

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.2.063.01,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФГБОУ ВО «САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ» МИНЗДРАВА РОССИИ, ПО ДИССЕРТАЦИИ НА
СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК**

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 20.09.2022 г. № 27

О присуждении **Коцур Юлии Михайловне**, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата фармацевтических наук.

Диссертация «Разработка состава и технологии систем доставки с модифицированным высвобождением на основе 4,4'-(пропандиамидо)добензоата натрия» по научной специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств принята к защите 28 июня 2022 г., протокол № 22 диссертационным советом 21.2.063.01, созданным на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197022, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А) на основании приказа Минобрнауки России № 105/нк от 11.04.2012 г.

Соискатель Коцур Юлия Михайловна, 7 октября 1994 года рождения.

В 2016 году соискатель окончила государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (в настоящее время – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации), получив квалификацию бакалавра по направлению подготовки 18.03.01 Химическая технология.

В 2018 году окончила федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, получив квалификацию магистра по направлению подготовки 18.04.01 Химическая технология.

В 2021 году окончила очную аспирантуру федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, получив квалификацию «Исследователь. Преподаватель-исследователь» по направлению подготовки 33.06.01 Фармация.

Работает младшим научным сотрудником GMP тренинг-центра федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация выполнена на кафедре технологии лекарственных форм федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель – доктор фармацевтических наук, профессор Флисюк Елена Владимировна, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, проректор по научной работе.

Официальные оппоненты:

1. Алексеев Константин Викторович – доктор фармацевтических наук, профессор, федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», лаборатория готовых лекарственных форм, главный научный сотрудник.

2. Мустафин Руслан Ибрагимович – кандидат фармацевтических наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, институт фармации, директор

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. (г. Пермь) в своем положительном отзыве, подписанном Молоховой Еленой Игоревной, доктором фармацевтических наук, профессором, профессором кафедры промышленной технологии лекарств с курсом биотехнологии, указала, что диссертационная работа Коцур Юлии Михайловны «Разработка состава и технологии систем доставки с модифицированным высвобождением на основе 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, является законченным научным исследованием, вносит вклад в теоретические и экспериментальные разработки по технологии лекарств и содержит решение важной научной задачи по разработке технологии и состава таблеток 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия, обладающих антистеатозным и гепатопротекторным действием, на основе современных и перспективных технологических методов.

По актуальности, научной новизне, уровню и объему исследований, теоретической и практической значимости, степени обоснованности положений и выводов, диссертационная работа полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335, от 02.08.2016 г. № 748, от 29.05.2017 г. № 650, от 28.08.2017 г. № 1024, от 01.10.2018 г. № 1168, от

26.05.2020 г. № 751), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Коцур Юлия Михайловна, заслуживает присуждения степени кандидата фармацевтических наук по научной специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств.

Соискатель имеет 20 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 15 работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 2 работы. Общий объем опубликованных работ составляет 2,1 печатных листа, авторский вклад – 85%. Опубликованные работы, в которых представлены теоретические и экспериментальные данные, полученные автором, отражают основное содержание диссертации.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных работах, в которых изложены основные научные результаты исследования.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Коцур, Ю.М. Разработка таблеток 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия, покрытых кишечнорастворимой оболочкой / Ю.М. Коцур, Е.В. Флисюк, И.А. Наркевич // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2022. – Т.11 - № 2. – С.109-117.

2. Коцур, Ю.М. Применение метода SeDeM для оптимизации состава таблеток (обзор) / Ю.М. Коцур, Е.В. Флисюк // Химико-фармацевтический журнал. – 2021. – Т.55 - № 3. – С.32-36.

3. Коцур, Ю.М. Разработка методики проведения теста «Растворение» для таблеток 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия с пролонгированным высвобождением / Е.В. Флисюк, Ю.М. Коцур, И.А. Наркевич, И.Е. Смехова, Д.Ю. Ивкин // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2021. – № S4 (10). – С.146-154.

4. Коцур, Ю.М. Прогнозирование состава таблеток с пролонгированным высвобождением на основе 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия с применением метода SeDeM / Ю.М. Коцур, Ю.М. Ладутько, И.А. Наркевич, Е.В. Флисюк // Разработка и регистрация лекарственных средств – 2021. - № S4 (10). – С.54-62.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

1. От профессора кафедры фармацевтической технологии факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», доктора фармацевтических наук, доцента Абрамович Р.А. Отзыв положительный, замечаний и вопросов к диссертанту нет.

2. От директора института экспериментальной медицины, главного научного сотрудника научно-исследовательского отдела микроциркуляции и метаболизма миокарда, заведующего кафедрой патологической физиологии института медицинского образования ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, доктора медицинских наук, члена-корреспондента РАН Галагудза М.М. Отзыв положительный, замечаний и вопросов к диссертанту нет.

3. От главного научного сотрудника экспериментально-технологического отдела ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений», доктора фармацевтических наук, доцента Джавахян М.А. Отзыв положительный, замечаний и вопросов к диссертанту нет.

4. От руководителя отдела по разработкам и развитию АО «Фармпроект», кандидата фармацевтических наук Дзюба А.С. Отзыв положительный, замечаний и вопросов к диссертанту нет.

5. От заведующего кафедрой фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктора фармацевтических наук, доцента Компанцева Д.В. Отзыв положительный, замечаний и вопросов к диссертанту нет.

6. От директора по науке АО «Научно-производственное объединение по иммунобиологическим препаратам «Микроген», доктора фармацевтических наук, профессора Саканян Е.И. Отзыв положительный, замечаний и вопросов к диссертанту нет.

7. От доцента кафедры микро- и нанoeлектроники ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» им. В.И. Ульянова (Ленина)» Минобрнауки России, кандидата физико-математических наук Спивак Ю.М. Отзыв положительный, замечаний и вопросов к диссертанту нет.

8. От начальника лаборатории твердых лекарственных форм АО «Вертекс», кандидата фармацевтических наук Черкасовой А.В. Отзыв положительный, замечаний и вопросов к диссертанту нет.

9. От заведующей кафедрой фармации института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» Минобрнауки России, доктора фармацевтических наук, профессора Шакировой Д.Х. Отзыв положительный, замечаний и вопросов к диссертанту нет.

10. От заведующей кафедрой фармацевтической технологии с курсом биотехнологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктора фармацевтических наук, профессора Шиковой Ю.В. Отзыв положительный, но имеются вопросы: 1) В работе не указаны условия, при которых были проведены долгосрочные испытания стабильности. При каких условиях было проведено изучение? На основании какой нормативной документации были выбраны данные условия? 2) Проведена ли корреляция по результатам применения метода SeDeM между количеством матрицеобразующего полимера и свойствами таблеточной смеси? Высказанные вопросы не умаляют достоинств диссертационной работы и не влияют на ее весьма высокую оценку.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их соответствием критериям, предъявляемым пунктами 22 и 24 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335, от 02.08.2016 г. № 748, от 29.05.2017 г. № 650, от 28.08.2017 г. № 1024, от 01.10.2018 г. № 1168, от 26.05.2020 г. № 751), а

также их широкой известностью в области технологии лекарственных форм, в том числе с модифицированным высвобождением, значительным числом опубликованных научных и учебно-методических работ, соответствующих тематике диссертационного исследования соискателя, что позволяет им квалифицированно определить научную и практическую ценность диссертации Коцур Юлии Михайловны.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- *разработана* технология получения матричных таблеток с пролонгированным высвобождением и таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой;

- *предложены* оригинальные составы таблеток с пролонгированным высвобождением на основе новой субстанции 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия;

- *доказано* замедленное высвобождение субстанции из полученных в ходе выполнения исследования лекарственных форм;

- *введены* модель предварительной разработки состава матричных таблеток на основе 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия, получаемых путем прямого прессования, а также методика анализа количества 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия, инкорпорированного в наноноситель рог-Si.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- *доказана* эффективность применения полимеров гидроксипропилметилцеллюлозы и этилцеллюлозы для создания таблеток с пролонгированным высвобождением на основе 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия;

- *применительно к проблематике диссертации* результативно использован комплекс современных физико-химических, биофармацевтических и технологических методов исследования, а также методы математического моделирования;

– *изложены* этапы фармацевтической разработки систем доставки с модифицированным высвобождением, а именно таблеток с пролонгированным высвобождением и таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой на основе 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия;

– *раскрыты* возможности применения наночастиц пористого кремня por-Si для создания лекарственных форм с пролонгированным высвобождением;

– *изучены* физико-химические, технологические и биофармацевтические свойства оригинальной субстанции 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия, а также свойства полученных на ее основе лекарственных форм; изучено влияние вспомогательных веществ на свойства гранулятов и таблеток с пролонгированным высвобождением на основе 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия, полученных методом влажного гранулирования;

– *проведена модернизация* подхода к разработке таблеток с пролонгированным высвобождением, получаемых путем прямого прессования, заключающаяся в применении метода SeDeM и расширении перечня вспомогательных веществ, свойства которых были изучены при помощи данного метода.

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

– *разработаны и внедрены* результаты исследования в лекционные материалы и практические занятия ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России в рамках дисциплины «Современные технологии лекарственных форм» по программе высшего образования – программе ординатуры по направлению подготовки 33.08.01 «Фармацевтическая технология» очной формы обучения (акт внедрения от 15.02.2022 г.). Методика определения биофармацевтической растворимости внедрена в научно-исследовательскую деятельность кафедры технологии лекарственных форм ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России (акт внедрения от 15.02.2022 г.). Технология получения

таблеток с пролонгированным высвобождением на основе 4,4'-(пропандиамидо)дibenзоата натрия апробирована в АО «Фармпроект» (акт о внедрении от 10.10.2021 г.) и ООО «Интехпроект» (акт о внедрении от 07.02.2022 г.);

– *определены* показатели качества разработанных лекарственных форм в соответствии с требованиями Государственной Фармакопеи Российской Федерации XIV издания;

– *созданы* спецификации качества на разработанные матричные таблетки с пролонгированным высвобождением и технологические схемы их получения;

– *представлены* результаты изучения взаимодействия субстанции и наночастиц пористого кремния por-Si , подтверждающие перспективность применения данного наноносителя для создания систем доставки с модифицированным высвобождением.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

– *для экспериментальных работ* были применены современные методы физико-химического и технологического анализа, поверенное и калиброванное оборудование; результаты статистически обработаны, показана их воспроизводимость;

– *теория* согласуется с литературными данными, изложенными в зарубежных и отечественных научных публикациях, и не противоречит полученным в ходе выполнения экспериментальной работы результатам;

– *идея базируется* на обобщении передового опыта в области разработки лекарственных форм с модифицированным высвобождением, в частности таблеток с пролонгированным высвобождением, и контроля их качества;

– *использованы* авторские данные и данные, опубликованные ранее по рассматриваемой тематике в отечественной и зарубежной научной литературе;

– *установлено* соответствие полученных в исследовании результатов изучения технологических и физико-химических свойств вспомогательных веществ данным, представленным в независимых источниках;

– *использованы* современный метод предварительного расчета и планирования эксперимента (SeDeM), современные методы физико-химического анализа, в том числе УФ-спектрофотометрия, спектрометрия комбинационного рассеяния (рамановская спектрометрия), ИК-Фурье спектроскопия.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах проведения исследования, в получении данных, их обработке, обсуждении и интерпретации, в апробации результатов исследования, подготовке основных публикаций по выполненной работе, написании и оформлении диссертационной работы и автореферата.

В ходе защиты диссертации были высказаны критические замечания, связанные с неоднозначностью трактовки основных свойств используемых в работе полимеров, отсутствием графического представления профилей высвобождения всех полученных лекарственных форм, отсутствием подробного описания процесса подбора усилия прессования для технологии таблеток и отсутствием достаточного обоснования взаимодействия субстанции и наночастиц por-Si.

Соискатель Коцур Юлия Михайловна согласилась с высказанными замечаниями и в полной мере ответила на заданные ей в ходе заседания вопросы, привела собственную аргументацию, указав на то, что для выбора состава таблеток с пролонгированным высвобождением, получаемых путем влажного гранулирования, наиболее показательной являлась информация о высвобождении субстанции через 12 часов, при этом была изучена кинетика высвобождения из всех лекарственных форм. Предварительные исследования по определению усилия прессования были проведены. Несмотря на отсутствие подробной информации о природе взаимодействия субстанции и наночастиц por-Si их взаимодействие доказано методами ИК-Фурье спектрометрии и рамановской спектрометрии, а также было отмечено,

что планируется дальнейшее изучение данного взаимодействия другими методами анализа.

На заседании 20 сентября 2022 г. диссертационный совет принял решение – за успешное решение научной задачи, заключающейся в разработке состава и технологии лекарственных форм с модифицированным высвобождением на основе оригинальной субстанции 4,4'-(пропандиамидо)дибензоата натрия, предназначенных для терапии хронических заболеваний печени, в том числе неалкогольной жировой болезни печени, имеющей существенное значение для развития промышленной фармации и технологии получения лекарств, присудить Коцур Юлии Михайловне ученую степень кандидата фармацевтических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 16 человек, из них 6 докторов наук по специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств (фармацевтические науки), участвовавших в заседании, из 22 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 16, против – нет.

Заместитель председателя

диссертационного совета 21.2.063.01,

доктор фарм. наук, доцент

Тернинко Инна Ивановна

Ученый секретарь

диссертационного совета 21.2.063.01,

кандидат фарм. наук, доцент

Орлов Александр Сергеевич

20.09.2022 г.

Подпись руки

удостоверяю

Начальник отдела документации

ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России

Подпись руки

удостоверяю

Начальник отдела документации

ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России