

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

диссертационного совета ДСУ 208.002.01 на базе ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук

аттестационное дело № 44.01-24/48-2021

решение диссертационного совета от «16» июня 2021 года № 16

О присуждении Кошелевой Татьяне Михайловне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата фармацевтических наук.

Диссертация «Разработка быстрорастворимых лекарственных препаратов, содержащих твёрдые дисперсии индометацина» в виде рукописи по специальности 14.04.01 – Технология получения лекарств принята к защите «27» апреля 2021 года (протокол заседания № 8) диссертационным советом ДСУ 208.002.01 на базе федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (далее – ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2 (приказ ректора от 28.05.2020 № 0454/Р ).

Кошелева Татьяна Михайловна, 1992 года рождения, в 2015 году окончила ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по специальности «Фармация», квалификация «Провизор».

В 2018 году окончила аспирантуру в ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Диссертация выполнена на кафедре аналитической, физической и

коллоидной химии Института фармации им. А.П.Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

**Научный руководитель:**

доктор фармацевтических наук, профессор **КРАСНЮК ИВАН ИВАНОВИЧ (МЛ.)** - ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Институт фармации им. А.П.Нелюбина, заведующий кафедрой аналитической, физической и коллоидной химии.

**Официальные оппоненты:**

**Гузев Константин Сергеевич** – доктор фармацевтических наук, Акционерное общество Фармацевтическое научно-производственное предприятие «Ретиноиды», уполномоченное лицо, отдел обеспечения качества, ведущий сотрудник

**Мизина Прасковья Георгиевна** – доктор фармацевтических наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, заместитель директора по научной работе

дали положительные отзывы на диссертацию.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова» (ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»), г. Москва, в своем положительном заключении, подписанном Алексеевым Константином Викторовичем, доктором фармацевтических наук, профессором, главным научным сотрудником лаборатории готовых лекарственных форм, указала, что диссертация Кошелевой Татьяны Михайловны на тему: «Разработка быстрорастворимых лекарственных препаратов, содержащих твёрдые дисперсии индометацина» на соискание

ученой степени кандидата фармацевтических наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи по разработке состава и технологии получения быстрорастворимых лекарственных форм индометацина с применением его твердых дисперсий, проведению стандартизации полученных лекарственных форм, имеющей существенное значение для специальности: 14.04.01 – 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 Минздрава России (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора от 31.01.2020 № 0094/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Кошелева Татьяна Михайловна, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности - 14.04.01 – Технология получения лекарств.

На автореферат диссертации поступили отзывы от: доктора фармацевтических наук, доцента кафедры управления и экономики фармации ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Смоленск – Пантюхина Андрея Валерьевича; доктора фармацевтических наук, профессора, заведующего кафедрой фармацевтической химии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет», г. Воронеж – Сливкина Алексея Ивановича; доктора фармацевтических наук, доцента, заведующего кафедрой общей фармацевтической и биомедицинской технологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки России, г. Москва – Суслиной Светланы Николаевны.

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.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» выбрано в качестве ведущей организации в связи с тем, что одно из научных направлений, разрабатываемых данным учреждением, соответствует профилю представленной диссертации.

Соискатель имеет 8 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 8 работ (в соавторстве), из них в рецензируемых научных изданиях опубликованы 4 работы, 2 из которых в журналах, индексируемых в международной базе цитирования Scopus. Общий объем публикаций 1,56 п.л.

**Наиболее значимые работы:**

1. Краснюк И.И. (мл) Аспекты применения индометацина в медицине и фармации / И.И. Краснюк (мл.), **Т.М. Кошелева**, А.В. Беляцкая, И.И. Краснюк, О.И. Степанова, Ю. Сковпень, А.Н. Воробьев В.В. Грих, Л.В. Овсянникова // **Вестник Российской академии медицинских наук.** – 2018. – Т. 73. – № 2. – С. 130–134.

2. Краснюк И.И. (мл) Влияние твердых дисперсий с полиэтиленгликолем на растворимость индометацина / И.И. Краснюк (мл), **Т.М. Кошелева**, А.В. Беляцкая, И.И. Краснюк, О.И. Степанова, Y.V. Skovpen, В.В. Грих, Л.В. Овсянникова // **Химико-фармацевтический журнал.** – 2018. – Т. 52. – № 3. – С. 46–49.

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

*разработаны* составы и технология получения быстрорастворимых лекарственных форм (шипучих таблеток и гранул) для приготовления растворов для внутреннего применения, где в качестве действующего вещества использованы твердые дисперсии малорастворимой фармацевтической субстанции – индометацина;

*предложены* оптимальный полимерный носитель для получения твердой дисперсии индометацина – поливинилпирролидон-10000 (ПВП); технология получения быстрорастворимых лекарственных форм – гранул и таблеток, получаемых с применением твердых дисперсий индометацина в качестве субстанции с улучшенными биофармацевтическими характеристиками;

*доказана* возможность получения быстрорастворимых лекарственных форм индометацина на основе его твердых дисперсий;

*введены* новые подходы к получению быстрорастворимых лекарственных форм на основе малорастворимой фармацевтической субстанции – индометацина.

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

*доказаны и обоснованы* преимущества разработанных составов шипучих таблеток и гранул индометацина; обоснована возможность введения твердой дисперсии малорастворимого действующего вещества (индометацина) с полимером в состав таких лекарственных форм, как быстрорастворимые таблетки и гранулы; доказаны и обоснованы преимущества предложенной технологии получения быстрорастворимых лекарственных форм, по которой действующее вещество вводится в состав шипучих гранулятов в виде раствора твердой дисперсии;

применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс существующих базовых методов исследования, в том числе УФ-спектрофотометрия, микрокристаллоскопия, рентгенофазовый анализ;

*изложены* этапы разработки составов шипучих гранул и таблеток индометацина и технологии их получения, основанные на анализе комплекса показателей качества лекарственных форм и результатов изучения стабильности полученных составов в процессе хранения;

*раскрыты* причины увеличения растворимости индометацина из



твердых дисперсий – микронизация и повышение аморфности действующего вещества в матрице полимера, солюбилизация и образование коллоидных растворов; принципиальное значение получения твердых дисперсий с полимером, (а не смесей с ним) для оптимизации биофармацевтических свойств лекарственных форм; перспективы получения и применения индометацина в виде шипучих таблеток и гранул для приготовления растворов для внутреннего применения;

*изучены* твердые дисперсии индометацина с ПВП, полиэтиленгликолем с молекулярной массой 1000, 1500, 3000, 4000, полученные методом растворения компонентов твердой дисперсии в общем растворителе с его последующим удалением; показатели качества (внешний вид, подлинность, содержание действующего вещества, остаточная влажность, распадаемость, значение рН водного раствора (для гранул и таблеток), насыпной объем, насыпная плотность, сыпучесть, угол естественного откоса, фракционный состав (дополнительно для гранул); механическая прочность на сжатие, коэффициент прессуемости, истираемость (дополнительно для таблеток)) и сроки годности разработанных быстрорастворимых лекарственных форм, содержащих твердую дисперсию индометацина.

*проведена модернизация* технологии получения и применения твердых лекарственных форм индометацина с целью повышения его растворимости, скорости растворения в воде и удобства применения.

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

*разработаны и внедрены* в учебный процесс на кафедре аналитической, физической и коллоидной химии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) теоретические и технологические результаты комплексных исследований по выбору оптимальных составов и технологии получения мягких быстрорастворимых лекарственных форм индометацина;

*определены* перспективы организации промышленного производства и выпуска разработанных лекарственных форм;

*созданы* технологические схемы получения быстрорастворимых лекарственных форм индометацина, содержащих его твердую дисперсию;

*представлены* практические рекомендации по дальнейшему применению полученных результатов, включающие возможность их использования квалифицированными специалистами в исследованиях, направленных на внедрение разработанных лекарственных средств в производство и на развитие современной фармацевтической технологии в целом.

*Другие научные достижения, свидетельствующие о научной новизне и значимости полученных результатов:* подана заявка в Роспатент на изобретение «Быстрорастворимая лекарственная форма индометацина и способ ее получения (варианты)» от 21.12.2020 № 2020142147.

**Оценка достоверности результатов исследования выявила:**

*для экспериментальных работ* использовалось современное сертифицированное оборудование и информативные методы исследования быстрорастворимых твердых лекарственных форм; посредством статистической обработки установлена воспроизводимость и правильность результатов исследований, что позволяет считать их достоверными;

*теория* основывается на научных положениях и выводах, обоснованных достаточным объемом первичных данных о материалах и методах исследования, использованием широкого перечня достоверных научных литературных источников, в том числе зарубежных, и нормативной документации;

*идея базируется* на анализе и обобщении теоретических и практических данных, анализе опыта зарубежных и отечественных исследователей, экспериментальных исследованиях и анализе практического применения используемых в работе методов;

*использованы* современные методы физико-химического анализа, применяемые в фармацевтической разработке, а также методы сбора, анализа и статистической обработки исходных данных, позволяющие в полной мере оценить разработанную лекарственную форму.

**Личный вклад соискателя состоит в:**

*определении* цели и задач исследования, оптимальных составов и технологии быстрорастворимых лекарственных форм индометацина (гранул и таблеток) и разработке технологической схемы их получения;

*изучении* данных научной литературы по теме настоящего исследования, патентном поиске; изучении физико-химических и технологических характеристик разработанных шипучих лекарственных форм индометацина;

*участии* в обсуждении результатов, обработке, анализе, научном обосновании и обобщении полученных экспериментальных данных и формулировке выводов исследования; в публикациях в рецензируемых научных изданиях.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем учёной 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 31.01.2020 № 0094/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

При проведении открытого голосования диссертационный совет в количестве 20 человек, присутствовавших на заседании, из них 5 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 26 человек, входящих в состав совета, утвержденного приказом



