

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

диссертационного совета ДСУ 208.002.02 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук

аттестационное дело № 74.01-07/183-2023

решение диссертационного совета от «25» октября 2023 года, № 22
о присуждении Кравченко Алексею Дмитриевичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата фармацевтических наук.

Диссертация «Разработка состава и технологии получения твердой лекарственной формы на основе производного фенилтетрагидрохинолиндиона из группы селективных блокаторов TRPA1» в виде рукописи по специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств принята к защите «20» сентября 2023 года (протокол заседания №20/1) диссертационным советом ДСУ 208.002.02 на базе ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2 (Приказ ректора № 0864 от 18.07.2022 г.).

Соискатель Кравченко Алексей Дмитриевич, 1997 года рождения, в 2020 году окончил ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по специальности 33.05.01 Фармация, квалификация провизор.

В 2023 году окончил программу подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре на кафедре промышленной фармации Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по направлению 33.06.01 «Фармация», квалификация «Исследователь. Преподаватель-исследователь».

Работает экспертом ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России.

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

Научный руководитель:

член-корреспондент РАН, доктор фармацевтических наук, профессор, **Пятигорская Наталья Валерьевна**, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Институт профессионального образования, кафедра промышленной фармации, заведующий кафедрой.

Официальные оппоненты:

Егорова Светлана Николаевна – доктор фармацевтических наук, профессор, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Институт фармации, заместитель директора по образовательной деятельности

Абрамович Римма Александровна – доктор фармацевтических наук, доцент, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», факультет фундаментальной медицины, кафедра фармакогнозии и промышленной фармации, профессор кафедры

дали положительный отзыв на диссертацию.

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в своем положительном отзыве, подписанном доктором технических наук, профессором, заведующим кафедрой биотехнологии и промышленной фармации Кедиком Станиславом Анатольевичем, указало, что диссертационная работа Кравченко Алексея Дмитриевича на тему «Разработка состава и технологии получения твердой лекарственной формы на основе производного фенилтетрагидрохинолиндиона из группы селективных блокаторов TRPA1» на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук является научно-

квалификационной работой, в которой содержится решение задачи по разработке состава и технологии получения лекарственной формы инновационной АФС производного фенилтетрагидрохинолиндиона из группы селективных блокаторов TRPA1 с потенциальными анальгетическими и противовоспалительными свойствами, имеющей существенное значение для специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств, что соответствует требованиям п. 16 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 ректора от 06.06.2022 г. № 0692/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Кравченко Алексей Дмитриевич заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств.

По материалам диссертации опубликовано 12 работ, в том числе 3 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; 4 статьи в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer; 5 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. **Kravchenko A.D.** Transient receptor potential Ankyrin 1: structure, function and ligands / **A.D. Kravchenko**, N.V. Pyatigorskaya, O.V. Filippova, N.S. Nikolenko // **Research Results in Pharmacology**. – 2022. – Vol. 8. – N 3. – P. 19-29. [**Scopus**].
2. **Kravchenko A.D.** Synthesis, molecular docking, ADMET study and in vitro pharmacological research of 7-(2-chlorophenyl)-4-(4-methylthiazol-5-yl)-4,6,7,8-tetrahydroquinoline-2,5(1H,3H)-dione as a promising non-opioid analgesic drug / **A.D. Kravchenko**, N.V. Pyatigorskaya, G.E. Brkich, L.V. Yevsieieva, A.V. Kyrychenko, S.M.

Kovalenko // **Research Results in Pharmacology**. – 2022. – Vol. 8. – N 1. – P. 1-11. [Scopus].

3. **Kravchenko A.D.** Physicochemical Properties of a Phenyltetrahydroquinolinedione Derivative with TRPA1 Antagonist Activity / **A.D. Kravchenko**, N.V. Pyatigorskaya, N.S. Nikolenko // **Pharmaceutical Chemistry Journal**. – 2022. – Vol. 56. – N 4. – P. 522-526. [Scopus, Springer].

На автореферат поступили отзывы от:

Корсакова Михаила Константиновича, доктора химических наук, доцента, директора Центра трансфера фармацевтических технологий им. М.В. Дорогова ФГБОУ ВО «Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского»;

Смирнова Алексея Владимировича, доктора химических наук, директора филиала ООО «НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННАЯ ФИРМА «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ»;

Якубовой Елены Владимировны, кандидата медицинских наук, генерального директора ООО «АВИНЕЙРО»;

Бровченко Богдана Витальевича, кандидата фармацевтических наук, управляющего директора Группы компаний АЗТ;

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат. В отзывах Корсакова М.К., Смирнова А.В., Бровченко Б.В. содержатся рекомендации и вопросы редакционного и уточняющего характера.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что оппоненты являются известными специалистами в данной области и имеют публикации в рецензируемых изданиях.

ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации выбрано ведущей организацией в связи с широкой известностью своими достижениями в области фармации, также одно из научных направлений, разрабатываемых данным учреждением, соответствует профилю представленной диссертационной работы.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработаны состав и технология получения твердой лекарственной формы производного фенилтетрагидрохинолиндиона из группы селективных блокаторов TRPA1;

предложен комбинированный подход к фармацевтической разработке лекарственной формы на основе эмпирических данных, проектирования качества, оценки рисков и математических методов планирования эксперимента;

предложены композиция, содержащая по массе 6,31 % 7-(2-хлорофенил)-4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)-4,6,7,8-тетрагидрохинолин-2,5(1H,3H)-диона, 77,52 % маннитола, 15,00 % кросповидона, 1,16 % магния стеарата, массой 158,40 мг и способ ее получения;

доказано соответствие разработанного лекарственного препарата требованиям общих фармакопейных статей Фармакопеи Евразийского экономического союза (ОФС ФEAЭС), Государственной фармакопеи Российской Федерации (ГФ РФ) и ведущих фармакопей мира, стабильности лекарственного препарата, оцененной по критическим показателям качества в течение двух лет;

введено нормирование критических показателей процесса получения таблеток, диспергируемых в полости рта, производного фенилтетрагидрохинолиндиона и нормативных значений проекта спецификации на разработанный лекарственный препарат.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказано, что использование описанного в диссертационной работе подхода к фармацевтической разработке, основанного на принципе «качество, заложенное при разработке» с применением математических методов планирования эксперимента и статистической оценки полученных результатов, позволяет получить с минимальными ресурсными затратами и вероятностью ошибки качественный и стабильный лекарственный препарат;

применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс современных методов физико-химического, инструментального,

биологического анализа инновационной активной фармацевтической субстанции производного фенилтетрагидрохинолиндиона с TRPA1-антагонистической активностью;

изложены этапы разработки состава и технологии получения твердой лекарственной формы производного фенилтетрагидрохинолиндиона из группы селективных блокаторов TRPA1;

раскрыты перспективы оптимизации состава и технологии получения лекарственных форм с применением описанного в диссертационной работе комбинированного подхода к фармацевтической разработке;

изучены физико-химические, технологические, биофармацевтические свойства активной фармацевтической субстанции производного фенилтетрагидрохинолиндиона;

изучена совместимость активной фармацевтической субстанции производного фенилтетрагидрохинолиндиона со вспомогательными веществами, стабильность лекарственного препарата, оцененная по критическим показателям качества;

проведена модернизация состава и технологии получения твердой лекарственной формы производного фенилтетрагидрохинолиндиона из группы селективных блокаторов TRPA1.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработаны и внедрены: технология получения разрабатываемого лекарственного препарата (лабораторный регламент № 13353384-2023 апробирован и внедрен на АО «МираксБиоФарма», Акт внедрения от 28.02.2023); методики контроля качества разрабатываемого лекарственного препарата (проект нормативного документа по качеству лекарственного средства «Таблетки, диспергируемые в полости рта, производного ФТГХД с TRPA1-антагонистической активностью, Акт внедрения от 28.02.2023);

определен оптимальный состав твердой лекарственной формы производного фенилтетрагидрохинолиндиона из группы селективных блокаторов TRPA1;

создан проект технологической схемы получения и описания контроля критических стадий процесса производства, проект нормативного документа по качеству;

представлены практические рекомендации по дальнейшему применению результатов исследования вплоть до вывода разработанного продукта на фармацевтический рынок;

другие научные достижения, свидетельствующие о научной новизне и значимости полученных результатов: результаты диссертационного исследования были неоднократно представлены и обсуждены на российских и международных научных конференциях, проведена успешная апробация результатов исследования на АО «МираксБиоФарма».

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

для экспериментальных работ использовано современное верифицированное оборудование: хроматограф Agilent 1290 Infinity UPLC (Agilent, США) с масс-спектрометром QTRAP 5500 (Sciex, США), тестер растворения DT 626/1000 НН (Erweka, Германия), УФ-спектрофотометр Agilent 8453 (Agilent Technologies, США), дифрактометр Bruker D8 Discover (Bruker Corporation, США), монокристалльный рентгеновский дифрактометр Xcalibur-3 (Agilent Technologies, США), инвертированный микроскоп Eclipse TS100 (Nikon Corporation, Япония), лазерный дифракционный анализатор размеров частиц Mastersizer 3000 (Malvern Panalytical, Великобритания), тестер насыпной плотности ETD-1020 (Electrolab, Индия), тестер сыпучести Erweka GTL (Erweka, Германия), эксцентриковый таблетпресс Fast tab 3000 (Farmalabor Tech, Италия), тестер Tbh 125 td (Erweka, Германия), позволяющие получить результаты, отвечающие требованиям ОФС ФЕАЭС, ГФ РФ и ведущих фармакопей мира;

теория основана на принципах, изложенных в международном руководстве по фармацевтической разработке лекарственных форм Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации фармацевтических продуктов, предназначенных для применения человеком ICH Q8 «Фармацевтическая

разработка» и методах оценки рисков в соответствии с руководством ICH Q9 «Управление рисками для качества»;

идея базируется на принципе «качество, запланированное при разработке», изложенном в руководстве ICH Q8 «Фармацевтическая разработка»;

использованы современные методы физико-химического, инструментального и биологического анализа активной фармацевтической субстанции и разрабатываемого лекарственного препарата; для оценки пригодности активной фармацевтической субстанции и модельных смесей к прямому прессованию использовали метод SeDeM, для детального изучения влияния критических параметров материалов и процесса на критические показатели качества разрабатываемого лекарственного препарата применяли метод поверхностного отклика в соответствии с планами Бокса-Бенкена и Бокса-Уилсона, статистический анализ результатов был проведен с помощью пакета программ Minitab (Minitab Inc., США).

Личный вклад соискателя состоит в:

изучении литературных данных по терапевтическим потенциалам рецепторов TRPA1, современных регуляторных требований к качеству ородиспергируемых таблеток, особенностей фармацевтической разработки и рекомендаций по контролю и обеспечению качества таблеток, диспергируемых в полости рта;

проектировании дизайна фармацевтической разработки таблеток, диспергируемых в полости рта производного фенилтетрагидрохинолиндиона, *определении* основных этапов исследования;

изучении свойств активной фармацевтической субстанции производного фенилтетрагидрохинолиндиона (биофармацевтической растворимости, кишечной проницаемости, распределения частиц по размерам, полиморфизма, гигроскопичности, сыпучести, прессуемости), оценки стабильности производного фенилтетрагидрохинолиндиона;

определении целевого профиля качества и критических показателей качества таблеток, диспергируемых в полости рта производного фенилтетрагидрохинолиндиона (масса и размер таблетки, время смачивания и дезинтеграции, степень водопоглощения и высвобождения, однородность единиц

дозирования, количественное определение, истираемость и прочность таблеток на раздавливание), критических показателей материалов (концентрация кросповидона в таблетке, концентрация действующего вещества в таблетке) и процесса получения ородиспергируемых таблеток производного фенилтетрагидрохинолиндиона (давления прессования, продолжительности смешения компонентов таблетки, продолжительности лубрикации);

постановке эксперимента по подбору модельного состава таблеток, диспергируемых в полости рта производного фенилтетрагидрохинолиндиона, углубленном изучении влияния критических параметров материалов и процесса на критические показатели качества таблеток, диспергируемых в полости рта производного фенилтетрагидрохинолиндиона, оптимизации состава композиции таблеток, диспергируемых в полости рта производного фенилтетрагидрохинолиндиона и технологических параметров их получения путем приготовления составов таблеток с различным содержанием действующего вещества, вспомогательных веществ (маннитола, кросповидона, магния стеарата), таблетировании при различном давлении прессования, оценки их качества по критическим показателям;

оценке стабильности таблеток, диспергируемых в полости рта производного фенилтетрагидрохинолиндиона по критическим показателям качества;

статистической обработке данных на каждом этапе исследования методом круговых диаграмм (SeDeM,) методом поверхностного отклика с помощью пакета программ Minitab;

Вклад автора на всех этапах экспериментальных и теоретических исследований, а также в процессе внедрения в практическую деятельность являлся определяющим.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации, и полностью соответствует требованиям п. 16 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 ректора от 06.06.2022 г. № 0692/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

В ходе защиты диссертации критических замечаний высказано не было, членами диссертационного совета был задан ряд вопросов, на которые соискатель Кравченко Алексей Дмитриевич дал исчерпывающие ответы.

На заседании 25 октября 2023 года по результатам защиты диссертационный совет принял решение: за решение актуальной научно-практической задачи фармацевтической технологии по риск-ориентированной фармацевтической разработке ородиспергируемых таблеток с потенциальными анальгетическими и противовоспалительными свойствами, что имеет существенное значение для отечественной фармацевтической науки, присудить Кравченко Алексею Дмитриевичу ученую степень кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 19 человек, присутствовавших на заседании, из них 6 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, из 21 человека, входящего в состав совета, утвержденного Приказом ректора, проголосовали: «за» - 19, «против» - нет, «недействительных бюллетеней» - нет.

Председатель
диссертационного совета

Ученый секретарь
диссертационного совета



Краснюк Иван Иванович

Демина Наталья Борисовна

26 октября 2023 г.