

**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 04.06.2024 г. № 17

О присуждении **Церковной Ксении Михайловне**, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата фармацевтических наук.

Диссертация «Разработка состава и технологии полипилла для персонализированной терапии артериальной гипертензии» по научной специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств принята к защите 26 марта 2024 г., протокол № 7 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, вн.тер.г. муниципальный округ Аптекарский остров, ул. Профессора Попова, д.14, лит. А) на основании приказа Минобрнауки России № 105/нк от 11.04.2012 г.

Соискатель Церковная Ксения Михайловна, 10 февраля 1997 года рождения.

В 2020 г. с отличием окончила федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Фармация».

Работает младшим научным сотрудником GMP тренинг-центра и ассистентом кафедры технологии лекарственных форм 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. Абрамович Римма Александровна – доктор фармацевтических наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», научно-производственный участок Медицинского научно-образовательного центра, начальник.

2. Блынская Евгения Викторовна – доктор фармацевтических наук, федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», лаборатория технологии лекарственных препаратов, заведующий

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 Церковной Ксении Михайловны на тему «Разработка состава и технологии полипилла для персонализированной терапии артериальной гипертензии», 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 диссертационном исследовании решена актуальная научная задача, заключающаяся в разработке состава и технологии оригинальной для отечественного фармацевтического рынка лекарственной формы – полипилла, предназначенного для персонализированной терапии артериальной гипертензии. По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, степени обоснованности и достоверности результатов и выводов диссертационная работа 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 20.03.2021 г. № 426, от 11.09.2021 г. № 1539, от 26.09.2022 г. № 1690, от 26.01.2023 г. № 101, от 18.03.2023 г. № 415, от 26.10.2023 г. № 1786, от 25.01.2024 г. № 62), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Церковная Ксения Михайловна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по научной специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств (фармацевтические науки).

Соискатель имеет 25 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 9 работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 3 работы. Общий объем опубликованных работ составляет 2,9 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. Церковная, К. М. Разработка мини-таблеток амлодипина как компонента полипилла для персонализированной терапии артериальной гипертензии / К. М. Церковная, Е. В. Флисюк, Ю. М. Коцур, И. А. Наркевич, И. Е. Смехова, Д. Ю. Ивкин, Н. В. Филимонова // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2023. – Т. 12, № 4. – С. 155-164.

2. Церковная, К. М. Технология получения полипиллов как персонализированной лекарственной формы (обзор) / К. М. Церковная, Ю. М. Коцур, Е. В. Флисюк, И. А. Наркевич // Химико-фармацевтический журнал. – 2023. – Т. 57, № 1. – С. 43-51.

3. Церковная, К. М. Концепция «полипилл» в лечении артериальной гипертензии (обзор) / К. М. Церковная, Ю. М. Коцур, С. В. Оковитый, Д. Ю. Ивкин, А. Н. Куликов, Е. В. Флисюк, И. А. Наркевич // Химико-фармацевтический журнал. – 2022. – Т. 56, № 5. – С. 3-9.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

1. От доцента кафедры фармацевтической технологии Института Фармации имени А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), кандидата фармацевтических наук, доцента Ануровой М.Н. Отзыв положительный, замечаний и вопросов к диссертанту нет.

2. 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.

3. От заместителя директора по разработке и внедрению Научно-образовательного института фармации имени К.М. Лакина ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, доктора фармацевтических наук, доцента Джавахян М.А. Отзыв положительный, замечаний и вопросов к диссертанту нет.

4. От заведующего лабораторией ООО «Квинта-Аналитика Ярославль», кандидата фармацевтических наук Джурко Ю.А. Отзыв положительный, замечаний и вопросов к диссертанту нет.

5. От заведующего кафедрой внутренних болезней Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктора медицинских наук, профессора, заслуженного врача Российской Федерации Недогода С.В. Отзыв положительный, но имеется вопрос: в связи с особенностями лекарственной формы (мини-таблетки в капсуле) предполагается ли автоматизация их фасовки и на каком уровне (ЛПУ, пациент)? Вопрос носит уточняющий характер и не влияет на высокую оценку работы.

6. От профессора кафедры пропедевтики внутренних болезней с клиникой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, доктора медицинских наук, профессора Паниной И.Ю. Отзыв положительный, но имеется замечание: разработанную автором лекарственную форму правильнее было бы назвать мультипилл, а не полипилл. Это объясняется тем, что полипилл воздействует на несколько факторов риска прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, а разработанный соискателем мультипилл представляет собой комбинацию для терапии артериальной гипертензии. Замечание носит рекомендательный характер и не умаляет достоинств выполненной работы.

7. От доцента кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет»

Минобрнауки России, доктора фармацевтических наук, доцента Полковниковой Ю.А. Отзыв положительный, замечаний и вопросов к диссертанту нет.

8. От директора по науке АО «Научно-производственное объединение по иммунобиологическим препаратам «Микроген», доктора фармацевтических наук, профессора Саканян Е.И. Отзыв положительный, но имеется вопрос, связанный с предложенной соискателем лекарственной формой, – полипилл. Каким образом данная лекарственная форма может быть использована в практической фармации, если она не внесена в перечень лекарственных форм Государственной фармакопеи РФ и Фармакопею Евразийского экономического Союза?

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

10. От доцента кафедры фармацевтической технологии и биотехнологии, начальника лаборатории по исследованию и контролю качества лекарственных средств ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России, кандидата химических наук, доцента Фоминой Ю.А. Отзыв положительный, замечаний и вопросов к диссертанту нет.

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

12. От заведующего кафедрой фармацевтической технологии и биотехнологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский

университет» Минздрава России, доктора фармацевтических наук, доцента Чучалина В.С. Отзыв положительный, но имеются вопросы: 1) Относительно формулировки положений, вынесенных на защиту. В соответствующем разделе автор предлагает защищать «разработку» в целом, не формулируя конкретные тезисы и утверждения, которые он готов отстаивать и защищать. Поскольку формулировки заключения большей частью носят констатирующий характер («является», «разработаны» «показала соответствие», «доказано обеспечение»), это определяет потребность в более конкретном определении положений, содержание которых выносятся на защиту перед диссертационным советом; 2) В главе 8, отражающей степень высвобождения АФС из полипилла, указывается, что разработана методика по тесту «растворение». Не вполне понятно, о какой методике идет речь, поскольку, очевидно, что для выполнения задачи были необходимы 3 валидированных методики определения всех трех действующих веществ при испытании комбинированного препарата? Вопросы имеют дискуссионный характер, не умаляют достоинства работы, не снижают ее общей положительной и весьма высокой оценки.

13. От заведующего кафедрой фармацевтической технологии и биотехнологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктора фармацевтических наук, профессора Шиковой Ю.В. 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 20.03.2021 г. № 426, от 11.09.2021 г. № 1539, от 26.09.2022 г. № 1690, от 26.01.2023 г. № 101, от

18.03.2023 г. № 415, от 26.10.2023 г. № 1786, от 25.01.2024 г. № 62), а также их широкой известностью в области технологии лекарственных форм, в частности твердых, значительным числом опубликованных научных и учебно-методических работ, соответствующих тематике диссертационного исследования соискателя, что позволяет им квалифицированно определить научную и практическую ценность диссертации Церковной Ксении Михайловны.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

– *разработаны* составы и технологии мини-таблеток амлодипина 2,5 мг и 5 мг, кандесартана 8 мг и 16 мг и индапамида 1,5 мг, обеспечивающие однородность дозирования, необходимые профили высвобождения активных фармацевтических субстанций (АФС), а также преодоление возможных физико-химических и химических несовместимостей путем покрытия мини-таблеток пленочной оболочкой;

– *предложена* оригинальная тройная антигипертензивная комбинация лекарственных средств, включающая амлодипин, кандесартан и индапамид, и лекарственная форма полипилла в виде твердой желатиновой капсулы, содержащей комбинацию мини-таблеток;

– *доказана* перспективность использования β -циклодекстринов в технологии мини-таблеток для улучшения высвобождения труднорастворимой субстанции кандесартана цилексетила;

– *введен* алгоритм выбора состава и технологии мини-таблеток кандесартана с улучшенной биодоступностью труднорастворимой АФС, основанный на сравнительном анализе двух технологических подходов: образование комплекса включения с β -циклодекстрином и твердой дисперсной системы (ТДС).

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

– *доказана* рациональность применения технологии прямого прессования для получения мини-таблеток амлодипина 2,5 мг и 5 мг и

матричных мини-таблеток индапамида 1,5 мг с пролонгированным высвобождением;

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

– *изложены* этапы изучения физико-химических свойств пленкообразующих суспензий и установления оптимальных технологических параметров нанесения пленочного покрытия на мини-таблетки-ядра в лабораторной установке коатер;

– *раскрыто* ограничение использования ТДС в технологии получения мини-таблеток кандесаратана из-за высокой массовой доли ТДС в составе таблеточной смеси, приводящей к «склеивающему» эффекту в процессе прессования и, как следствие, к замедлению высвобождения АФС;

– *изучены* физико-химические и технологические свойства АФС амлодипина безилата, кандесартана цилексетила и индапамида, а также технологические свойства полученных на их основе таблеточных смесей и параметры мини-таблеток;

– *проведена модернизация* условий испытания «Растворение» для мини-таблеток амлодипина, кандесартана и индапамида, на основе которого разработана методика проведения теста «Растворение» для трехкомпонентного полипилла с определением количества высвободившихся АФС методом ВЭЖХ.

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

– *разработаны и внедрены* методические подходы оптимизации состава вспомогательных веществ для получения мини-таблеток методом прямого прессования в учебный процесс ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России (акт внедрения от 08.02.2024 г.). Отдельные результаты диссертационного исследования, а именно: «Сравнение технологических подходов к повышению биодоступности труднорастворимой АФС»

внедрены в научно-исследовательскую деятельность кафедры технологии лекарственных форм и GMP тренинг-центра ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России (акт внедрения от 08.02.2024 г.). Разработанные методические подходы к выбору матрицеобразующих полимеров, отличающихся вязкостью и концентрацией, для получения мини-таблеток с пролонгированным высвобождением использованы в деятельности службы науки и клинических исследований, а также в лаборатории твердых лекарственных форм АО «ВЕРТЕКС» (акт о внедрении от 16.02.2024 г.). Технологии получения мини-таблеток амлодипина, покрытых пленочной оболочкой, с дозировками 2,5 мг и 5 мг и мини-таблеток кандесартана, покрытых пленочной оболочкой, с дозировками 8 мг и 16 мг были апробированы на оборудовании АО «Фармпроект» (акт о внедрении от 26.01.2024 г.);

- *определены* показатели качества разработанных мини-таблеток в соответствии с требованиями Государственной Фармакопеи РФ XV издания;

- *созданы* проекты спецификаций на мини-таблетки, покрытые оболочкой;

- *представлено* 16 вариантов тройных антигипертензивных комбинаций в полипилле, обеспечивающих подбор эффективных доз с минимальным шагом дозирования, а также учитывающих степень тяжести артериальной гипертензии и индивидуальные особенности пациента, что способствует вариабельности и персонализации проводимой терапии.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

- *для экспериментальных работ* были применены современные физико-химические, технологические, биофармацевтические и аналитические методы, современное оборудование, прошедшее аттестацию, и поверенные средства измерения;

- *теория* построена на известных, проверяемых фактах о свойствах АФС и вспомогательных веществ, согласуется с данными литературы,

изложенными в опубликованных научных работах, и не противоречит результатам, полученным в ходе выполнения исследования;

– *идея базируется* на обобщении передового опыта в области разработки твердых лекарственных форм, включая таблетки с пролонгированным высвобождением, и технологических подходов к повышению биодоступности труднорастворимых субстанций;

– *использовано* сравнение полученных результатов с данными научной литературы; проведен анализ зарегистрированных и описанных в литературе составов и технологий таблеток амлодипина, кандесартана и индапамида;

– *установлена* эквивалентность профилей высвобождения АФС из разработанных мини-таблеток, покрытых оболочкой, и из оригинальных препаратов;

– *использованы* методологические подходы, базирующиеся на анализе современной отечественной и зарубежной научной литературы и патентном поиске; полученные результаты статистически обработаны, показана их воспроизводимость.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии автора в планировании и проведении экспериментальных работ, сборе и обработке данных, анализе и интерпретации полученных результатов, подготовке публикаций, написании и оформлении диссертационной работы и автореферата.

В ходе защиты диссертации были высказаны критические замечания, связанные с необходимостью обобщения научно-обоснованных подходов по оценке высвобождения АФС из полипилла; с обоснованием выбора β -циклодекстрина для создания комплекса включения с труднорастворимой субстанцией кандесартана цилексетила; с вопросами наполнения полипилла мини-таблетками с технической точки зрения.

Соискатель Церковная Ксения Михайловна согласилась с высказанными замечаниями, ответила на заданные ей в ходе заседания вопросы и привела собственную аргументацию, указав на то, что условия

проведения теста «Растворение», количество точек и временных интервалов отбора проб, а также критерии приемлемости количественного высвобождения АФС для трехкомпонентного полипилла базируются на условиях растворения мини-таблеток амлодипина, кандесартана и индапамида, подробно описанных в соответствующих главах по разработке мини-таблеток. В ходе изучения высвобождения АФС из полипилла главной целью было показать, что в разработанной комбинированной лекарственной форме субстанции не оказывают негативного влияния на взаимное высвобождение, а также то, что время распада капсулы статистически значимо не повлияло на количественное высвобождение АФС. Выбор β -циклодекстрина для создания комплекса включения с кандесартана циклексетиллом обусловлен следующими факторами: высокой способностью β -циклодекстринов к комплексообразованию, их широким использованием в технологии твердых лекарственных форм, а также их экономической доступностью по сравнению с другими типами циклодекстринов. Отвечая на вопросы о том, как и в каких условиях планируется осуществление наполнения полипилла мини-таблетками, следует отметить, что предполагается наполнение твердой желатиновой капсулы необходимым числом мини-таблеток промышленного производства согласно рецепту врача в условиях производственных аптек. Технически наполнение капсул мини-таблетками можно проводить тремя способами: автоматизированно (с помощью капсулонаполняющей машины), с помощью дозаторов (индивидуальных счетчиков мини-таблеток), а также вручную.

На заседании 04 июня 2024 г. диссертационный совет за решение научной задачи, имеющей существенное значение для развития отечественной фармацевтической науки и практики и заключающейся в разработке состава и технологии мини-таблеток оригинальной комбинации АФС, как компонентов полипилла для персонализированной терапии артериальной гипертензии, принял решение присудить Церковной Ксении Михайловне ученую степень кандидата фармацевтических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 18 человек, из них 6 докторов наук по научной специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств (фармацевтические науки), участвовавших в заседании, из 20 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 18, против – нет.

Председатель

диссертационного совета 21.2.063.01,

доктор фарм. наук, профессор

Наркевич Игорь Анатольевич

Ученый секретарь

диссертационного совета 21.2.063.01,

кандидат фарм. наук, доцент



Орлов Александр Сергеевич

04.06.2024 г.