

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

аттестационное дело № 74.01-05/017а-2024

решение диссертационного совета от «24» апреля 2024 года, № 12

о присуждении Павлову Алексею Никитичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата фармацевтических наук.

Диссертация «Разработка состава и технологии получения назальных капель с пролонгированным высвобождением для лечения болезни Паркинсона» в виде рукописи по специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств принята к защите «20» марта 2024 года (протокол заседания № 9/2) 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 Павлов Алексей Никитич, 1988 года рождения, в 2010 году окончил Московскую медицинскую академию имени И.М. Сеченова по специальности «Фармация», квалификация провизор.

С 2018 года является соискателем кафедры промышленной фармации Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

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).

Диссертация 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).

Научный руководитель:

доктор фармацевтических наук, доцент, **Бркич Галина Эдуардовна**, ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Институт профессионального образования, кафедра промышленной фармации, профессор кафедры.

Официальные оппоненты:

Сливкин Алексей Иванович – доктор фармацевтических наук, профессор, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, кафедра фармацевтической химии и фармацевтической технологии фармацевтического факультета, заведующий кафедрой;

Абрамович Римма Александровна – доктор фармацевтических наук, доцент, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Медицинский научно-образовательный центр, начальник научно-производственного участка; факультет фундаментальной медицины, кафедра фармакогнозии и промышленной фармации, профессор кафедры

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации в своем положительном отзыве, подписанном профессором, заведующим кафедрой фармацевтической технологии, доктором фармацевтических наук Панкрушевой Татьяной Александровной, указало, что

диссертационная работа Павлова Алексея Никитича на тему «Разработка состава и технологии получения назальных капель с пролонгированным высвобождением для лечения болезни Паркинсона» на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи по разработке состава и технологии получения лекарственной формы для лечения болезни Паркинсона, имеющей существенное значение для промышленной фармации, 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 Палов Алексей Никитич заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств.

На автореферат поступили отзывы от:

Медушевой Елены Олеговны, доктора медицинских наук, заместителя генерального директора по инновациям ООО «Колетекс»;

Балабаньяна Вадима Юрьевича, доктора фармацевтических наук, доцента, ведущего научного сотрудника научно-исследовательской лаборатории химии лекарственных субстанций НИИ трансляционной медицины Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Ремезовой Ирины Петровны, доктора фармацевтических наук, профессора, заведующего кафедрой биологической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Катаева Валерия Алексеевича, доктора фармацевтических наук, профессора, заведующего кафедрой фармации ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Гузева Константина Сергеевича, доктора фармацевтических наук, уполномоченного лица АО «Ретиноиды».

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат. В отзывах доктора фармацевтических наук, профессора Катаева Валерия Алексеевича, доктора фармацевтических наук, доцента, Балабаньяна Вадима Юрьевича содержатся вопросы уточняющего характера.

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

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации выбрано в качестве ведущей организации в связи с тем, что одно из научных направлений, разрабатываемых данным учреждением, соответствует профилю представленной диссертации.

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; 1 статья в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed, MatchSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer, 4 иные статьи по результатам диссертационного исследования, 6 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 2 зарубежных конференций), 1 патент на изобретение Российской Федерации.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

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.
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.
3. 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. [Scopus].

Общий объем публикаций составляет 8,24 печатных листов.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработаны состав и технология получения инновационного наносомального лекарственного средства Дофаминин на основе L-ДОФА и полилактидгликолида;

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

предложена разработанная технология получения назальных капель лекарственного средства Дофаминин, включающая в себя образование суспензии L-ДОФА с полимером PLGA 50/50 в дисперсионной среде хлороформа, с последующим эмульгированием в растворе 2 % поливинилового спирта, 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;

доказано соответствие разработанного лекарственного препарата требованиям общих фармакопейных статей Фармакопеи Евразийского экономического союза (ОФС ФЕАЭС), Государственной фармакопеи Российского 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 назальных капель лекарственного средства Дофаминин, на основе L-ДОФА и полилактидгликолидов, которые обеспечивают пролонгированную выработку дофамина в мозге путем повышения эффективности доставки его метаболитического предшественника в мозг и оптимизации метаболизма за счет дозированного высвобождения активной фармацевтической субстанции ДОФА-ПК из состава полимерных частиц 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, биофармацевтического анализа инновационного наносомального лекарственного средства Дофаминин;

изложены этапы разработки состава и технологии получения инновационного наносомального лекарственного средства Дофаминин;

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 ДОФА-ПК для разработки методик контроля качества. В соответствии с установленными физико-химическими характеристиками активной фармацевтической субстанции были рассмотрены потенциально возможные методы количественного определения;

изучена совместимость активной фармацевтической субстанции ДОФА-ПК со вспомогательными веществами, стабильность лекарственного средства Дофаминин, оцененная по критическим показателям качества;

проведена модернизация технологических режимов и определены контрольные точки, выбрана наиболее удобная упаковка для назальных капель.

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

разработаны и внедрены: методики контроля качества лекарственного средства Дофаминин, методики биофармацевтических, физико-химических и технологических исследований свойств активной фармацевтической субстанции ДОФА-ПК 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 № 15.20-03 от 20.10.2023 г.), кафедры фармацевтического анализа ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Акт № 45/В от 03.10.2023 г.); в работу ООО «Тульская 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.);

определены оптимальный состав и технология получения лекарственного средства Дофаминин, удовлетворяющие основным регуляторным требованиям. Результаты представляют собой данные ранней фармацевтической разработки и являются основой для дальнейшего масштабирования, оптимизации и изучения характеристик проектируемого лекарственного средства с целью его потенциального вывода на фармацевтический рынок;

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, и 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».

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

для экспериментальных работ результаты получены с использованием современного верифицированного оборудования (субмикронный лазерный спектрометр Coulter N4MD фирмы Coulter Electronics (США), анализатор Zetasizer Nano ZS ZEN 3600 (Malvern Instruments, Великобритания); модульная система ВЭЖХ Agilent 1260 Infinity II с диодно-матричным детектированием (США); рН-метр Mettler Toledo (США); вискозиметр AND SV-10A (Япония)), позволяющие получить результаты, отвечающие требованиям ОФС Фармакопеи ЕАЭС, 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 принципах «качество, запланированное при разработке», изложенном в соответствии с руководством ICH Q8 «Фармацевтическая разработка»;

использованы современные методы физико-химического, инструментального и биофармацевтического анализа активной фармацевтической субстанции ДОФА-ПК и разрабатываемого лекарственного препарата Дофаминин; для детального изучения влияния критических параметров материалов и процесса на критические показатели качества разрабатываемого лекарственного препарата Дофаминин применяли метод поверхностного отклика в соответствии с построением пространства проектных параметров; статистический анализ результатов был проведен с помощью пакета программ Microsoft.

Личный вклад соискателя состоит в:

изучении литературных данных по уровню разработок лекарственных средств, ориентированных на лечение болезни Паркинсона и направлений в создании лекарственных форм на основе полимерных композиций, затрагивающих научно-техническую проблему в рамках исследования, включая подходы к оценке фармакологических, фармакокинетических исследований лекарственных средств на основе L-ДОФА;

проектировании дизайна получения лекарственного средства Дофаминин с контролируемым временем деградации на основе биodeградируемого сополимера молочной и гликолевой кислот и использования назального пути введения, что приведет к снижению терапевтической дозы препарата Леводопа и снижению побочных эффектов, увеличению эффективности терапии за счет контролируемого высвобождения, оптимизации биораспределения и более щадящего, фармакологического действия;

изучении свойств активной фармацевтической субстанции ДОФА-ПК с помощью разработанной и валидированной методики подлинности и количественного определения методом ВЭЖХ;

определении целевого профиля качества, представляющего собой проспективное резюме характеристик качества будущего лекарственного средства Дофаминин, которые должны быть достигнуты, принимая во внимание безопасность и эффективность;

постановке эксперимента по разработке модельной системы поверхности назального эпителия *in vitro*; методики изучения пролонгированного высвобождения лекарственного средства в условиях *in vitro*;

разработке технологической и аппаратурной 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;

оценке стабильности образцов активной фармацевтической субстанции ДОФА-ПК и лекарственного средства Дофаминин по критическим показателям качества;

статистической обработке данных на каждом этапе исследования с вычислением стандартного отклонения для определения доверительных интервалов с помощью пакета программ Microsoft.

Диссертация и автореферат подготовлены автором лично.

Вклад автора является основополагающим на всех этапах экспериментальных и теоретических исследований; в процессе внедрения в практическую деятельность является 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 федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования 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 уточняющего характера, на которые соискатель, Павлов Алексей Никитич, дал исчерпывающие ответы.

На заседании 24 апреля 2024 года по результатам защиты диссертационный совет принял решение: за решение актуальной научно-практической задачи фармацевтической технологии по риск-ориентированной фармацевтической разработке назальных капель лекарственного средства Дофаминин, что имеет важное научно-практическое значение для фармацевтической науки, присудить Павлову Алексею Никитичу 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 человека, присутствовавших на заседании, из них 5 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, из 21 человека, входящих в состав совета, утвержденного приказом ректора, проголосовали: «за» - 19, «против» - нет, «недействительных бюллетеней» - нет.

Председатель
диссертационного совета



Краснюк Иван Иванович

Ученый секретарь
диссертационного совета

Демина Наталья Борисовна

«25» апреля 2024 года