

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА ПДС 0300.020
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО АВТОНОМНОГО
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ ИМЕНИ
ПАТРИСА ЛУМУМБЫ» ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ
УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК**

аттестационное дело № _____
решение диссертационного совета от 30 сентября 2024г., протокол № 18-3

О присуждении **Маркееву Владимиру Борисовичу**, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата фармацевтических наук

Диссертация «Разработка состава и технологии таблеток N-бутил-N-метил-1-фенилпирроло[1,2-a]пиразин-3-карбоксамида» по специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств в виде рукописи принята к защите 26 августа 2024 года, протокол №18-ПЗ, диссертационным советом ПДС 0300.020 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН) Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6.; приказ от 19 июля 2022 года № 455).

Соискатель Маркеев Владимир Борисович 1993 года рождения, в 2019 году с отличием окончил Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» по направлению 28.04.01 «Нанотехнологии и микросистемная техника».

С 2020 по 2023 гг. обучался в аспирантуре ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» по программе подготовки научно-педагогических кадров по направлению 33.06.01 «Фармация», соответствующему научной специальности 3.4.1 «Промышленная фармация и технология получения лекарств», по которой подготовлена диссертация.

С 2019 года и по настоящее время Маркеев Владимир Борисович работает в ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» в должности младшего научного сотрудника.

Диссертация выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий».

Научный руководитель – Блынская Евгения Викторовна, доктор фармацевтических наук (14.04.01 – технология получения лекарств), заведующая лабораторией технологии лекарственных препаратов Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий».

Официальные оппоненты:

Краснюк Иван Иванович (мл.), гражданин Российской Федерации, доктор фармацевтических наук (14.04.01 -технология получения лекарств, 14.04.02 - фармацевтическая химия, фармакогнозия), профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), заведующий кафедрой аналитической, физической и коллоидной химии, Институт фармации им. А.П. Нелюбина,

Флисюк Елена Владимировна, гражданка Российской Федерации, доктор фармацевтических наук (15.00.01 - технология лекарств и организация фармацевтического дела), профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, проректор по научной работе, заведующая кафедрой технологии лекарственных форм, фармацевтический факультет,

Суслина Светлана Николаевна, гражданка Российской Федерации, доктор фармацевтических наук (14.04.01 - технология получения лекарств), доцент, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», заведующая кафедрой общей фармацевтической и биомедицинской технологии, медицинский институт, дали положительные отзывы о диссертации.

В заключении отзывов официальных оппонентов указано, что диссертационная работа является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальных задач, имеющих важное значение для развития фармацевтической науки и практики, и соответствует требованиям п.2.2 раздела II Положения о присуждении ученых степеней в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», утвержденного Ученым советом РУДН, протокол № УС-1 от 22.01.2024г., а ее автор, Маркеев Владимир Борисович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук.

Соискатель имеет 20 опубликованных работ, из них 7 статей в изданиях, индексируемых в МБЦ (в том числе в Scopus, Web of Science), 1 статья в издании из перечня рекомендованного ВАК (с ИФ выше 0,1), 3 статьи из списка журналов, входящих в базу данных RSCI, 1 монография и 1 патент РФ. Общий объем публикаций 421 стр. Авторский вклад 80%.

Наиболее значимые публикации:

1. Влияние твердых дисперсий с поливинилпирролидоном на растворимость ГМЛ-3 / **В.Б. Маркеев**, С.В. Тишков, Е.В. Бlynская, К.В. Алексеев. // Российский биотерапевтический журнал. – 2024. – №1(23). – С. 58 – 65.
2. Composites of N-butyl-N-methyl-1-phenylpyrrolo[1,2-a]pyrazine-3-carboxamide with Polymers: Effect of Crystallinity on Solubility and Stability / **Markeev V.B.**, Blynskaya E.V., Tishkov S.V. [et al.]. // International Journal of Molecular Sciences. – 2023. – № 24(15). – 12215.
3. Modeling of the Aqueous Solubility of N-butyl-N-methyl-1-phenylpyrrolo[1,2-a]pyrazine-3-carboxamide: From Micronization to Creation of Amorphous–Crystalline Composites with a Polymer / **Markeev V.B.**, Tishkov S.V., Vorobei A.M. [et al.]. // Polymers. – 2023. – № 20(15). – 4136.
4. Study of the Pressing Process of N-Butyl-N-Methyl-1-Phenylpyrrolo-[1,2-a]Pyrazine-3-Carboxamide (GML-3) Tablets Using Mathematical Modeling Techniques / **V.B. Markeev**, S.V. Tishkov, E.V. Blynskaya, K.V. Alekseev. // Pharmaceutical Chemistry Journal. – 2024. – №12(57). – P. 1998 – 2003.
5. Разработка состава таблеток ГМЛ-3, полученных методом влажного гранулирования / **Маркеев В.Б.**, Тишков С.В., Бlynская Е.В. [и др.]. // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. – 2023. – №4(42). – С. 33-50.

На автореферат диссертации поступили положительные, не содержащие критических замечаний отзывы:

Саканян Елены Ивановны, гражданки Российской Федерации, доктора фармацевтических наук (15.00.01 – технология лекарств и организация фармацевтического дела, 15.00.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия), профессора, директора по науке Акционерного общества Научно-производственное объединение по иммунобиологическим препаратам «Микроген».

В отзыве имеется **замечание** по тексту автореферата:

При ознакомлении с материалом автореферата возник вопрос целесообразности использования Рамановской спектроскопии в исследовании структуры АФС?

Балабаньяна Вадима Юрьевича, гражданина Российской Федерации, доктора фармацевтических наук (3.3.6 – Фармакология, клиническая фармакология), доцента, ведущего научного сотрудника научно-исследовательской лаборатории химии лекарственных субстанций НИИ трансляционной медицины Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В отзыве имеются **вопросы** уточняющего характера:

1. К какому классу по биофармацевтической классификационной системе относится субстанция ГМЛ-3?
2. Учитывая, что размер частиц/распределение частиц по размеру для субстанции ГМЛ-3 является критическим показателем качества, предусмотрен ли в спецификации контроль по данному показателю?

Полковниковой Юлии Александровны, гражданки Российской Федерации, доктора фармацевтических наук (3.4.1 – Промышленная фармация и технология получения лекарств), доцента кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный университет».

Шаталова Дениса Олеговича, гражданина Российской Федерации, кандидата фармацевтических наук (14.04.02 – фармацевтическая химия фармакогнозия), доцента кафедры биотехнологии и промышленной фармации, ФГБОУ ВО «МИРЭА Российский технологический университет»

Масленниковой Натальи Викторовны, гражданки Российской Федерации, кандидата фармацевтических наук (14.04.01 – технология получения лекарств), Руководителя группы разработки и производства твёрдых лекарственных форм, ООО АЗТ «ФармРесурс».

В отзывах отмечено, что диссертационная работа выполнена на высоком научном уровне и соответствует требованиям, предъявляемым к работам на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук.

Выбор официальных оппонентов обосновывается их высокой квалификацией, наличием научных трудов и публикаций, соответствующих тематике оппонируемой диссертации

Краснюк Иван Иванович (мл.) является крупным специалистом в области создания и применению твердых дисперсий в технологии лекарственных форм. В частности, в сфере его научных интересов находится вопрос влияния твердых дисперсий на кристалличность и уровень высвобождения АФС из таблеток, что является одним из важных аспектов диссертационного исследования соискателя.

Основные публикации **оппонента** по тематике диссертационного исследования:

1. Разработка состава и технологии шипучих таблеток с твердой дисперсией производного нитрофурана / А. О. Елагина, А. В. Беляцкая, И. И. Краснюк (мл.) [и др.] // Фармация и фармакология. – 2022. – № 1(10). – С. 55-68.
2. Разработка шипучих гранул с твердой дисперсией фуразолидона / А. О. Елагина, А. В. Беляцкая, И. И. Краснюк (мл.) [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2022. – № 1(11). – С. 75-81.
3. Влияние твёрдых дисперсий на растворимость метронидазола / И. И. Краснюк (мл.), С. Р. Нарышкин, И. И. Краснюк [и др.] // Фармация и фармакология. – 2021. – № 3(9). – С. 195-204.
4. Влияние полимеров на физико-химические свойства бензонала в твердых дисперсиях / И. И. Краснюк (мл.), А. В. Беляцкая, И. И. Краснюк [и др.] //

Вестник Московского университета. Серия 2: Химия. – 2021. – № 1(62). – С. 44-48.

5. Изучение растворимости фуразолидона из твердых дисперсий с поливинилпирролидоном / А. В. Беязкая, И. И. Краснюк (мл.), А. О. Елагина [и др.] // Вестник Московского университета. Серия 2: Химия. – 2020. – № 1(61). – С. 52-56.

Флисюк Елена Владимировна является крупным специалистом в области создания и применения твердых дисперсий в технологии лекарственных форм, а также использования плёночных покрытий для нанесения на таблетки-ядра. В частности, в сфере её научных интересов находится вопрос влияния на кристалличность твердых дисперсий АФС с различными полимерами, а также нанесение оптимального по составу и количеству плёночного покрытия, что является одним из важных аспектов диссертационного исследования соискателя.

Основные публикации **оппонента** по тематике диссертационного исследования:

1. Изучение влияния матрицеобразующих полимеров на скорость высвобождения 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия из таблеток / Ю. М. Кокур, Е. В. Флисюк, К. О. Сидоров [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2023. – Т. 12, № 4. – С. 91-95.

2. Разработка состава и технологии получения аморфной твердой дисперсной системы эбастина методом экструзии горячего расплава для увеличения скорости растворения / К. А. Гусев, А. Р. Алиев, Ю. Э. Генералова Н. А. Аксенова, Г. В. Речкалов, Д. Н. Маймистов, Г. М. Алексеева, Е. В. Флисюк // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2023. – Т. 12, № 4. – С. 126-135.

3. Разработка состава и технологии получения твердой дисперсной системы методом экструзии горячего расплава для повышения биодоступности действующего вещества / К. А. Гусев, Д. Н. Маймистов, В. И. Павловский А. Р. Алиев, А. В. Павловский, О. В. Иванова, Д. О. Цыренов, Е. В. Флисюк // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2022. – Т. 11, № 4. – С. 108-115.

4. Стрелкова, А. В. Проблемы нанесения пленочных покрытий при трансфере технологий / А. В. Стрелкова, Е. В. Флисюк // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2022. – Т. 11, № 4. – С. 150-159.

5. Оптимизация состава и технологии получения таблеток с фукоиданом и их биофармацевтическая оценка / Е. Д. Облучинская, О. Н. Пожарицкая, Е. В. Флисюк, А. Н. Шиков // Химико-фармацевтический журнал. – 2020. – Т. 54, № 5. – С. 38-42.

Суслина Светлана Николаевна является крупным специалистом в разработке составов и технологий твердых лекарственных форм. В частности, в сфере её научных интересов находится вопрос влияния полимеров на кинетику высвобождения различных АФС из таблеток, что является одним из важных аспектов диссертационного исследования соискателя.

Основные публикации **оппонента** по тематике диссертационного исследования:

1. Современные подходы в области получения флотирующих лекарственных форм (обзор) / Блынская Е. В., Виноградов В. П., Тишков С. В., Суслина С. Н., Алексеев К. В. // Химико-фармацевтический журнал. – 2022. – № 9(56). – С. 51-58.
2. Алходри, А. Разработка гранул целекоксиба для получения капсул и таблеток пролонгированного высвобождения / А. Алходри, С. Н. Суслина // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2022. – № 1(11). – С. 68-73.
3. Suslina, S. Preparation, Evaluation and Development Celecoxib Prolonged Release (PR) Tablets by using Cellulose Polyacrylic acid – based polymers / S. Suslina, A. Alkhodri // Research Journal of Pharmacy and Technology. – 2022. – №. 4(15). – P. 1727-1731.
4. Алходри, А. Разработка и валидация методики количественного определения целекоксиба в таблетках методом УФ-спектрофотометрии / А. Алходри, Е. Ю. Александрова, С. Н. Суслина // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. – 2022. – № 1(35). – С. 13-20.
5. Твердые лекарственные формы ноотропного действия на основе пантогама и янтарной кислоты / Д. А. Сливкин, Ю. А. Полковникова, А. И. Сливкин, Беленова А. С., Суслина С. Н., Кащавцева А. А. // Конденсированные среды и межфазные границы. – 2020. – № 3(22). – С. 388-396.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- разработан состав и технология таблеток ГМЛ-3 и стабильные аморфные твердые дисперсии ГМЛ-3 с различными полимерами;
- предложены методы улучшения растворимости АФС ГМЛ-3, позволяющие добиться высокого уровня высвобождения АФС ГМЛ-3 из таблеток в среды растворения; технология получения таблеток ГМЛ-3, решающая проблему плохой сыпучести АФС; способ защиты таблеток ГМЛ-3 от деградации АФС ГМЛ-3 при воздействии света;
- доказано наличие полиморфной формы АФС ГМЛ-3, влияние полимеров и методов микронизации АФС и создания твердых дисперсий на скорость растворения АФС ГМЛ-3.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- проведённый анализ и обобщение литературных данных позволили обосновать выбор микронизации АФС и создания твердых дисперсий как путей к улучшению растворимости АФС, в результате чего удалось добиться растворимости АФС ГМЛ-3 путём создания аморфных твердых дисперсий ГМЛ-3, стабильных при хранении. Применительно к проблематике диссертации результативно (эффективно, то есть с получением обладающих новизной результатов) использованы методы улучшения растворимости, математического моделирования процессов прессования и кинетики высвобождения АФС ГМЛ-3.
3. Результаты обработаны с применением современных статистических методов;

- изложены доказательства влияния микронизации АФС и создания твердых дисперсий на кристаллическую структуру АФС ГМЛ-3 и уровень её кристалличности, аргументирована целесообразность применения твердых дисперсий в технологии таблеток ГМЛ-3;
- раскрыты особенности применения и анализа АФС ГМЛ-3 после микронизации методами с использованием сверхкритического флюида и контроля аморфности АФС внутри твердых дисперсий;
- исследована связь кристалличности и размера АФС с кинетикой высвобождения, в частности одновременное влияние явления полиморфизма, полимеров, размера частиц и аморфности на кинетику высвобождения АФС.

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

Разработанные состав и технология получения твердых дисперсий ГМЛ-3 *внедрены* в АО «Институт фармацевтических технологий» и в «Институт биохимической технологии и нанотехнологии» ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», что соответствует 4 уровню готовности технологии;

Результаты исследования *внедрены* в учебный процесс кафедры биотехнологии и промышленной фармации ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» и Института биохимической технологии и нанотехнологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы». Представлено 4 акта внедрения.

Разработан лабораторный регламент на производство таблеток ГМЛ-3 и отчёт о фармацевтической разработке на таблетки ГМЛ-3.

Получен патент Российской Федерации 2811453 «Фармацевтическая композиция на основе N-бутил-N-метил-1-фенилпирроло[1,2-a]пиазин-3-карбоксамид».

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

Теоретическое обоснование в выборе методологии и дизайна диссертационного исследования основано на известных проверяемых фактах и согласуется с данными, опубликованными в литературных источниках. Результаты получены на сертифицированном оборудовании, обоснованы калибровки, показана воспроизводимость результатов исследования в различных условиях.

Теория построена на известных, проверяемых данных, фактах, в т.ч. для предельных случаев, согласуется с опубликованными экспериментальными данными по влиянию методов микронизации и создания твердых дисперсий на кинетику высвобождения АФС, в том числе из таблеток и капсул в различные среды растворения-

Идея базируется на ключевых положениях современной биофармацевтической концепции – влияния физико-химических характеристик АФС (растворимость, форма кристалла, размер частиц, кристалличность), вспомогательных веществ, технологии получения и пути введения лекарственной формы на терапевтическую эффективность лекарственных препаратов, отраженных в трудах российских и зарубежных учёных в данной области;

использованы необходимые и уместные в контексте данного исследования материалы и методы – лазерная дифракция с динамическим анализом изображения, УФ-спектрофотометрия, рентгенофазовый анализ, оптическая и сканирующая электронная

микроскопия, дифференциальная сканирующая калориметрия, ИК- и Рамановская спектроскопия. Исследование проводилось на сертифицированном оборудовании, методы соответствовали общим фармакопейным статьям Государственной Фармакопеи Российской Федерации XV издания. Для планирования эксперимента и оптимизации технологических параметров использовались: оценка рисков, функция желательности Харрингтона, уравнение Хеккеля, Кавакиты, Куенца-Лойенбергера и Корсмейера-Пеппаса;

установлена зависимость кинетики растворения АФС ГМЛ-3 от состава и технологии получения таблеток, что позволило выбрать оптимальный состав с высоким уровнем высвобождения во все среды, моделирующие отделы желудочно-кишечного тракта.

Личный вклад соискателя состоит том, что он 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 АФС ГМЛ-3, скрининг и научное обоснование включения вспомогательных веществ в состав ТД и таблеток, исследование технологических характеристик таблеточных смесей и модельных таблеток ГМЛ-3, разработка и оптимизация технологии таблеток ГМЛ-3 с применением методов математического моделирования. 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 целям и задачам.

Заключение диссертационного совета подготовлено доктором фармацевтических наук, ведущим специалистом отдела обеспечения качества, уполномоченное лицо, АО Фармацевтическое научно-производственное предприятие «Ретиноиды» Гузевым Константином Сергеевичем, доктором фармацевтических наук, профессором кафедры управления и экономики фармации МИ РУДН Косовой Ириной Владимировной, доктором фармацевтических наук, профессором Института Биохимической Технологии и Нанотехнологии РУДН Мараховой Анной Игоревной.

На заседании 30 сентября 2024 года диссертационный совет ПДС 0300.20 принял решение присудить Маркееву Владимиру Борисовичу ученую степень кандидата фармацевтических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 14 человек, из них 5 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 15 человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту - 0, проголосовали: за - 14, против - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председательствующий на заседании:  Юскутова Екатерина Ефимовна

Ученый секретарь
диссертационного совета ПДС 0300.020  Дорофеева Валерия Валерьевна

30 сентября 2024 г.

