

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научно-исследовательской
работе ФГАОУ ВО Первый МГМУ
имени И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)

кандидат медицинских наук, доцент

Д. В. Бутнару



2021 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

на основании решения научной межкафедральной конференции кафедры промышленной фармации Института профессионального образования, кафедры организации и экономики фармации Института фармации им. А.П. Нелюбина, кафедры фармацевтической технологии Института фармации им. А.П. Нелюбина, кафедры фармакологии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Центра фармацевтических технологий Института трансляционной медицины и биотехнологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Диссертация Зырянова Олега Анатольевича на тему «Разработка состава и технологии получения лекарственной формы на основе триазатрициклотетрадекана потенциального модулятора АМРА-рецептора» выполнена на кафедре промышленной фармации Института профессионального образования и в Центре фармацевтических технологий Института трансляционной медицины и биотехнологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Зырянов Олег Анатольевич, 1995 года рождения, гражданство РФ, окончил с отличием ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в 2018 г. по специальности «Фармация».

В 2018 году зачислен в аспирантуру на очную форму обучения по основной профессиональной образовательной программе высшего образования программе подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре по специальности 14.04.01 – Технология получения лекарств. Отчислен в 2021 году в связи с окончанием обучения.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов от 13 мая 2021 г. № 1241/Ао выдана ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

В настоящее время работает в Центре фармацевтических технологий Института трансляционной медицины и биотехнологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в должности лаборанта-исследователя.

Научный руководитель: Пятигорская Наталья Валерьевна – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой промышленной фармации Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования по теме: «Разработка состава и технологии получения лекарственной формы на основе триазатрициклотетрадекана потенциального модулятора АМРА-рецептора», представленного на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – Технология получения лекарств, принято следующее заключение:

Оценка выполненной соискателем работы

Диссертационная работа Зырянова Олега Анатольевича на тему: «Разработка состава и технологии получения лекарственной формы на основе триазатрициклотетрадекана потенциального модулятора АМРА-рецептора», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – Технология получения лекарств, является законченной научно-квалификационной работой, полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям и представляет собой законченное, самостоятельное исследование.

Актуальность темы диссертационного исследования

Одним из современных подходов в разработке лекарств нового поколения является конструирование лекарственных форм на основе комплексного изучения фармацевтических субстанций с использованием современных инновационных технологий, позволяющих получить эффективные лекарственные препараты с минимальными побочными эффектами. Такой подход позволяет разработать инновационное лекарственное средство в более короткие сроки и с существенно меньшими экономическими затратами.

Болевой синдром различной этиологии является одной из главных причин нетрудоспособности, приводя к значительному ухудшению качества жизни населения.

Предлагаемый подход к реабилитации пациентов с острой и хронической болью основан на использовании положительного аллостерического модулятора рецепторов α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты (с англ. α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid – АМРА), являющимися участниками глутаматной сигнализации проведения болевых импульсов. АМРА рецепторы представляют один из подтипов глутаматных рецепторов, которые экспрессируются на синапсах нейронов и активируются под действием глутаминовой кислоты – наиболее распространенного нейромедиатора, передающего сигналы, возбуждающие нервные клетки.

На основании результатов технологических и биофармацевтических исследований, фармацевтико-технологических свойств инновационной фармацевтической субстанции триазатрициклотетрадекана, представляется возможным и рациональным разработать ректальную лекарственную форму в виде суппозитория для купирования болевых симптомов острого и хронического течения.

Отсутствие новых эффективных лекарственных средств, несмотря на все чаще выявляемые осложнения существующих тактик медикаментозной обезболивающей терапии, ограничивающих возможное лечение пациентов, фармакологическим арсеналом медицинских работников остаются нестероидные противовоспалительные лекарственные средства и опиоидные анальгетики, что обуславливает актуальность выбранной темы исследования по разработке инновационного лекарственного средства с принципиально иным механизмом действия.

Диссертационная работа выполнена в соответствии Государственной программой «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности», комплексной научной темой ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) «Разработка современных технологий подготовки специалистов с высшим медицинским и фармацевтическим образованием на основе достижений медико-биологических исследований» (номер государственной регистрации 01.2.006.06352), является результатом проделанной работы в рамках конкурса «Аспиранты» гранта Российского фонда фундаментальных исследований – Договор № 20-315-90034\20 от 20.08.2020 г. по теме: «Фундаментальные основы моделирования разработки готовой лекарственной формы на основе фармацевтической субстанции триазатрициклотетрадекана для купирования болевых синдромов различной этиологии», является фрагментом исследования по теме «Развитие научных и научно-методических основ, базовых и инновационных подходов при разработке, внедрении и применении лекарственных средств» (номер

государственной регистрации 01.2.012.61653), а также является результатом проделанной работы в рамках конкурса «Участник молодежного научно-инновационного конкурса» (УМНИК) гранта при поддержке Фонда содействия инновациям – Договор №16595ГУ/2021 от 02.06.2021 г. по теме: «Разработка системы контроля качества лекарственного препарата в форме ректальных суппозиториях на основе фармацевтической субстанции триазатрициклотетрадекана для лечения болевых синдромов».

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации

Автору принадлежит ведущая роль в выборе темы исследования, постановке цели и задач работы; планировании и реализации исследования; обработке данных, их обобщение и систематизации; формулировке общих выводов; подготовке статей к публикации; написанию глав диссертационной работы. Лично автором разработан состав, технология получения и методики проведения контроля качества лекарственной формы – суппозитории, содержащих в качестве фармацевтической субстанции триазатрициклотетрадекан.

Степень достоверности результатов проведенных исследований

Диссертационная работа выполнена на современном научно-методическом уровне. В ней использованы методики, адекватные целям и задачам исследования.

Достоверность научных положений и выводов базируется на достаточных по своему объему данных и экспериментальных материалах, однородности выборки объектов эксперимента, применении современных методов исследования на сертифицированном оборудовании, валидации разработанных аналитических методик контроля качества с применением методов математической статистики с теоретическим обоснованием результатов.

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертационной работе, обоснованы, достоверны и логично вытекают из полученных автором данных.

Научная новизна результатов проведенных исследований

На основании проведенных теоретических и экспериментальных результатов технологических и биофармацевтических исследований впервые изучены основополагающие фармацевтико-технологические свойства фармацевтической субстанции триазатрициклотетрадекана, необходимые для дизайна, проектирования и разработки состава и технологии получения инновационного лекарственного средства, обеспечивающие после изготовления соответствие показателей качества лекарственной формы требованиям Государственной Фармакопеи Российской Федерации.

Учитывая ряд преимуществ ректального способа введения (относительная быстрота действия, минимум побочных эффектов, доступность и др.) была проведена работа по созданию ректальной лекарственной формы триазатрициклотетрадекана – суппозиториев.

Методом построения пространства проектных параметров теоретически обосновано и экспериментально доказано изменение физико-химических и структурно-механических показателей суппозиториев триазатрициклотетрадекана в зависимости от вида основы, что позволило выбрать оптимальный состав для создания лекарственной формы.

Изучено влияние степени дисперсности фармацевтической субстанции и концентрации эмульгатора на высвобождение триазатрициклотетрадекана из суппозиториев.

Проведена фармацевтическая разработка лекарственного средства: научно и экспериментально подтверждены выбор вспомогательных веществ и состав лекарственной формы, разработана технология получения, разработаны методики анализа и изучена стабильность лекарственного средства на основе инновационной субстанции.

Применение физико-химических методов исследований позволило дать качественную и количественную оценку суппозиториям.

Разработаны и унифицированы методики качественного и количественного определения триазатрициклотетрадекана в суппозиториях, позволяющие анализировать данные показатели с достаточной точностью. Изучена стабильность лекарственного средства.

Практическая значимость проведенных исследований

Полученные результаты способствуют совершенствованию деятельности производства лекарственных средств. На основании комплексных экспериментальных исследований впервые разработана стабильная в процессе хранения лекарственная форма триазатрициклотетрадекана в виде суппозитория.

Предложенная модель и методические рекомендации по фармацевтической разработке лекарственной формы суппозитория являются универсальными, и могут быть применены на этапах исследований по выбору состава лекарственных форм. Результаты полученных исследований рекомендованы к использованию в учебном процессе по направлению подготовки в магистратуре 33.04.01– Промышленная фармация.

Ценность научных работ соискателя ученой степени

Проведенные исследования позволили разработать технологию получения лекарственной формы – суппозитория, содержащие в качестве действующего вещества инновационную фармацевтическую субстанцию триазатрициклотетрадекана модулятора AMPA-рецептора, которая может быть масштабирована для промышленного производства с дальнейшей подачей документов на государственную регистрацию в качестве лекарственного препарата для лечения болевых симптомов различной этиологии.

Внедрение результатов диссертационного исследования в практику

По результатам проведенных исследований были разработаны и внедрены:

1. Опытнo-промышленный регламент получения лекарственного средства «Суппозитории ректальные, обезболивающие» в работу Общества с ограниченной ответственностью «Тульская фармацевтическая фабрика» (ООО Тульская фармацевтическая фабрика).

2. Методики контроля качества лекарственного средства «Суппозитории ректальные, обезболивающие» в работу Общества с ограниченной ответственностью «Тульская фармацевтическая фабрика» (ООО Тульская фармацевтическая фабрика).

3. Фрагменты диссертационного исследования внедрены в учебный процесс кафедры промышленной фармации Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) для обучения магистров по направлению подготовки 33.04.01– Промышленная фармация и слушателей курсов повышения квалификации.

Научная специальность, которой соответствует диссертация

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 14.04.01 – Технология получения лекарств.

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

По результатам исследования автором опубликовано 17 научных работ, в том числе 4 статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, 3 статьи в зарубежных научных изданиях, индексируемых Scopus, Web of Science, 1 учебно-методическое пособие в соавторстве для слушателей курсов дополнительного профессионального образования, 9 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 2 зарубежные конференции).

Статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России:

1. Бркич, Г.Э. Технологические аспекты создания лекарственной формы оригинальной субстанции 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана / Г.Э. Бркич, Н. В. Пятигорская, О.А. Зырянов, Н. Б. Дёмина, Е.О. Бахрушина, И.И. Краснюк // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2020. – Т.9. – № 4. – С. 44-52.

2. Бркич, Г. Э. Изучение технологических свойств фармацевтической субстанции на основе производного 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана // Г.Э. Бркич, Н.В. Пятигорская, О.А. Зырянов // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2020.– Т.22.– № 3. – С. 18-23.

3. Бркич, Г.Э. Перспективы применения производных 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана для коррекции нейродегенеративных состояний / Г.Э. Бркич, Н.В. Пятигорская, О.А. Зырянов // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2020.– Т.22. – № 4. – С. 22-28.

4. Бркич, Г.Э. Исследование стабильности инновационной фармацевтической субстанции на основе производного 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана // Г.Э. Бркич, Н.В. Пятигорская, О.А. Зырянов // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2020.– Т. 22. – № 5. – С. 32-38.

В иных изданиях:

1. Brkich, G.E. Scientific and methodical approach to developing the formulation of an innovative medicinal product based on a derivative of 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane (hydrindane) / G.E. Brkich, N.V. Pyatigorskaya, N.B. Demina, O.A. Zyryanov, I.I. Krasnyuk // Research Journal of Pharmacy and Technology. – 2019. – Vol. 12 – Issue 12 – pp. 5752-5756. (Scopus).

2. Бркич, Г.Э. Изучение физико-химических свойств нового оригинального ноотропного средства ТСТ-9/ Г.Э. Бркич, Н.В. Пятигорская, В.В. Береговых, О.А. Зырянов, Н.Б. Дёмина, Е.О. Бахрушина // Биомедицинская химия. – 2020. – Т.66. – № 3. – С. 257-264. (Scopus).

3. Бркич, Г.Э. Фармакокинетические свойства вещества на основе производного 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана / Г.Э. Бркич, Н.В. Пятигорская,

В.В. Береговых, А.А. Недорубов, О.В. Филиппова, О.А. Зырянов // Биомедицинская химия. – 2020. – Т. 66. – № 1. – С. 71-76. (Scopus).

4. Brkich, G.E. The effect of the bicyclononan derivative on the conditioned reflex of passive avoidance in rats with cerebral ischemia / G.E. Brkich, N.V. Pyatigorskaya, A.A. Nedorubov, O.A. Zyryanov, O.V. Filippova // Atlantis Press. – 2019. –Vol. 7. – pp. 62-67. – ISBN 978-94-6252-840-6.

5. Brkich, G.E. Search strategy for new drugs for the treatment of cognitive impairment and patient rehabilitation / G.E. Brkich, O.A. Zyryanov, N.V. Pyatigorskaya, M.I. Lavrov, Palyulin V. A. // Scientific publishing house Infinity, Group of authors. – 2019. – Part 1. – pp. 153-158.

6. Бркич, Г.Э. Инновационное лекарственное средство на основе производных 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана для реабилитации пациентов после нарушения мозгового кровообращения / Г.Э. Бркич, О.А. Зырянов, Н.В. Пятигорская, М.И. Лавров, В.А. Палюлин // Научно-исследовательский центр «Академический». – 2019. – № 1. – pp.102-108. ISBN: 978-1-79474-455-4.

7. Зырянов, О.А. Обзор обезболивающих лекарственных средств, применяемых при различных болевых синдромах / О.А. Зырянов, Н.В. Пятигорская, Г.Э. Бркич // Научно-исследовательский центр «Академический». – 2019. – № 2. – С.63-67. ISBN: 9780359492466

8. Зырянов, О.А. Научно-методический подход к изучению групп лекарственных средств, применяемых при лечении болевых синдромов / О.А. Зырянов, Н.В. Пятигорская, Г.Э. Бркич // Сборник статей Международной исследовательской организация «Cognitio» по материалам XXXXXIII научно-практической конференции: «Актуальные проблемы науки XXI века». – 2019. – С.13-17. ISSN: 5647-2412

9. Зырянов, О.А. Изучение производных на основе 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана для расширения группы обезболивающих лекарственных средств / О.А. Зырянов, Н.В. Пятигорская, Г.Э. Бркич // Сборник

тезисов II Международной научно-практической конференции. – Москва: РУДН, 2019. – С.128-131. ISBN 978-5-209-09704-4.

10. Зырянов, О.А. Концепция дизайна пространства проектных параметров – ключевое звено фармацевтической разработки/ О.А. Зырянов, Г.Э Бркич, Н.В. Пятигорская// Сборник научных статей по итогам работы Международного научного форума Наука и инновации – Современные концепции. 22 мая 2020 г., г Москва. Издательство Инфинити. – №2. – С. 101-105. ISBN 978-5-209-09704-4.

11. Зырянов, О.А. Перспективное расширение номенклатуры лекарственных средств, применяемых при лечении болевых синдромов, на основе производных 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана / О.А. Зырянов, Г.Э. Бркич, Н.В. Пятигорская // Журнал современные проблемы науки и образования. –2019. – № 6. – С. 198.

12. Бркич, Г.Э. Исследование репродуктивной токсичности у крыс инновационного лекарственного средства на основе производного 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана / Г.Э. Бркич, Н.В. Пятигорская, А.А. Недорубов, О.В. Филиппова, О.А. Зырянов // Журнал современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 3. – С. 98.

13. Валидация аналитических методик. Учебно-методическое пособие для обучающихся по программе Промышленная фармация / Н.В. Пятигорская, Ж.И. Аладышева, Г.Э. Бркич, В.В. Береговых, В.В. Беляев, Н.С. Николенко, О.А. Зырянов, А.М. Пятигорский. Сеченовский университет. – Москва, 2021 г.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:

1. Science in the modern information society XVII: Proceedings of the Conference (04-05.03.2019 г., Норт-Чарлстон, США);

2. Academic science - problems and achievements XXI: Proceedings of the Conference (05-06.11.2019 г., Норт-Чарлстон, США);

3. Международная Научно-практическая конференция (14.11.2019 г., Москва);

4. Международная Научно-практическая конференция: «Актуальные проблемы науки XXI века» (18.11.2019 г., Москва);

5. Proceedings of the 1st International Symposium Innovations in Life Sciences (ISILS 2019, 25.11.2019 г., Белгород);

6. Конференция «Актуальные аспекты химической технологии биологически активных веществ и готовых форм» «Бутлеровские сообщения» (26 мая 2020 г. Москва, РХТУ им. Д.И. Менделеева);

7. Международный научный форум «Наука и инновации – современные концепции» (22.05.2020 г., Москва).

Диссертационная работа соответствует требованиям п. 19 Положения о присуждении ученых степеней ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от 31.01.2020 г. № 0094/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Зырянова Олега Анатольевича «Разработка состава и технологии получения лекарственной формы на основе триазатрициклотетрадекана потенциального модулятора АМРА-рецептора» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – Технология получения лекарств.

Заключение принято на научной межкафедральной конференции кафедры промышленной фармации Института профессионального образования, кафедры организации и экономики фармации Института фармации им. А.П. Нелюбина, кафедры фармацевтической технологии Института фармации им. А.П. Нелюбина, кафедры фармакологии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

(Сеченовский Университет), Центра фармацевтических технологий Института трансляционной медицины и биотехнологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Присутствовало на заседании 16 человек.

Результаты голосования «за» – 16 человек, «против» – нет, «воздержалось» – нет, протокол № 06 от 10.06.2021 г.

Председательствующий на заседании

Доктор медицинских наук, профессор кафедры промышленной фармации Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)



О.В. Филиппова