

УТВЕРЖДАЮ

Первый проректор  
ФГАОУ ВО Первый МГМУ  
имени И.М. Сеченова Минздрава России  
(Сеченовский Университет)  
член-корреспондент РАН,  
доктор медицинских наук, профессор

А.А. Свистунов

2023 г.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### **ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)**

на основании решения заседания межкафедральной конференции кафедры промышленной фармации и кафедры фармацевтической технологии и фармакологии Института профессионального образования, кафедры фармацевтической технологии Института фармации имени А.П. Нелюбина, Центра фармацевтических технологий, Центра доклинических исследований, Центра фармацевтической разработки и инновационных лекарственных форм, Центра по разработке воспроизведенных лекарственных препаратов Института трансляционной медицины и биотехнологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Диссертация «Разработка состава и технологии получения назальных капель с пролонгированным высвобождением для лечения болезни Паркинсона» на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук выполнена на

кафедре промышленной фармации Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Павлов Алексей Никитич 1988 года рождения, гражданство Российская Федерация, окончил Московскую медицинскую академию имени И.М. Сеченова в 2010 году, по специальности «Фармация».

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 1804/Аз выдана ФГАОУ ВО Первый МГМУ им И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

С 2020 г. работает в должности специалиста по управлению проектами в Центре фармацевтических технологий Института трансляционной медицины и биотехнологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по настоящее время.

#### **Научный руководитель:**

Бркич Галина Эдуардовна – доктор фармацевтических наук, доцент, профессор кафедры промышленная фармация Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования по теме: «Разработка состава и технологии получения назальных капель с пролонгированным высвобождением для лечения болезни Паркинсона», представленного на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств принято следующее заключение:

#### **Оценка выполненной соискателем работы**

Диссертационная работа Павлова Алексея Никитича на тему: «Разработка состава и технологии получения назальных капель с пролонгированным высвобождением для лечения болезни Паркинсона», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности

3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств является законченной научно-квалификационной работой, полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям и представляет собой законченное, самостоятельное исследование.

Результатами диссертационной работы является разработка инновационного наносомального лекарственного средства на основе Леводопы и полилактидгликолидов, которые обеспечивают пролонгированную выработку дофамина в мозге путем повышения эффективности доставки его метаболического предшественника в мозг и оптимизации метаболизма за счет дозированного высвобождения активной фармацевтической субстанции ДОФА-ПК из состава полимерных частиц, что позволит использовать препарат в значительно меньших дозах, с меньшей кратностью и сократить риск возникновения токсических осложнений.

#### **Актуальность темы диссертационного исследования**

Программа фундаментальных научных исследований в Российской Федерации на долгосрочный период, утвержденная распоряжением Правительства от 31.12.2020 № 3684-р предполагает разработку оригинальных по структуре и механизму действия лекарственных средств для лечения нейродегенеративных заболеваний.

Нейродегенеративные заболевания – группа относительно медленно развивающихся заболеваний с преимущественным поражением серого вещества центральной нервной системы. К ним относится болезнь Паркинсона — хроническое прогрессирующее заболевание головного мозга, преимущественно связанное с дегенерацией дофаминергических нейронов черной субстанции.

На сегодняшний день для фармакотерапии паркинсонизма применяют холинолитические средства, производные аминоадамантина, ДОФА-содержащие средства, ингибиторы моноаминоксидазы типа В, ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы и агонисты дофаминовых рецепторов.

«Золотым стандартом» терапии болезни Паркинсона на протяжении многих лет остаются ДОФА-содержащие лекарственные средства. Леводопа включена в

Перечень лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций для медицинского применения, производство которых рекомендуется обеспечить в Евразийском экономическом союзе до 2024 года (Рекомендация Коллегии ЕЭК от 20.12.2022 № 47).

L-ДОФА или Леводопа эффективна в отношении всех трех основных симптомов болезни Паркинсона: гипокинезии, тремора, ригидности. Недостатки применения стандартных форм Леводопы обусловлены резкими колебаниями содержания препарата в крови после приема, что с развитием болезни способствует «пульсирующей» стимуляции дофаминовых рецепторов, на фоне которой развивается клиническая картина двухфазного эффекта: on-эффект на пике дозы субъективно воспринимающийся как исчезновение симптомов заболевания и off-эффект, когда при снижении уровня дофаминовой стимуляции отмечаются наиболее сильные клинические проявления болезни.

Развитие этих нарушений определяется, в том числе, нарушением функций хранения и высвобождения дофамина и нарушением рецепторного аппарата клеток-мишеней, а именно, снижением чувствительности рецепторов к дофамину или снижением их плотности. Это приводит к необходимости многократного введения лекарственного препарата для поддержания постоянного уровня L-ДОФА в крови.

При пероральном приеме возникают сложности, связанные с низкой биодоступностью, а также «преждевременным» биохимическим превращением предшественника в дофамин на периферии, приводящее к снижению доступности препарата для мозга и к необходимости использования препаратов-ингибиторов периферического метаболизма L-ДОФА, что сопровождается значительными побочными эффектами при хроническом введении.

В связи с этим, актуальной задачей является повышение биодоступности L-ДОФА, используя лекарственное средство в пролонгированной форме в составе полимера с регулируемым высвобождением и использованием назального пути введения, что приведет к снижению терапевтической дозы используемого

препарата Дофаминин, снижению побочных эффектов и увеличению эффективности терапии за счет контролируемого высвобождения.

### **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации**

Автору принадлежит ведущая роль в постановке цели, задач и их реализации. При непосредственном участии автора на разных этапах теоретических и экспериментальных исследований, разработана и усовершенствована технология получения активной фармацевтической субстанции ДОФА-ПК, проведены исследования физико-химических и технологических характеристик фармацевтической субстанции, проведена разработка состава и технологии получения инновационного лекарственного средства Дофаминин.

Установлен целевой профиль качества, представляющий собой перспективное резюме характеристик качества будущего лекарственного средства, которые должны быть достигнуты, чтобы обеспечить желаемое качество, принимая во внимание безопасность и эффективность.

Разработаны научные результаты, обобщенные в диссертационной работе, получены автором самостоятельно и внедрены в практику – проекты разработанных документов апробированы и переданы на фармацевтическое производство.

Личный вклад автора является определяющим и состоит в непосредственном участии на всех этапах выполнения и оформления диссертационной работы.

### **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Достоверность полученных результатов обусловлена необходимым объемом экспериментального материала, однородностью выборки объектов эксперимента, применением современных методов исследования, сертифицированного и поверенного оборудования, валидацией разработанных методик, применением методов математической статистики, теоретическим обоснованием полученных экспериментальных данных.

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертационной работе, обоснованы, достоверны и логично вытекают из полученных автором данных.

При проведении экспериментальной работы использовано сертифицированное современное оборудование, методами статистической обработки установлена воспроизводимость и правильность результатов исследований, что позволяет считать их достоверными.

Основными характеристиками при разработке методики хроматографического определения методом ВЭЖХ, являлись скорость потока подвижной фазы, температура термостата колонки, объем вводимой пробы, температура автосамплера, время хроматографирования, характеристика колонки. Основное влияние на время удерживания оказывало изменение скорости потока подвижной фазы. Скорость потока была установлена на значении 0,8 мл/мин, при этом значении получались остроконечные пики, что соответствовало критерию приемлемости для оценки степени эффективности. Проведена валидация данной методики.

### **Научная новизна результатов проведенных исследований**

Разработана технология получения назальных капель лекарственного средства Дофаминин, включающая в себя на первом этапе образование суспензии L-ДОФА с полимером PLGA 50/50 в дисперсионной среде хлороформа, с последующим эмульгированием в растворе 2 % ПВС, насыщенного L-ДОФА, с дальнейшим упариванием хлороформа, добавлением раствора маннитола и проведением процесса лиофилизации, получение суспензии лекарственного средства в растворе твина - 80 и масле оливковом.

Разработаны технологическая и аппаратная схемы получения лекарственного средства Дофаминин, которые наглядно отображают последовательность выполнения производственных работ с разделением их по стадиям и операциям технологического процесса, указанием основных материальных потоков – поступление сырья, химикатов, получение

промежуточных продуктов и мест образования отходов, потерь, систем очистки и утилизации.

Выбраны оптимальные технологические режимы и определены контрольные точки, выбрана наиболее удобная упаковка в форме назальных капель. Проведена оценка химико-фармацевтических свойств АФС ДОФА-ПК для разработки методики контроля качества. Значение константы распределения свидетельствовала о преобладании распределения L-ДОФА в водной фракции, что было связано с ее хорошей растворимостью в воде. В соответствии с установленными физико-химическими характеристиками АФС были рассмотрены потенциально возможные методы количественного определения.

При разработке методики подлинности и количественного определения АФС ДОФА-ПК в Дофаминин был выбран и использован метод ВЭЖХ с диодноматричным детектированием. Проведена валидация данной методики. Разработан проект нормативного документа по качеству на ЛС Дофаминин в соответствии с требованиями Решения Коллегии Евразийской экономической комиссии № 151. Научная новизна проведенных исследований подтверждена патентом РФ № RU № 2697411 «Композиция для лечения болезни Паркинсона» (2019 г.)

### **Практическая значимость проведенных исследований**

Заключается в разработке и изучении ЛС Дофаминин, на основе АФС ДОФА-ПК. В ходе исследования получены практические данные по биофармацевтическим, физико-химическим и технологическим свойствам АФС ДОФА-ПК, оценена его стабильность. Полученные данные могут быть использованы при составлении регистрационного досье на проектируемый ЛП. Предложен состав и технология получения ЛС Дофаминин, удовлетворяющие основным регуляторным требованиям. Результаты представляют собой данные ранней ФР и являются основой для дальнейшего масштабирования, оптимизации и изучения характеристик проектируемого ЛП с целью его потенциального вывода на фармацевтический рынок. Практическая значимость работы заключается в разработке и реализации подхода по

проектированию стабильной назальной дозированной ЛФ на основе комбинированного метода фармацевтической разработки, оценку совместимости.

Результаты исследований вошли в комплексный отчет о проделанной работе в рамках Государственного контракта от 11 июня 2015 г. № 14.N08.12.0038 в рамках ФЦП «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу» по теме «Доклинические исследования лекарственного средства на основе 3,4-дигидрокси-L-фенилаланина (леводопа) и полилактидгликолидов для лечения болезни Паркинсона».

### **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

Несмотря на большое количество имеющихся исследований в области разработки лекарственных средств для лечения болезни Паркинсона, работы по повышению биодоступности L-ДОФА, используя ЛС в пролонгированной форме в составе полимера с регулируемым высвобождением и использованием назального пути введения отсутствуют в информационных источниках.

В данном диссертационном исследовании назальная доставка ЛС рассматривается как актуальная альтернатива пероральному приему, поскольку назальная полость легкодоступна, обильно васкуляризирована, хорошо проницаема, имеет большую площадь поверхности, что способствует хорошей всасываемости и увеличению биодоступности. Основной сложностью при этом является низкая растворимость L-ДОФА в воде и быстрая скорость его метаболизма на периферии. Подходом к устранению перечисленных недостатков является включение действующего вещества в биodeградируемый и нетоксичный сополимер молочной и гликолевой кислот.

Предлагаемые подходы, а именно, создание ЛС с контролируемым временем деградации на основе биodeградируемого сополимера молочной и гликолевой кислот и использование назального пути введения, приведет к снижению терапевтической дозы препарата, снижению побочных эффектов и увеличению эффективности терапии за счет контролируемого высвобождения, оптимизации биораспределения и более щадящего, фармакологического действия.



## **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Результаты диссертационного исследования вошли в работу и в учебный процесс кафедры промышленной фармации Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Акт № 313 от 23.10.2023 г.), внедрены в учебный процесс кафедры фармацевтического анализа ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Акт № 45/В от 03.10.2023 г.).

В результате проведенных экспериментальных исследований разработаны состав, технология получения, методики анализа АФС ДОФА–ПК и ЛС Дофаминин. Проведена апробация технологии получения и методик контроля качества АФС ДОФА–ПК, ЛС Дофаминин на ООО «Тулская фармацевтическая фабрика» (Акт №15/09 от 12.09.2023 г., Акт №16/09 от 12.09.2023 г.), АО «Институт фармацевтических технологий» (Акт от 07.11.2023 г.).

Результаты исследований вошли в комплексный отчет о проделанной работе в рамках Государственного контракта от 11 июня 2015 г. № 14.N08.12.0038 в рамках ФЦП «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу» по теме «Доклинические исследования лекарственного средства на основе 3,4-дигидрокси-L-фенилаланина (леводопа) и полилактидгликолидов для лечения болезни Паркинсона».

### **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств, конкретно пунктам 2, 3, 4.

### **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

По теме диссертации опубликовано 14 научных работ, в том числе 2 оригинальные научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки

России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 5 статей в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed, MatchSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer, 6 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 2 зарубежных конференций), 1 патент на изобретение Российской Федерации.

**Оригинальные научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Университета / ВАК при Минобрнауки России:**

1. Исследование стабильности лекарственного средства на основе L-ДОФА / **А. Н. Павлов**, Г. Э. Бркич, Н. В. Пятигорская, О. А. Зырянов // **Медико-фармацевтический журнал Пульс**. – 2023. – Т. 25, № 10. – С. 47-53. – DOI: <https://doi.org/10.26787/nydha-2686-6838-2023-25-10-47-53>

2. Определение показателей качества назальных капель на основе леводопы для лечения болезни Паркинсона / **А.Н. Павлов**, Г.Э Бркич., Н.В. Пятигорская, О.А. Зырянов // **Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии**. – 2023. – Т. 11. – С. 9 - 14. – DOI: <https://doi.org/10.29296/25877313-2023-11-02>

Оригинальные научные статьи в научных изданиях, включенных в международные, индексируемые базы данных Web of Science, Scopus, PubMed, MatchSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer:

1. A Scientific Methodology for Expansion of Anti-Parkinson Drug Product Range / N. V. Pyatigorskaya, G. E. Brkich, **A. N. Pavlov** [et al.] // **Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**. – 2017. – Vol. 9, № 9. – P. 1561-1563

2. The Research of Physicochemical Properties and Determination of Nano-L-DOPA Quality Attributes Based on PLGA Nanoparticles for the Treatment of Parkinson's Disease / **A. N. Pavlov**, N. V. Pyatigorskaya, G. E. Brkich [et al.] // **Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**. – 2018. – Vol. 10, № 6. – P. 1457-1460

3. Study of adhesive properties of new dosage forms for Nano-L-DOPA nasal delivery system based on PLGA nanoparticles / **A. N. Pavlov**, N. V. Pyatigorskaya, G. E. Brkich [et al.] // **Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**. – 2018. – Vol. 10, № 3. – P. 668-671

4. HPLC-MS/MS method application for the determination of pharmacokinetic parameters of intranasal delivered L-DOPA in rats / A. A. Nedorubov, **A. N. Pavlov**, N. V. Pyatigorskaya [et al.] // **Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**. – 2018. – Vol. 10, № 10. – P. 2489-2492

5. Pharmacokinetics of nanosomal form of levodopa in intranasal administration / A. A. Nedorubov, **A. N. Pavlov**, N. V. Pyatigorskaya [et al.] // **Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences**. – 2019. – Vol. 7, № 21. – P. 3509-3513. DOI: <https://doi.org/10.3889/oamjms.2019.749>

#### **Патенты:**

1. Патент № 2697411 С2 Российская Федерация, МПК А61К 9/10, А61К 31/216, А61К 47/10. Композиция для лечения болезни Паркинсона: № 2017136047: заявл. 11.10.2017: опубл. 14.08.2019 / Н. В. Пятигорская, Г. Э. Бркич, А. Н. Павлов [и др.]

#### **Материалы конференций по теме диссертационного исследования:**

1. **Павлов, А. Н.** Оценка поведенческого теста при исследовании противопаркинсонического действия наносомальной леводопы в эксперименте *in vivo* / **А. Н. Павлов** // Молодежь и медицинская наука в XXI веке: Сборник материалов XIX Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием, Киров, 05–06 апреля 2018 года / Под ред. Л.М. Железнова, М.П. Разина, Е.С. Прокопьева. – Киров: Кировский государственный медицинский университет, 2018. – С. 162-164.

2. **Павлов, А. Н.** Количественное определение леводопы в инновационной Системе назальной доставки Nano-L-Dopa / **А. Н. Павлов** // Медицинские этюды: Сборник тезисов Научной Сессии молодых учёных и

студентов, Нижний Новгород, 21–22 марта 2018 года. – Нижний Новгород: Приволжский исследовательский медицинский университет, 2018. – С. 261-262.

3. **Павлов, А. Н.** Экспериментальное исследование наносомальной леводопы в лекарственной форме назальные капли / **А. Н. Павлов** // *Фундаментальные и прикладные разработки естественных и гуманитарных наук: современные концепции, последние тенденции развития: Материалы XV Всероссийской научно-практической конференции. В 4-х частях, Ростов-на-Дону, 24 сентября 2018 года. Том Часть 3.* – Ростов-на-Дону: Южный университет (ИУБиП), 2018. – С. 28-33.

4. **Pavlov, A.N.** Project planning for a study of pharmaceutical development of an intranasal dosage form / **A.N. Pavlov** // *Scientific research of the SCO countries: synergy and integration// Scientific publishing house Infinity.* – Beijing, 2023. – P. 92 - 97. DOI: <https://doi.org/10.34660/INF.2023.13.57.062>

5. **Павлов, А. Н.** Системный подход для выбора лекарственной формы, разрабатываемого препарата для лечения болезни Паркинсона / **А. Н. Павлов, Г. Э. Бркич** // *Фундаментальная наука и технологии - перспективные разработки: Материалы XXXII международной научно-практической конференции, Bengaluru, India, 21–22 августа 2023.* – С. 142 - 144.

6. **Павлов, А.Н.** Исследование высвобождения *in vitro* как ключевой элемент разработки интраназального лекарственного средства / **А. Н. Павлов** // *II Международная научно-практическая конференция (г. Томск, 04 - 06 октября 2023 г.): сборник материалов; под ред. М.В. Белоусова.* – Томск: Изд-во СибГМУ, 2023.– С. 34 - 35.

**Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:**

1. XIX Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием (05-06 апреля 2018 г., Киров).

2. Международная научно-практическая конференция «Разработка лекарственных средств – традиции и перспективы» (04-06 октября 2023 г., Томск).
3. Международная научно-практическая конференция «Scientific research of the SCO countries: synergy and integration» (08 сентября 2023 г., Пекин).
4. Научная сессия молодых учёных и студентов «МЕДИЦИНСКИЕ ЭТЮДЫ» (21-22 марта 2018 г., Нижний Новгород).
5. Международная научно-практическая конференция «Fundamental science and technology - promising developments XXXII» (21-22 августа 2023 г., Бангалор).
6. Материалы XV Всероссийской научно-практической конференции (24 сентября 2018 г., Ростов-на-Дону).

### **Заключение**

Диссертация соответствует требованиям п. 21 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от 06.06.2022 г. № 0692/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на автора(ов).

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Павлова Алексея Никитича «Разработка состава и технологии получения назальных капель с пролонгированным высвобождением для лечения болезни Паркинсона» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств.

Заключение принято на заседании межкафедральной конференции кафедры промышленной фармации и кафедры фармацевтической технологии и фармакологии Института профессионального образования, кафедры

фармацевтической технологии Института фармации имени А.П. Нелюбина, Центра фармацевтических технологий, Центра доклинических исследований, Центра фармацевтической разработки и инновационных лекарственных форм, Центра по разработке воспроизведенных лекарственных препаратов Института трансляционной медицины и биотехнологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Присутствовало на заседании 14 чел.

Результаты голосования: «за» – 14 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 11 от «27» ноября 2023 г.

#### **Председательствующий на заседании**

доктор фармацевтических наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой промышленной фармации Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)



Н. В. Пятигорская