая значимость исследования, приведены положения, выносимые на защиту.

В первой главе приведен литературный обзор современных технологий полипиллов как персонализированной лекарственной формы, технологических подходов к повышению биодоступности труднорастворимых АФС, матричных систем для модификации высвобождения субстанций в широких диапазонах. В обзоре рассмотрены современные данные, касающиеся комбинированной терапии артериальной гипертензии с использованием полипиллов.

Во второй главе приводится подробное описание объектов исследования (АФС, вспомогательных веществ, твердых желатиновых капсул), используемого оборудования, методов исследования и методик оценки качества мини-таблеток.

В третьей главе приведено обоснование оригинальной антигипертензивной комбинации, включающей амлодипин, кандесартан и индапамид, лекарственной формы и вариантов наполнения полипилла. Концепция «полипилл» позволяет реализовать 16 вариантов тройных комбинаций для лечения артериальной гипертензии с учетом степени тяжести заболевания и индивидуальных особенностей пациента.

В четвертой главе диссертации представлены результаты изучения физико-химических и технологических свойств АФС амлодипина безилата. Установлено, что амлодипина безилат – мелкодисперсный аморфный порошок с неудовлетворительными показателями сыпучести и прессуемости. В ходе разработки состава и технологии мини-таблеток с дозировками 2,5 мг и 5 мг обоснован оптимальный состав вспомогательных



веществ группы наполнителей, обеспечивающий однородность дозирования амлодипина и соответствие мини-таблеток фармакопейным показателям качества.

В пятой главе автор приводит результаты изучения физико-химических и технологических свойств АФС кандесартана цилексетила, разработки составов и технологии мини-таблеток с дозировками 8 мг и 16 мг, результаты контроля качества мини-таблеток. Установлено, что создание комплекса включения кандесартана с  $\beta$ -ЦД в соотношении 1:1 методом пасты с последующим применением технологии влажного гранулирования позволяет улучшить высвобождение АФС из мини-таблеток по сравнению с оригинальным препаратом. Напротив, получение ТДС методом экструзии горячего расплава привело к замедлению распадаемости мини-таблеток и, как следствие, к замедлению высвобождения АФС.

В шестой главе представлены результаты разработки состава и технологии мини-таблеток индапамида 1,5 мг с пролонгированным высвобождением. Установлено, что применение в качестве матрицеобразователя двух производных целлюлозы высокой вязкости в концентрации 30% обеспечивает целевой профиль высвобождения индапамида из мини-таблеток, соответствующий кинетике нулевого порядка. По результатам контроля качества мини-таблетки соответствовали фармакопейным требованиям и планируемому профилю продукта.

В седьмой главе соискатель приводит экспериментальное обоснование оптимальной концентрации пленкообразующей суспензии на основе ГПМЦ. Автором разработаны составы и определены технологические параметры нанесения пленочного покрытия на мини-таблетки в лабораторной установке коатер. Установлена эквивалентность профилей высвобождения АФС из разработанных мини-таблеток, покрытых оболочкой, и из оригинальных препаратов.

В восьмой главе представлена разработанная методика теста «Растворение» и результаты оценки высвобождения амлодипина, кандесартана и индапамида из трехкомпонентного полипилла. Результаты испытания для всех АФС показали соответствие требованиям проектов спецификаций качества на мини-таблетки.

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

Автореферат отражает основное содержание 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 Церковной Ксении Михайловны оценивается положительно, при ее рассмотрении возникли следующие замечания и вопросы:

1. Какие преимущества, по мнению диссертанта, имеет использование в качестве компонентов полипилла микротаблеток активных фармацевтических ингредиентов?
2. В главе 4 при изучении технологических свойств АФС амлодипина безилата оценка сыпучести проводилась по показателю коэффициента Карра (табл. 4.1.), а таблеточных смесей по показателю сыпучести - с/100 г (табл. 4.4), что затрудняет интерпретацию экспериментальных данных.



3. Проводился ли сравнительный анализ разработанных составов и технологий микропланшетов и таблетированных форм амлодипина, кандесартана и индапамида соответствующих дозировок в составе монопрепаратов и какие получены результаты?
  4. В диссертации уделяется большое внимание биофармацевтическим аспектам состава и технологии полипила, однако экспериментальные данные представлены в отдельных главах по разработке минипланшетов. Целесообразно в главе 8 провести обобщение научно обоснованных подходов, предложенных диссертантом, по выбору условий проведения теста растворения с учетом сред растворения, количества точек и временных интервалов отбора проб, критериев приемлемости количественного высвобождения АФС, входящих в состав комбинированного препарата.
  5. В работе встречаются неудачные выражения, повторы (стр. 22, 43, 84, 133), но, в целом, работа написана хорошим литературным языком.
- Указанные замечания и вопросы носят рекомендательный характер и не уменьшают научную значимость диссертационного исследования.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации для науки и практики**

Результаты проведенных исследований представляют практический интерес для фармацевтической отрасли с целью обеспечения отечественного здравоохранения лекарственными препаратами для эффективной терапии артериальной гипертензии. Материалы диссертации могут быть использованы в деятельности научно-исследовательских лабораторий R&D при разработке пероральных комбинированных лекарственных препаратов.

Теоретические положения и экспериментальные подходы, сформулированные в диссертационном исследовании Церковной Ксении Михайловны, целесообразно использовать в учебном процессе ВУЗов фармацевтического профиля.

### **Заключение**

Диссертация Церковной Ксении Михайловны на тему «Разработка состава и технологии полипила для персонализированной терапии артериальной гипертензии», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по научной специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств, является законченным научным исследованием, имеющим существенное значение для развития фармацевтической науки и практики.

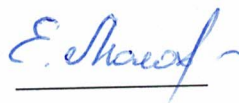
В диссертационном исследовании Церковной К.М. решена актуальная научная задача, заключающаяся в разработке состава и технологии оригинальной для отечественного фармацевтического рынка лекарственной формы – полипила, предназначенного для персонализированной терапии артериальной гипертензии.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, степени обоснованности и достоверности результатов и выводов диссертационная работа 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 20.03.2021 г. № 426, от 11.09.2021 г. № 1539, от 26.09.2022 г. № 1690, от 26.01.2023 г. № 101, от 18.03.2023 г. № 415, от 26.10.2023 г. № 1786, от 25.01.2024 г. № 62), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Церковная Ксения Михайловна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по научной специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств (фармацевтические науки).

Отзыв на диссертацию рассмотрен и одобрен на заседании кафедры промышленной технологии лекарств с курсом биотехнологии ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России, протокол № 8 от 27 апреля 2024 г.

Профессор кафедры промышленной  
технологии лекарств с курсом биотехнологии  
ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России,  
доктор фармацевтических наук  
(14.04.01 – технология получения лекарств),  
профессор



Молохова Елена Игоревна

06.05.2024 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 614990, Российская Федерация, Пермский край, г. Пермь, ул. Полевая, д. 2

Телефон: +7(342)233-55-01

E-mail: profmol17@gmail.com

