

**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 06.06.2023 г. № 13

О присуждении **Ногаевой Ульяне Валерьевне**, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата фармацевтических наук.

Диссертация «Разработка состава и технологии комбинированной мягкой лекарственной формы для терапии остеоартрита» по научной специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств принята к защите 21 марта 2023 г., протокол № 10 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 Ногаева Ульяна Валерьевна, 4 апреля 1998 года рождения.

В 2020 г. с отличием окончила федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «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, ректорат, проректор по научной работе.

Официальные оппоненты:

1. 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.

2. Джавахян Марина Аркадьевна – доктор фармацевтических наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научно-образовательный институт фармации, заместитель директора по внедрению и разработке

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Уфа) в своем положительном отзыве, подписанном Шиковой Юлией Витальевной, доктором фармацевтических

наук, профессором, заведующей кафедрой фармацевтической технологии с курсом биотехнологии, указала, что диссертационная работа Ногаевой Ульяны Валерьевны на тему «Разработка состава и технологии комбинированной мягкой лекарственной формы для терапии остеоартрита», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по научной специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств, является законченным научным исследованием, имеющим существенное значение для развития фармацевтической науки и практики. В диссертации решена актуальная научная задача, заключающаяся в разработке нового фармацевтического продукта – геля противовоспалительного, содержащего комбинацию мелоксикама, аденозина и иммуномодулятора М, для терапии остеоартрита.

По актуальности и важности темы, объёму и глубине исследования, теоретической и практической значимости, обоснованности и достоверности результатов 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, от 20.03.2021 г. № 426, от 11.09.2021 г. № 1539, от 26.09.2022 г. № 1690), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Ногаева Ульяна Валерьевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по научной специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств (фармацевтические науки).

Соискатель имеет 18 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 8 работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 2 работы. Общий объем опубликованных работ составляет 6,3 печатных листа, авторский вклад – 90%. Опубликованные

работы, в которых представлены теоретические и экспериментальные данные, полученные автором, отражают основное содержание диссертации.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Ногаева У.В. Оценка эффективности мягкой лекарственной формы для терапии остеоартрита: влияние на уровень провоспалительных цитокинов / У.В. Ногаева, В.Е. Ковансков, Д.Ю. Ивкин, Е.В. Флисюк, К.Д. Якимов, Е.И. Елецкая, Е.Д. Семивеличенко, В.Г. Антонов // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2023. – Т. 12, № 1. – С.195-202.

2. Ногаева У.В. Сравнительное изучение реологических свойств гелей и кремов на различных основах-носителях / У.В. Ногаева, А.А. Наумова, А.Г. Новиньков, Е.В. Флисюк, М.А. Буракова, А.Н. Шиков, О.Н. Абросимова // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2022. – Т. 11, № 3. – С. 121-129.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

1. От главного научного сотрудника лаборатории готовых лекарственных форм ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», доктора фармацевтических наук, профессора Алексева К.В. Отзыв положительный, но имеются вопросы: 1) Включение пропиленгликоля позволило соискателю ввести мелоксикам в виде суспензии с размером частиц до 100 мкм. Предпринимались ли попытки перевести мелоксикам в растворенное состояние за счет изменения соотношения компонентного состава геля? 2) Почему соискатель применяет термин «мягкие лекарственные формы», если результатом разработки является гель? 3) Целью диссертационного исследования является фармацевтическая разработка комбинированного противовоспалительного средства для терапии остеоартрита. Почему по результатам работы соискателем не подготовлен отчет о фармацевтической разработке?

2. От руководителя отдела по разработкам и развитию АО «Фармпроект», кандидата фармацевтических наук Дзюбы А.С. Отзыв положительный, но имеются вопросы: 1) Почему при изучении напряжения

сдвига во времени по отношению к разработанному составу в качестве референтного препарата был выбран гель Амелотекс® 1% (рисунок 10)? 2) По какой методике проводили оценку распределения частиц суспензионной фазы в составе мягкой лекарственной формы? Вопросы имеют уточняющий характер и не влияют на положительную оценку диссертационной работы.

3. От заведующей кафедрой технологии лекарственных форм Ташкентского фармацевтического института, доктора фармацевтических наук, профессора Кариевой Ё.С. Отзыв положительный, замечаний и вопросов к диссертанту нет.

4. От доцента кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет» Минобрнауки России, кандидата фармацевтических наук, доцента Полковниковой Ю.А. Отзыв положительный, замечаний и вопросов к диссертанту нет.

5. От заведующей кафедрой фармацевтической химии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, доктора химических наук, доцента Рудаковой Л.В. Отзыв положительный, замечаний и вопросов к диссертанту нет.

6. От директора по науке АО «НПО Микроген» доктора фармацевтических наук, профессора Саканян Е.И. Отзыв положительный, замечаний и вопросов к диссертанту нет.

7. От декана школы фармации Казахского национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова, доктора фармацевтических наук, профессора Сакиповой З.Б. Отзыв положительный, но имеются вопросы: 1) Ассортимент современных нестероидных противовоспалительных препаратов достаточно большой и включает широкую номенклатуру действующих веществ. Почему для разработки состава комбинированной мягкой лекарственной формы был взят именно мелоксикам? 2) На этапе подбора вспомогательных веществ рассматривали, в

основном, природные и полусинтетические гелеобразователи. С чем связан отказ от синтетических полимеров, в частности производных акриловой кислоты? Вопросы носят уточняющий характер и не снижают значимость представленной работы.

8. От заведующей кафедрой фармацевтической технологии и биотехнологии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктора фармацевтических наук, доцента Струсовской О.Г. Отзыв положительный, но имеются вопросы: 1) Что представляет собой иммуномодулятор М? 2) Как Вы можете объяснить введение иммуномодулятора, обладающего иммуностимулирующими свойствами в лекарственную форму, применяемую при системном хроническом воспалительном заболевании? 3) Достаточно ли введение 2% транскутола для чрезкожной пенетрации всех компонентов разработанной Вами лекарственной формы, включая иммуномодулятор? 4) Чем обоснован выбор энхансера и его количество, вводимое в лекарственную форму? 5) Проводилось ли сравнение влияния ДМСО и транскутола на пенетрацию компонентов разработанной лекарственной формы? Вопросы не умаляют достоинств диссертационной работы.

9. От начальника лаборатории по исследованию и контролю качества лекарственных средств, доцента кафедры фармацевтической технологии и биотехнологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, кандидата химических наук Фоминой Ю.А. Отзыв положительный, но имеются вопросы и замечания: 1) В составе геля одним из действующих веществ является иммуномодулятор М. Что собой представляет это вещество, какова его химическая природа? 2) Не представлена методика пробоподготовки геля для ВЭЖХ анализа; 3) Почему в проекте спецификации качества геля при количественном определении приведены такие узкие интервалы по содержанию действующих веществ? Какими нормативными документами руководствовались при определении допустимых отклонений? Возникшие

вопросы и замечания не умаляют достоинств исследования, имеют уточняющий характер и не влияют на высокую оценку диссертационной работы.

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

11. От заведующей кафедрой фармацевтических дисциплин, декана школы фармации НАО «Медицинский университет Астана», доктора фармацевтических наук, профессора Шукирбековой А.Б. Отзыв положительный, но имеются вопросы: 1) В работе одним из действующих веществ является так называемый «иммуномодулятор М». Каково его химическое строение и природа происхождения? 2) В материалах и методах указано, что в качестве вспомогательных веществ рассматривали перспективный активатор всасывания – диметилсульфоксид, однако в последующем он не был включен в итоговый состав мягкой лекарственной формы. С чем это связано? Вопросы не умаляют достоинств исследования и не влияют на его 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, от 20.03.2021 г. № 426, от 11.09.2021 г. № 1539, от 26.09.2022 г. № 1690), а также их широкой известностью в области технологии лекарственных форм, в частности мягких, значительным числом опубликованных научных и учебно-методических работ, соответствующих тематике диссертационного исследования соискателя, что позволяет им квалифицированно определить научную и практическую ценность диссертации Ногаевой У.В.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

– *разработана* технология получения комбинированной мягкой лекарственной формы для терапии остеоартрита, заключающаяся, в отличие от традиционной, в применении на стадии гомогенизации виброкавитационного воздействия;

– *предложен* состав геля противовоспалительного, содержащий оригинальную комбинацию активных фармацевтических субстанций, а именно мелоксикама, а также ранее не применявшихся в составе мягких лекарственных форм для наружного применения аденозина и иммуномодулятора М, что позволило снизить дозировку нестероидного противовоспалительного компонента мелоксикама до 0,5%, и при этом повысить эффективность терапии остеоартрита по сравнению с монокомпонентным препаратом Амелотекс® гель 1%;

– *доказана* перспективность использования виброкавитационной обработки в технологии мягких лекарственных форм, позволившей сократить время процесса перемешивания и увеличить микробиологическую чистоту готового продукта;

– *введена* модель оценки распределения размера частиц с использованием лазерного анализатора, применяемая в контроле качества порошков, по отношению к суспензионной мягкой лекарственной форме.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

– *доказана* эффективность использования в фармакотерапии тройной комбинации активных фармацевтических субстанций, действие которых направлено на разные звенья патогенеза остеоартрита;

– *применительно к проблематике диссертации результативно использован* комплекс современных фармакологических методов исследования, включающих оценку толерантности к физической нагрузке, оценку гистологической картины воспаления, измерение уровня провоспалительных цитокинов, что позволило определить эффективные

дозировки для каждой из трёх активных фармацевтических субстанций, а также оценить эффективность и безопасность разработанного состава по сравнению с референтным гелем Амелотекс® 1%;

– *изложены* этапы фармацевтической разработки геля противовоспалительного: изучение свойств активных фармацевтических субстанций, их совместимости, подбор гелеобразователя, подбор вспомогательных веществ, разработка оптимального технологического режима, выбор упаковки;

– *раскрыта* целесообразность использования в качестве вспомогательного вещества пропиленгликоля, способствующего получению мелкодисперсной суспензии мелоксикама в составе геля противовоспалительного, обосновано его количественное содержание;

– *изучено* влияние вспомогательных веществ (пропиленгликоля, твина 80 и кремофора RH40) на структурно-механические свойства мягкой лекарственной формы, а также мембранную проницаемость компонента, введённого в гель в виде суспензии;

– *проведена модернизация* методик ВЭЖХ-анализа трёх активных фармацевтических субстанций, что позволило предложить подходы к их определению в составе геля противовоспалительного.

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

– *разработаны и внедрены* методология оценки структурно-механических свойств мягких лекарственных форм в научно-исследовательскую деятельность кафедры технологии лекарственных форм и GMP тренинг-центра ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России (акт о внедрении от 26.01.23). Алгоритм сравнительного изучения мягких лекарственных форм в зависимости от типа используемого оборудования был применён в деятельности службы науки и клинических исследований, а также в лаборатории мягких лекарственных форм АО «Вертекс» (акт о внедрении от 03.03.23). Разработанная технология получения мягкой

лекарственной формы для терапии остеоартрита была успешно апробирована на производственной площадке ЗАО «ФАРМА ВАМ» (акт о внедрении 30.01.23). Отдельные результаты работы, а именно: «Подходы к разработке состава и технологии мягких лекарственных форм, алгоритмы подбора вспомогательных веществ, основанные на комплексных реологических и фармакокинетических исследованиях *in vitro*» нашли применение в учебном процессе ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России (акт о внедрении от 15.02.23) и Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России (акт о внедрении от 10.02.23) при обучении студентов по специальности 33.05.01 «Фармация»;

- *определены* показатели качества геля противовоспалительного в соответствии с требованиями Государственной Фармакопеи XIV издания;

- *создана* спецификация качества на гель противовоспалительный и технологическая схема его получения;

- *представлены* результаты виброкавитационной обработки мягкой лекарственной формы, показано её влияние на микробиологическую чистоту и структурно-механические свойства составов, характер распределения частиц суспензионной фазы, а также на мембранную проницаемость компонента, введённого по типу суспензии.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

- *для экспериментальных работ* были применены современные методы физико-химического (спектрофотометрия, высокоэффективная жидкостная хроматография, потенциометрия), технологического (оценка распределения частиц суспензионной фазы с помощью лазерного анализатора частиц), биофармацевтического анализа (диффузия через полупроницаемую мембрану с использованием вертикальной ячейки Франца), поверенные приборы и откалиброванное оборудование;

- *теория* построена на известных, проверяемых фактах о свойствах гелеобразователей, активных фармацевтических субстанций и согласуется с данными литературы, изложенными в отечественных и зарубежных научных

публикациях, и не противоречит результатам, полученным в ходе выполнения работы;

– *идея базируется* на обобщении передового опыта в области технологии мягких лекарственных форм;

– *использованы* методы сравнения полученных результатов с данными литературы;

– *установлено* соответствие полученных в диссертации результатов оценки физико-химических и технологических свойств вспомогательных веществ данным литературы;

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

Личный вклад соискателя состоит в том, что автор участвовал в формулировке цели исследования и постановке задач, сборе и анализе данных литературы, планировании и постановке экспериментов на базе GMP тренинг-центра, кафедры технологии лекарственных форм и Центра экспериментальной фармакологии ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России. Автором были обработаны и интерпретированы полученные результаты, написаны и подготовлены к публикации тезисы и статьи. Личный вклад автора составил не менее 90%.

В ходе защиты диссертации были высказаны критические замечания, связанные с необходимостью дополнительного исследования положения о тенденции повышения микробиологической чистоты при виброкавитационной обработке экспериментальных образцов мазевых композиций, также были заданы уточняющие вопросы о том, что представляет собой иммуномодулятор М, почему исследование мембранной проницаемости было проведено только по отношению к мелоксикаму и какие условия хранения рекомендуются для готового продукта.

Соискатель Ногаева Ульяна Валерьевна согласилась с высказанными замечаниями и в полной мере ответила на заданные ей в ходе заседания

вопросы, привела собственную аргументацию, указав на то, что иммуномодулятор М является оригинальной активной фармацевтической субстанцией, представляющей собой комплексное соединение, содержащее аминокислоты. Выводы об эффективности геля противовоспалительного базировались в основном на результатах доклинических исследований, в ходе изучения мембранной проницаемости *in vitro* было важно установить характер высвобождения компонента, введённого суспензионно, то есть мелоксикама. Для геля противовоспалительного, согласно результатам оценки стабильности, в течение 1 года наблюдения, рекомендуется хранение в холодильнике при температуре $5\pm 3^\circ\text{C}$.

На заседании 06 июня 2023 г. диссертационный совет принял решение: за решение научной задачи, заключающейся в разработке состава и технологии комбинированной мягкой лекарственной формы для терапии остеоартрита, имеющей существенное значение для развития отечественного здравоохранения, промышленной фармации и технологии получения лекарств присудить Ногаевой Ульяне Валерьевне ученую степень кандидата фармацевтических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 18 человек, из них 5 докторов наук по научной специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств (фармацевтические науки), участвовавших в заседании, из 21 человека, входящих в состав совета, проголосовали: за – 18, против – нет.

Председатель

диссертационного совета 21.2.063.01,

доктор фарм. наук, профессор

Ученый секретарь

диссертационного совета 21.2.063.01,

кандидат фарм. наук, доцент

06.06.2023 г.



 Наркевич Игорь Анатольевич

 Орлов Александр Сергеевич