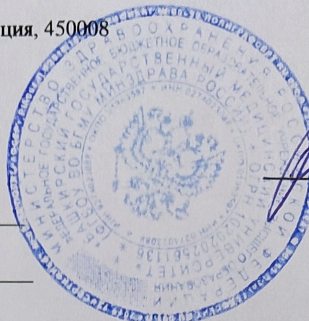


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
**«БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
(ФГБОУ ВО БГМУ МИНЗДРАВА РОССИИ)

ул. Ленина, 3, г. Уфа, Республика Башкортостан, Российская Федерация, 450008  
тел. (347) 272-41-73, факс 272-37-51  
http:// [www.bashgmu.ru](http://www.bashgmu.ru), E-mail: [rectorat@bashgmu.ru](mailto:rectorat@bashgmu.ru)

ОКПО 01963597 ОГРН 1020202561136  
ИНН 0274023088 КПП 027401001

№ \_\_\_\_\_  
На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_



УТВЕРЖДАЮ  
Проректор на научной работе  
ФГБОУ ВО БГМУ  
Минздрава России,  
д.м.н., профессор  
И.Р. Рахматуллина  
«28» 05 2020г.

## ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Ситенкова Александра Юрьевича «Создание и исследование микро- и наноразмерных систем доставки на основе полиметакрилатных комплексов», представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности

14.04.01 – технология получения лекарств

### Актуальность темы диссертационной работы

Повышение терапевтической эффективности лекарственных препаратов является ключевым вопросом в технологии получения лекарств. Возможным путем решения данной задачи является разработка микро- и наноразмерных лекарственных форм (ЛФ), способных существенно повысить биофармацевтические характеристики уже существующих и востребованных на фармацевтическом рынке лекарственных препаратов. Одним из таких препаратов является индометацин – нестероидное противовоспалительное средство, широко применяемое в фармакотерапии, последние исследования которого показали эффективность его применения при комплексной терапии рака толстого кишечника. Таким образом получение микро- и наноразмерных

ЛФ индометацина для его направленной доставки в область толстого кишечника является важной задачей, для решения которой соискателем предлагается использовать интерполиэлектролитные комплексы (ИПЭК).

Работа Ситенкова А.Ю. направлена на разрешение именно этих вопросов, что и определяет ее актуальность для современной фармацевтической технологии.

### **Связь работы с планом соответствия отраслей науки и народного хозяйства**

Диссертационная работа Ситенкова Александра Юрьевича «Создание и исследование микро- и наноразмерных систем доставки на основе полиметакрилатных комплексов» выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ГОУ ВПО Казанский ГМУ Росздрава (№ гос. регистрации 0120.0805878), а также в рамках Федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России на 2009 – 2013 годы» (Государственный контракт № 02.740.11.0775), руководитель – проф. Семина И.И., научный руководитель – доц. Мустафин Р.И.; гранта РФФИ № 13-04-01377 (руководитель – доц. Мустафин Р.И., 2013 – 2015 гг.), гранта РНФ № 14-15-01059 (руководитель – доц. Мустафин Р.И., 2014 – 2016 гг.). Диссертационное исследование является частью проекта ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, признанного победителем общероссийского научно-практического мероприятия «Эстафета Вузовской науки 2017» (платформа «Фармакология») в рамках Международного медицинского форума «Вузовская наука. Инновации» (руководитель – доц. Мустафин Р.И.). Кроме того, данная работа выполнена в рамках государственного задания Минздрава России, № гос. регистрации АААА-А18-11812279093-5 (руководитель – доц. Мустафин Р.И.), выполняемого на базе ЦНИЛ ФГБОУ ВО Казанского ГМУ.

### **Новизна исследования и полученных результатов**

Автором разработана технология получения микрокапсул с помощью метода ультразвукового (УЗ) распыления на основе интерполиэлектролитной реакции (ИПЭР) между поликатионом (Eudragit®E100) и полианионами (Eudragit®L30D-55 и альгинатом натрия). Определены размер и форма полученных микрокапсул, эффективность инкапсулирования и количественное содержание индометацина. В результате исследования установлены структурные особенности полученных микрокапсул методами ИК-спектроскопии и дифференциальной сканирующей калориметрии с модулируемой температурой (ДСК-МТ). Показано высвобождение индометацина из полученных микрокапсул.

Впервые экспериментально подобраны условия получения ПЛК состава поликатион/ЛВ: Eudragit®ЕРО/ индометацин; Eudragit® RL30D/индометацин, а также ИПЭЛК - тройных систем, включающих комплексообразующую пару сополимеров и ЛВ: Eudragit®ЕРО/Eudragit®S100/индометацин. Выявлено оптимальное соотношение исходных компонентов и порядок их смешивания. Установлен состав и структурные особенности полученных комплексов. В полученных ПЛК и ИПЭЛК определено количественное содержание индометацина. Изучены механизмы высвобождения индометацина из ПЛК и ИПЭЛК в средах, имитирующих рН отделов ЖКТ.

Показано отсутствие токсичности порошка ИПЭЛК Eudragit® ЕРО/Eudragit® S100/индометацин на моделях экспериментальных лабораторных животных (мыши). В условиях *in vivo* (на кроликах) определены основные фармакокинетические параметры ПЛК Eudragit®ЕРО/индометацин и ИПЭЛК Eudragit® ЕРО/Eudragit® S100/индометацин.

### **Значимость для науки и практики полученных соискателем результатов**

В результате проведенной работы разработаны научно-обоснованные подходы к получению систем доставки индометацина на основе ПЛК и ИПЭЛК, обеспечивающих повышение его биодоступности. Разработана

технология получения микрокапсул с индометацином методом ультразвукового-распыления на основе интерполиэлектролитной реакции между Eudragit®E100, Eudragit®L30D-55 и альгинатом натрия, позволяющая получать кишечнорастворимые микрокапсулы без использования органических растворителей с использованием простого аппаратного оформления.

Результаты исследования внедрены на АО «Татхимфармпрепараты» (наработана экспериментальная партия «Интерполиэлектролит-лекарственного комплекса на основе химически комплементарных поли(мет)акрилатов с индометацином»).

Результаты диссертационных исследований, выполненных Ситенковым А.Ю. имеют большое значение в современной фармацевтической технологии.

### **Личный вклад автора**

Автором проведена разработка методологии исследования, планирование и проведение физико-химических, технологических, биофармацевтических и фармакологических экспериментов, обсуждении результатов, оформление публикаций, внедрение результатов исследования в фармацевтическую практику, написание диссертации и автореферата.

### **Рекомендации по использованию результатов диссертационной работы**

Практические рекомендации заключаются в том, что «Порошок с индометацином для приготовления суспензии пролонгированного действия для приема внутрь» может производиться на предприятиях фармацевтической промышленности.

Продолжение исследования интерполиэлектролит-лекарственного комплекса с индометацином является перспективным при разработке технологии получения различных пролонгированных лекарственных форм индометацина: таблетки, суспензии, микрокапсулы.

### **Характеристика публикаций автора**

По теме диссертации опубликовано 19 печатных работ, из них 8 – в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ, из которых 4 – в зарубежных журналах, а также 1 глава в монографии и 1 Патент РФ.

### **Оценка содержания диссертации и её завершенности**

Диссертационная работа написана в традиционном стиле и выполнена в соответствии с требованиями ВАК ГОСТ Р 7.0.11-2011. Диссертация написана на 165 листах машинописного текста без нарушения методики написания диссертационной работы, иллюстрирована 63 рисунками, 27 таблицами. Библиография включает 203 литературных источника, в том числе 61 на русском и 142 на иностранных языках.

Содержание диссертационной работы Ситенкова А.Ю, представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, полностью соответствует специальности 14.04.01. – технология получения лекарств.

### **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

Диссертация Ситенкова Александра Юрьевича построена традиционно: оглавление, введение, 5 глав, выводы, практические рекомендации, список сокращений и список литературы, который включает в себя 203 источника, из них отечественных – 63, иностранных – 142. Методическое оснащение полностью соответствует поставленным целям и задачам исследования. Цели и задачи исследования сформулированы четко, работа им полностью соответствует. Выводы диссертации логично вытекают из результатов исследования, подтверждены материалом, аргументированы. Текст автореферата соответствует основным положениям и выводам диссертации.

Автором подробно произведено четкое описание всех методик и технологий, использованных при выполнении научного исследования. Все

результаты и технологии представлены рисунками, таблицами и сопровождаются пояснениями. Весь иллюстрированный материал оформлен грамотно и четко, отражает полученные автором результаты исследования, имеет соответствующий комментарий. Представленная работа соответствует требованиям, предъявляемым кандидатским диссертациям.

В качестве замечаний хотелось бы отметить:

1. Обоснуйте целесообразность выбора в качестве объекта исследования альгината натрия.

2. На наш взгляд было бы целесообразно к технологической схеме получения кишечнорастворимых микрокапсул с индометацином (рис. 14, стр. 74) привести описание технологического процесса.

3. Объясните, с какой целью для оценки структурных особенностей ПЛК ЕРО/ИНД и ИПЭЛК ЕРО/S100/ИНД были использованы методы БИК-, КР-спектроскопии и порошковой рентгеновской дифракции.

4. Как объясняется различие профиля высвобождения индометацина из полимер-лекарственного комплекса на основе сополимера Eudragit®RL30D (рис. 37 стр 103) и из полимер-лекарственного комплекса на основе сополимера Eudragit®ЕРО (рис.38 стр 104)?

5. По тексту встречаются опечатки и стилистические неточности. Однако, все вышеуказанные замечания не носят принципиального характера, не снижают ценность проделанной работы и не оказывают существенного влияния на положительную оценку диссертационной работы.

### **Заключение.**

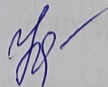
Таким образом, диссертация Ситенкова Александра Юрьевича на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи по разработке технологии получения микро- и наноразмерных носителей на основе интерполиэлектролитных комплексов с индометацином, имеющей

существенное значение для фармацевтической технологии, что соответствует требованиям п. 9 «Положение о присуждении ученых степеней» утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности – 14.04.01 – Технология получения лекарств.

Отзыв о научно-практической значимости диссертации обсужден и одобрен на заседании кафедры фармацевтической технологии с курсом биотехнологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (протокол № 10 от 27 мая 2020 года).

Зав. кафедрой фармацевтической технологии  
с курсом биотехнологии  
Федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего образования  
«Башкирский государственный медицинский  
университет» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации

профессор, д. фарм.наук



Юлия Витальевна Шикова

Согласна на обработку персональных данных

Подпись: Ю. В. Шикова

Заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО  
БГМУ  
Минздрава России

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Башкирский государственный медицинский  
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
ФГБОУ ВО БГМУ МИНЗДРАВА РОССИИ

450008, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3, тел.: 8 (347) 272-41-73, rectorat@bashgmu.ru