

УТВЕРЖДАЮ

И.о. директора ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», доктор фармацевтических наук, профессор



Дорофеев Владимир Львович
«29» сентября 2023 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова»
(ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»)**

Диссертация Маркеева Владимира Борисовича «Разработка состава и технологии таблеток N-бутил-N-метил-1-фенилпирроло[1,2-a]пиразин-3-карбоксамид» выполнена в лаборатории готовых лекарственных форм опытно-технологического отдела ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова».

В период подготовки диссертации Маркеев В.В. обучался в очной аспирантуре ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» (с 01.10.2020 по 30.09.2023 г.).

В 2019 году окончил с отличием ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» по направлению подготовки «28.04.01 Нанотехнологии и микросистемная техника».

В 2023 году закончил обучение в очной аспирантуре по направлению подготовки 33.06.01 Фармация, направление – Промышленная фармация и технология получения лекарств. Диплом об окончании аспирантуры и приложение к нему, содержащее сведения о сданных кандидатских экзаменах, выданы ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» в 2023 году. Работает в должности младшего научного сотрудника лаборатории готовых лекарственных форм ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» с ноября 2019 по настоящее время.

Научный руководитель – доктор фармацевтических наук Бlynская Евгения Викторовна, заведующий лабораторией готовых лекарственных форм,

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова».

Тема диссертационного исследования была утверждена в окончательной редакции на заседании Ученого Совета ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», протокол № 3 от 13 октября 2020 года.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Диссертационная работа Маркеева Владимира Борисовича посвящена экспериментальному и теоретическому обоснованию состава и технологии таблеток N-бутил-N-метил-1-фенилпирроло[1,2-a]пиразин-3-карбоксамида (ГМЛ-3) и является научно-квалификационной работой, имеющей важное теоретическое и практическое значение.

Актуальность темы диссертации

К 2025 году тревожные расстройства войдут в пятерку заболеваний, ведущих к потере трудоспособности, согласно прогнозам ВОЗ. По оценкам Глобального обмена данными в области здравоохранения, около 300 миллионов человек во всем мире страдают от депрессии.

В ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» разработана оригинальная молекула ГМЛ-3 (Патент RU №2572076 C2 «1-арилпирроло[1,2-a]пиразин-3-карбоксамиды с нейрорепрессивной активностью»). ГМЛ-3 проявляет одновременно два терапевтических эффекта (анксиолитический и антидепрессивный), которые необходимы при лечении депрессии, что делает перспективным разработку лекарственной формы на её основе. ГМЛ-3 лишен большинства побочных эффектов бензодиазепинов, так как является лигандом транслокаторного белка (TSPO). Таким образом разработка состава и технологии таблеток ГМЛ-3 является перспективной задачей.

Степень разработанности темы исследования

ГМЛ-3 является оригинальной молекулой, разработанной в лаборатории пептидных биорегуляторов в ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», по этой причине исследования по разработке лекарственной формы на её основе ранее не проводились.

Научная новизна работы:

Методом лазерной дифракции изучено распределение по размерам частиц АФС ГМЛ-3. Методами оптической, сканирующей электронной микроскопии исследованы особенности морфологии частиц АФС ГМЛ-3 до и после микронизации. Методами рентгено-фазового анализа и дифференциально-сканирующей калориметрии исследована степень кристалличности АФС ГМЛ-3 до и после микронизации, твердых дисперсий ГМЛ-3. Оценена растворимость АФС ГМЛ-3 в сверхкритическом растворе CO_2 при различных давлениях и температурах. Получена методом быстрого расширения сверхкритического раствора (RESS) и изучена полиморфная форма АФС ГМЛ-3. Изучена методами ИК и РАМАН спектроскопии АФС ГМЛ-3 до и после микронизации методом RESS. Разработаны стабильные твердые дисперсии ГМЛ-3. Разработан состав и технология таблеток ГМЛ-3 на основе твердых дисперсий. Исследована оценка рисков при производстве таблеток ГМЛ-3. Методом математического моделирования и подобраны оптимальные параметры при прессовании.

С помощью математических моделей Хеккеля, Кавакиты, Кунца-Лойенбергера проведено исследование прессуемости таблеточной смеси ГМЛ-3 и подобрано оптимальное давление для разработанного состава таблеток.

В ходе проведения испытания «растворение» оценен профиль растворения таблеток ГМЛ-3, 1 мг, полученных технологией влажного гранулирования в разных средах растворения.

Приоритет исследований подтверждают заявки на патенты RU: №2023109077 «Фармацевтическая композиция на основе N-бутил-N-метил-1-фенилпирроло[1,2-а]пирозин-3-карбоксамида» (Дата приоритета: 11.04.23), №2023109078 «Способ получения таблеток N-бутил-N-метил-1-фенилпирроло[1,2-а]пирозин-3-карбоксамида» (Дата приоритета: 11.04.23), №2023109079 «Способ получения аморфных твердых дисперсий N-бутил-N-метил-1-фенилпирроло[1,2-а]пирозин-3-карбоксамида» (Дата приоритета: 11.04.23).

Практическая значимость работы:

На основе проведенных исследований разработан:

- состав и технологии таблеток ГМЛ-3, 1 мг;

- лабораторный и опытно-промышленный регламент, отчёт о фармацевтической разработке на «ГМЛ-3, таблетки, 1 мг»;

Научные положения диссертационной работы соответствуют паспорту специальности 3.4.1- Промышленная фармация и технология получения лекарств в пунктах 2–4.

Степень достоверности и апробации полученных результатов

Достоверность результатов подтверждена:

- объемом проведенных исследований;
- адекватностью и воспроизводимостью методов, используемых для решения комплекса сформулированных задач;
- применением современных методов оптимизации и прогнозирования параметров и процессов разработки таблетированных лекарственных форм, таких как функция желательности Харрингтона, математические модели Хеккеля и Куенца-Лойенбергера;
- применением статистических методов обработки экспериментальных данных с использованием программного обеспечения Excel 2013;

Основные результаты доложены и обсуждены на: XI межвузовская научно-практическая конференция молодых ученых с международным участием «Научная весна» (26 мая 2021 г., г. Саратов); «IV Международный симпозиум Innovations in life sciences» (25–27 мая 2022 г., г. Белгород); Международной научно-практической конференции «Роль науки и образования в модернизации и реформировании современного общества» (09 ноября 2022 г., г. Белгород); VII научно-практической конференции «Международная интеграция в сфере химической и фармацевтической промышленности: VII научно-практическая конференция» (ИБХТН РУДН, 13 декабря 2022 г., Москва); «V Международный симпозиум Innovations in life sciences» (24–26 мая 2023 г., г. Белгород).

Связь исследования с проблемным планом фармацевтических наук

Научно-исследовательская работа выполнена в соответствии с научным планом ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» в рамках научно-

исследовательских работ: “Анализ биофармацевтических детерминант фармакодинамической активности” (2019-2021 год, номер государственной регистрации АААА-А19-119093090039-2); “Создание методологии лечения тревожно-депрессивных и нейродегенеративных заболеваний на основе фармакологической регуляции системных механизмов нейропротекции” (2022-2024 год, номер государственной регистрации 122020100255-0).

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации

Автор непосредственно участвовал в выполнении всех этапов исследования по разработке таблеток ГМЛ-3, начиная с постановки цели и формулирования задач исследования, до публикации результатов и их обсуждения. Автором проведен комплекс исследований физико-химических и технологических характеристик активной фармацевтической субстанции (АФС) ГМЛ-3, методов микронизации АФС ГМЛ-3, создания твердых дисперсий ГМЛ-3, скрининг и научное обоснование включения вспомогательных веществ в состав, исследование технологических характеристик таблеточных смесей и модельных таблеток ГМЛ-3; обоснование выбора, разработка и оптимизация технологии таблеток ГМЛ-3, 1 мг с применением методов математического планирования.

Диссертационная работа выполнена на современном научном уровне. Исследования выполнены в соответствии с методиками, рекомендованными научными учреждениями страны. Выводы и рекомендации, сформулированные в работе, базируются на тщательном анализе полученных экспериментальных данных, научно обоснованы, метрологически подтверждены, логически вытекают из результатов исследования и полностью соответствуют его цели и задачам.

Основные результаты работы Маркеева В.Б. отражены в 10 печатных работах, в том числе в 4 статьях, в изданиях из перечня рекомендованного ВАК и индексируемых в международной базе данных Web of Science, 5 статьях в журналах, индексируемых в РИНЦ, 2 главах в коллективной монографии.

Статьи в рецензируемых научных изданиях:

1. Composites of N-butyl-N-methyl-1-phenylpyrrolo[1,2-a]pyrazine-3-carboxamide with Polymers: Effect of Crystallinity on Solubility and Stability / **Маркеев В.Б.**,

- Блынская Е.В., Тишков С.В., Алексеев К.В., Марахова А.И., Ветчер А.А., Шишонин А.Ю. // Int. J. Mol. Sci. 2023, №24(15), 12215. (Q1)
2. Применение индексов смешивания при моделировании процессов в фармацевтическом производстве / **Маркеев В.Б.**, Блынская Е.В., Тишков С.В., Алексеев К.В., Алексеев В.К. // Химико-фармацевтический журнал. 2023. Т. 57. № 3. С. 50-60. (Q4)
 3. Применение уравнения Куенца — Лойенбергера как прогностической модели процесса прямого прессования таблеток / Блынская Е. В., **Маркеев В.Б.**, Алексеев К.В., Тишков С.В., Буева В.В., Богунова И.В. // Химико-фармацевтический журнал. 2021. №55 (6). С. 34-46. (Q4)
 4. Оценка и анализ математических моделей теплообменных процессов, протекающих при нанесении пленочных покрытий на двояковыпуклые таблетки / Тишков С.В., Гаврилов Д.И., Блынская Е.В., Алексеев К.В., **Маркеев В.Б.** // Химико-фармацевтический журнал. 2022. №12 (56). С. 53-59. (Q4)

Текст диссертации был проверен на использование заимствованного материала без ссылки на авторов и источники заимствования. После исключения всех корректных совпадений иных заимствований не обнаружено.

Выше изложенное позволяет заключить: диссертационная работа Маркеева В.Б. «Разработка состава и технологии таблеток N-бутил-N-метил-1-фенилпирроло[1,2-а]пирозин-3-карбоксамида» является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, соответствует специальности 3.4.1 - Промышленная фармация и технология получения лекарств пп. 9-11 и 13-14 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (ред. 11.09.2021), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук.

Диссертация «Разработка состава и технологии таблеток N-бутил-N-метил-1-фенилпирроло[1,2-а]пирозин-3-карбоксамида» Маркеева Владимира Борисовича рекомендуется к защите на соискание учёной степени кандидата фармацевтических

наук по специальности 3.4.1 - Промышленная фармация и технология получения лекарств.

Заключение принято на расширенном заседании опытно-технологического отдела ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» (протокол № 1 от 25 сентября 2023 года, присутствовало – 13, за – 13).

Председатель заседания:

Руководитель опытно-технологического отдела
ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В.
Закусова», к.фарм.н.

Leval

Минаев С.В.

Секретарь заседания:

с.н.с. химико-технологической лаборатории
опытно-технологического отдела ФГБНУ «НИИ
фармакологии имени В.В. Закусова», к.фарм.н.

[Signature]

Буева В.В.

Подписи Минаева С.В. и Буевой В.В. заверяю:

Ученый секретарь ФГБНУ «НИИ фармакологии
имени В.В. Закусова», к.б.н.

Reda

Крайнева В.А.

