

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора фармацевтических наук, доцента, заместителя директора научно–образовательного института фармации федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Джавахян Марины Аркадьевны на диссертационную работу Полковниковой Юлии Александровны на тему «Теоретическое и экспериментальное обоснование совершенствования разработки лекарственных средств ноотропного действия», представленную в диссертационный совет ДСУ 208.002.02 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств

Актуальность темы исследования

Разработка отечественных лекарственных препаратов является одним из приоритетных направлений развития фармации. Их внедрение в медицинскую практику повышает эффективность лечения, приводит к отказу от использования менее эффективных и устаревших способов терапии, сокращает период нетрудоспособности. На современном этапе развития фармацевтической промышленности проводятся многочисленные исследования, направленные на воспроизведение оригинальных и разработку новых лекарственных препаратов, усовершенствование традиционных лекарственных форм. В связи с вышеизложенным представляется актуальным теоретическое и экспериментальное обоснование методологического подхода к совершенствованию проведения фармацевтической разработки лекарственного средства.

Актуальность направления, изученного в диссертационном исследовании Полковниковой Ю.А., обусловлена как теоретической значимостью выносимых на защиту положений, так и практической ценностью разработок и создания инновационных лекарственных форм в плане реализации стратегии импортозамещения. При этом осуществление данной стратегии на основе предлагаемых алгоритмов совершенствования

проведения фармацевтической разработки с использованием методов компьютерного моделирования в диссертационной работе успешно реализована на примере нескольких ноотропных лекарственных препаратов.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Представленные в диссертационном исследовании выводы и рекомендации основаны на глубоком анализе научной литературы и достаточном объеме экспериментального материала. Диссертация выполнена на современном научном уровне в соответствии требованиям действующих нормативных документов.

В работе использованы современные официальные и оригинальные методики фармацевтического анализа, адекватное оборудование. Соискателем проделан достаточный объем экспериментальной работы, отвечающей целям и задачам исследования. Результаты исследований обобщены, статистически достоверны и не вызывают сомнений. Выводы по главам и общие выводы логично вытекают из полученных автором результатов.

Дизайн исследования отвечает современным требованиям, что позволяет считать полученные данные убедительными, а положения и выводы - обоснованными.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Диссертационная работа выполнена на высоком научном и профессиональном уровне с использованием современных объективных методов оценки. Большой объем экспериментальных данных с применением адекватных методических подходов и современных методов исследования позволил автору решить поставленные задачи, а также обосновать положения, выводы и рекомендации. Основные положения диссертации, выносимые на защиту, нашли отражение в сделанных выводах. В работе проанализирован достаточный объем литературных источников отечественных и зарубежных авторов. Возможность применения разработанных методик подтверждена их валидацией. Метрологическое обеспечение лабораторного оборудования подтверждено квалификацией соответствующего уровня. Результаты экспериментальных исследований статистически обработаны в соответствии с требованиями действующего

издания Государственной фармакопеи Российской Федерации и сопоставлены с данными научной литературы.

Научная новизна полученных результатов подтверждена 6 патентами на изобретение Российской Федерации.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Значимость полученных результатов заключается в разработке методологических подходов, позволяющих унифицировать и обосновать процесс создания лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением. Представленная методология научного поиска, технологических исследований и промышленной реализации отражает механизм формирования лекарственной формы от идеи до внедрения в реальное промышленное производство, что весьма важно на современном этапе развития фармацевтической науки, когда особенно ценно оптимизировать и минимизировать затраты на создание и внедрение новых препаратов.

На основании диссертационных исследований Полковниковой Ю.А. разработаны проекты НД на разработанные лекарственные препараты. Осуществлен трансфер составов и технологии лекарственных препаратов на базе ЦКП (НОЦ) РУДН на: 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.

Автором проведено масштабирование процесса производства в промышленных условиях. Оформлены и утверждены проекты ЛР и ОПР на производство на базе ОАО НПК ЭСКОМ, ООО БТБ "Петрокемикалс", АО «Институт фармацевтических технологий».

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертационной работы соответствуют паспорту специальности 3.4.1 Промышленная фармация и технология получения лекарств, направления исследований - пункты 3,4,6.

Полнота освещения результатов диссертации в печати

Результаты диссертационных исследований опубликованы в 56 работах, в том числе в 10 статьях в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России; 28 статьях в изданиях, индексируемых в международных базах данных, 6 патентам на изобретения, 2 монографиях, 10 публикациях в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Характеристика структуры и содержания диссертации

Диссертация изложена на 367 страницах компьютерного текста, содержит 96 таблиц и 108 рисунков. Текст диссертации изложен на 316 страницах, приложения занимают 51 страницу. Работа состоит из введения, 6 глав исследований, выводов, библиографии из 401 наименования, из которых 186 на иностранных языках, и приложений.

Во **введении** обоснована актуальность выбранной темы, сформулированы цель и задачи исследования, изложены научная новизна, теоретическая и практическая значимость и положения, выносимые на защиту.

Глава 1 (обзор литературы) посвящена анализу имеющихся в открытых источниках применения методов молекулярного моделирования для разработки лекарственных препаратов. Рассмотрены особенности применения квантовой химии, молекулярной механики при моделировании процессов при разработке лекарственных форм. Информационный анализ состояния разработок в области создания инновационных лекарственных препаратов, предназначенных для лечения заболеваний центральной нервной системы, показал перспективность и актуальность данного направления.

Обзор литературы изложен со знанием изучаемой проблемы на современном уровне с соблюдением логики рассуждений и соответствует теме исследований. Ссылки на источники литературы достоверны, научная информация по изучаемой теме представлена современными данными.

Глава 2 содержит информацию об объектах исследования. Представлены сведения об используемых материалах, изложены методические приемы, с помощью которых были решены поставленные задачи; приведено оборудование, использованное для проведения исследования. Описаны методики фармако-технологических,

биофармацевтических, фармакологических испытаний разработанных лекарственных средств.

В **Главе 3** приводится разработанная автором методология разработки современных лекарственных препаратов, основанная на тщательном планировании технологических исследований и исследовании биофармацевтических характеристик, усовершенствованная за счет использования инструментария компьютерного моделирования. Также Полковниковой Ю.А. разработаны методологические подходы к оценке соответствия результатов теоретического и экспериментального исследований, критерием которого является количественное согласие теоретических исследований с экспериментальными данными.

Глава 4 демонстрирует практическое применение разработанных методологических подходов к разработке капсулированных лекарственных препаратов аминафенилмасляной кислоты, винпоцетина. В частности, проведенные исследования с использованием методов компьютерного моделирования позволили установить рациональные вспомогательные вещества и их соотношения, предложить составы и технологии получения микрокапсулированных форм. Разработана технология, лекарственные препараты стандартизированы в соответствии с современными требованиями и внедрены в промышленное производство. Изучение психотропных свойств аминафенилмасляной кислоты в микрокапсулированной лекарственной форме позволило подтвердить ноотропное действие разработанного лекарственного препарата.

В **Главе 5** на основании проведенных экспериментов показана возможность использования наночастиц пористого кремния в качестве средства пролонгированной доставки винпоцетина, циннаризина. Автором установлены значения характеристик результатов компьютерного моделирования, позволяющие получать наночастицы с заданными биофармацевтическими характеристиками. Предложены технологические схемы производства липосомальных лекарственных средств винпоцетина, циннаризина.

В **Главе 6** автором предложен отличный от рассмотренных ранее подход к созданию капсулированных лекарственных препаратов с твердыми дисперсиями лекарственных средств с теоретическим изучением на первом этапе исследований процесса высвобождения винпоцетина из полимеров в

растворители. Разработанный состав прошел всю необходимую апробацию и внедрен в производство на базе ОАО НПК «ЭСКОМ».

Общие выводы достаточно обоснованы, конкретны и отражают в полной мере цель и задачи исследования.

В **Приложении** представлены патенты на изобретения, монографии, нормативные документы на разработанные лекарственные препараты, акты технологической апробации, акты внедрения в учебный процесс.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат в полной мере отражает структуру, научные результаты и выводы, изложенные в диссертационной работе, и включает основные положения, этапы и результаты исследований, научную новизну, практическую значимость и сформулированные выводы.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работа посвящена актуальной и значимой теме – созданию лекарственных средств для лечения заболеваний центральной нервной системы. 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). Основные достоинства данного исследования включают в себя сочетание высокой новизны и практической части внедрения предложенных разработок.

Представленная Ю.А. Полковниковой работа является научным трудом, который характеризуется высоким методическим уровнем проведенных исследований и тщательностью проработки, написана грамотно, литературным языком. Материал изложен последовательно, все результаты научно обоснованы, выводы и заключения логичны.

При общей положительной оценке представленного диссертационного исследования к работе имеются отдельные вопросы и замечания:

1. Центральным блоком диссертационной работы являются исследования лекарственных форм методом компьютерного моделирования.

Однако в диссертационной работе отсутствует информация насколько исследования такой направленности проведены учеными касательно микрокапсул, липосом, твердых дисперсий и наночастиц.

2. В главе 2 «Материалы и методы исследования» не приведены спецификации нормативных документов на исследуемые объекты. Отсутствуют данные по показателям основных физико-химических свойств действующих веществ.

3. При подтверждении специфичности методики определения винпоцетина в микрокапсулах необходимо было бы привести спектр поглощения и стандартного образца винпоцетина, а также состава вспомогательных веществ – микрокапсул плацебо.

4. Почему при исследовании стабильности при хранении лекарственной формы капсулы с микрокапсулами аминифенилмасляной кислоты был использован метод УФ-спектрофотометрии, а не разработанная методика капиллярного электрофореза?

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

Все указанные замечания и дискуссионные вопросы являются уточняющими, не носят принципиального характера и не снижают общую положительную оценку диссертационной работы Ю.А. Полковниковой.

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 осуществлено решение крупной научной проблемы: предложены методологические подходы к разработке лекарственных средств ноотропного действия, имеющей важное народнохозяйственное значение.

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.

Официальный оппонент:

доктор фармацевтических наук (3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств/14.04.01 – Технология получения лекарств), доцент, заместитель директора научно–образовательного института фармации федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

«21» марта _____ 2023 г

 Джавахян Марина Аркадьевна

Подпись Джавахян Марины Аркадьевны заверяю
ученый секретарь

ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России

доктор медицинских наук, профессор  Васюк Юрий Александрович

127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр.1, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, тел.: +7 (495) 609-67-00; Сайт организации: <https://www.msmsu.ru/> E-mail: msmsu@msmsu.ru