

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора фармацевтических наук, ведущего научного сотрудника лаборатории химико-фармацевтического анализа федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации **Шпрах Зои Сергеевны** на диссертационную работу Гаврилова Дмитрия Игоревича на тему «Разработка состава и технологии таблеток *N*-бензил-*N*-метил-1-фенилпирроло[1,2-*a*]пиразин-3-карбоксамида», представленную в диссертационный совет 24.1.183.02 при федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств.

Актуальность темы

Тревожные расстройства являются одной из основных причин временной и стойкой утраты трудоспособности во всем мире. По данным эпидемиологических исследований, частота встречаемости таких расстройств варьируется в разных странах от 2,4 до 18,2 %. Наиболее часто тревожные расстройства встречаются у пожилых пациентов, у которых такие состояния нередко протекают вследствие заболеваний, связанных с нарушением работы внутренних органов и систем организма.

Среди методов лечения тревожных расстройств особое место занимает лекарственная терапия. Современные анксиолитики, главным образом бензодиазепины, несмотря на высокую эффективность имеют ряд существенных недостатков: выраженное седативное действие, миорелаксация, нарушения памяти, риск формирования зависимости, наличие синдрома отмены.

Одним из перспективных направлений в области фармакологии тревожных расстройств является разработка лекарственных средств нового поколения на основе лигандов транслокаторного белка 18 кДа (TSPO). Высокая аффинность таких лекарственных средств к TSPO позволяет повысить их анксиолитическую активность и минимизировать побочные эффекты характерные для бензодиазепинов и, тем самым, расширить терапевтические возможности и улучшить качество жизни пациентов.

N-бензил-*N*-метил-1-фенилпирроло[1,2-*a*]пиазин-3-карбоксамид под рабочим шифром ГМЛ-1 – лиганд TSPO, демонстрирующий высокую аффинность к TSPO-рецептору и выраженную анксиолитическую активность, сопоставимую с диазепамом. В ходе доклинических фармакодинамических исследований установлено, что ГМЛ-1 эффективен в широком диапазоне доз, не проявляет характерных побочных эффектов (седативного, миорелаксанта, амнестического), а его оптимальная дозировка при пероральном введении составляет 1 мг. Проведенные фармакокинетические и токсикологические исследования ГМЛ-1 также подтверждают перспективность его разработки в качестве лекарственного средства для лечения тревожных расстройств в виде таблеток для приема внутрь.

Таким образом, разработка лекарственного препарата ГМЛ-1 для перорального применения является актуальным и перспективным направлением исследований, отвечающим современным потребностям здравоохранения и фармацевтической промышленности.

Достоверность и новизна результатов диссертации

Достоверность результатов, изложенных в диссертационном исследовании, основывается на применении современных методов планирования экспериментов и статистической обработки их результатов, методов математического моделирования изучаемых процессов, а также обеспечивается использованием сертифицированного оборудования и

адекватным набором аналитических методов. Таким образом, перечень исследований, первичные результаты и их интерпретация не вызывают сомнений.

В работе изучены физико-химические и фармацевтико-технологические свойства активной фармацевтической субстанции (АФС) ГМЛ-1 и впервые определено влияние полимеров на ее высвобождение из модельных смесей. Методом дисперсионного анализа выбраны тип и количество связующего для разработки низкодозированных модельных таблеток ГМЛ-1. С применением обобщенной функции желательности Харрингтона определен состав смесей для таблетирования, а с помощью моделей Хеккеля и Кавакита изучен процесс прессования. Определено влияние вспомогательных веществ (ВВ) модельных таблеток на их фармацевтико-технологические свойства. Эффективность выбора ВВ и технологических параметров подтверждена результатами изучения кинетики высвобождения ГМЛ-1 из таблеток, покрытых пленочной оболочкой. Разработаны подходы к повышению фотостабильности соединения ГМЛ-1 в составе модельных таблеток, предусматривающие выбор соответствующей пленочной оболочки и упаковки. Проведена оценка рисков методом анализа опасностей в критических контрольных точках (НАССР).

Приоритет исследований подтвержден патентом Российской Федерации № 2831393 «Способ получения таблеток N-бензил-N-метил-1-фенилпирроло[1,2-а]пиазин-3-карбоксамид» (Дата приоритета: 14.07.2023).

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

Автором определена цель диссертационного исследования – экспериментальное и теоретическое обоснование состава и технологии таблеток N-бензил-N-метил-1-фенилпирроло[1,2-а]пиазин-3-карбоксамид (ГМЛ-1) для перорального применения. Достижение поставленной цели

обеспечено решением шести взаимосвязанных задач, последовательное исполнение которых придает работе стройную структуру и логичный ход изложения.

Диссертация Гаврилова Дмитрия Игоревича включает введение, обзор литературы, описание использованных материалов и методов, 2 главы собственных исследований, общие выводы, рекомендации по дальнейшей разработке темы, список литературы и 10 приложений. Работа изложена на 148 страницах компьютерного текста, содержит 36 таблиц и 41 рисунок. Библиографический список содержит 170 источников, из которых 122 зарубежных.

Во введении дано обоснование актуальности темы исследования и описана степень ее разработанности, сформулированы цель и задачи исследования, определены научная новизна, теоретическая и практическая значимость и методология исследования. Введение также содержит перечень положений, выносимых на защиту, информацию о достоверности результатов и их апробации, личном вкладе автора, количестве публикаций, отражающих результаты исследования, объеме и структуре диссертации.

В первой главе представлен подробный анализ отечественных и зарубежных литературных источников, содержащих актуальные данные об эпидемиологии тревожных расстройств и их терапии, перспективам разработки лекарственных препаратов с различными фармакологическими эффектами на основе лигандов TSPO, в том числе оригинального соединения ГМЛ-1. Рассмотрены технологические подходы к повышению растворимости АФС и таблетированию для получения низкодозированных лекарственных средств. Отдельное внимание уделено особенностям применения функциональных пленочных покрытий при разработке таблетированных лекарственных форм.

Вторая глава (материалы и методы) содержит информацию об основных свойствах АФС ГМЛ-1 и ВВ, использованных при разработке таблеток ГМЛ-1. В этой главе также изложены методики определения

физико-химических и фармацевтико-технологических характеристик АФС, таблеточных смесей и таблеток ГМЛ-1, методики испытаний качества таблеток ГМЛ-1. Отдельное внимание уделено описанию математических моделей и методов, выбранных автором для планирования экспериментов, оптимизации состава и технологии получения таблеток ГМЛ-1, а также для оценки рисков технологического процесса.

В третьей главе изложены результаты исследований по выбору оптимального состава таблеток ГМЛ-1, основанные на предварительно определенных физико-химических и фармацевтико-технологических характеристиках АФС ГМЛ-1. Показано, что при разработке состава и технологии получения таблеток следует учитывать фотолабильность ГМЛ-1. Автор обосновал подход к повышению растворимости ГМЛ-1 с применением полимеров, выбрав в качестве оптимального ВВ гидроксипропилцеллюлозу (KlucelTM LF), обеспечивающую эффективное ($65,9 \pm 2,6\%$ за 15 минут) высвобождение активного вещества. С использованием методов математического моделирования определен оптимальный состав модельных таблеток ГМЛ-1 и показано, что таблетки выбранного состава соответствуют требованиям Фармакопеи ЕАЭС по показателям распадаемость, устойчивость к раздавливанию и растворение.

В четвертой главе обобщены результаты исследований по разработке технологии таблеток ГМЛ-1 с применением влажного гранулирования. С помощью математических моделей определены основные параметры процесса прессования смеси для таблетирования. Для повышения фотостабильности ГМЛ-1 в таблетках выбрано пленочное покрытие Opadry[®] QX 321A220002 Yellow и разработаны режимы его нанесения. Показано, что в качестве первичной упаковки можно использовать банки из темного стекла или банки полимерные с обязательной упаковкой в картонные пачки. В тесте «Испытание на растворение для твердых дозированных лекарственных форм» установлено высвобождение более 92 % ГМЛ-1 из таблеток, покрытых пленочной оболочкой. По результатам масштабирования

технологии разработаны технологическая схема процесса производства таблеток ГМЛ-1, 1 мг и лабораторный регламент на производство. Оценка рисков технологии таблеток ГМЛ-1, покрытых пленочной оболочкой методом НАССР позволила выявить критические контрольные точки технологического процесса, установить для них допустимые диапазоны значений и определить процедуры мониторинга.

Общие выводы диссертационной работы соответствуют задачам исследования и отражают достижение поставленной цели.

В завершении работы сформулированы **рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы.**

Ценность для науки и практики результатов работы

Теоретическое значение диссертационной работы можно оценить как высокое, поскольку в ней предложены и детально обоснованы подходы к созданию лекарственного препарата на основе *N*-бензил-*N*-метил-1-фенилпирроло[1,2-*a*]пиразин-3-карбоксамид (ГМЛ-1). Работа включает разработку подходов к повышению растворимости и фотостабильности АФС, технологии прессования для получения низкодозированных лекарственных средств, комплекс методов математического планирования и моделирования для разработки состава и технологии получения таблеток.

Кроме этого, работа ориентирована на практическое применение полученных результатов. Так, автором разработан лабораторный регламент на производство таблеток ГМЛ-1, покрытых оболочкой, 1 мг; подготовлен отчет о фармацевтической разработке, проведено масштабирование технологии и получен акт об апробации технологии производства. Результаты исследования внедрены в производственный процесс АО «Институт фармацевтических технологий» и в учебный процесс Института биохимической технологии и нанотехнологии ФГБОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» и ФГБУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет».

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати

По теме диссертации автором опубликовано 16 научных работ, из них 6 статей в рецензируемых научных изданиях рекомендованных ВАК Минобрнауки, 1 монография и 1 патент. Результаты проведенных исследований доложены и обсуждены на научных мероприятиях, в том числе на съезде фармакологов России (Клязьма, 2023), а также научно-практических конференциях в Белгороде, Казани, Курске, Москве и Санкт-Петербурге.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации Гаврилова Д.И. подготовлен в соответствии со структурой диссертационной работы и полностью отражает ее содержание, включая актуальность, степень разработанности темы, научную новизну, теоретическую и практическую значимость, основные результаты и их обсуждение, общие выводы.

Научные положения выполненной диссертационной работы соответствуют паспорту научной специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств (фармацевтические науки), а именно пунктам 2, 3 и 4.

Замечания по работе

Диссертационное исследование Гаврилова Дмитрия Игоревича имеет теоретическую и практическую значимость, работа выполнена на современном уровне и хорошо оформлена. В процессе ознакомления с диссертационной работой возникли следующие замечания и вопросы:

1. Влияют ли температура и влажность на фармацевтико-технологические характеристики субстанции, модельных смесей и таблеток? Исследовали ли термостабильность субстанции?

2. К какому классу по биофармацевтической классификационной системе относится ГМЛ-1? Изучали ли кинетику высвобождения ГМЛ-1 из модельных смесей и таблеток в другие среды (кроме воды и 3 % раствора натрия лаурилсульфата)?

3. Оценивали ли стабильность модельных таблеток ГМЛ-1 в иной первичной упаковке, например, в блистерах? Какие показатели качества таблеток ГМЛ-1 помимо суммы родственных примесей изменялись при изучении фотостабильности?

4. В работе следовало привести разработанную спецификацию на выпуск ГМЛ-1, таблеток, покрытых оболочкой, 1 мг, а также УФ-спектры при описании методики теста «Растворение» и хроматограммы при оценке фотостабильности ГМЛ-1.

5. Почему именно метод НАССР выбрали для оценки рисков для технологии получения таблеток ГМЛ-1?

В работе имеются опечатки, стилистические ошибки и неудачные выражения, прежде всего при описании кривых высвобождения (рисунки 3.8 и 3.9, 3.22, 4.1, 4.15).

Вышеуказанные вопросы и замечания имеют дискуссионный характер и не влияют на значимость полученных автором результатов, научную новизну и общую положительную оценку диссертационной работы.

Заключение

Диссертационная работа Гаврилова Дмитрия Игоревича на тему «Разработка состава и технологии таблеток *N*-бензил-*N*-метил-1-фенилпирроло[1,2-*a*]пиразин-3-карбоксамида» является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных исследований решена научная задача по разработке состава и технологии лекарственного препарата ГМЛ-1 для фармакотерапии тревожных расстройств. Диссертация Гаврилова Д.И. по совокупности методов исследования и полученным результатам соответствует паспорту заявленной

специальности 3.4.1 «Промышленная фармация и технология получения лекарств», по актуальности, новизне, уровню выполнения, объему, научной и практической ценности полученных результатов полностью отвечает критериям, предъявляемым к кандидатским диссертациям Положением о присуждении ученых степеней, утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.1 «Промышленная фармация и технология получения лекарств».

Официальный оппонент

Ведущий научный сотрудник
лаборатории химико-фармацевтического анализа
федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор фармацевтических наук (14.04.01 – технология получения лекарств,
14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия)

Шпрах Зоя Сергеевна

Подпись Шпрах З.С. заверяю.

Ученый секретарь
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
кандидат медицинских наук

« 02 » 12 2025 г.



И.Ю. Кубасова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, 24.

Телефон: +7 (903) 579-07-89 Электронная почта: z.shprakh@ronc.ru