

**Заключение диссертационного совета ДСУ 208.002.01 на базе 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 №

Решение диссертационного совета от «21» октября 2020 года протокол № 13

О присуждении Ситенкову Александру Юрьевичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата фармацевтических наук.

Диссертация «Создание и исследование микро- и наноразмерных систем доставки на основе полиметакрилатных комплексов» в виде рукописи по специальности 14.04.01 – Технология получения лекарств, принята к защите «18» марта 2020 г. (протокол № 7), диссертационным советом ДС 208.040.09. В связи с созданием диссертационного совета ДСУ 208.002.01, являющегося правопреемником Д 208.040.09, утвержденного приказом ректора Университета от 28.05.2020 г. № 0454/Р диссертация была принята к защите повторно 29.06.2020 г. (протокол заседания № 2) в диссертационный совет ДСУ 208.002.01 на базе ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (далее – ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2 (Приказ ректора № 0454/Р от 28.05.2020 г.).

Ситенков Александр Юрьевич, 1988 года рождения, в 2010 году окончил государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования Казанский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию по специальности

«Фармация», квалификация «Провизор».

В 2014 году Ситенков Александр Юрьевич окончил очную аспирантуру на кафедре фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация выполнена на кафедре фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии Института фармации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (далее - ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России).

Ситенков Александр Юрьевич работает с октября 2015 года на АО «Татхимфармпрепараты», в настоящее время занимает должность начальника цеха твердых лекарственных форм химико-фармацевтического производства № 1. Ситенков Александр Юрьевич с 2013 г. по совместительству занимает должность ассистента Института фармации ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России

**Научный руководитель:**

МУСТАФИН РУСЛАН ИБРАГИМОВИЧ - кандидат фармацевтических наук, доцент, Институт фармации ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, директор Института фармации.

**Научный консультант:**

СЁМИНА ИРИНА ИВАНОВНА - доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, заведующая Центральной научно-исследовательской лабораторией.

**Официальные оппоненты:**

1. Алексеев Константин Викторович - доктор фармацевтических наук, профессор, федеральное государственное бюджетное научное учреждение «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», лаборатория готовых лекарственных форм опытно-технологического отдела, главный научный сотрудник.

2. Мизина Прасковья Георгиевна – доктор фармацевтических наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений», заместитель директора по научной работе – дали положительные отзывы на диссертацию.

**Ведущая организация:** федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Уфа в своем положительном отзыве, составленном заведующей кафедрой фармацевтической технологии с курсом биотехнологии, доктором фармацевтических наук, профессором Шиковой Юлией Витальевной, указала, что диссертация Ситенкова Александра Юрьевича «Создание и исследование микро- и наноразмерных систем доставки на основе полиметакрилатных комплексов», является завершённой научно-квалификационной работой, в которой решена важная для фармацевтической науки задача по разработке технологии получения микро- и наноразмерных систем доставки индометацина на основе полиметакрилатных комплексов.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости результатов исследования диссертация соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением правительства Российской Федерации от 24.03.2013 г. №842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. №335, от 01.10.2018 г. №1168), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Ситенков Александр Юрьевич, заслуживает присуждения искомой учёной степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – Технология получения лекарств.

На автореферат диссертации поступили отзывы от: доктора фармацевтических наук, доцента, заведующего кафедрой фармацевтической технологии и биотехнологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский

государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России) г. Томск - Чучалина Владимира Сергеевича; доктора фармацевтических наук, профессора, заведующего кафедрой фармацевтической технологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России) г. Самара - Первушкина Сергея Васильевича и доктора фармацевтических наук, профессора, заведующего кафедрой фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России г. Самара - Куркина Владимира Александровича; доктора фармацевтических наук, профессора, заведующего кафедрой фармацевтической технологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России) г. Курск - Панкрушевой Татьяны Александровны; доктора фармацевтических наук, профессора, заведующего кафедрой технологии лекарственных форм федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России) г. Санкт-Петербург - Флисюк Елены Владимировны.

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

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

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации выбрано в качестве ведущей организации в связи с тем, что одно из научных направлений

разрабатываемых данных учреждением, соответствует профилю представленной диссертации.

По теме диссертации опубликовано 19 научных работ, общим объемом 3,9 печатных листа, 8 в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ (в соавторстве), из которых 4 – в зарубежных журналах, 9 работ в сборниках материалов научно-практических конференций, из которых 4 с международным участием (в соавторстве), 1 патент РФ (в соавторстве), а также 1 глава в монографии (в соавторстве).

**Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:**

1. Dalmoro, A. Ultrasonic atomization and polyelectrolyte complexation to produce gastroresistant shell–core microparticles/ A.Dalmoro, **A.Y. Sitenkov**, G.Lamberti, A. A. Barba, R.I. Moustafine // **Journal of Applied Polymer Science**. – 2016. – Vol. 133(6). – P. 42976.
2. Moustafine, R.I. Indomethacin-containing interpolyelectrolyte complexes based on Eudragit® EPO/S100 copolymers as a novel drug delivery system / R.I. Moustafine, **A.Y. Sitenkov**, A.V. Bukhovets, Sh.F. Nasibullin, B. Appeltans, T.V. Kabanova, V.V. Khutoryanskiy, G.Van den Mooter// **International Journal of Pharmaceutics**. – 2017. – Vol. 524. – P. 121 – 133.

**Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:**

*разработана* новая технология получения микрокапсул с помощью метода ультразвукового (УЗ) распыления на основе интерполиэлектrolитной реакции (ИПЭР) между поликатионом (Eudragit®E100) и полианионами (Eudragit®L30D-55 и альгинатом натрия);

*предложена* новая наноразмерная система доставки индометацина на основе интерполиэлектrolит-лекарственного комплекса (ИПЭЛК) с использованием сополимеров фармацевтического назначения - Eudragit®EPO и Eudragit®S100;

*предложены* технологические схемы получения кишечнорастворимых микрокапсул с индометацином и порошка с индометацином для приготовления суспензии пролонгированного действия для приема внутрь;

*доказано*, что в состав полученных микрокапсул входят альгинат натрия, Eudragit® E100, Eudragit® L30D-55;

*доказано*, что полученные микрокапсулы относятся к кишечнорастворимым лекарственным формам;

*введены* основные показатели качества для спецификации разработанного порошка с индометацином для приготовления суспензии пролонгированного действия для приема внутрь: описание, растворимость, подлинность, примеси свободных полимеров, однородность массы, рН суспензии, седиментационная устойчивость, размер частиц, потеря в массе при высушивании, количественное определение, микробиологическая чистота.

**Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:**

*доказано*, что интерполиэлектrolитное взаимодействие в сочетании с ультразвуковым распылением может быть использовано в технологии получения микрокапсул;

*доказана* перспективность разработки нанокomпозиций с использованием сочетания противоположно заряженных (мет)акриловых сополимеров для доставки лекарственных веществ с контролируемым высвобождением в заданные отделы ЖКТ и повышение биодоступности включенного в их состав лекарственного вещества;

*доказано*, что индометацин химически включается в состав полимер-лекарственных комплексов (ПЛК) и ИПЭЛК;

*применительно к проблематике диссертации* результативно использован комплекс физико-химических методов анализа (УФ-спектрофотометрия, ИК-, БИК- и КР-спектроскопии, дифференциально-сканирующая калориметрия с модулируемой температурой (ДСК-МТ), методы динамического и электрофоретического рассеяния света, порошковая рентгеновская дифракция, элементный органический анализ, высокоэффективная жидкостная

хроматография), оценки технологических свойств порошка ИПЭЛК (определение насыпной плотности, сыпучести, угла естественного откоса) и биофармацевтического исследования (тест «Растворение», фармакокинетика на кроликах, исследование токсичности на мышах):

*изложен* комплексный подход с использованием методов ИК-, БИК-, КР-спектроскопии, ДСК-МТ, порошковой рентгеновской дифракции, подтверждающих включение индометацина в состав ПЛК и ИПЭЛК в виде аморфной формы;

*изучены* механизмы высвобождения индометацина из порошка и таблеток на основе ПЛК и ИПЭЛК *in vitro* и *in vivo*;

*изучены* размер и поверхностный заряд полученных ПЛК и ИПЭЛК;

*изучены* основные фармакокинетические параметры порошков ПЛК и ИПЭЛК с индометацином и таблеток на их основе при однократном пероральном введении кроликам;

*проведена модернизация* технологии получения порошка с индометацином для приготовления суспензии пролонгированного действия для приема внутрь.

#### **Оценка достоверности результатов исследования выявила:**

*для экспериментальных работ* было использовано сертифицированное оборудование, показана воспроизводимость результатов исследования;

*теория* построена на возможности совершенствования систем пероральной доставки лекарственных веществ посредством образования интерполиэлектrolитных комплексов, согласуется с опубликованными экспериментальными результатами по теме диссертации и данными других исследователей;

*идея* базируется на обобщении передового опыта разработки микро- и наноразмерных систем доставки для получения лекарственных форм с модифицированным высвобождением;

*использованы* ранее полученные данные о применении метода ультразвукового распыления при разработке и исследовании микро- и наноразмерных систем доставки лекарственных веществ;

*установлено*, что результаты анализа структурных особенностей ПЛК и ИПЭЛК согласуются с результатами исследований аналогичных композиций, представленных ранее в независимых источниках;

*использованы* современные методики сбора и обработки исходной информации, полученной на достаточном количестве объектов исследования, с применением пакета прикладных программ. Результаты исследования сопоставимы с данными отечественных и зарубежных авторов по проблеме фармацевтической разработки носителей лекарственных веществ, аргументированы и научно обоснованы.

**Личный вклад соискателя состоит в следующем:**

определение цели и задач диссертационного исследования, составление плана по достижению поставленной цели, проведение экспериментальных исследований и обобщении полученных результатов. В работах, выполненных в соавторстве, автором лично проведены экспериментальные исследования, аналитическая, статистическая обработка полученных результатов, их обобщение и представление. Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования: от постановки задач, их теоретической проработки и экспериментальной реализации до обсуждения результатов в научных публикациях и докладах и их внедрения в практику.

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 федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора от 31.01.2020 г. № 0094/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве



