

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Гусева Константина Александровича, выполненной на тему «Разработка технологии экструзии горячего расплава с целью повышения биодоступности активных фармацевтических субстанций», 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

Одним из основных направлений современной фармации является поиск эффективных и доступных лекарственных препаратов. Наибольшую проблему представляют неудовлетворительные фармакокинетические параметры потенциальных молекул-кандидатов на роль новых лекарственных препаратов, такие как низкая растворимость в воде и, как следствие, низкая биодоступность. В современной химической технологии реализуется ряд подходов для повышения растворимости активных фармацевтических субстанций (АФС): микронизация субстанции, создание липосомальных форм, добавление поверхностно-активных веществ и полимеров, абсорбция на мезопористых носителях, создание твёрдых дисперсных систем на основе полимерных носителей. При этом технология создания твёрдых дисперсий рассматривается как более эффективная и универсальная, а одним из наиболее перспективных технологических методов реализации вышеперечисленных подходов является экструзия горячего расплава для создания твёрдых дисперсных систем с целью повышения растворимости и биодоступности плохо растворимых АФС.

Диссертационная работа Гусева Константина Александровича посвящена решению актуальной задачи – разработке технологии экструзии горячего расплава с целью повышения биодоступности активных фармацевтических субстанций для создания инновационных препаратов на основе принципиально новых лекарственных форм.

Научная новизна исследования заключается в разработке состава и технологии получения твёрдых дисперсных систем на основе полимерного носителя методом экструзии горячего расплава для двух активных фармацевтических субстанций (PAV-0056 и эбастин), которые имели улучшенную растворимость и, как следствие, биодоступность фармацевтических субстанций. Впервые предложен алгоритм для подбора полимер-носителя при создании твёрдой дисперсной системы методом экструзии горячего расплава для повышения растворимости АФС, практически нерастворимых и малорастворимых в воде. Впервые изучены термические свойства субстанции PAV-0056, установлена ее стабильность, позволяющая использовать ее в процессе экструзии горячего расплава, применяя в качестве полимер-носителя сополимер поливинилпирролидона и винилацетата. Впервые предложена и апробирована технология экструзии горячего расплава для получения бинарной твёрдой дисперсной системы. Оптимизированы состав экструдата и технология экструзии горячего расплава композиции, содержащей АФС, путём добавления пластификатора ПЭГ 1500 для достижения необходимых параметров качества. Впервые разработан состав твёрдой дисперсной системы на основе ПВПВА и эбастина с целью повышения растворимости субстанции, оптимизированы параметры процесса экструзии для получения твёрдой дисперсии, содержащей допустимое количество родственных примесей. Впервые проведена оценка совместимости АФС PAV-0056 и эбастина с полимер-носителем – сополимером поливинилпирролидона и винилацетата.

Впервые проведена оценка степени кристалличности для твёрдых дисперсий PAV-0056 и эбастина, показано получение аморфной твёрдой дисперсной системы.

Теоретическая и практическая значимость диссертационной работы заключается в создании твёрдых дисперсных систем на основе сополимера поливинилпирролидона винилацетата методом экструзии горячего расплава, при этом была значительно повышена растворимость активных фармацевтических субстанций PAV-0056 и эбастина в водной среде. Впервые систематизирована информация и разработаны подходы к подбору полимеров-носителей для различных термически стабильных фармацевтических субстанций. Предложены подходы по обработке данных, с использованием разработанного программного кода, позволяющие значительно сократить время на обработку и визуализацию данных экспериментов. Показано влияние параметров процесса экструзии горячего расплава на накопление родственных примесей действующих веществ, установлено, что увеличение времени пребывания состава твёрдой дисперсии при повышенной температуре в экструдере, увеличивает количество родственных примесей. Предложено два подхода, позволяющих оптимизировать технологию и уменьшить количество родственных примесей АФС в твёрдой дисперсии, а именно снижение рабочей температуры процесса за счёт добавления пластификатора и уменьшение времени пребывания состава в экструдере.

Отдельные результаты исследования внедрены в учебный процесс ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России в рамках программы по повышению квалификации «Основы производства твердых лекарственных форм с учетом правил GMP» (акт внедрения от 14.03.2024 г.). Результаты диссертационного исследования, а именно «Методические подходы к подбору полимеров-носителей для создания твердых дисперсных систем для труднорастворимых термически стабильных фармацевтических субстанций» использованы в научноисследовательской деятельности лаборатории аддитивных технологий, кафедры технологии лекарственных форм, кафедры промышленной технологии лекарств, кафедры фармацевтической химии и GMP тренинг-центра ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России в рамках разработки новых лекарственных препаратов, доклинических исследований и технологии твёрдых лекарственных форм (акт внедрения от 12.03.2024 г.). Разработанный лабораторный технологический процесс экструзии горячего расплава и составы для получения твердой дисперсии на основе поливинилпирролидона винилацетата и действующего вещества – инновационного анальгетика PAV-0056 использованы для проектирования схемы масштабирования процесса на промышленное оборудование в ООО «Гранд» (акт внедрения от 12.03.2024 г.), что свидетельствует о востребованности полученных данных.

В работе Гусева К. А. тема раскрывается логично и последовательно. Методы исследования являются современными и соответствуют представленным цели и задачам. Обоснованность и достоверность полученных результатов подтверждается большим объемом проведенных исследований, их воспроизводимостью, а также применением современных методов анализа, средств изменений, прошедших аттестацию, статистической обработкой данных и планированием экспериментов.

Результаты диссертационного исследования доложены на научно-практических конференциях различного уровня и опубликованы в 7 научных работах, включая 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России и индексируемых в международной базе Scopus.

Диссертационная работа представляет собой квалифицированное, самостоятельное, завершённое исследование, в котором решена важная научная задача, состоящая в разработке технологии экструзии горячего расплава для получения твердых дисперсий с

улучшенными фармакокинетическими и технологическими свойствами активных фармацевтических субстанций.

Автореферат диссертации изложен на 24 страницах и соответствует общепринятым стандартам. Однако в ходе ознакомления с ним возникли вопросы:

1. Какие примеси содержатся в экстрадатах обеих фармацевтических субстанций? Являются ли они допустимыми, как нормируется их содержание?
2. Почему при оценке взаимодействия полимера-носителя с АФС методом ИК-Фурье спектроскопии для субстанции PAV-0056 ИК-спектры практически идентичны и для твердых дисперсий и механической смеси компонентов, а для субстанции эбастина и твердых дисперсионных систем эбастина ИК-спектры значительно отличаются. В ИК-спектре со столь широкими полосами поглощения сложно сделать однозначное отнесение пиков. Может стоит зарегистрировать спектр с вычитанием «холостого» спектра полимеров?

Возникшие вопросы не умаляют достоинств исследования, имеют уточняющий характер и не влияют на высокую оценку диссертационной работы.

Судя по автореферату, диссертационная работа Гусева Константина Александровича «Разработка технологии экструзии горячего расплава с целью повышения биодоступности активных фармацевтических субстанций» является завершенным квалификационным научным исследованием, выполненным на актуальную тему на достаточно высоком научном уровне, обладает научной новизной и практической значимостью и 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, Гусев Константин Александрович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по научной специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств (фармацевтические науки).

Доцент кафедры фармацевтической технологии и биотехнологии,  
начальник лаборатории по исследованию  
и контролю качества лекарственных средств  
Федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего образования  
«Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
кандидат химических наук (02.00.03 Органическая химия),  
доцент (3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия)

21.06.2024 г.

Почтовый адрес: 410012, Приволжский федеральный округ,  
Саратовская область, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 118  
Телефон: +7 (927) 223-59-64  
e-mail: fominaya@mail.ru

Фомина Юлия Андреевна



Подписи

ЗАВЕРЯЮ:  
Начальник ОК СГМУ

*Александр В. В. Ветров*