

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНО
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ
(ФГБОУ ВО БГИУ 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
ОКПО01963597 ОГРН 102050561136
ИНН 0274023088 КПП 027401001

13.03.2023 № 1740-01

На № _____ от _____

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной и
международной деятельности
ФГБОУ ВО БГМУ
Минздрава России

д. ф.-м. н., профессор
И.Ш. Ахатов



13 марта 2023 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Полковниковой Юлии Александровны на тему «Теоретическое и экспериментальное обоснование совершенствования разработки лекарственных средств ноотропного действия», представленной в диссертационный совет ДСУ 208.002.02 ФГАО ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств

Актуальность темы выполненной работы

Актуальность выполненного Полковниковой Ю.А. исследования обусловлена объективной необходимостью реализации инновационной стратегии развития фармацевтической отрасли в области разработки современных лекарственных препаратов с целью повышения уровня инноваций и технологий, используемых при создании лекарственных средств. Для реализации поставленной цели автором разработана комплексная программа исследования, наглядно демонстрирующая все этапы исследовательской работы, включающая теоретическую основу и методологический базис, а также результаты экспериментальной оценки выдвинутых положений.

На основании разработанных автором алгоритмов предложены подходы к фармацевтической разработке с помощью методов компьютерного моделирования эксперимента, позволяющих определить степень влияния вспомогательных веществ на технологические характеристики промежуточных продуктов и модельных лекарственных форм. Данный подход позволяет определить как экономические затраты на разработку лекарственных средств, так и обосновать дизайн технологических исследований. Применение технологических приемов в зависимости от принадлежности лекарственных средств к определённому классу по биофармацевтической классификационной системе позволяет корректировать растворимость и проницаемость лекарственных средств путем введения специальных групп вспомогательных веществ, использования определённых технологических подходов к созданию лекарственных форм.

Таким образом, разработка и создание инновационных лекарственных форм, подхода к выбору состава и технологии, основанных на принадлежности к определенному классу по биофармацевтической классификационной системе, является актуальным направлением в области решения задач современной фармацевтической технологии.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планами научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО «ВГУ» Минобрнауки России по научной проблеме «Методологические аспекты создания лекарственных форм на основе микрокапсул» (номер государственной регистрации 115042240016).

Новизна исследования и полученных результатов

Диссертационная работа Ю.А. Полковниковой является самостоятельным исследованием, научные положения, результаты и выводы представляются логичными и обоснованными.

В соответствии с поставленной целью и задачами автором с помощью методов компьютерного моделирования эксперимента определена степень влияния вспомогательных веществ на технологические характеристики промежуточных продуктов и модельных лекарственных форм лекарственных средств.

Автором с использованием предложенных методологических подходов разработаны оригинальные составы и технологии получения инновационных лекарственных форм: винпоцетина липосомального, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций 0,005 г, «циннаризина с повышенным высвобождением, капсулы, 0,025 г, винпоцетина с повышенным высвобождением, капсулы, 0,005 г, фенибута, капсул пролонгированного действия 0,25 г, винпоцетина, капсул пролонгированного действия 0,01 г.

Разработаны эффективные методики формирования нанопорошков из пористого кремния, а также гибридных органо-неорганических систем на их основе для применения в персонализированной медицине. Впервые исследованы особенности физической адсорбции/ винпоцетина.

Новизна исследования подтверждена шестью патентами на изобретения РФ (№ 2662173, 2716000, 2642275, 2711908, 2750383, 27162947).

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Теоретическая значимость диссертационной работы Полковниковой Ю.А. заключается в обосновании и разработке методологического подхода к совершенствованию разработки лекарственных препаратов. Автором расширены теоретические представления о необходимости использования компьютерного моделирования при разработке лекарственных препаратов фармацевтических субстанций, отличающихся принадлежностью к определенному классу по биофармацевтической классификационной системе. Предложенная методология проектирования как инструмента фармацевтической разработки с учетом биофармацевтических характеристик лекарственных средств позволяет формировать методический подход при разработке лекарственных препаратов.

Практическая значимость данного исследования заключается в экспериментальном обосновании создания инновационных лекарственных форм ноотропных лекарственных средств с разными биофармацевтическими характеристиками. Полковниковой Ю.А. проведена стандартизация полученных лекарственных форм по выбранным показателям качества, разработке проектов лабораторных и опытно-промышленных регламентов (винпоцетина липосомального, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций 0,005 г.; циннаризина липосомального, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций 0,025 г.; циннаризина модифицированного высвобождения, капсулы 0,025

г.; винпоцетина модифицированного высвобождения, капсулы, 0,005 г.; аминифенилмасляной кислоты, капсул пролонгированного действия 0,25 г.; винпоцетина, капсул пролонгированного действия 0,01 г).

Проведен технологический трансфер лабораторных разработок для этапа масштабирования на опытно-производственный участок Центра коллективного пользования (Научно-образовательного центра) Российского университета дружбы народов, ОАО Научно-производственный концерн «ЭСКОМ», АО «Институт фармацевтических технологий», ООО «БТБ Петрокемикалс».

Методические рекомендации по проведению компьютерного моделирования при разработке состава лекарственных препаратов внедрены в лекционный курс и практические занятия со студентами (акт внедрения №01–2021 от 15.06.2021 г). Методические подходы к созданию капсул с твердыми дисперсиями, капсул с микрокапсулами, липосомальных лекарственных препаратов, наночастиц на основе пористого кремния внедрены в лекционный курс и практические занятия со студентами (акт внедрения №03–2021 от 15.06.2021 г). (акт внедрения №04–2021 от 15.06.2021 г) (акты внедрения №05–2021 от 15.06.2021 г, № 10 от 01.06.2021) (акт внедрения №02–2021 от 15.06.2021 г) (акт внедрения №11 от 01.06.2021 г) соответственно.

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль при выборе научного направления диссертационного исследования, определении цели и задач работы. Автором самостоятельно проведены экспериментальные исследования, сделан анализ и обобщение полученных результатов, предложены проекты нормативных документов на разработанные лекарственные препараты. Автору принадлежит основная роль во внедрении результатов исследования, подготовке научных публикаций и докладов. Личный вклад автора является определяющим и состоит в непосредственном участии на всех этапах выполнения исследования и оформления автореферата и диссертационной работы.

Рекомендации по практическому использованию результатов и выводов диссертационного исследования

Разработанные автором методики и алгоритмы создания лекарственных препаратов могут использоваться фармацевтическими предприятиями и научными лабораториями для создания лекарственных

форм на основе как оригинальных, так и воспроизведенных лекарственных средств. Предлагаемые подходы позволят сократить как временные, так и материальные затраты на выбор рациональной лекарственной формы и технологии ее создания исходя из принадлежности лекарственных средств к определенному классу по биофармацевтической классификационной системе. Разработанные составы могут быть предложены в качестве эффективных и стабильных лекарственных препаратов.

Результаты диссертационного исследования используются в учебном процессе фармацевтического факультета Курского государственного медицинского университета; кафедры фармацевтической технологии института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовского Университета); в группе Биомеханики ИПРИМ РАН.

Публикации по теме исследования

По результатам диссертационной работы Полковниковой Ю.А. опубликовано 56 печатных работ, в том числе статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России – 10; статей в изданиях, индексируемых в международных базах данных – 28, патентов на изобретения – 6, монографий – 2, 10 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Структура и содержание диссертации

Диссертация изложена на 367 страницах, состоит из введения, обзора литературы (1 глава), экспериментальной части (2, 4, 5, 6 главы), теоретической главы (3 глава), общих выводов, списка литературы и приложений. В работе имеется 96 таблиц и 108 рисунков. Список литературы представлен 401 источником.

Во введении автором обоснована актуальность темы, четко сформулированы цель и задачи исследования, показана научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, методология и методы исследования.

Глава 1. (обзор литературы) охватывает такие разделы как «применение биофармацевтической классификационной системы при разработке и модификации лекарственных форм», «информационный анализ состояния разработок в области создания систем доставки лекарственных препаратов» – это наиболее значимые и выраженные

позиции. Автор также анализирует основные данные научных исследований в области применения молекулярного моделирования для оценки степени высвобождения действующих веществ из носителя в лекарственной форме.

В главе 2 приводится описание и характеристика объектов и методов исследования. Для проведения экспериментов применялись субстанции, отвечающие требованиям НД, современные вспомогательные вещества и методы исследования. Описаны методики фармацевтико-технологических испытаний, приведены методики анализа разработанных лекарственных форм.

В главе 3 представлена разработанная методология разработки состава лекарственных препаратов с использованием компьютерного моделирования, и методология фармацевтической разработки и возможности ее совершенствования. Полковниковой Ю.А. предлагается алгоритм проведения вычислительной оценки эффективности высвобождения действующих веществ из лекарственной формы. Автором на основании проведенных исследований предложена методологическая схема оценки соответствия результатов компьютерного моделирования и биофармацевтических характеристик при фармацевтической разработке лекарственных средств объектов исследования, дифференцированных по биофармацевтической классификационной системе.

В главе 4 на основании приведенных алгоритмов осуществлены экспериментальные исследования подбора вспомогательных веществ, перспективных для создания твердых капсул с микрокапсулами винпоцетина, капсул с микрокапсулами аминофенилмасляной кислоты, изучения их технологических характеристик. Автором предложен оптимальный состав капсул, описана технология получения новых капсулированных форм винпоцетина с микрокапсулами, капсул с микрокапсулами аминофенилмасляной кислоты. Для разработанных лекарственных форм проведено изучение процесса высвобождения лекарственных средств с использованием теста «Растворение». Изучение скорости и полноты высвобождения лекарственных средств из лекарственных форм позволило установить значения характеристик результатов компьютерного моделирования, позволяющие получать микрокапсулированные формы с заданными биофармацевтическими характеристиками.

Глава 5 включает практическое использование предложенных автором методологических подходов к созданию наночастиц винпоцетина, циннаризина. Полковниковой Ю.А. проведено моделирование процесса

сборки липосомы винпоцетина, циннаризина из фосфолипидов соевого лецитина, определен минимальный диаметр липосомы, образующейся из очищенного соевого лецитина. Предложены оптимальные и патентоспособные составы липосомальных лекарственных форм и технологии их производства. Автором получены нанопорошки кремния Si/SiO₂ и проведены их комплексные исследования методами ИК-спектроскопии, растровой электронной микроскопии, просвечивающей электронной микроскопии. Показана возможность использования наночастиц пористого кремния в качестве средства пролонгированной доставки винпоцетина. Проведенные исследования показали возможность сорбции на мезопористый кремний винпоцетина, циннаризина с использованием простых и недорогих технологических подходов. Установлено, что механизм сорбции этих веществ на поверхность пористого кремния имеет преимущественно физический характер.

Глава 6 включает практическое использование предложенных автором методологических подходов к созданию капсулированных лекарственных препаратов винпоцетина, циннаризина, содержащих твердые дисперсии. Проведен комплекс исследований с использованием методов компьютерного моделирования по теоретическому изучению процесса высвобождения винпоцетина из полимеров в растворителе. Автором обоснована и экспериментально разработана технология получения твердых дисперсий винпоцетина, циннаризина, используемых далее в разработке твердых капсул. Определено оптимальное для повышения растворимости и скорости растворения фармацевтических субстанций соотношение компонентов твердых дисперсий, признано перспективным получение твердых дисперсий методом «совместного плавления».

Общие выводы соответствуют поставленным задачам и полученным результатам.

В Приложении приведены акты внедрения, данные полученных патентов на изобретения, монографии, титульные листы разработанных опытно-промышленных регламентов.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работа посвящена актуальной и значимой теме – созданию отечественных лекарственных средств ноотропного действия.

Диссертантом выполнена значительная по объему работа с использованием современных подходов к созданию лекарственных средств, предполагающих системные исследования от определения области

использования до получения лекарственного препарата. В работе использованы современные оборудование и методы анализа (физико-химические, химико-технологические, фармакологические).

При прочтении диссертационной работы Полковниковой Ю.А. возникли следующие замечания и вопросы:

1. На странице 13 указано о расширении теоретических представлений о необходимости компьютерного моделирования при разработке лекарственных препаратов фармацевтических субстанций, отличающихся принадлежностью к определенному классу БКС. Соискателем не показано, что биофармацевтическая классификационная система (БКС) была разработана Gordon Amidon с соавторами в 1995 году. В основе БКС лежит классификация всех фармацевтических субстанций по водной растворимости (solubility) и кишечной проницаемости (permeability). Соискатель приводит только две научные публикации (12, 46), следовало бы указать первоисточник.

2. На странице 91 в таблицах 3, 4 приведены результаты параметров высвобождения аминофенилмасляной кислоты из исследуемых комплексов с полимером. Каким образом установлено, что эффективное высвобождение аминофенилмасляной кислоты в воду при рН 2,0 достаточно высокое, а при рН 6,8 более низкое. Изучалось ли высвобождение аминофенилмасляной кислоты при других рН? Предположение, что возможно образование коллоидной системы, содержащей молекулы аминофенилмасляной кислоты, связанные с полимером. Данные эксперимента могут подтвердить, что при рН 6,8 образуется коллоидная система или это теоретическое предположение?

3. На странице 93 указано, что доля молекул аминофенилмасляной кислоты, высвободившихся из коллагена в воду при рН 2,0, составляет 40%. В то же время по данным таблицы 5 средняя доля молекул аминофенилмасляной кислоты, не связанных с коллагеном, равна $29,85 \pm 6,36$ %. Почему такой диапазон величин долей молекул?

4. На странице 96 хотелось бы увидеть объяснение таблицы 8 и сколько по времени происходит высвобождение катиона винпоцетина из альгиновой кислоты в воду при рН 2,0. На рисунке 9 видно, что динамика между молекулой (ионом) винпоцетина и полимером не равномерная. Примерно на 8 нс происходит всплеск, а затем спад кривой.

5. На странице 107 в таблице 21 указано, что сплав пчелиного воска и масло какао 3:2 в воду при рН 7,0 затрудняет высвобождение винпоцетина, а в кислой среде катион винпоцетина при рН 2,0

высвобождается и переходит в воду. Какое количество лекарственного препарата переходит в воду и адсорбируется на поверхности сплава?

6. На странице 117 приведена схема производства микрокапсул аминифенилмасляной кислоты. Следовало бы указать количество кальция хлорида, аминифенилмасляной кислоты и альгината натрия использовано для получения лабораторного образца т.к. в приложении имеется только титульный лист лабораторного регламента "Винпоцетина капсулы пролонгированные 0,01 г" и титульный лист промышленного регламента. Срок действия документации до 23 июня 2024 г. Планируете ли продление нормативной документации в дальнейшем?

7. В работе встречаются отдельные опечатки, несогласованные предложения, стилистические неточности и тавтологии.

Вышеуказанные замечания и вопросы носят дискуссионный характер, что не отражается на общей положительной оценке работы.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Полковниковой Юлии Александровны на тему: «Теоретическое и экспериментальное обоснование совершенствования разработки лекарственных средств ноотропного действия» на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения и показана их практическая реализация, направленная на решение крупной научной проблемы, имеющей важное народнохозяйственное значение – разработке научно-методических подходов к обоснованию состава, технологии и стандартизации ноотропных лекарственных средств, совокупность которых позволяет решать важные для развития фармацевтической технологии проблемы.

По актуальности, степени научной новизны, теоретической и практической значимости диссертационная работа соответствует требованиям п. 15 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 докторским диссертациям, а ее автор Полковникова Юлия Александровна заслуживает

присуждения искомой ученой степени по специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств.

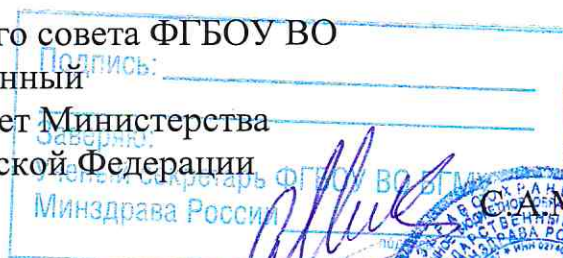
Отзыв на диссертационную работу Полковниковой Юлии Александровны заслушан и утвержден на заседании кафедры фармацевтической технологии с курсом биотехнологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол №12 от «13» марта 2023 г.

Доктор фармацевтических наук
(3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств
14.04.01 – Технология получения лекарств),
профессор, заведующий кафедрой фармацевтической
технологии с курсом биотехнологии
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Башкирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

«13» марта 2023 г.  Шикова Юлия Витальевна

Подпись доктора фармацевтических наук, профессора Шиковой Ю.В. заверяю:

Ученый секретарь ученого совета ФГБОУ ВО
Башкирский государственный
Медицинский университет Министерства
здравоохранения Российской Федерации
д.фарм.н., профессор





С.А. Местерякова



Контактные данные:

450008, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3

Тел.: +7(347) 272-41-73, shikmann@mail.ru

«13» марта 2023 г