

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования «Казанский государственный
медицинский университет»



Министерства здравоохранения
Российской Федерации, профессор
А.С. Созинов

2018 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Казанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

Диссертация Ситенкова Александра Юрьевича «Создание и исследование микро- и наноразмерных систем доставки на основе полиметакрилатных комплексов» выполнена на кафедре фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии в Институте фармации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В период подготовки диссертации соискатель Ситенков Александр Юрьевич обучался в очной аспирантуре по специальности 14.04.01 – «Технология получения лекарств» в государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации с 20.09.2011 г. по 04.09.2014 г.

В 2010 году окончил государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Казанский государственный

медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по специальности «Фармация».

Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов № 3494 выдано в 2014 году государственным бюджетным образовательным учреждением высшего профессионального образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель - кандидат фармацевтических наук Мустафин Руслан Ибрагимович, директор Института фармации, доцент; научный консультант - доктор медицинских наук Сёмина Ирина Ивановна, профессор кафедры фармакологии.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Актуальность исследования. Диссертационная работа Ситенкова А.Ю. посвящена разработке микро- и наноразмерных систем доставки на основе полиметакрилатных комплексов с целью повышения терапевтической эффективности лекарственных средств. Актуальной задачей фармацевтической науки на сегодняшний день становится повышение эффективности и биодоступности уже существующих лекарственных средств. Возможным путем решения данной задачи является разработка микро- и наноразмерных лекарственных форм, 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, настоящая работа, направленная на разработку технологии получения, исследования и внедрения микро- и наноразмерных лекарственных форм

индометацина на основе интерполиэлектролитных комплексов, выполнена на актуальную тему.

Диссертационная работа Ситенкова А.Ю. 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.

Научная новизна исследования заключается в том, что:

- впервые 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.

Практическая значимость результатов подтверждается тем, что: 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 УЗ-распыления на основе ИПЭР между Eudragit[®]Е100, Eudragit[®]L30D-55 и альгинатом натрия, позволяющая получать кишечнорастворимые микрокапсулы без использования органических растворителей с использованием простого аппаратного оформления.

Внедрение результатов диссертации в практику. Результаты исследования внедрены на АО «Татхимфармпрепараты» (наработана экспериментальная партия «Интерполиэлектролит-лекарственного комплекса на основе химически комплементарных поли(мет)акрилатов с индометацином» для доклинического изучения).

Ценность научных работ соискателя ученой степени заключается в разработке интерполиэлектролит-лекарственного комплекса как системы доставки лекарственных веществ с целью повышения биодоступности лекарственных форм.

Личное участие соискателя ученой степени в получении результатов, изложенных в диссертации, состоит в выборе объекта и направления исследования, постановке цели и решении задач, проведении экспериментальной части, обобщении полученных результатов, статистической обработке, анализе и интерпретации полученных данных, написании и оформлении публикаций, внедрении результатов исследования в фармацевтическую практику, написании диссертации и автореферата.

Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций. Результаты проведенных соискателем ученой степени исследований являются достоверными, так как получены с использованием современных физико-химических, фармацевтических и фармакологических методов, адекватных поставленным задачам, статистически обработаны и согласуются с опубликованными данными по смежным тематикам. Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Работы, опубликованные соискателем ученой степени, содержат достаточное полное изложение материалов 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.

Основные положения диссертации были доложены и прошли обсуждение на международных, российских и региональных научных конференциях.

Заключение

Диссертация Ситенкова Александра Юрьевича «Создание и исследование микро- и наноразмерных систем доставки на основе полиметакрилатных комплексов» является завершенным научно-квалификационным исследованием, в котором поставлена и решена важная для фармацевтической науки и практики задача по исследованию биофармацевтических аспектов в технологии получения микро- и наноразмерных лекарственных форм на основе полиметакрилатных комплексов. По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, степени обоснованности научных положений, выводов и достоверности полученных результатов диссертационная работа Ситенкова Александра Юрьевича «Создание и исследование микро- и наноразмерных систем доставки на основе полиметакрилатных комплексов» соответствует требованиям пункта 14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Диссертация «Создание и исследование микро- и наноразмерных систем доставки на основе полиметакрилатных комплексов» Ситенкова Александра Юрьевича **рекомендуется к защите** на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук в Диссертационном совете Д 208.040.09 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по специальности 14.04.01 - Технология получения лекарств.

Заключение принято на заседании научной проблемной комиссии по химико-фармацевтическим наукам федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Присутствовало на заседании 8 членов научной проблемной комиссии. Результаты голосования: «за» - 8 членов, «против» - нет, «воздержалось» - нет, протокол №3 от «26» декабря 2018 года.

Председатель заседания научной проблемной комиссии по химико-фармацевтическим наукам федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доцент Института фармации, доктор фармацевтических наук, доцент

С.С. Камаева

Секретарь заседания кандидат биологических наук, доцент Института фармации федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации



Р.Ш. Хазиев

Подпись
Камаевой и Карачева
заверяю.
Учёный секретарь Учёного Совета ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, д.м.н., доцент О.Р. Радченко
« 28 » 12 20 18 г.