

## УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной и инновационной  
работе ФГАОУ ВО Первый МГМУ  
им. И.М. Сеченова Минздрава России  
(Сеченовский Университет)  
академик РАН, доктор медицинских наук,  
профессор

С.Н. Авдеев

20 23 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 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский Университет), кафедры фармакологии и клинической фармакологии Белгородского государственного национального исследовательского университета.

Диссертация «Разработка состава и технологии получения твердой лекарственной формы на основе производного фенилтетрагидрохинолиндиона из группы селективных блокаторов TRPA1» 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).

*И.М. Сеченов*

Кравченко Алексей Дмитриевич, 1997 года рождения, гражданство Российская Федерация, окончил ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в 2020 г. по специальности 33.05.01. Фармация.

В 2020 году зачислен в число аспирантов 1-ого курса на очную форму обучения по основной профессиональной образовательной программе высшего образования программе подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре по специальности 14.04.01. Технология получения лекарств.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 1564/Ао от «31» октября 2022 г. выдана в ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

**Научный руководитель:** Пятигорская Наталья Валерьевна, доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой промышленной фармации 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 твердой лекарственной формы на основе производного фенилтетрагидрохинолиндиона из группы селективных блокаторов TRPA1», 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 Кравченко Алексея Дмитриевича на тему: «Разработка состава и технологии получения твердой лекарственной формы на основе производного фенилтетрагидрохинолиндиона из группы селективных блокаторов TRPA1», 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.

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

В соответствии с Указом Президента Российской Федерации от 21 июля 2020 г. № 474 «О национальных целях развития Российской Федерации на период до 2030 года» к национальным целям развития на период до 2030 года относятся: повышение уровня жизни граждан и ожидаемой продолжительности жизни, реальный рост инвестиций в основной капитал, рост экспорта несырьевых неэнергетических товаров в целях осуществления прорывного развития Российской Федерации. Установленные цели, в частности, не могут быть достигнуты без развития фармацевтической и медицинской науки и промышленности.

Согласно постановлению Правительства РФ от 15 апреля 2014 г. N 305 «Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности» повышение конкурентоспособности и расширение ассортимента российской продукции фармацевтической и медицинской промышленности, и реализация ее экспортного потенциала в настоящее время во многом определяется инновационными и техническими возможностями как производственных предприятий, так и научных организаций. При этом особое внимание уделяется разработкам инновационных препаратов, основанных на прорывных открытиях, к которым относятся, в частности, лекарственные средства с принципиально новыми механизмами действия, таргетно воздействующие на патогенетические звенья развития болезни.

Наиболее распространенным патологическим состоянием, которое чаще является маркером болезни или реже – самостоятельной нозологией, и с которым неоднократно сталкивается почти любой человек, является боль. Боль является наиболее частой причиной обращения за медицинской помощью к специалистам широкого профиля, снижает качество жизни пациента, может привести к потере



трудоспособности, а также оказывает значительную экономическую нагрузку на государство.

Существующие методы фармакотерапии боли ограничены в основном ингибиторами циклооксигеназы и наркотическими анальгетиками, применение которых сопряжено с многочисленными побочными эффектами и частой неэффективностью, в связи с чем остаются актуальными поиск и создание лекарственных препаратов «нового типа» – с иным механизмом действия, заключающимся в непосредственном блокировании рецепторов ноцицептивной системы. К таким рецепторам относятся экспрессируемые сенсорными нейронами и барьерными клетками рецепторы подсемейства TRPA1, которые представляют собой универсальные лабильные сенсоры различных по своей природе раздражителей, ответственные, в частности, за гипералгезию, и следовательно, представляющие собой перспективную мишень для поиска новых анальгетических средств.

В ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» был проведен высокопроизводительный молекулярный скрининг и синтез отобранных соединений из группы производных фенилтетрагидрохинолиндионов (ФТГХД), а также тесты *in vitro*, подтверждающие механизм действия и специфическую активность потенциальных кандидатов в селективные антагонисты ионного канала TRPA1. Из полученных соединений наиболее активным оказалось 7-(2-хлорофенил)-4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)-4,6,7,8-тетрагидрохинолин-2,5(1H,3H)-дион, который по данным, полученным *in vivo* по анальгетической активности превосходит препарат Кеторол® и сопоставимым по выраженности противовоспалительного действия с диклофенаком натрия.

Таким образом, соединение 7-(2-хлорофенил)-4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)-4,6,7,8-тетрагидрохинолин-2,5(1H,3H)-дион, который является высоко активным и нетоксичным соединением с анальгетической и противовоспалительной активностью, может стать первым представителем инновационного класса обезболивающих препаратов с принципиально новым механизмом действия,



отличным от такового для НПВС и опиоидных анальгетиков. Для достижения поставленной цели требуются углубленные доклинические и дальнейшие клинические исследования отобранного производного ФТГХД, для чего необходимо разработать лекарственную форму (ЛФ) на его основе.

В процессе исследований 7-(2-хлорофенил)-4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)-4,6,7,8-тетрагидрохинолин-2,5(1H,3H)-диона *in vivo* была установлена его активность и дозировка при пероральном применении, в связи с чем было решено разработать ЛФ производного ФТГХД для приема внутрь. Среди пероральных лекарственных препаратов анальгетических и противовоспалительных средств подавляющее большинство представлено в виде твердых дозированных ЛФ (таблетки, капсулы, порошки и т.д.), что объясняется рядом преимуществ данного вида форм, а также устоявшимися ассоциациями пациентов, врачей и фармацевтов. Среди ЛФ для приема внутрь особое место занимают таблетки, диспергируемые в полости рта, поскольку они совмещают в себе преимущества твердых дозированных (высокая стабильность, точность доставляемой дозы, компактность, удобство применения и хранения) и жидких ЛФ (быстрое начало терапевтического действия, отсутствие необходимости в приеме жидкости), а также характерные только для данной формы – отсутствие необходимости в глотании, которые делают их идеальным способом доставки анальгетических и противовоспалительных средств для широкого круга потенциальных потребителей.

В фармацевтической промышленности и регуляторной практике в последнее время большое внимание уделяется возможности модуляции процесса получения лекарственных препаратов без изменения качества конечного продукта и затрат на внесение изменений в регистрационные досье, то есть так называемой работе в области проектного поля. Для разработки пространства проектных параметров необходимо глубокое понимание свойств всех материалов и процессов, используемых в процессе получения ЛФ, для чего на стадии фармацевтической разработки может быть релевантным применение концепции дизайна экспериментов. Данный подход сводит к минимуму будущие

риски для качества лекарственного препарата на всем протяжении его жизненного цикла, поскольку его качество было заложено на начальных стадиях разработки.

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

Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации, заключается в определении актуальности темы диссертации, в постановке цели, задач, стратегии разработки и контроля качества готовой лекарственной формы, проведении скрининговых и таргетных исследований активной фармацевтической субстанции, установке критических показателей материалов и параметров процесса, оценке критических показателей качества проектируемого лекарственного препарата, анализе и статистической обработке полученных результатов, написании диссертации, выводов научного исследования, рекомендаций дальнейшего развития темы, внедрении полученных результатов в фармацевтическое производство.

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

Достоверность результатов, полученных в ходе диссертационного исследования, обоснована достаточным объемом выполненных экспериментов: по определению физико-химических, биофармацевтических и технологических свойств активной фармацевтической субстанции, оценки рисков проектируемой лекарственной формы, по определению предкомпрессионных характеристик и критических показателей качества разрабатываемого продукта, по углубленному изучению влияния критических показателей материалов и процесса на качество готового продукта; с использованием современных чувствительных методов (культуры клеток аденокарциномы толстого кишечника, УЭЖХ-МС/МС, ВЭЖХ, лазерной дифракции), современного сертифицированного оборудования и программного обеспечения (УЭЖХ, ВЭЖХ, масс-спектрометра, УФ-спектрофотометра, тестеров фармацевтико-технологических характеристик таблеток), а также общепринятых критериев статистической обработки данных



(метода SeDeM, методологии поверхностного отклика, функции желательности) и теоретическим обоснованием полученных экспериментальных данных.

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

В данной работе представлены результаты фармацевтической разработки первой лекарственной формы инновационного биологически активного вещества с TRPA1-антагонистическим действием – 7-(2-хлорофенил)-4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)-4,6,7,8-тетрагидрохинолин-2,5(1H,3H)-диона.

Обсуждены *in silico*-характеристики производного фенилтетрагидрохинолиндиона, подтверждающие его пригодность в качестве вещества с потенциальными фармакологическими эффектами. В основу данного исследования были заложены принципы, описанные в руководстве Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации фармацевтических продуктов, предназначенных для применения человеком (ICH) Q8 «Фармацевтическая разработка». Изучены биофармацевтические свойства указанного соединения, позволившие классифицировать производное фенилтетрагидрохинолиндиона как вещество II класса биофармацевтической классификационной системы (БКС), в разработке которого ключевую роль играет степень абсорбции, лимитированная растворимостью активной фармацевтической субстанции в средах желудочно-кишечного тракта. Изученные физико-химические и технологические свойства производного фенилтетрагидрохинолиндиона были использованы в качестве основы риск-ориентированного проектирования лекарственного препарата. На основе имеющихся данных о свойствах изучаемой субстанции, ее предполагаемого терапевтического действия и желаемых параметров конечного продукта были научно обоснованы лекарственная форма и способ ее получения. При проектировании лекарственной формы был использован метод оценки риска, позволивший выделить критические показатели качества будущего лекарственного препарата, критические показатели материалов и процесса. В основу выбора вспомогательных веществ легла их совместимость с производным фенилтетрагидрохинолиндиона, а также оценка их влияния на

критические показатели качества таблеток, диспергируемых в полости рта, проведенная с помощью метода SeDeM.

В данной работе представлены результаты углубленного изучения количественного влияния критических показателей материалов и процесса на критические показатели качества таблеток, диспергируемых в полости рта, содержащих производное фенилтетрагидрохинолиндиона. Функциональные зависимости, полученные с помощью регрессионного анализа в соответствии с разработанным дизайном исследования, в основу которого лег метод поверхностного отклика, реализованный в соответствии с планами Бокса-Бенкена и Бокса-Уилсона, были использованы для оптимизации количественного состава и параметров технологического процесса получения лекарственной формы производного фенилтетрагидрохинолиндиона. Таблетки, диспергируемые в полости рта, с оптимизированными характеристиками, удовлетворяли всем требованиям проекта нормативного документа по качеству, разработанного в соответствии с ФЕАЭС, ГФ РФ, ведущими зарубежными фармакопеями и руководствами по разработке твердых лекарственных форм. На основе полученных данных по стабильности проектируемого лекарственного препарата предполагаемый срок годности был установлен в 2 года при хранении при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке (банка в пачке).

#### **Практическая значимость проведенных исследований**

В ходе исследования получены практические данные по биофармацевтическим, физико-химическим и технологическим свойствам активной фармацевтической субстанции производного фенилтетрагидрохинолиндиона, оценена его стабильность. Полученные данные могут быть использованы при составлении регистрационного досье на проектируемый лекарственный препарат. Предложена рецептура и технология получения таблеток, диспергируемых в полости рта, удовлетворяющие основным регуляторным требованиям. Результаты представляют собой данные ранней фармацевтической разработки и являются основой для дальнейшего масштабирования, оптимизации и изучения свойств проектируемого



лекарственного препарата с целью его потенциального вывода на фармацевтический рынок.

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

Проведенные исследования позволили разработать состав и технологию получения первой лекарственной формы – таблеток, диспергируемых в полости рта, инновационной активной фармацевтической субстанции с потенциальными анальгетическими и противовоспалительными свойствами, которая может быть масштабирована для промышленного производства с дальнейшей подачей документов на государственную регистрацию в качестве оригинального лекарственного препарата.

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

Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации Кравченко Алексея Дмитриевича на тему «Разработка состава и технологии получения твердой лекарственной формы на основе производного фенилтетрагидрохинолиндиона из группы селективных блокаторов TRPA1» внедрены в учебный процесс кафедры промышленной фармации Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Акт внедрения № 211 от 14.03.2023 г.).

Научно-практические результаты исследования – лабораторный регламент (ЛР № 13353384-2023) получения таблеток, диспергируемых в полости рта, производного фенилтетрагидрохинолиндиона (Акт № б/н от 28.02 2023 г.) и проект нормативного документа по качеству «Таблетки, диспергируемые в полости рта, производного фенилтетрагидрохинолиндиона с TRPA1-антагонистической активностью» (Акт № б/н от 28.02 2023 г.) внедрены в работу АО «МираксБиоФарма», Россия.

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

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

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

По результатам исследования автором 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 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

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

1. Полиморфный скрининг и изучение строения кристаллических форм производного фенилтетрагидрохинолиндиона с TRPA1-антагонистической активностью / Н.В. Пятигорская, Н.С. Николенко, **А.Д. Кравченко**, Е.И. Нестеркина // **Фармация**. – 2022. – Т. 71, №6. – С. 27-33. DOI: <https://doi.org/10.29296/25419218-2022-06-04>
2. Подтверждение структуры и энантиомерный состав производного фенилтетрагидрохинолиндиона с TRPA1-антагонистической активностью / Н.В. Пятигорская, Г.Э. Бркич, **А.Д. Кравченко**, С.Н. Коваленко // **Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии**. – 2022. – Т. 25, №7. – С. 31-38. DOI: <https://doi.org/10.29296/25877313-2022-07-05>
3. Кравченко, А.Д. Изучение технологических свойств и биофармацевтической растворимости производного фенилтетрагидрохинолиндиона с TRPA1-антагонистической активностью / Н.В. Пятигорская, Н.С. Николенко, **А.Д. Кравченко** // **Фармация**. – 2022. – Т. 71, №3 – С. 42-47. DOI: <https://doi.org/10.29296/25419218-2022-03-07>



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

1. Transient receptor potential Ankyrin 1: structure, function and ligands / N.V. Pyatigorskaya, O.V. Filippova, N.S. Nikolenko, **A.D. Kravchenko** // **Research Results in Pharmacology**. – 2022. – Vol. 8, №3. – P. 19-29. DOI: <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.8.90214>
2. **Кравченко, А.Д.** Изучение кишечной проницаемости на модели Caco-2 производного фенилтетрагидрохинолиндиона с TRPA1-антагонистической активностью / Н. В. Пятигорская, **А.Д. Кравченко** // **Разработка и регистрация лекарственных средств**. – 2022. – Т. 11, №3 – С. 195-201. DOI: <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2022-11-3-195-201>
3. 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 [et al.] // **Research Results in Pharmacology**. – 2022. – Vol. 8, №1. – P. 1-11. DOI: <https://doi.org/10.3897/rrpharmacology.8.80504>
4. **Kravchenko, A.D.** Physicochemical Properties of a Phenyltetrahydroquinolinedione Derivative with TRPA1 Antagonist Activity / N.V. Pyatigorskaya, N.S. Nikolenko, **A.D. Kravchenko** // **Pharmaceutical Chemistry Journal**. – 2022. – Vol. 56, №4. – P. 522-526. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11094-022-02671-6>

Материалы конференций по теме диссертационного исследования:

1. **Кравченко, А.Д.** Терапевтические возможности антагонистов TRPA1 / Н.В. Пятигорская, Г.Э. Брkich, **А.Д. Кравченко**. – Текст: непосредственный // Корреляционное взаимодействие науки и практики в новом мире: сборник научных статей по итогам международной научно-практической конференции / Изд-во СПбГЭУ. – Санкт-Петербург, 2020. – С. 188-190.

2. **Кравченко, А.Д.** Обоснование показателей качества фармацевтической субстанции из группы производных фенилтетрагидрохинолиндиона / **А.Д. Кравченко, Н.В. Пятигорская.** – Текст: непосредственный // Молодая фармация – потенциал будущего: сборник материалов XI всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием / Изд-во СПХФУ. – Санкт-Петербург, 2021. – Т.2., С. 164.
3. **Кравченко, А.Д.** Каналы временного рецепторного потенциала: классификация, строение и функции / **Н.В. Пятигорская, О.В. Филиппова, А.Д. Кравченко.** – Текст: непосредственный // Фармацевтическое образование СамГМУ. История, современность, перспективы: сборник трудов конференции / ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. – Самара, 2021. – С. 328-335.
4. **Кравченко, А.Д.** Обоснование начальной дозы нового антагониста TRPA1 – производного фенилтетрагидрохинолиндиона для клинических исследований / **А.Д. Кравченко, Н.В. Пятигорская.** – Текст: непосредственный // Инновационные исследования: теоретические основы и практическое применение: сборник статей по итогам Всероссийской научно-практической конференции / Стерлитамакс: АМИ. – Уфа, 2021. – С. 62-65.
5. **Кравченко, А.Д.** Оrorастворимые и ородиспергируемые лекарственные формы в РФ / **А.Д. Кравченко.** – Текст: непосредственный // Концепции и модели устойчивого инновационного развития общества: сборник статей Международной научно-практической конференции / Аэтерна. – Волгоград, 2022. – С. 118-120.

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

1. Международная научно-практическая конференция «Корреляционное взаимодействие науки и практики в новом мире» (25.12.2020 г., Санкт-Петербург).



2. Всероссийская научная конференция студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего» (23.04.2021 г., Санкт-Петербург).
3. Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Фармацевтическое образование СамГМУ. История, современность, перспективы» (26.10.2021 г., Самара).
4. Всероссийская научно-практическая конференция «Инновационные исследования: теоретические основы и практическое применение» (06.12.2021 г., Уфа).
5. Международная научно-практическая конференция «Концепции и модели устойчивого инновационного развития общества» (05.05.2022 г., Волгоград).

### **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 Кравченко Алексея Дмитриевича на тему: «Разработка состава и технологии получения твердой лекарственной формы на основе производного фенилтетрагидрохинолиндиона из группы селективных блокаторов TRPA1» 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 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский Университет), кафедры фармакологии и клинической фармакологии Белгородского государственного национального исследовательского университета.

Присутствовало на заседании 14 чел. Результаты голосования: «за» – 14 человек, «против» – нет, «воздержались» – нет, протокол № 04 от 06 апреля 2023 г.

**Председательствующий на заседании**

Кандидат фармацевтических наук,  
доцент кафедры промышленной  
фармации Института  
профессионального образования  
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им.  
И. М. Сеченова Минздрава России  
(Сеченовский Университет)



---

Н.С. Николенко