

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора фармацевтических наук, доцента Абрамович Риммы Александровны на диссертационную работу Церковной Ксении Михайловны на тему «Разработка состава и технологии полипилла для персонализированной терапии артериальной гипертензии», 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

Артериальная гипертензия – широко распространенная патология, диагностированная у 30-45% взрослого населения Российской Федерации. Повышенное артериальное давление является основной причиной развития сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и почечных осложнений.

Наиболее рациональным подходом к лечению артериальной гипертензии выступает комбинированная терапия с возможностью реализации персонализированных решений.

Фиксируя ежегодный прирост продаж лекарственных препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, следует отметить, что более 75% представленных на рынке антигипертензивных препаратов являются импортными.

Благодаря легкости в подборе доз и возможности реализации комбинированной терапии, перспективной лекарственной формой для терапии артериальной гипертензии выступает полипилл в виде твердой желатиновой капсулы, наполненной мини-таблетками. Подобный персонализированный подход позволяет учесть индивидуальные особенности пациента и, как следствие, повысить эффективность и безопасность проводимого лечения.

В связи с вышесказанным, разработка оригинальной для отечественного фармацевтического рынка лекарственной формы – полипилла, для реализации персонализированной терапии артериальной гипертензии является актуальной.

Целью диссертационного исследования являлась разработка состава и технологии полипилла в виде твердой желатиновой капсулы, содержащей комбинацию мини-таблеток, для реализации персонализированной терапии артериальной гипертензии.

Для достижения поставленной цели соискателем были сформулированы следующие **задачи**:

- предложить оригинальную тройную антигипертензивную комбинацию, обосновать лекарственную форму и варианты наполнения полипилла;
- изучить физико-химические и технологические свойства активных фармацевтических субстанций (АФС), входящих в состав полипилла;
- сравнить технологические подходы к повышению биодоступности труднорастворимой субстанции кандесартана цилексетила;
- разработать состав и технологию получения мини-таблеток амлодипина 2,5 мг и 5 мг, кандесартана 8 мг и 16 мг, индапамида 1,5 мг, провести оценку качества мини-таблеток;
- разработать состав и технологию покрытия пленочной оболочкой мини-таблеток, оценить кинетику растворения и предложить проекты спецификаций на мини-таблетки, покрытые оболочкой;
- провести испытание «Растворение» для полипилла для оценки высвобождения АФС из комбинированной лекарственной формы.

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.

Научная новизна диссертационного исследования Церковной К.М. заключается в том, что:

- Впервые предложена оригинальная тройная антигипертензивная комбинация АФС, включающая амлодипин, кандесартан и индапамид.
- Разработана оригинальная для отечественного фармацевтического рынка лекарственная форма – полипилл в виде твердой желатиновой капсулы, содержащей комбинацию мини-таблеток.
- Разработка мини-таблеток амлодипина 2,5 мг и 5 мг, кандесартана 8 мг и 16 мг и индапамида 1,5 мг обеспечивает возможность подбора эффективной дозы для каждого конкретного пациента с минимальным шагом дозирования, путем наполнения капсулы необходимым числом мини-таблеток, и позволяет осуществить 16 вариантов наполнения полипилла.
- Разработаны составы и технологии мини-таблеток, обеспечивающие однородность дозирования и необходимые профили высвобождения АФС.
- Проведен сравнительный анализ технологических подходов к повышению биодоступности труднорастворимой субстанции кандесартана цилексетила из мини-таблеток: образование комплекса включения с β -циклодекстрином (β -ЦД) и создание твердой дисперсной системы (ТДС).

- Впервые разработан состав матричных мини-таблеток индапамида на основе двух производных целлюлозы, позволяющий получить быстро набухающий, при этом стабильный гелевый слой, обеспечивающий пролонгированное высвобождение субстанции индапамида.
- Разработка мини-таблеток, покрытых пленочной оболочкой, позволяет преодолеть возможные физико-химические и химические несовместимости между АФС.
- Впервые разработана методика проведения теста «Растворение» для трехкомпонентного полипилла методом ВЭЖХ.

Теоретическая и практическая значимость работы

Обоснован оптимальный состав вспомогательных веществ группы наполнителей, обеспечивающий однородность дозирования амлодипина при получении мини-таблеток с дозировками 2,5 мг и 5 мг методом прямого прессования.

В ходе разработки состава и технологии мини-таблеток кандесартана доказано, что создание комплекса включения с β -ЦД методом пасты с последующим применением технологии влажного гранулирования позволяет улучшить высвобождение кандесартана из мини-таблеток по сравнению с оригинальным препаратом. Установлено ограничение использования метода ТДС в технологии получения мини-таблеток кандесартана из-за высокой массовой доли твердой дисперсии в составе таблеточной смеси, приводящей к замедлению высвобождения АФС.

Доказана рациональность применения технологии прямого прессования для получения мини-таблеток индапамида 1,5 мг с пролонгированным высвобождением.

Теоретическая и практическая значимость диссертационного исследования заключается в разработке лекарственной формы полипилла, обеспечивающей возможность реализации персонализированной комбинированной терапии артериальной гипертензии.

Отдельные результаты исследования внедрены в учебный и научно-исследовательский процессы ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России (акты внедрения от 08.02.2024 г.).

Показана адекватность разработанных технологий на производстве (акт о внедрении от 26.01.2024 г. АО «Фармпроект» и акт о внедрении от 16.02.2024 г. АО «ВЕРТЕКС»).

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и заключений

Диссертационное исследование выполнено на высоком научном уровне. Достоверность результатов и обоснованность научных положений определяется воспроизводимостью и статистической обработкой полученных данных. Экспериментальные работы были проведены на современном технологическом и аналитическом оборудовании, прошедшем аттестацию, и с использованием поверенных средств измерений.

Апробация работы и публикации основных результатов диссертации

Основные результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на Международных и Всероссийских научно-практических конференциях.

Научный проект по теме диссертационной работы признан победителем конкурса грантов Комитета по науке и высшей школы для студентов вузов, расположенных на территории Санкт-Петербурга, аспирантов вузов, отраслевых и академических институтов, расположенных на территории Санкт-Петербурга (2023 г.) и победителем круглого стола по тематическому направлению «Медицинские науки» в рамках XXVI Санкт-Петербургской Ассамблеи молодых ученых и специалистов (2023 г.).

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.

Личный вклад автора в проведенное исследование и получение научных результатов

Все этапы диссертационного исследования по планированию и проведению экспериментов, сбору и обработке данных, анализу полученных результатов, оформлению работы проведены автором лично. Соискателем внесен решающий вклад в формулирование и интерпретацию основных научных результатов. Степень личного участия автора в выполнении совместных работ составила не менее 90%.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, 8 взаимосвязанных глав, заключения, списка сокращений, списка литературы и приложений. Работа изложена на 202 страницах машинописного текста, содержит 68 рисунков, 72 таблицы. Список литературы включает 138 наименований, в том числе 81 источник на иностранном языке.

Введение описывает актуальность, цель и задачи, научную новизну, теоретическую и практическую значимость, методологию исследования, степень достоверности и апробацию полученных результатов, личный вклад автора, соответствие диссертации паспорту научной специальности, основные положения, выносимые на защиту.

Глава 1. Литературный обзор. В литературном обзоре подробно рассмотрены современные технологии получения полипиллов и мини-таблеток, представлены технологические подходы к повышению биодоступности лекарственных средств, описаны матричные лекарственные формы, предназначенные для обеспечения пролонгированного высвобождения АФС. В главе приведены современные данные относительно применения полипиллов в комбинированной терапии артериальной гипертензии.

Глава 2. Материалы и методы. Вторая глава описывает АФС амлодипина безилата, кандесартана цилексетила и индапамида в качестве объектов исследования, характеристики вспомогательных веществ и твердых желатиновых капсул; оборудование и методы исследования, а также методики контроля качества мини-таблеток.

Глава 3. Концепция «полипилл» в персонализированной терапии артериальной гипертензии. Соискателем предложена оригинальная комбинация для терапии артериальной гипертензии, включающая амлодипин, кандесартан и индапамид. Разрабатываемый полипилл может содержать от трех до пяти мини-таблеток трех АФС в разных дозировках, что дает возможность реализовать 16 вариантов тройных антигипертензивных комбинаций, обеспечивая вариабельность, персонализацию и комплаентность проводимой терапии.

Глава 4. Разработка состава и технологии мини-таблеток амлодипина. На основании изученных автором физико-химических и технологических свойств субстанции амлодипина безилата и с учетом планируемого профиля продукта были разработаны составы и технология получения мини-таблеток амлодипина 2,5 мг и 5 мг, проведена их оценка качества, установлена эквивалентность профилей высвобождения амлодипина из разработанных мини-таблеток профилю высвобождения амлодипина из референтного препарата.

Глава 5. Разработка состава и технологии мини-таблеток кандесартана. Изучение физико-химических и технологических свойств АФС кандесартана цилексетила показало, что субстанция представляет собой мелкодисперсный порошок с частицами колоннообразной формы, ключевые для таблетирования технологические свойства оценены как неудовлетворительные. В ходе проведения сравнительного анализа технологических подходов к повышению биодоступности труднорастворимой АФС установлено, что создание комплекса включения кандесартана с β -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. Получение же ТДС методом экструзии горячего расплава не позволило улучшить показатели высвобождения кандесартана из мини-таблеток. На основании проведенных

исследований соискателем разработаны составы и технология, проведена оценка качества мини-таблеток кандесартана 8 мг и 16 мг.

Глава 6. Разработка состава и технологии мини-таблеток индапамида. Автором разработан состав и технология получения мини-таблеток индапамида 1,5 мг с пролонгированным высвобождением методом прямого прессования. Установлено, что использование матрицеобразователя на основе двух производных целлюлозы высокой вязкости в концентрации 30% позволяет получить быстро набухающий и стабильный гелевый слой, обеспечивающий целевой профиль высвобождения индапамида из мини-таблеток, соответствующий кинетике нулевого порядка. Доказано обеспечение однородности дозирования индапамида в мини-таблетках, полученных технологией прямого прессования, и соответствие мини-таблеток фармакопейным показателям качества.

Глава 7. Разработка состава и технологии нанесения пленочного покрытия на мини-таблетки. В результате изучения физико-химических свойств пленкообразующих суспензий, пленкообразователем в которых выступает ГПМЦ, установлено, что концентрация 15% обеспечивает оптимальное соотношение между свойствами суспензии и адгезией пленочного покрытия. Обоснованы оптимальные технологические параметры нанесения пленочной оболочки на мини-таблетки-ядра в лабораторной установке коатер. Установлена эквивалентность кинетики растворения субстанций из разработанных мини-таблеток, покрытых оболочкой, и из оригинальных препаратов.

Глава 8. Оценка степени высвобождения АФС из полипилла. Для оценки высвобождения АФС из трехкомпонентного полипилла была разработана методика и проведен тест «Растворение». Результаты испытания для всех компонентов полипилла показали соответствие требованиям проектов спецификаций качества на мини-таблетки. Это, в свою очередь, свидетельствует о возможности и рациональности индивидуальной фасовки в твердые желатиновые капсулы мини-таблеток, покрытых оболочкой.

Диссертационная работа завершается **заключением**, в котором отражены основные результаты исследования, соответствующие поставленным задачам.

Автореферат диссертации полностью отражает основное содержание работы и содержит значительное количество наглядного иллюстративного материала.

Достоинства и недостатки по содержанию, оформлению, общая оценка диссертации

Оценивая диссертационную работу Церковной Ксении Михайловны, следует отметить целостность проведенных исследований, последовательность и логичность изложения материала. Положительно характеризуя результаты диссертационного исследования в целом, хотелось бы отметить следующие вопросы и замечания:

1. Чем обусловлен выбор именно β -циклодекстрина для создания комплекса включения, а не модифицированных форм циклодекстрина? Так, например, гидроксипропил- β -циклодекстрины обладают лучшей растворимостью в воде по сравнению с нативными β -циклодекстринами, а значит являются более перспективными кандидатами для повышения биодоступности труднорастворимых субстанций.

2. Проводили ли апробацию получения комплекса включения кандесартана цилексетила с β – циклодекстринами методом получения пасты в промышленных условиях или только в ступке?

3. Почему при проведении теста «Растворение» для полипилла не унифицировали условия для индапамида и амлодипина? Проверяли ли, как увеличение оборотов мешалки изменит высвобождение индапамида? Либо учитывая, что это компонент пролонгированного действия, можно было попробовать уменьшить обороты лопастной мешалки для амлодипина.

4. Планируется ли изучение фармакокинетических параметров разработанного полипилла *in vivo*?

Указанные вопросы и замечания являются дискуссионными, не носят принципиального характера и не влияют на положительную оценку работы.

Рекомендации по использованию результатов для науки и практики

Исследования, проведенные соискателем, имеют существенный потенциал для использования в R&D лабораториях на производстве при разработке твердых лекарственных форм, а также для разработки препаратов, содержащих субстанции с неудовлетворительными технологическими свойствами и низкой биофармацевтической растворимостью. Полученные результаты могут использоваться в учебном процессе и научно-исследовательской деятельности высших учебных заведений фармацевтического профиля.

Автору рекомендуется продолжить внедрение результатов диссертационного исследования, а также завершить работу над изучением стабильности мини-таблеток и нормативной документацией.

Заключение

Диссертационное исследование Церковной Ксении Михайловны на тему «Разработка состава и технологии полипилла для персонализированной терапии артериальной гипертензии», представленное на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по научной специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой предлагается решение важной научной задачи, состоящей в разработке состава и технологии мини-таблеток оригинальной комбинации АФС, как компонентов полипилла для персонализированной терапии артериальной гипертензии. По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, степени обоснованности научных положений и выводов, достоверности полученных результатов диссертация 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).


Официальный оппонент:

Абрамович Римма Александровна,
начальник научно-производственного участка
Медицинского научно-образовательного центра
«Московский государственный университет имени М.В.
Ломоносова», доктор фармацевтических наук
(14.04.01 – технология получения лекарств), доцент


личная подпись

Медицинский научно-образовательный центр
«Московский государственный университет имени
М.В. Ломоносова» (МГУ)
Адрес: 119991, Российская Федерация, город Москва,
Ломоносовский проспект, дом 27, корпус 10.
Телефон: +7 (916) 694-50-49
web-сайт организации: www.mc.msu.ru
электронный адрес: abramovichra@my.msu.ru

Подпись Абрамович Риммы Александровны заверяю:


Яна Артуровна Орлова
Ученый секретарь Ученого совета МНОЦ Московского государственного
университета имени М.В. Ломоносова (МГУ), доктор медицинских наук,
профессор

Дата 07.05.2024 г.