

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научно-исследовательской работе
ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М.Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
кандидат медицинских наук, доцент

Бутнару Д.В.

2021 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

на основании решения межкафедрального заседания конференции Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет).

Диссертация «Разработка быстрорастворимых лекарственных препаратов, содержащих твёрдые дисперсии индометацина» выполнена на кафедре аналитической, физической и коллоидной химии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Кошелева Татьяна Михайловна, 1992 года рождения, гражданка Российской Федерации, окончила ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет) в 2015 году по специальности «Фармация».

В 2015 году зачислена в число аспирантов 1-ого курса 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. Отчислена из аспирантуры в 2018 году в связи с окончанием обучения.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов №954/Ао от 14 ноября 2019 года выдана в ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет).

Научный руководитель:

Краснюк Иван Иванович (мл.), доктор фармацевтических наук, профессор, PhD, заведующий кафедрой аналитической, физической и коллоидной химии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет).

Тема диссертационного исследования была утверждена в редакции: «Разработка быстрорастворимых лекарственных препаратов, содержащих твёрдые дисперсии индометацина» приказом Отдела аспирантуры, выпуска из приказа № 4001/АС-32 от 01.11.2017 г.

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

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Разработка быстрорастворимых лекарственных препаратов, содержащих твёрдые дисперсии индометацина», 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 Кошелевой Татьяны Михайловны на тему «Разработка быстрорастворимых лекарственных препаратов, содержащих твёрдые дисперсии индометацина» на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – Технология получения лекарств является законченной научно-квалификационной работой и полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Актуальность темы диссертационного исследования

Фармакологический эффект действующего вещества зависит от технологии и типа лекарственной формы. Шипучие (быстрорастворимые) лекарственные формы в фармации известны давно, но широкое применение

приобрели в конце XX в. с ростом количества действующих веществ и в связи с рядом преимуществ данных лекарственных форм: совмещение взаимореагирующих компонентов, компактное хранение, удобство применения, быстрое растворение, позволяющее принять действующее вещество в виде раствора, что способствует повышению скорости всасывания и снижению раздражающего действия.

Индометацин – одно из широко применяемых нестероидных противовоспалительных средств в современной медицине. Благодаря совокупности выраженного противовоспалительного, обезболивающего и жаропонижающего действий индометацин часто является препаратом выбора при воспалительных и ревматических заболеваниях, таких как ревматоидный артрит, остеоартрит, подагра и анкилозирующий спондилит и т.д. Быстрорастворимые лекарственные формы индометацина – весьма перспективны, но отсутствуют на современном российском фармацевтическом рынке. Существенный фактор, ограничивающий применение индометацина – его крайне низкая растворимость в воде ($1:10^6$), способная в значительной мере снижать терапевтический эффект действующего вещества и препятствовать изготовлению быстрорастворимых лекарственных форм индометацина. Перспективным и эффективным для повышения биодоступности за счет увеличения растворимости действующего вещества и скорости высвобождения из лекарственной формы является метод получения твердых дисперсий.

С учётом вышеизложенного разработка технологии быстрорастворимых лекарственных форм с применением твердых дисперсий индометацина представляется актуальной проблемой фармацевтической науки и практики, решение которой обогатит современную фармацию эффективными препаратами с повышенной биодоступностью.

Диссертационная работа Кошелевой Татьяны Михайловны выполнена в соответствии с 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 медико-биологических исследований». Номер государственной регистрации 01.2.006.06352.

Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации

Кошелевой Т.М. лично определены цели и задачи исследования, разработаны методологические подходы к их решению; проведен анализ научной литературы; выбраны состав и технология твердых дисперсий; получены и изучены твердые дисперсии индометацина. Диссертант самостоятельно провел экспериментальную работу, а также анализ и обобщение полученных результатов. Автором проведены все виды исследований: УФ-спектрометрия, микрорентгенофазовый анализ полученных твердых дисперсий. Разработана технологическая схема и получены быстрорастворимые лекарственные формы, содержащие твердые дисперсии индометацина. Диссертантом изучены физико-химические и технологические характеристики разработанных лекарственных форм, лично проведены экспериментальные исследования, статистическая обработка и анализ полученных результатов, сформулированы выводы.

Полученные результаты изложены Кошелевой Т.М. в виде диссертации, автореферата, заявки на изобретение, а также публикаций в рецензируемых научных изданиях.

Степень достоверности результатов проведенных исследований

Научные положения и результаты исследования имеют высокую степень достоверности и аргументации. Используемые автором методы информативны и современны. Выводы, полученные в ходе исследования, полностью соответствуют поставленным целям и задачам, опираются на полученные экспериментальные данные и результаты статистической обработки материала. Выводы, сформулированные автором, обоснованы результатами проведенных исследований и могут служить руководством к работе. Статистические методы обработки, полученные автором, тщательный анализ собственного материала и глубокое изучение большого числа

зарубежных и отечественных источников литературы позволяют считать результаты и выводы, представленные в работе, убедительными и обоснованными.

Проведена проверка первичной документации (лабораторный журнал, диссертационная работа, протоколы экспериментальных исследований и данные статистической обработки, оттиски публикаций по теме диссертационного исследования, результаты исследования твердых дисперсий комплексом физико-химических методов анализа, результаты исследования полученных твердых лекарственных форм).

Научная новизна результатов проведенных исследований

В данной работе впервые научно обоснованы и экспериментально разработаны оптимальные в технологическом и биофармацевтическом отношении состав и технология получения быстрорастворимых твердых лекарственных форм (гранул и таблеток) на основе твердых дисперсий индометацина, а также описан и проведен комплекс исследований, направленный на стандартизацию полученных готовых лекарственных форм. Новизна полученных результатов исследования подтверждена заявкой на изобретение «Способ получения быстрорастворимых лекарственных форм индометацина (варианты)» №2020142147 от 21.12.2020 г.

Практическая значимость проведенных исследований

На основании проведенных исследований разработана оптимальная технология твердых дисперсий индометацина с поливинилпирролидоном-10000 (ПВП) и полиэтиленгликолем (ПЭГ). Доказана возможность повышения растворимости и скорости растворения действующего вещества из твердых дисперсий в зависимости от соотношения лекарственное вещество-полимер. Теоретически доказана и экспериментально обоснована возможность применения твердых дисперсий индометацина с ПВП и ПЭГ для получения инновационных быстрорастворимых лекарственных форм индометацина (шипучие гранулы и таблетки) с терапевтической дозой индометацина 0,025 г на 200 мл воды для внутреннего применения.

По результатам комплексных лабораторных исследований разработана технологическая схема получения быстрорастворимых лекарственных форм индометацина. Показана производственная значимость, возможность внедрения предложенных технологий для получения лекарственных препаратов с улучшенными биофармацевтическими характеристиками.

Ценность научных работ соискателя ученой степени

Результаты проведенных исследований опубликованы в изданиях, входящих в «Перечень рецензируемых изданий», рекомендуемых ВАК РФ и в изданиях, рецензируемых в международных базах данных. Результаты диссертационной работы доложены на XXIII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2016), XIX международном конгрессе «Здоровье и образование в XXI веке» (Москва, 2017).

Внедрение результатов диссертационного исследования в практику

Материалы диссертационной работы используются в учебном процессе на кафедре аналитической, физической и коллоидной химии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет).

Научная специальность, которой соответствует диссертация

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук аспиранта кафедры аналитической, физической и коллоидной химии Института фармации им. А.П. Нелюбина Кошелевой Т.М. по теме «Разработка быстрорастворимых лекарственных препаратов, содержащих твёрдые дисперсии индометацина» соответствует специальности 14.04.01 – Технология получения лекарств

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

По результатам исследования автором опубликовано 8 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 (из них 2 статьи в научных изданиях, индексируемых в Scopus), 4 публикации в

сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций. Подана заявка на изобретение «Быстрорастворимая лекарственная форма индометацина и способ ее получения (варианты)» № 2020142147 от 21.12.2020 г.

Статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России (не менее 2):

- 1) Краснюк, И.И. (мл.). Применение твёрдых дисперсий с нестероидными противовоспалительными средствами в фармации / И.И. Краснюк (мл), Л.В. Овсянникова, О.И. Степанова, А.В. Беляцкая, И.И. Краснюк, Ю.Я. Харитонов, В.В. Грих, Т.М. Кошелева, Л.А. Король // Разработка и регистрация лекарственных средств. - 2016. - №2 (15). - С. 40-44.
- 2) Краснюк, И.И. (мл.). Перспективы применения твёрдых дисперсий с поливинилпирролидоном в медицине и фармации / И.И. Краснюк (мл.), А.В. Беляцкая, И.И. Краснюк, О.И. Степанова, Л.В. Овсянникова, В.В. Грих, Т.М. Алленова, Е.Б. Одинцова // Фармация. - 2016. - №6. - С. 7-11.

Статьи из международной библиографической базы данных Scopus:

- 1) Krasnuk, I.I. (Jr.) Application of indomethacin in medicine and pharmacy / I.I. Krasnuk (Jr.), T.M. Kosheleva, A.V. Belyatskaya, I.I. Krasnuk, O.I. Stepanova, Y. Skovpen', A.N. Vorobiev, V.V. Grikh, L.V. Ovsyannikova // Annals of the Russian academy of medical sciences. - 2018. - Vol. 73, №2. - pp. 130-134. <https://doi.org/10.15690/vramn879> (Scopus Q3).
- 2) Krasnyuk, I.I. (Jr.) Effect of Solid Dispersions with Polyethylene Glycol 1500 on the Solubility of Indomethacin / Krasnyuk I.I. (Jr.), T.M. Kosheleva, A.V. Belyatskaya, I.I. Krasnyuk, O.I. Stepanova, Yuliya Skovpen, V.V. Grikh, L.V. Ovsyannikova // Pharmaceutical chemistry journal. June 2018, Volume 52, Issue 3, pp. 241-244. <https://doi.org/10.1007/s11094-018-1799-0> (Scopus Q4).

В ИНЫХ ИЗДАНИЯХ:

- 1) Кошелева, Т.М. Повышение растворимости противовоспалительного средства из твёрдых дисперсий / Т.М. Кошелева, И.И. Краснюк (мл), И.И. Краснюк, А.В. Беляцкая, О.И. Степанова // Сборник материалов XXIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». 11-14 апреля 2016 г. Тезисы докладов / Главный редактор Чучалин А.Г. - М.: Видокс, 2016. - С. 185.
- 2) Кошелева, Т.М. Влияние твёрдых дисперсий на растворение нестероидного противовоспалительного средства / Т.М. Кошелева, И.И. Краснюк (мл), И.И. Краснюк, А.В. Беляцкая, О.И. Степанова // Сборник материалов XXIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». 11-14 апреля 2016 г. Тезисы докладов / Главный редактор Чучалин А.Г. – М.: Видокс, 2016. – С. 186.
- 3) Кошелева, Т.М. Изучение твёрдых дисперсий индометацина методом рентгенофазового анализа / Т.М. Кошелева, И.И. Краснюк (мл.), А.В. Беляцкая, И.И. Краснюк, О.И. Степанова // Электронный научно-образовательный вестник здоровье и образование в XXI веке. - 2017. - Т. 19. - №12. - С.157-158.
- 4) Кошелева, Т.М. Изучение микрокристаллической картины твёрдых дисперсий индометацина / Т.М. Кошелева, И.И. Краснюк (мл.), А.В. Беляцкая, И.И. Краснюк, О.И. Степанова // Национальная ассоциация учёных (НАУ). - 2017. - №66 (33) - С.47-48.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:

- 1) XXIII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» (Москва, 2016).
- 2) XIX международный конгрессе «Здоровье и образование в XXI веке» (Москва, 2017).

Диссертация соответствует требованиям п. 19 Положения о присуждении ученых степеней Университета и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Кошелевой Татьяны Михайловны на тему «Разработка быстрорастворимых лекарственных препаратов, содержащих твёрдые дисперсии индометацина» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – Технология получения лекарств.

Заключение принято на межкафедральном заседании Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет).

Присутствовало на заседании 22 чел.

Результаты голосования: «за» – 22 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 1 от 12.01.2021 г.

Председательствующий на заседании

доктор фармацевтических наук,
профессор кафедры аналитической,
физической и коллоидной химии
Института фармации им. А.П. Нелюбина
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет)



_____ А.Н. Кузьменко