

**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. № 28

О присуждении **Биткиной Татьяне Александровне**, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата фармацевтических наук.

Диссертация «Разработка состава и технологии комбинированного лекарственного средства на основе микросфер с доксорубицином гидрохлоридом и коеновой кислоты» по научной специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств принята к защите 28 июня 2022 г., протокол № 23 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 Биткина Татьяна Александровна, 31 марта 1994 года рождения.

В 2015 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 2017 году окончила федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего 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 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 начальником отдела обеспечения качества в ООО «Фарма Ген» и ассистентом кафедры промышленной технологии лекарственных препаратов федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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

Научный руководитель – кандидат фармацевтических наук, доцент Басевич Анна Викторовна, федеральное государственное бюджетное

образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра промышленной технологии лекарственных препаратов, доцент.

Официальные оппоненты:

1. Саканян Елена Ивановна – доктор фармацевтических наук, профессор, Акционерное общество «Научно-производственное объединение по иммунобиологическим препаратам «Микроген», директор по науке.

2. Молохова Елена Игоревна – доктор фармацевтических наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра промышленной технологии лекарств с курсом биотехнологии, профессор

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (г. Белгород) в своем положительном отзыве, подписанном Жиляковой Еленой Теодоровной, доктором фармацевтических наук, профессором, заведующим кафедрой фармацевтической технологии Института химии, фармации и биологии, Фадеевой Дарьей Александровной, кандидатом фармацевтических наук, доцентом кафедры фармацевтической технологии Института химии, фармации и биологии и Автиной Натальей Валерьевной, кандидатом фармацевтических наук, доцентом кафедры фармацевтической технологии Института химии, фармации и биологии, указала, что диссертационная работа Биткиной Татьяны Александровны «Разработка состава и технологии комбинированного лекарственного средства на основании микросфер с доксорубицином гидрохлоридом и коеновой кислоты» представляет собой

завершенное научно-квалификационное исследование, в котором поставлена и решена важная для фармацевтической науки и практики и здравоохранения в целом задача по разработке комбинированной лекарственной системы, где в качестве носителя используются полимерные микросферы, насыщенные цитостатическим лекарственным средством доксирубина гидрохлоридом для химиоэмболизации и парентеральным раствором коленовой кислоты, как анальгезирующим агентом. Кроме того, несомненно, важным представляется разработка проекта спецификации на субстанцию коленовой кислоты как современного отечественного анальгезирующего средства, сравнимого по действию с морфина гидрохлоридом. В процессе изучения и разработки установлена и доказана рациональность создания терапевтической системы, проведен трансфер технологии на предприятия, установлены критические точки процесса и технологические риски. По актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований, теоретической и практической значимости, степени обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций и уровню апробации диссертационная работа Биткиной Татьяны Александровны «Разработка состава и технологии комбинированного лекарственного средства на основании микросфер с доксирубина гидрохлоридом и коленовой кислоты», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, 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, Биткина Татьяна Александровна, заслуживает присуждения учёной степени кандидата фармацевтических наук по научной специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств.

Соискатель имеет 12 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 12 работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 2 работы. Общий объем опубликованных работ составляет 3,7 печатных листа, авторский вклад – 90%. 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. Биткина, Т.А. Разработка состава и технологии комбинированного лекарственного средства на основе микросфер с доксорубицином гидрохлоридом и коеновой кислоты / Т.А. Биткина, А.В. Басевич // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2022. – Т. 11, № 2. – С. 115-122.

2. Биткина, Т.А. Критические точки производства полимерных микросфер, используемых в рентгенохирургии / Т.А. Биткина, А.В. Басевич, В.М. Родин // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2020. – Т. 9, № 3. – С. 28-35.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

1. От доцента кафедры фармации и фармакологии ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, кандидата фармацевтических наук, доцента Башарова А.Я. Отзыв положительный, замечаний и вопросов к диссертанту нет.

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

3. От уролога, врача УЗИ Санкт-Петербургского ГБУЗ «Городская поликлиника № 17», кандидата медицинских наук Иогансен Ю.А. Отзыв положительный, замечаний и вопросов к диссертанту нет.

4. От директора по науке и клиническим исследованиям АО «ВЕРТЕКС», кандидата фармацевтических наук, доцента Марченко Н.В. Отзыв положительный, но имеются вопросы: 1) Какие показатели качества предусмотрены для оценки разработанного комбинированного лекарственного препарата? 2) Каким образом была изучена стабильность предлагаемого комбинированного лекарственного препарата? 3) Какие были сделаны выводы по оценке сорбции коеновой кислоты полимерными гранулами? Была ли проведена фармакологическая оценка обезболивающего действия комбинированного лекарственного препарата? Вопросы не влияют на общую положительную оценку работы.

5. От заведующего кафедрой фармакогнозии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктора медицинских наук, доцента Сидорова А.В. Отзыв положительный, замечаний и вопросов к диссертанту нет.

6. От директора ООО «Научно-производственное предприятие «Ферментные технологии», кандидата химических наук Чуриловой И.В. Отзыв положительный, замечаний и вопросов к диссертанту нет.

7. От профессора отделения биотехнологий Обнинского института атомной энергетики – филиала ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ» Минобрнауки России, доктора фармацевтических наук, профессора Эпштейн Н.Б. Отзыв положительный, замечаний и вопросов к диссертанту нет.

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 разработки новых лекарственных средств и методов их анализа, значительным числом опубликованных научных и учебно-методических работ, соответствующих тематике диссертационного исследования соискателя, что позволяет им квалифицированно определить научную и практическую ценность диссертации Биткиной Татьяны Александровны.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

– *разработана* технология комбинированного лекарственного средства для парентерального введения, включающего лиофилизированные полимерные микросферы, насыщенные доксорубицина гидрохлоридом, и инъекционный раствор коеновой кислоты;

– *предложен* оригинальный состав лекарственного средства, сочетающий эмболизат, насыщенный цитостатическим препаратом, и анальгетик в виде инъекционного раствора;

– *доказаны* зависимость скорости насыщения полимерных микросфер доксорубицина гидрохлоридом от их размера и отсутствие зависимости динамики высвобождения доксорубицина гидрохлорида от размера исследуемых микросфер;

– *введены* новые показатели качества полимерных микросфер (насыщаемость, показатель сорбции) и разработан проект спецификации на микросферы.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

– *доказана* возможность применения разработанной методики проведения десорбции доксорубицина гидрохлорида из полимерных микросфер для подтверждения их функциональных свойств;

– *применительно к проблематике диссертации* результативно использован комплекс современных физико-химических, технологических, биофармацевтических методов исследования;

– *изложены* этапы фармацевтической разработки лекарственного средства: стандартизация способа получения полимерных микросфер, разработка условий сорбции и десорбции доксорубина гидрохлорида из полимерных микросфер, обоснование состава инъекционного раствора коеновой кислоты и технология комбинированного лекарственного средства;

– *раскрыты* возможности использования предложенных специфичных показателей качества для оценки качества полимерных микросфер на каждой технологической стадии их производства;

– *изучено* влияние pH, концентрации действующего вещества и условий хранения на стабильность раствора коеновой кислоты;

– *проведена модернизация* подхода к проведению анализа лиофилизатов, заключающаяся в определении показателей качества, специфичных для насыщенных доксорубина гидрохлоридом полимерных микросфер.

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

– *разработаны и внедрены* результаты диссертационного исследования в учебный процесс и научно-исследовательскую деятельность кафедры промышленной технологии лекарственных препаратов ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России (акт о внедрении от 15.02.2022). Технология получения инъекционных растворов коеновой кислоты апробирована в промышленных условиях ООО «Фарма Ген» (акт апробации от 15.10.2021). Технология получения полимерных микросфер апробирована на производственной площадке ООО «НПК «СФЕРА» (акт апробации от 17.08.2021);

– *определены* показатели качества для парентерального раствора коеновой кислоты, а также оптимальные условия его хранения; разработан проект спецификации качества на готовый раствор для инъекций на основе коеновой кислоты;

- *созданы* технологические инструкции для производства инъекционных растворов коеновой кислоты с учетом анализа рисков разработанной технологии;

- *представлены* результаты трансфера разработанной технологии получения растворов коеновой кислоты на промышленный участок с учетом концепции Quality by Design (качество путем разработки).

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

- *для экспериментальных работ* использованы современные инструментальные методы анализа, поверенные приборы и квалифицированное оборудование;

- *теория* согласуется с известными литературными трудами отечественных и зарубежных ученых и не противоречит опубликованным материалам по теме диссертационного исследования в смежных областях;

- *идея базируется* на обобщении передового опыта в области технологии лекарственных средств для химиоэмболизации и обезболивания;

- *использованы* методы сравнения полученных результатов с литературными данными;

- *установлены* сопоставимые с литературными источниками данные по вопросам высвобождения лекарственных веществ полимерными микросферами;

- *использованы* современные методы сбора и обработки исходной информации и статистические методы анализа полученных экспериментальных данных.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии во всех этапах исследования: в поиске, анализе и обобщении литературных данных, в проведении экспериментальных исследований, в статистической обработке и интерпретации полученных результатов, а также в написании научных статей, апробации результатов исследования, в написании и оформлении диссертационной работы.

В ходе защиты диссертации были высказаны критические замечания, связанные с недостаточно ясным обоснованием выбора в качестве цитостатического препарата доксорубина гидрохлорида, отсутствием конкретизации целей определения технологических свойств (насыпной массы и сыпучести) субстанции коеновой кислоты и отсутствием четкого обоснования целей наработки опытно-промышленных партий растворов коеновой кислоты в рамках реального производства.

Соискатель Биткина Татьяна Александровна согласилась с высказанными замечаниями, а также в полной мере ответила на заданные ей в ходе заседания вопросы и привела собственную аргументацию того, что доксорубина гидрохлорид использовался в качестве цитостатического препарата, поскольку он является одним из самых распространенных лекарственных средств для лечения онкологических заболеваний. В дальнейшем планируется исследование ряда других препаратов, используемых для химиоэмболизации, с целью включения их в полимерные микросферы и изучения кинетики сорбции и десорбции. Технологические свойства субстанции коеновой кислоты определялись для оптимизации трансфера технологий на промышленный участок и масштабирования технологических процессов. Знание значений насыпной массы и сыпучести позволят подобрать емкости для хранения и перемещения субстанции, а также осуществить подбор оборудования для загрузки сырья в реактор. Нарботка опытно-промышленных партий растворов коеновой кислоты в рамках реального производства была проведена с целью доказательства того, что разработанная технология получения растворов является рабочей. Кроме того, в связи с тем, что стабильность растворов, полученных в разных условиях (лабораторных и промышленных) может отличаться.

На заседании 20 сентября 2022 г. диссертационный совет принял решение – за успешное решение научной задачи, связанной с разработкой лекарственной комбинации, в которой в качестве носителя используются полимерные микросферы, насыщенные цитостатическим лекарственным

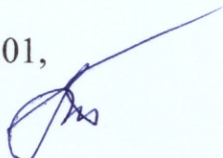
средством доксорубина гидрохлоридом, для химиоэмболизации и парентеральным раствором коеновой кислоты, как анальгезирующим агентом, имеющей существенное значение для развития промышленной фармации и технологии получения лекарств, присудить Биткиной Татьяне Александровне ученую степень кандидата фармацевтических 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

Тернинко И.И.

удостоверяю

20.09.2022

Начальник отдела документации

Павлов И.Е.

ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России

Подпись руки

Орлов А.С.

удостоверяю

20.09.2022

Начальник отдела документации

Павлов И.Е.

ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России