

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора фармацевтических наук, профессора, заведующего кафедрой технологии лекарственных форм федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации **Флисюк Елены Владимировны** 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

Одной из основных проблем медикаментозной терапии является направленный транспорт активных молекул. Поиску путей решения этой проблемы посвящено множество исследований, как в Российской Федерации, так и за рубежом. В этой связи создание лекарственных препаратов и, главное теоретическое обоснование и алгоритмизирование процесса разработки эффективных лекарственных средств является современным и востребованным подходом в разработке как традиционных лекарственных форм, так и транспортных систем доставки. Общеизвестными транспортными системами доставки считаются микрокапсулы, липосомы, наноразмерные частицы (фуллерены, нанотрубки). Создание таких форм позволит усилить осуществление направленного транспорта лекарственных компонентов в ткани организма, повысить биодоступность водорастворимых веществ, а также защитить рН-лабильные вещества при пероральном приёме. Особенно важным в процессе разработки является прогнозирование возможных и терапевтических и побочных эффектов препаратов, что и достигается с применением методов молекулярного компьютерного моделирования. Именно в направлении этой тематики, которая является актуальной и были проведены диссертационные исследования Полковниковой Юлии Александровны. Разработанный автором алгоритм исследований демонстрирует все методологические особенности проделанной работы,

включающие теоретический и методологический базис, а также результаты экспериментальной оценки выдвинутых положений.

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

Научные положения диссертационной работы Полковниковой Юлии Александровны основаны на результатах проведенных экспериментов с использованием современных технологических и аналитических методов, а также на разработанных автором методологических принципах создания инновационных лекарственных форм в зависимости от принадлежности лекарственных средств к определённому классу по биофармацевтической классификационной системе.

Основные положения теоретических и экспериментальных исследований представлены и обсуждены на научных конференциях и форумах, в том числе международных.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Достоверность полученных результатов подтверждается рациональным планированием эксперимента; изучением лекарственных средств, различающихся по химической структуре, физико-химическим, технологическим характеристикам, в частности, растворимости, а также проницаемости и биологической доступности.

Разработан состав ряда лекарственных препаратов ноотропного действия: винпоцетина липосомального, лиофилизата для приготовления раствора для инъекций 0,005 г.; циннаризина липосомального, лиофилизата для приготовления раствора для инъекций 0,025 г.; циннаризина модифицированного высвобождения, капсулы, 0,025 г.; винпоцетина с модифицированного высвобождения, капсулы, 0,005 г.; аминифенилмасляной кислоты, капсул пролонгированного действия 0,25 г.; винпоцетина, капсул пролонгированного действия 0,01 г. с использованием элементов и методик компьютерного моделирования.

Разработаны методики производства нанопорошков из пористого кремния, а также гибридных органо-неорганических систем на их основе для применения в фармацевтической практике.

Научная новизна подтверждена рядом патентов РФ: «Способ получения частиц микрокапсулированного фенибута в альгинате натрия» (патент РФ № 2662173), «Способ получения альгинат–хитозановых микрокапсул с

винпоцетином» (патент РФ № 2716000); «Способ количественного определения фенибута в микрокапсулах методом капиллярного электрофореза» (патент РФ № 2642275), «Способ определения величины адсорбции винпоцетина липосомами» (патент РФ № 2711908), «Способ определения величины адсорбции циннаризина липосомами» (патент РФ № 2750383), «Способ количественного определения фенибута в микрокапсулах методом спектрофотометрии» (патент РФ № 27162947).

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Диссертационная работа Полковниковой Ю.А. имеет существенное значение для науки. Во-первых, научно обоснована методология дизайна фармацевтической разработки и разработки рациональных составов и технологий инновационных лекарственных форм выбранных объектов исследования, дифференцированных по биофармацевтической классификационной системе по характеру высвобождения, на основании оценки результатов высвобождения лекарственных средств из лекарственных форм. Во-вторых, автором разработала технологические режимы производства винпоцетина липосомального, лиофилизата 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, проведя подробную апробацию этой технологии в промышленных условиях.

Осуществлен технологический трансфер лабораторных разработок для этапа масштабирования на опытно-производственный участок Центра коллективного пользования (Научно-образовательного центра) Российского университета дружбы народов, ОАО Научно-производственный концерн «ЭСКОМ», АО «Институт фармацевтических технологий», ООО «БТБ Петрокемикалс».

Соответствие диссертации паспорту научной специальности.

Диссертационная работа Полковниковой Ю.А. полностью соответствует паспорту научной специальности 3.4.1 Промышленная фармация и технология получения лекарств (направления исследований - пункты 3,4,6).

Полнота освещения результатов диссертации в печати

По теме диссертации опубликовано 56 работ, в том числе 10 научных статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России; 28 статей в изданиях, индексируемых в международных базах данных, 2 монографии, 6 патентов.

Характеристика структуры и содержания диссертации

Диссертация включает введение, 6 глав, выводы, список сокращений и условных обозначений, список литературы и 7 приложений. Общий объем работы с приложениями составляет 367 страниц, содержит 96 таблиц, 108 рисунков. Список литературы включает 401 источник, из них 186 на иностранных языках.

Во введении обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи исследования, продемонстрирована степень разработки темы, научная новизна, теоретическая и практическая значимость результатов исследования, основные положения выносимые на защиту, имеется информация о достоверности научных положений и выводов, апробация результатов исследования, личном вкладе автора, внедрении результатов исследования, соответствии диссертации паспорту научной специальности, связи задач исследования с проблемным планом фармацевтической науки, данные о структуре и объеме работы также представлены.

В первой главе (обзор литературы) описано применение молекулярного моделирования для оценки степени высвобождения действующих веществ из носителя в лекарственной форме, в том числе рассматривает теоретические основы вычисления молекулярных траекторий методом молекулярной динамики. Автором проведен информационный анализ состояния разработок в области создания систем доставки лекарственных препаратов.

Во второй главе автор дает характеристику основным фармацевтическим субстанциям – винпоцетину, циннаризину, аминофенилмасляной кислоте и описывает физико-химические, биофармацевтические, технологические, фармакологические методы, а также методы молекулярного моделирования, использованные при выполнении работы.

В третьей главе достаточно подробно автор описывает алгоритм проведения вычислительной оценки эффективности высвобождения действующих веществ из лекарственной формы, включающий следующие

этапы: сбор информации о химическом составе лекарственной формы, сбор информации о химическом строении компонентов лекарственной формы, построение компьютерных моделей молекул, сборка моделируемой системы, добавление молекул растворителя, добавление ионов, оптимизация геометрии, термодинамическое уравнивание, анализ результатов моделирования. Автором разработана методологическая схема проведения компьютерного моделирования при фармацевтической разработке липосом, микрокапсул, наночастиц на основе пористого кремния, твердых дисперсий.

Полковниковой Ю.А. разработана методологическая схема результатов компьютерного моделирования и биофармацевтических исследований при фармацевтической разработке лекарственных средств объектов исследования, дифференцированных по биофармацевтической классификационной системе, с применением методов компьютерного моделирования.

Четвертая глава посвящена разработке и созданию капсулированных лекарственных препаратов с микрокапсулами. На основании выделенных в третьей главе методологических подходов автором разработаны составы и технологии капсулированных лекарственных форм винпоцетина, аминофенилмасляной кислоты. Полковникова Ю.А. приводит данные по анализу полученных микрокапсул аминофенилмасляной кислоты, используя современные методы исследования. В итоге автор разработала типовую технологическую схему получения твердых желатиновых капсул с микрокапсулами аминофенилмасляной кислоты в конкретных условиях. Важным элементом этого раздела исследования является разработка Полковниковой Ю.А. валидационных характеристик аналитических методик и с их использованием автор обосновывает актуальность аналитических методов с применением которых производит разработку норм качества для микрокапсул винпоцетина, помещенных в желатиновые капсулы.

Значимым фрагментом главы является представление данных доклинических исследований, подтверждающих обоснованность и актуальность разработанных составов. Проведены лабораторные фармакологические тесты влияния раствора винпоцетина и суспензии из микрокапсул с винпоцетином на динамику изменения объемной скорости мозгового кровотока в норме у лабораторных животных. При изучении психотропных свойств аминофенилмасляной кислоты в микрокапсулированной форме в тестах «радиальный восьмилучевой лабиринт» и «эвристические решения» установлено транквилизирующее и ноотропное действие разработанных лекарственных препаратов.

В пятой главе автором проводятся разработка и исследования наночастиц на основе пористого кремния с винпоцетином, циннаризином. Так, проведено моделирование и анализ молекулярной динамики систем «кремний–растворитель–винпоцетин» и «диоксид кремния–растворитель–винпоцетин», а также квантово–химический расчет свободной энергии связывания молекулы винпоцетина энергии активации десорбции винпоцетина с поверхности частицы кремния и диоксида кремния из растворителей.

Полковниковой Ю.А. изучена направленная доставка винпоцетина, циннаризина с использованием липосом на основе соевого лецитина, включающее несколько этапов: моделирование процесса сборки липосомы из фосфолипидов соевого лецитина в присутствии винпоцетина методом молекулярной динамики, моделирование молекулярной динамики высвобождения винпоцетина из липосомы в водной среде, а также моделирование взаимодействия липосомы с винпоцетином с плоской клеточной мембраной методом молекулярной динамики.

В шестой главе автором представлены экспериментальные данные по разработке капсулированных лекарственных препаратов винпоцетина, циннаризина с твердыми дисперсиями, полученными с различными носителями (ПВП, ПЭГ, β -циклодекстрина). Проведен комплекс исследований с использованием методов компьютерного моделирования по изучению процесса высвобождения винпоцетина из полимеров в растворители с целью выбора оптимального соотношения действующее вещество: полимер. Автором установлены значения характеристик результатов компьютерного моделирования, позволяющие получать твердые дисперсии с заданными биофармацевтическими характеристиками.

Общие выводы диссертационной работы полностью отражают цель, задачи и содержание исследования и соответствуют итогам выполненной работы.

Практические рекомендации четко сформулированы и являются значимыми для использования в фармацевтической разработке ноотропных лекарственных средств.

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

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат включает все основные разделы и полностью соответствует содержанию диссертации. В автореферате диссертационной работы Полковниковой Ю.А. представлены положения, выносимые на защиту, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, личный вклад автора в проводимое исследование, степень достоверности и апробация работы, практические рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы, общие выводы.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работа Полковниковой Ю.А. является законченным научным трудом. К достоинствам данного исследования можно отнести высокий потенциал новизны исследования. Автором сформулирована методологическая концепция разработки инновационных лекарственных форм на основе принадлежности лекарственных средств к определённому классу по биофармацевтической классификационной системе, предложен их поэтапный алгоритм их создания.

Несомненным достоинством работы Полковниковой Ю.А. является расширение инструментария компьютерного моделирования для целей фармацевтической разработки, что безусловно совершенствует ее методологию. Применение методов компьютерного моделирования, в частности, методов квантовой химии, молекулярной механики, позволило предложить оптимальный состав модельных лекарственных форм.

Диссертационная работа Полковниковой Ю.А. безусловно имеет теоретическую и практическую значимость.

В то же время в процессе ознакомления с результатами исследования возникли следующие вопросы и замечания:

1. В главе «Материалы и методы исследования» не следовало расписывать общепринятые методики, достаточно указать ссылки на соответствующее издание Государственной фармакопеи РФ, где они изложены.
2. Целесообразно было бы оптимизировать разделы диссертации, а именно, исследования методом компьютерного моделирования представить в отдельной главе.
3. Центральным блоком являются исследования лекарственных форм методом компьютерного моделирования, однако в диссертационной работе отсутствует информация насколько исследования такой направленности

проведены учеными относительно микрокапсул, липосом, твердых дисперсий и наночастиц.

4. Автор не совсем четко обосновывает выбор полимеров для микрокапсулирования фармацевтических субстанций.

5. В главе 4 диссертантом проводятся довольно подробные исследования поверхности микрокапсул винпоцетина методом атомно-силовой микроскопии. Однако, не прослеживается по тексту диссертации взаимосвязь параметров поверхности микрокапсул и их технологических характеристик.

6. В работе автором вводится несколько понятий наблюдаемого в процессе исследования кремния: «мезопористый», «макропористый», «аморфный», «нанопористый», но не для всех из них дает определения этим терминам, что затрудняет понимание процессов, протекающих при получении пористого кремния.

7. В технологических схемах получения лекарственных форм необходимо показать «критические точки» процесса, влияющие на качество выпускаемой продукции.

В тексте диссертации имеются отдельные неудачные выражения, стилистические неточности и технические ошибки.

Указанные замечания являются уточняющими и не снижают общую положительную оценку диссертационной работы Полковниковой Ю.А.

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: с использованием теоретического базиса, экспериментальных исследований, проведенных согласно предложенным методологическим алгоритмам, разработаны методологические подходы к обоснованию состава, технологии и стандартизации ноотропных лекарственных средств, 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), профессор, заведующий кафедрой технологии лекарственных форм федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации



Флисюк Елена Владимировна



_____ 2023 г.

Флисюк Е.В.

22.03.2023

Павлюк Павлюк И.Е.

ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России

Почтовый адрес:

197022, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А

Телефон: +7 (812) 499-39-00 доб. 0004

E-mail: elena.flisyuk@pharminnotech.com