

**Заключение диссертационного совета Д 208.040.09 на базе ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук**

аттестационное дело № \_\_\_\_\_

Решение диссертационного совета от «19» февраля 2020 года протокол № 5 о присуждении Бркич Лилиане Любановне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата фармацевтических наук.

Диссертация «Разработка состава и технологии получения комбинированного лекарственного препарата на основе хитозансодержащих фармацевтических субстанций» в виде рукописи по специальности 14.04.01 - Технология получения лекарств, принята к защите «21» ноября 2019 г., протокол № 20 диссертационным советом Д 208.040.09 на базе ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. 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 Минобрнауки России № 105/нк от 11.04.2012 г.).

Бркич Лилиана Любановна, 1990 года рождения, в 2012 году окончила Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации по специальности «Фармация», квалификация «Провизор».

В 2016 году Бркич Лилиана Любановна окончила очную аспирантуру на кафедре промышленной фармации Института профессионального образования федерального государственного автономного образовательного

учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (*далее – ИПО ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)*).

Диссертация выполнена на кафедре промышленной фармации ИПО ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Бркич Лилиана Любановна работает региональным менеджером ООО «НАТИВА» с апреля 2018 года по настоящее время.

**Научный руководитель:**

**Пятигорская Наталья Валерьевна** – доктор фармацевтических наук, профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Институт профессионального образования, кафедра промышленной фармации, заведующий кафедрой; заместитель директора по научной работе Института трансляционной медицины и биотехнологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

**Официальные оппоненты:**

1. **Сливкин Алексей Иванович** – гражданин РФ, доктор фармацевтических наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный университет», кафедра фармацевтической химии и фармацевтической технологии фармацевтического факультета, заведующий кафедрой.

2. **Гузев Константин Сергеевич** – гражданин РФ, доктор фармацевтических наук, Акционерное общество Фармацевтическое научно-производственное предприятие «Ретиноиды» г. Москва, уполномоченное лицо – дали положительные отзывы на диссертацию.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «ЯГМУ» Минздрава России), г. Ярославль, в своем положительном заключении, составленном доцентом кафедры фармакогнозии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, кандидатом фармацевтических наук Трубниковым Алексеем Александровичем указала, что диссертация Бркич Лилианы Любановны «Разработка состава и технологии получения комбинированного лекарственного препарата на основе хитозансодержащих фармацевтических субстанций», является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи по разработке состава и технологии получения инновационного комбинированного препарата на основе хитозансодержащих фармацевтических субстанций.

По своей актуальности, научной новизне, объему экспериментальных исследований, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов, полноте изложения материала диссертационная работа соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (с учетом изменений, внесенных в соответствии с Постановлением Правительства РФ № 335 от 21.04.2016 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Бркич Лилиана Любановна заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – Технология получения лекарств.

По теме диссертации опубликовано 20 научных работ общим объёмом 2,83 печатных листа (с патентами 5,541 листа), в том числе 4 (в соавторстве) статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауке России и 7 (в соавторстве) статей в журналах, индексируемых в

международных базах, данных Scopus и Web of Science, 3 патента РФ на изобретения (в соавторстве).

**Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:**

1. Досадина, Э.Э. Использование хитозана в качестве носителя протеиназ и мирамистина для получения ферментсодержащего геля / Э.Э. Досадина, Л.Л. Бркич, Н.В. Пятигорская [и др.] // **Бутлеровские сообщения.** – 2016. – Т.48, №10. – С. 49-59.
2. **Brkich, L.L.** Formulation and production of a novel pharmaceutical substance for treatment of infected wounds - a chitosan chymopsin complex / L.L. Brkich, T.S. Salnikova, G.E. Brkich et al. // **Journal of Pharmaceutical Sciences and Research.** – 2018. – Vol. 10 – №6. – P.1310-1313.

На автореферат диссертации поступили отзывы от: доктора фармацевтических наук, профессора, заместителя директора ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» г. Москва – Мизиной Прасковьи Георгиевны; доктора медицинских наук, директора ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко», г. Москва – Зудина Александра Борисовича; доктора фармацевтических наук, профессора кафедры биотехнологии и промышленной фармации Института тонких химических технологий МИРЭА– Российский технологический университет– Емшановой Светланы Витальевны.

Отзывы положительные, замечаний не содержат. Отзыв Емшановой С.В. содержит вопросы уточняющего характера, на которые диссертант дал исчерпывающие ответы.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что оппоненты являются известными специалистами в данной области и имеют публикации в рецензируемых журналах.

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

в качестве ведущей организации в связи с тем, что одно из научных направлений, разрабатываемых данным учреждением, соответствует профилю представленной диссертации.

**Диссертационной совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:**

*разработаны* состав и технология получения комбинированного лекарственного препарата для наружного применения «Гель ранозаживляющий» на основе фармацевтической субстанции – комплекс хитозан-химопсин и фармацевтической субстанции – комплекс хитозан-мирамистин;

*предложены* результаты фармацевтической разработки, связанные с определением пространства проектных параметров для определения условий процесса при разработке технологии получения и исследования по формированию целевого профиля качества готовой лекарственной формы для наружного применения, включающие изучение влияния модификаторов вязкости на биофармацевтические характеристики, изучение реологических характеристик, осмотической активности и антимикробного действия, характеристик поверхности геля методом атомно-силовой микроскопии;

*доказана* пригодность методик контроля качества лекарственного препарата «Гель ранозаживляющий»; стабильность препарата в процессе хранения;

*введены* показатели качества в проекты нормативной документации и опытно-промышленного регламента на лекарственный препарат «Гель ранозаживляющий» ООО «Тульская фармацевтическая фабрика»

**Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:**

*доказаны и обоснованы* предложенный состав комбинированного лекарственного препарата для наружного применения на основе инновационных хитозансодержащих фармацевтических субстанций комплексов хитозан-химопсин и хитозан-мирамистин; результаты исследования по определению пространства проектных параметров при

разработке технологии получения готовой лекарственной формы и критические характеристики качества лекарственного препарата – внешний вид, рН водной вытяжки, вязкость, подлинность, микробиологическая чистота;

*применительно к проблематике диссертации результативно (эффективно, то есть с получением обладающих новизной результатов) использован комплекс современных методов технологических, физико-химических, математической статистики, методов количественного определения, исследования стабильности;*

*изложены результаты исследований по обоснованию и разработке состава и технологии получения готовой лекарственной формы, результаты по разработке методик контроля качества, результаты изучения стабильности лекарственной формы в процессе хранения;*

*раскрыты основные факторы влияния биополимеров на биофармацевтические характеристики готовой лекарственной формы; влияния предложенной основы на процесс удаления раневого отделяемого; факторы влияния вязкости и агрегативной стабильности на реологические характеристики готовой лекарственной формы; влияния величины набухания полимерных пленок в зависимости от состава в различных модельных средах;*

*изучены осмотическая активность, процесс набухания полимерных пленок, реологические свойства, однородность поверхности, протеолитическая активность, антимикробная активность с целью определения целевого профиля качества, определяющего клиническое применение препарата;*

*проведена модернизация этапов подбора вспомогательных веществ с учетом их физико-химических свойств, с целью обеспечения высвобождения мирамистина и химопсина в среду инфицированной раны; методик контроля качества лекарственного препарата «Гель ранозаживляющий»;*

технологической схемы получения геля путем масштабирования для разработки опытно-промышленного регламента.

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

*разработаны и внедрены* теоретические и научно-практические результаты исследования в практическую деятельность ООО «Тульская фармацевтическая фабрика» в виде проекта нормативной документации на лекарственный препарат «Гель ранозаживляющий» и опытно-промышленного регламента получения лекарственного препарата «Гель ранозаживляющий»; в научную и образовательную деятельность на кафедре фармацевтической технологии Института фармации ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Результаты исследований вошли в комплексный отчет о проделанной работе в рамках Государственного контракта с Минобрнауки России от 30.09.2016г. №14. N08.11.0113 по теме «Доклинические исследования лекарственного средства с комплексной терапевтической активностью на основе производных глюкозамина и акриловых полимеров для лечения инфицированных ран различного генеза».

*определены* рациональный состав, показатели качества и оптимальная технологическая схема получения лекарственного препарата на основе хитозансодержащих фармацевтических субстанций;

*созданы* подходы к выбору вспомогательных веществ и концентрации, учитывающие физико-химические свойства действующих веществ; подходы к определению пространства проектного поля для выбора технологических условий получения лекарственного препарата «Гель ранозаживляющий»;

*представлены* практические рекомендации по дальнейшему применению результатов исследования, включающие рекомендации по проведению клинического исследования эффективности и безопасности при однократном и многократном накожном нанесении и масштабирования в

производство для последующей подачи документов на регистрацию в качестве ЛП для лечения инфицированных ран различного генеза;

*другие научные достижения, свидетельствующие о научной новизне и значимости полученных результатов:* результаты исследований, вышли в виде 20 научных публикаций, из которых 4 статьи – в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауке России, и 7 статей – в журналах, индексируемых в международных базах данных Scopus и Web of Science; получено 3 патента РФ на изобретения, что свидетельствует о высоком научном уровне проведенного исследования.

#### **Оценка достоверности результатов исследования выявила:**

*для экспериментальных работ* было использовано современное технологическое и аналитическое оборудование, а также методы физико-химического анализа, которые позволили получить статистически значимые результаты, характеризующиеся воспроизводимостью, достоверность которых подтверждена проведением валидации;

*теория* построена на анализе литературных данных, представленных по изучаемой проблематике, и согласуется с имеющимися в настоящее время экспериментальными и практическими данными по теме исследования;

*идея базируется* на анализе и обобщении теоретико-практических данных зарубежных и отечественных исследований, анализе практического применения используемых в работе методов и ранее полученных с их помощью данных;

*использованы* современные методы физико-химического и фармацевтического анализа, применяемые в фармацевтической разработке, а также методы сбора и статистической обработки исходных данных.

#### **Личный вклад соискателя состоит в:**

Определении цели и задач настоящего исследования, выполнении экспериментальной части исследования, анализе и обобщении полученных данных, написании публикаций по теме диссертационной работы, представлении и обсуждении результатов исследования на всероссийских и



конференциях с международным участием. Автором лично проанализирована научная литература, проведен патентный поиск, обоснованы составы и технология получения лекарственной формы в виде геля для наружного применения.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации и полностью соответствует требованиям п.9 Положения о присуждении учёных степеней, утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335, от 01.10.2018 г. № 1168), предъявляемым к кандидатским диссертациям.

На заседании «19» февраля 2020 года диссертационный совет принял решение присудить Бркич Лилиане Любановне ученую степень кандидата фармацевтических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 19 человек, из них 8 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 26 человек, входящих в состав совета, проголосовали: «за» присуждение ученой степени – 19, «против» присуждения ученой степени - нет, «недействительных» бюллетеней - нет.

Председатель  
диссертационного совета

Ученый секретарь  
диссертационного совета



Краснюк Иван Иванович

Демина Наталья Борисовна

«20» февраля 2020 года