

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

аттестационное дело № 74.01-24/062-2022

решение диссертационного совета от «22» июня 2022 года, № 23

О присуждении Мирошкиной Анастасии Максимовне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата фармацевтических наук.

Диссертация «Получение наноструктурированных частиц для управляемой доставки и высвобождения действующего вещества для фотодинамической терапии» по специальности 14.04.01 – Технология получения лекарств принята к защите «18» мая 2022 года (протокол заседания № 18) 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 № 0454/Р от 28.05.2020 г.).

Соискатель Мирошкина Анастасия Максимовна, 1995 года рождения, в 2018 году окончила ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по специальности 33.05.01 «Фармация», квалификация «провизор».

В 2021 г. окончила программу подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре на кафедре фармацевтической технологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по направлению 33.06.01 «Фармация», квалификация «Исследователь. Преподаватель-исследователь».

Работает в ООО «Новартис Фарма», младший специалист по регистрации.

Диссертация выполнена на кафедре фармацевтической технологии Института Фармации имени А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Научный руководитель:

доктор фармацевтических наук, профессор Краснюк Иван Иванович, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедра фармацевтической технологии Института фармации имени А.П. Нелюбина, заведующий кафедрой.

Научный консультант:

кандидат медицинских наук, доцент Кречетов Сергей Петрович, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, лаборатория клинической иммунологии, старший научный сотрудник.

Официальные оппоненты:

Балабаньян Вадим Юрьевич, доктор фармацевтических наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», факультет фундаментальной медицины, лаборатория трансляционной медицины, ведущий научный сотрудник

Мустафин Руслан Ибрагимович, кандидат фармацевтических наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Институт Фармации, директор Института Фармации дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (ФГАОУ ВО РУДН Минобрнауки России) в своем положительном отзыве, подписанном доктором фармацевтических наук, доцентом, заведующим кафедрой общей фармацевтической и биомедицинской технологии Суслиной Светланой Николаевной указало, что диссертационная работа Мирошкиной Анастасии Максимовны на тему «Получение наноструктурированных частиц для управляемой доставки и высвобождения действующего вещества для фотодинамической терапии» на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи в области фармацевтической технологии, состоящей в получении наноструктурированных полимерных микрочастиц с возможностью управляемой доставки, накопления, и пролонгированного высвобождения фотосенсибилизатора и их дальнейшего анализа в качестве терапевтического агента для фотодинамической терапии опухолей, и имеющей существенное значение для фармацевтической отрасли, что в полной мере соответствует требованиям пункта 16 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора № 0094/Р от 31.01.2020, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Мирошкина Анастасия Максимовна, заслуживает

присуждения искомой ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – Технология получения лекарств.

На автореферат поступили отзывы от:

Молоховой Елены Игоревны, доктора фармацевтических наук, профессора кафедры промышленной технологии лекарств с курсом биотехнологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Пермь; Сливкина Алексея Ивановича, доктора фармацевтических наук, профессора, заведующего кафедрой фармацевтической химии и фармацевтической технологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, г. Воронеж; Пантюхина Андрея Валерьевича, доктора фармацевтических наук, доцента кафедры управления и экономики фармации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Смоленск.

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.

ФГАОУ ВО «РУДН» Минобрнауки России выбрано в качестве ведущей организации в связи с тем, что одно из научных направлений, разрабатываемых данным учреждением, соответствует профилю представленной диссертации.

По результатам исследования автором опубликовано 8 работ, общим объемом 1,94 печатных листа, в том числе научных статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского

Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученой степени кандидата наук – 2; статей в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus – 1; публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций – 5.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. S.P. Krechetov, **A.M. Miroshkina**, M.N. Yakovtseva, E.N. Mochalova, A.V. Babenyshev, I.V. Maslov, A.A. Loshkarev, I.I. Krasnyuk // Radachlorin-containing Microparticles for Photodynamic Therapy / **Advanced Pharmaceutical Bulletin**. – V. 11, № 3. –P. 458–468 DOI: **10.34172/apb.2021.053**

2. **Мирошкина А.М.**, Кречетов С.П., Соловьева Н.Л., Краснюк И.И. // Разработка полимерных микрочастиц с радахлорином и оценка перспектив их использования в фотодинамической терапии / **Российский биотерапевтический журнал**. – 2021. – Т.20. – С. 47–55 DOI: **10.17650/1726-9784-2021-20-3-47-56**

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработаны три метода получения наноструктурированных полимерных частиц с инкапсулированным фотосенсибилизатором через множественную эмульсию вода/в масле/в воде (в/м/в), вода/в масле/в масле (в/м/м) и через множественную дисперсию твердое/в масле/в воде (тв/м/в);

предложен метод получения наноструктурированных частиц тв/м/в – в качестве основного метода получения, исходя из его существенных преимуществ по отношению к двум другим методам, а также теоретически предложена лекарственная форма и пути введения полученной суспензии микрочастиц;

доказана перспективность дальнейшего исследования по разработке лекарственной формы и ее исследования *in vivo* для оценки

противоопухолевой активности. Доказана фармацевтическая применимость предложенной технологии получения наноструктурированных частиц с инкапсулированным радахлорином с потенциальным последующим внедрением в производственную практику системы доставки действующего вещества;

введены для разработанной полимерной матрицы частиц магнитной нано- суспензии и перфторуглеродов в оборот термин «наноструктурированные частицы» что в свою очередь позволит реально оценить перспективы пролонгированного высвобождения действующего вещества и направленной доставки.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказана осуществимость разработки систем доставки действующих веществ на основе микро- и нано- носителей, с возможностью управляемой доставки и пролонгированного высвобождения;

доказано и *экспериментально* обосновано применение наноструктурированных частиц с инкапсулированным фотосенсибилизатором в качестве терапевтических агентов для фотодинамической терапии злокачественных новообразований.

применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс существующих базовых методов исследования, в том числе: фармакотехнологические методы: методы приготовления простых и множественных эмульсий с использованием механического и ультразвукового диспергирования, лиофильная (сублимационная) сушка; комплекс методов химико-фармацевтического анализа и анализа на цитотоксичность: световая, электронная и конфокальная микроскопия, потенциометрия, спектрофотометрия и спектрофлуориметрия, метод динамического рассеяния света, проточная цитофлуориметрия, колориметрический тест для оценки метаболической активности клеток

(МГТ-тест); математические методы анализа и обработки результатов экспериментальной работы;

изложены научные подходы к выбору полимера для полимерной матрицы микрочастиц, системы растворителей, эмульгаторов и вспомогательных веществ, обеспечивающих высокий процент включения фотосенсибилизатора радахлорина в полимерную матрицу частиц, и приемлемые физико-химические характеристики;

раскрыта перспективность проведения исследований по разработке лекарственной формы на основе систем доставки инкапсулированных действующих веществ с помощью микро- и нано- носителей;

изучены влияния дополнительных компонентов в составе микрочастиц на пролонгированное высвобождение действующего вещества и проявление частицами фотодинамических свойств;

определены выбор оптимального состава и способа получения полимерных частиц с инкапсулированным фотосенсибилизатором и включенными в полимерную матрицу магнитной нано- суспензии и перфтордекалина;

проведена модернизация технологии получения полимерных частиц с инкапсулированным действующим веществом для управляемой доставки и пролонгированного высвобождения.

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

разработаны и внедрены результаты научного исследования в учебную деятельность кафедры фармацевтической технологии Института Фармации имени А.П. Нелюбина Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет);

определена перспектива использования систем доставки на основе полимерных микрочастиц с инкапсулированным фотосенсибилизатором;

создана теоретическая база для получения микрочастиц на основе биоразлагаемого сополимера молочной и гликолевой кислот с инкапсулированным фотосенсибилизатором и магнитными наночастицами и определена перспектива последующей разработки лекарственной формы на их основе с проведением исследований *in vivo*;

представлены достоверные результаты научного исследования, обоснованы рекомендации для дальнейшей разработки темы в виде выбора лекарственной формы и создания лекарственного препарата на основе полученных в результате диссертационного исследования микрочастиц.

Другие научные достижения, свидетельствующие о научной новизне и значимости полученных результатов: результаты диссертационного исследования неоднократно представлены и обсуждены на отечественных и зарубежных конференциях по актуальной тематике.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

для экспериментальных работ использовались современные методы исследования и сертифицированное оборудование (лиофильная сушка, ультразвуковое диспергирование, аппаратура для приготовления множественных эмульсий и дисперсий, сушка под вакуумом и др.).

Статистическую обработку экспериментальных данных делали с использованием программы Microsoft Office Excel. Приведенные в работе экспериментальные данные представлены средней величиной по результатам трех параллельных измерений или приводятся в виде среднее +/- стандартное отклонение.

Теория согласуется с опубликованными ранее результатами исследований ведущих ученых в области разработки систем доставки действующих веществ на основе микро- и нано- носителей;

идея применения наноструктурированных частиц с инкапсулированным фотосенсибилизатором в качестве терапевтических агентов для

фотодинамической терапии злокачественных новообразований базируется на анализе литературных данных и обобщении опыта разработки систем доставки различных веществ на основе полимерных микро- и нано-носителей;

использованы современные методы анализа (различная микроскопия, спектрофлюориметрия, спектрофотометрия, проточная цитофлуориметрия, МТТ-тест), а также современные методики сбора, анализа и статистической обработки полученных в ходе исследования данных.

Личный вклад соискателя состоит в:

Автор самостоятельно выполнил весь объем экспериментальной работы, сформулировал цель и определил задачи для ее реализации; изучил данные научной литературы по исследованиям, посвященным разработке методов получения и изучению микрочастиц из биоразлагаемых материалов.

Автором лично разработаны методы получения наноструктурированных полимерных частиц на основе сополимера молочной и гликолевой кислот с фотосенсибилизатором радахлорином методами двойного эмульгирования в различных системах, с применением ультразвуковой гомогенизации.

Автором современными инструментальными методами (технологическими и аналитическими - спектрофотометрия, потенциометрия, световая, электронная микроскопия и др.) изучены физико-химические и морфологические свойства разработанных наноструктурированных микрочастиц, проведена оценка профиля высвобождения лекарственного средства в эксперименте *in vitro*, изучена способность проявления фотодинамических свойств объектов исследования, исследована их цитотоксичность. Исходя из полученных данных, автор определил пригодность для использования микрочастиц на основе биоразлагаемого полимера с радахлорином в качестве терапевтических агентов для фотодинамической терапии опухолей

Автор принял активное участие в научном обосновании и обобщении полученных экспериментальных данных и формулировке выводов исследования, написании статей для публикаций в рецензируемых научных изданиях.

Диссертация и автореферат написаны автором лично.

Вклад автора является основополагающим на каждом этапе исследования.

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 в ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора от 31.01.2020 г. № 0094/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 19 человек, присутствовавших на заседании, из них 6 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании из 26 человек, входящих в состав совета, утвержденного приказом ректора, проголосовали: «за» - 19, «против» - нет, «недействительных бюллетеней» - нет.

На заседании «22» июня 2022 года диссертационный совет принял решение присудить Мирошкиной Анастасии Максимовне учёную степень кандидата фармацевтических наук.

Зам. Председателя
диссертационного совета

Горячев Андрей Борисович

Ученый секретарь
диссертационного совета

Демина Наталья Борисовна

«23» июня 2022 года

