

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора фармацевтических наук, доцента Полковниковой Юлии Александровны на диссертационную работу Гусева Константина Александровича «Разработка технологии экструзии горячего расплава с целью повышения биодоступности активных фармацевтических субстанций», 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 исследований

Твёрдые лекарственные формы на данный момент являются наиболее распространёнными и удобными и, как следствие, предпочтительными для применения. Однако значительная часть активных фармацевтических субстанций мало и практически полностью не растворима в воде и средах желудочно-кишечного тракта человека. Данное явление создает существенную проблему для фармацевтической отрасли, поскольку активная фармацевтическая субстанция не достигает биологической мишени в организме, так как нерастворенное в желудочно-кишечном тракте вещество не может попасть в системный кровоток. Таким образом, низкая биодоступность соединений из-за низкой растворимости в водных средах является одним из основных факторов, определяющих их эффективность.

В настоящее время разрабатываются многочисленные подходы для повышения растворимости активных фармацевтических субстанций, такие как микронизация субстанции, создание липосомальных форм, добавление поверхностно-активных веществ и полимеров, абсорбция на мезопористых носителях, создание твёрдых дисперсных систем на основе полимерных носителей. При внедрении данных подходов в производственный процесс актуальной становится промышленная применимость и возможность масштабирования процесса. С этой точки зрения перспективным выглядит использование подхода по созданию твёрдых дисперсных систем на основе различных носителей, реализованного с помощью экструзии горячего расплава.

Диссертационная работа Гусева Константина Александровича посвящена разработке состава и технологии получения твёрдых дисперсных систем на основе практически не растворимых в воде активных фармацевтических субстанций с помощью технологии экструзии горячего расплава. Таким образом, не вызывает сомнений актуальность проведенной работы.

Научно-квалификационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Целью исследования является разработка технологии экструзии горячего расплава для получения твёрдой дисперсной системы на основе полимерных носителей, содержащих активные фармацевтические субстанции: метил-2-(7-нитро-2-оксо-5-фенил-3-пропокси-2,3-дигидро-1Н-бензо[e][1,4]дiazепин-1-ил)ацетат (PAV-0056) и эбастин, с целью повышения их биодоступности.

Задачи, сформулированные автором, полностью соответствуют поставленной цели.

Научная новизна исследования

Соискателем разработан состав и технология получения твёрдых дисперсных систем на основе полимерного носителя методом экструзии горячего расплава для двух активных фармацевтических субстанций: PAV-0056 и эбастина. Разработанные твёрдые дисперсии позволили значительно улучшить растворимость и, как следствие, биодоступность фармацевтических субстанций.

Предложен алгоритм для подбора полимера-носителя при создании твёрдой дисперсной системы методом экструзии горячего расплава для повышения растворимости АФС, практически нерастворимых и малорастворимых в воде. В основе метода используется оценка термических свойств АФС и полимеров-носителей.

Соискателем исследовано влияние процесса экструзии горячего расплава АФС с полимером-носителем на накопление родственных примесей субстанции при образовании твёрдой дисперсии.

Изучены термические свойства двух активных фармацевтических субстанции PAV-0056 и эбастина, установлено, что субстанции термически устойчивы и могут быть использованы в процессе экструзии горячего расплава, а в качестве основного полимера-носителя может быть применён сополимер поливинилпирролидона и винилацетата (PVPVA 64).

Оптимизированы состав экструдата и технология экструзии горячего расплава композиции, содержащей PAV-0056, путём добавления пластификатора ПЭГ 1500 для достижения необходимых параметров качества.

Разработан состав твёрдой дисперсной системы на основе PVPVA 64 и эбастина с целью повышения растворимости субстанции, оптимизированы параметры процесса экструзии для получения твёрдой дисперсии, содержащей допустимое количество родственных примесей.

Проведена оценка совместимости АФС PAV-0056 и эбастина с полимером-носителем – сополимером поливинилпирролидона и винилацетата.

Проведена оценка степени кристалличности для твёрдых дисперсий PAV-0056 и эбастина, показано получение аморфной твёрдой дисперсной системы. Для оценки кристалличности использованы методы ИК-Фурье спектроскопии, дифференциальная сканирующая калориметрия и порошковая рентгеновская дифракция.

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.

Теоретическая и практическая значимость работы.

В результате создания твёрдых дисперсных систем на основе сополимера поливинилпирролидона винилацетата методом экструзии горячего расплава была значительно повышена растворимость PAV-0056 и эбастина в водной и кислой среде.

Впервые систематизирована информация и разработаны подходы к подбору полимеров-носителей для различных термически стабильных фармацевтических субстанций. Данные диссертационного исследования позволят перенести разработанную технологию и принципы подбора полимеров-носителей на другие фармацевтические субстанции. Предложенные подходы по обработке данных, с использованием разработанного программного кода позволят 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 пути, позволивших оптимизировать технологию и уменьшить количество родственных примесей АФС в твёрдой дисперсии: снижение рабочей температуры процесса за счёт добавления пластификатора и уменьшение времени пребывания состава в экструдере.

Подана заявка на патент на изобретение, содержащий, в том числе описание состава и технологии экструзии горячего расплава.

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 научно-исследовательской 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 твердых 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.).

Рекомендации по использованию результатов для науки и практики.

Результаты исследования диссертанта представляют практический интерес для фармации с целью обеспечения российского здравоохранения препаратами с анальгезирующим и антигистаминным действиями.

Учитывая перспективность технологии экструзии горячего расплава, считаем перспективным исследование в области масштабирования процесса для последующего внедрения технологии на фармацевтическое производство.

Кроме того, материалы диссертации рекомендуется использовать в учебном процессе при подготовке фармацевтических кадров в высших учебных заведениях и в учебном процессе при повышении квалификации сотрудников производства, научно-исследовательских лабораторий и образовательных организаций.

Личный вклад автора.

Этапы исследовательской работы по планированию и постановке экспериментов, обработке и интерпретации получаемых данных, подготовке публикаций выполнены лично автором или при его непосредственном участии в результате совместной работы с соавторами научных публикаций.

Личный вклад автора оценивается в 90%.

Степень обоснованности научных положений, выводов, и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

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 3 научных конференциях всероссийского и международного уровней.

Публикации.

По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, в том числе 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России и индексируемых в международной базе данных Scopus.

Общая характеристика диссертационной работы

Диссертационная работа Гусева Константина Александровича изложена на 150 страницах, содержит 40 рисунков, 26 таблиц, 12 листингов программного кода и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, четырёх глав экспериментальных исследований, общих выводов, списка литературы и приложений, включающих, в том числе акты внедрения.

Введение отражает актуальность диссертационной работы, цель и задачи, научную новизну и практическую значимость работы. Во введении полностью отражены основные рубрики, рекомендованные ГОСТ Р 7.0.11-2011 по написанию диссертации.

Глава 1. Обзор литературы. В обзоре литературы рассмотрены подходы к повышению растворимости действующих веществ, особенно выделен и подробно описан подход по созданию твёрдых дисперсных систем и показана актуальность использования процесса экструзии горячего расплава для создания твёрдых дисперсий. Представлено описание фармацевтически разрешённых вспомогательных материалов для экструзии горячего расплава.

Рассмотрено применение выбранных в качестве объектов исследования активных фармацевтических субстанций: субстанции метил-2-(7-нитро-2-оксо-5-фенил-3-пропокси-2,3-дигидро-1Н-бензо[е][1,4]дiazепин-1-ил)ацетат), обладающей анальгетическим эффектом и антигистаминного препарата эбастина.

Глава 2. Материалы и методы. При разработке технологии создания твёрдых дисперсий использована АФС метил-2-(7-нитро-2-оксо-5-фенил-3-пропокси-2,3-дигидро-1Н-бензо[е][1,4]дiazепин-1-ил)ацетата, произведённая АО «Органика», Россия и два образца АФС эбастина, полученные от АО «Активный компонент» (Россия) и Arevipharma GmbH (Германия).

Приведено подробное описание полимеров-носителей, которые были использованы для процесса экструзии горячего расплава. Подробно описаны использованные в работе физические, физико-химические, технологические и биофармацевтические методы исследования.

Глава 3. Визуализация и обработка экспериментальных данных. Соискателем исследованы подходы к получению исходных данных с различного научно-исследовательского оборудования, представлены варианты форматов данных и примеры их обработки для последующей визуализации в форме двумерных графиков зависимостей. Во второй части главы рассматриваются примеры реализации методов на языке

программирования Python для визуализации данных исследования образцов – построения и сравнения графиков.

Глава 4. Выбор оптимального полимера-носителя. Соискателем проведено изучение термических и экструзионных свойств ряда полимеров-носителей, пригодных для фармацевтического применения. На основании литературных данных и экспериментальных исследований предложен общий подход по выбору полимера-носителя для фармацевтических субстанций, основанный на исследовании термических свойств полимера-кандидата и активной фармацевтической субстанции.

Глава 5. Разработка состава и технологии получения твёрдой дисперсии инновационного анальгетика. В главе описано исследование термических свойств АФС PAV-0056. Выбор условий проведения процесса экструзии для получения твёрдой дисперсии на основе сополимера поливинилпирролидона и винилацетата. Показан процесс оптимизации состава для получения ТДС за счёт добавления пластификатора – ПЭГ 1500.

Показано, что в результате проведённой оптимизации состава и выбора оптимальных условий экструзионной обработки были получены экструдаты соответствующие требованиям качества и пригодные для создания твёрдых лекарственных форм.

С целью оценки кристаллических свойств исходной субстанции, полимера-носителя и твёрдой дисперсии использован метод порошковой рентгеновской дифракции, на основании результатов которой сделан вывод о получении аморфной твёрдой дисперсии.

Проведено исследование сравнительной кинетики растворения для полученной твёрдой дисперсии, исходной фармацевтической субстанции и модельных таблеток.

Глава 6. Разработка состава и технологии получения аморфной твёрдой дисперсионной системы эбастина методом экструзии горячего расплава для увеличения скорости растворения.

В главе описано исследование термических свойств двух образцов АФС эбастина, полученных от различных производителей. Выбор условий проведения процесса экструзии для получения твёрдой дисперсии на основе сополимера поливинилпирролидона и винилацетата. Показан процесс оптимизации процесса экструзии горячего расплава за счёт снижения времени пребывания вещества при повышенной температуре в экструдере. Сделан вывод о том, что уменьшение времени пребывания расплава в материальном цилиндре экструдера значительно снижает количество примесей эбастина в готовом экструдате.

Проведена оценка кристаллических свойств эбастина, поливинилпирролидона винилацетата и твёрдой дисперсии методом порошковой рентгеновской дифракции, на основании результатов которой сделан вывод о получении аморфной твёрдой дисперсии эбастина.

Проведено исследование сравнительной кинетики растворения для полученной твёрдой дисперсии эбастина, исходной фармацевтической субстанции и образцов таблеток, доступных на фармацевтическом рынке.

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

Автореферат отражает основное содержание диссертации.

Достоинства и недостатки по содержанию, оформлению, общая оценка диссертации

Работа построена логично, выводы по главам и общие выводы полностью соответствуют проведённым исследованиям. Однако, несмотря на то, что диссертация Гусева К.А. оценивается положительно, при ее рассмотрении возникли следующие

замечания и вопросы:

1. В диссертации наблюдается несоответствие нумерации таблиц.
2. По главе 3 не совсем понятны используемые варианты визуализации данных: автором они разработаны впервые и не использовались учеными, работающими на этом оборудовании в других лабораториях?
3. Автором на рисунке 40 представлены результаты изучения кинетики высвобождения эбастина из таблеток, покрытых оболочкой, твердых дисперсий и лиофилизированных таблеток. Однако по тексту диссертации не описана сама технология разработанных и исследуемых лиофилизированных таблеток. Данный фрагмент работы необходимо было бы вставить в текст, так как в выводах указывается перспективным направлением разработка данных таблеток.
4. Чем Вы можете объяснить, что образцы PVPVA 64/PAV-0056 2,5%/ПЭГ-1500 5% и PVPVA 64/PAV-0056 2,5%/ПЭГ 1500 10% продемонстрировали значительно отличающиеся результаты по содержанию примесей (таблицы 21 и 22)?
5. В тексте диссертации встречаются стилистические неточности, опечатки.

Высказанные замечания не умаляют теоретической и практической значимости диссертационной работы Гусева К.А. некоторые из них носят дискуссионный характер.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

Учитывая все вышеизложенное, можно сделать заключение, что диссертационная работа Гусева Константина Александровича на тему: «Разработка технологии экструзии горячего расплава с целью повышения биодоступности активных фармацевтических субстанций» является законченным научным исследованием, имеющим существенное значение для развития фармацевтической науки и практики.

Содержит решение важной научной задачи по разработке состава и технологии создания твердых дисперсных систем с улучшенными фармакокинетическими свойствами на основе полимерного носителя и практически полностью нерастворимых в воде активных фармацевтических субстанций методом экструзии горячего расплава.

По актуальности и важности темы, объему и глубине исследования, теоретической и практической значимости, обоснованности и достоверности

результатов и выводов диссертационная работа Гусева Константина Александровича 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.

ОФИЦИАЛЬНЫЙ ОППОНЕНТ

Доцент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный университет», доктор фармацевтических наук (3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств), доцент

 Юлия Александровна Полковникова

«06» июня 2024 г

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет»
394018, Российская Федерация, Воронежская область, г. Воронеж,
Университетская площадь, 1
Телефон: +7 908 139-75-82
e-mail: juli-polk@mail.ru

Подпись Полковниковой Ю. А. заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет» / Лопаева Мария Артуровна

