

**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 25 ноября 2024 г., протокол №20-З
о присуждении Бурдаеву Николаю Игоревичу,
гражданину Российской Федерации, ученой степени
кандидата фармацевтических наук

Диссертация «Разработка и исследование лекарственной формы гевитиниба для парентерального применения» по специальностям 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств и 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия в виде рукописи принята к защите 14 октября 2024 г., протокол №20-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 Бурдаев Николай Игоревич 1994 года рождения, в 2016 году с отличием окончил Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Первый московский государственный университет имени И.М. Сеченова Минздрава России по специальности Фармация, квалификации Провизор.

С 2016 по 2019 гг. обучался в аспирантуре по программе подготовки научно-педагогических кадров по специальности 14.04.03 – Организация фармацевтического дела - направлению, не соответствующему научной специальности, по которой подготовлена диссертация. С 2022 по 2023 гг. прикреплен соискателем на кафедру токсикологической и аналитической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России.

С 2021 года по настоящее время Бурдаев Н.И. работает в должности эксперта 2 категории лаборатории химико-фармацевтических субстанций Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств федерального государственного бюджетного учреждения «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация выполнена на кафедре фармацевтической технологии и фармакологии ИПО федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский

государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) и в лаборатории химико-фармацевтических субстанций Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств федерального государственного бюджетного учреждения «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:

Бунятян Наталья Дмитриевна, доктор фармацевтических наук (14.00.25 Фармакология), профессор, заведующая кафедрой фармацевтической технологии и фармакологии ИПО федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); ведущий научный сотрудник Научного отдела клинической фармакологии Института исследований и разработок федерального государственного бюджетного учреждения «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Шпрах Зоя Сергеевна, доктор фармацевтических наук (3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия; 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств), профессор кафедры фармацевтической технологии и фармакологии ИПО федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Официальные оппоненты:

Егорова Светлана Николаевна – гражданка Российской Федерации, доктор фармацевтических наук (специальность 15.00.01 Технология лекарств и организация фармацевтического дела), профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель директора по образовательной деятельности Института фармации.

Каленикова Елена Игоревна – гражданка Российской Федерации, доктор фармацевтических наук (специальность 14.04.02 Фармацевтическая химия, фармакогнозия, 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология), профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», заведующая кафедрой фармацевтической химии и организации фармацевтического дела факультета фундаментальной медицины

дали положительные отзывы о диссертации.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, в своем положительном отзыве, подписанном Еленой Владимировной Флисюк, доктором фармацевтических наук, профессором, заведующим кафедрой технологии лекарственных форм, проректором по научной работе и утвержденном Игорем Анатольевичем Наркевичем, ректором ФГБОУ ВО СПХФ университета, указали, что диссертация Бурдаева Николая Игоревича является законченной научно-квалификационной работой, в которой решается научная задача разработки технологии получения и химико-фармацевтической характеристики лиофилизированной липосомальной лекарственной формы ингибитора тирозинкиназы gefitinib, имеющая важное значение для фармацевтической науки и практики.

В заключении отзыва ведущей организации указано, что диссертационная работа 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 22.01.2024 г., протокол № УС-1, а ее автор, Бурдаев Николай Игоревич, заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук.

Соискатель имеет 19 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации 6, из них 2 статьи, опубликованные в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных «Перечнем РУДН» и «Перечнем ВАК», 2 статьи в рецензируемом научном издании, индексируемом в международной базе данных «Scopus». Общий объем публикаций по теме диссертационного исследования – 28 стр.

Авторский вклад составляет 82%.

Наиболее значимые публикации:

1. **Бурдаев, Н.И.** Разработка и валидация методики количественного определения gefitinib в липосомальной лекарственной форме / Н.И. Бурдаев, З.С. Шпрах, Л.Л. Николаева [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2023. – Т. 57, № 5. – С. 50-54.

2. Шпрах З.С. Липосомальные лекарственные средства: методы аналитических исследований и контроля качества. / З.С. Шпрах, **Н.И. Бурдаев**, Л.Л. Николаева, Н.Д. Бунятян // **Химико-фармацевтический журнал**. – 2023. – Т. 57, № 11. – С. 45-52.

3. Липосомы как носители лекарственных средств: классификация, методы получения и применение / **Н.И. Бурдаев**, Л.Л. Николаева, В.В. Косенко [и др.] // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. – 2023. – Т. 13, № 2-1. – С. 316-322.

4. Разработка модельного состава липосомальной формы гефитиниба / **Н.И. Бурдаев**, Л.Л. Николаева, З.С. Шпрах [и др.] // Фармация. – 2023. – Т. 72, № 2. – С. 17-21.

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

Раменской Галины Владиславовны, гражданки Российской Федерации, доктора фармацевтических наук (15.00.02 Фармацевтическая химия, фармакогнозия), профессора, директора института фармации им. А.П. Нелюбина, заведующей кафедрой фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Жиляковой Елены Теодоровны, гражданки Российской Федерации, доктора фармацевтических наук (15.00.01 Технология лекарств и организация фармацевтического дела), профессора, заведующей кафедрой фармацевтической технологии Института фармации, химии и биологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет».

Степановой Элеоноры Федоровны, гражданки Российской Федерации, доктора фармацевтических наук (15.00.01 Технология лекарств и организация фармацевтического дела), профессора, профессора кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО (Волгоградский государственный медицинский университет) Минздрава России.

Нестеровой Ольги Владимировны, гражданки Российской Федерации, доктора фармацевтических наук (15.00.02 Фармацевтическая химия, фармакогнозия), профессора, заведующей кафедрой химии института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Выбор официальных оппонентов обосновывается их высокой квалификацией, наличием научных трудов и публикаций, соответствующих тематике представленной к защите диссертации.

Егорова Светлана Николаевна является крупным специалистом в области технологии лекарственных форм, в том числе для парентерального применения. В сфере ее научных интересов находится использование междисциплинарного подхода в процессе фармацевтической разработки, в частности, исследование зависимости фармакологического действия активной фармацевтической субстанции от ее структуры, использование методов фармацевтического анализа. Основные публикации оппонента Егоровой С.Н. по тематике диссертационного исследования:

1. Анализ ассортимента растворителей и разбавителей инъекционных растворов для педиатрической практики / Ю.А. Абдуллина, А.В. Кабанова, А.Р. Хаятов, С.Н. **Егорова** // Вестник современной клинической медицины. -2024.- Т. 17, № 2. -С. 14-22.

2. Егорова, С. Н. Обоснование оптимальной дозировки цефазолина в детской лекарственной форме «Порошок для приготовления раствора для инъекций» / С.Н. **Егорова**, Ю.А. Абдуллина, С.А., Сидуллина // Медицинский альманах. — 2023. 3(76). - С. 63-69.
3. Исследование лекарственных препаратов для парентерального введения, применяемых в детской медицинской организации / Ю.А. Абдуллина, С.Н. **Егорова**, А.Р. Хаятов, Т.А. Ахметова // Ремедиум. — 2022. — Т. 26, 4.-С. 298-302.

Каленикова Елена Игоревна является авторитетным специалистом в области исследования химико-фармацевтических характеристик лекарственных средств, в том числе, разработки, стандартизации и валидации методик количественного определения действующих веществ. В сфере ее научных интересов находятся вопросы обеспечения аналитического контроля на всех этапах создания и производства лекарственных средств. Основные публикации оппонента Калениковой Е.И. по тематике диссертационного исследования:

1. Джавахян М. А. Разработка капсул «Седофлав», стандартизация и валидация методики количественного определения суммы флаваноидов / Джавахян М.А., Токарева М.Г., Прожогина Ю.Э., **Каленикова Е.И.** // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2020. – Т. 9, № 3. – С. 118-127.

2. Джавахян М. А. Разработка и валидация методики количественного определения суммы флаваноидов в жидком и сухом экстрактах растительной композиции. Джавахян М.А., Токарева М.Г., Фадеев Н.Б., Дул В.Н., Прожогина Ю.Э., **Каленикова Е.И.** // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. – 2021. – №2(32) – С. 12-22.

- 3.Филатов В.А. Алгоритм разработки комбинированной фармацевтической субстанции растительного происхождения с антимикробным действием от научного поиска до лекарственной формы / Филатов В.А., Куляк О.Ю., **Каленикова Е.И.** // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2024. -Т. 13, №2. – с 78-89.

Выбор ведущей организации обосновывается тем, что Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» является крупным научным центром, осуществляющим междисциплинарные исследования в области фармации, сотрудники которого активно занимаются фармацевтическими разработками и проблематикой, соответствующей тематике диссертационной работы Бурдаева Николая Игоревича, что подтверждается их научными публикациями:

- 1.Применение трансдермальной лекарственной формы (микроиглы) и обоснование выбора активного действующего вещества для разработки нового лекарственного препарата / У.В. Ногаева, А.А. Лешкевич, Д.С. Юрочкин, [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. - 2021. - Т. 55, № 10. - С. 23-34.

2. Разработка показателей качества инфузионного раствора этилового спирта в растворе глюкозы в качестве антидота при отравлении суррогатами алкоголя / М.А. Григорьева, О.Н. Абросимова, О.Ю. Стрелова, [и др.] // Фармация. - 2021. - Т. 70, № 1. - С. 18-24.

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, [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств. - 2022. - Т. 11, № 4. - С. 108-115.

4. 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. 118-125.

5. 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, [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств. - 2023. - Т. 12, № 4. - С. 126-135.

6. Биткина Т.А. Исследование кинетики сорбции и десорбции доксорубицина гидрохлорида полимерными микросферами / Т.А. Биткина, А.В. Басевич, В.М. Родин // Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. - 2023. - Т. 6, № 4. - С. 87-92.

7. Облучинская Е.Д. Методология разработки топической трансдермальной системы доставки фукоидана / Е.Д. Облучинская, А.Н. Шиков, О.Н. Пожарицкая // Разработка и регистрация лекарственных средств. - 2023. - Т. 12, № 1. - С. 59-68.

8. Разработка и валидация методики количественного определения этмабена в плазме крови человека методом ВЭЖХ-МС/МС / П.К. Карнакова, Т.Н. Комаров, О.А. Арчакова, [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств. - 2024. - Т. 13, № 1. - С. 257-271.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

– разработана лиофилизированная липосомальная лекарственная форма противоопухолевого лекарственного средства gefitinib, позволяющая улучшить его биофармацевтические характеристики (растворимость, биодоступность);

– предложен оптимальный состав стерически стабилизированной лиофилизированной липосомальной лекарственной формы gefitinib и технология ее получения;

– разработаны и валидированы аналитические методики для исследований и контроля качества липосом gefitinib;

– доказана стандартность экспериментальных партий лиофилизированной липосомальной лекарственной формы gefitinib и стабильность лекарственной формы.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

– *доказано*, что проведенный анализ и обобщение литературных данных позволили обосновать возможность создания новой липосомальной лекарственной формы гефитиниба, улучшающей биофармацевтические характеристики лекарственного средства;

– применительно к проблематике диссертации результативно (эффективно, то есть с получением обладающих новизной результатов) использованы экспериментальные методики получения липосомальной дисперсии гефитиниба и ее стабилизации методом лиофилизации;

– *разработаны и валидированы* аналитические методики количественного определения и определения эффективности включения гефитиниба в липосомальные частицы, высвобождения гефитиниба из липосом, определения остаточных органических растворителей;

– *раскрыты* критические показатели для качества лиофилизированной липосомальной лекарственной формы гефитиниба (остаточные органические растворители, размер везикул, количественное содержание и однородность дозирования гефитиниба);

– *исследованы* биофармацевтические и технологические свойства гефитиниба и липосомальной лекарственной формы (ЛЛФ), стабильность полупродукта и готового лекарственного средства;

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

получен Акт апробации и внедрения аналитических методик контроля качества ЛС «Гефитиниб, лиофилизат для приготовления дисперсии для инъекций, 2 мг» на производственной площадке ООО «ИИХР» (Акт внедрения № б/н от 16.11.2023 г.);

материалы исследования апробированы и используются при разработке лабораторной технологии получения ЛЛФ противоопухолевых субстанций и методик их аналитических исследований в Научно-исследовательском институте экспериментальной диагностики и терапии опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России (Акт внедрения № б/н от 24.11.2023 г.);

основные научные положения, выводы и рекомендации диссертации внедрены в учебный процесс кафедры фармацевтической технологии и фармакологии Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Акт внедрения № б/н от 23.11.2023 г.).

Разработан проект лабораторного регламента получения лиофилизированной липосомальной лекарственной формы гефитиниба.

Разработан проект спецификации нормативного документа по качеству лекарственного средства – Гефитиниб, лиофилизат для приготовления дисперсии для инъекций, 2 мг.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

Теоретическое обоснование выбора методологии и дизайна исследования основаны на известных проверяемых фактах и согласуется с

опубликованными данными, официальными статистическими показателями и результатами современных исследований. Полученные результаты подтверждены большим объемом экспериментальных исследований, проведенных на современном поверенном оборудовании, и валидацией разработанных аналитических методик.

Теория построена на известных, проверяемых данных и фактах, согласуется с опубликованными экспериментальными данными по технологии получения липосомальных дисперсий и изучению их фармацевтико-технологических характеристик.

Идея базируется на анализе практики улучшения физико-химических свойств и биофармацевтических характеристик гидрофобных ингибиторов тирозинкиназы – повышения растворимости и биодоступности, избирательности действия gefitiniba, его контролируемого распределения и уменьшения воздействия на нормальные ткани, отраженных в работах российских и зарубежных исследователей в данной области.

Использованы необходимые и уместные в контексте настоящего исследования современные технологические методы получения липосомальной лекарственной формы – метод Бэнгхема, лиофилизация, и аналитические методы – газо-жидкостная хроматография, УФ-спектрометрия, метод динамического светорассеяния, МТТ-тест для определения цитотоксической активности. При выполнении работы использованы методы документального анализа; статистические методы анализа и обработки результатов. Экспериментальные исследования выполнены на сертифицированном оборудовании; методы соответствовали общим фармакопейным статьям Государственной фармакопеи Российской Федерации XV издания.

Установлен оптимальный состав липосомальной лекарственной формы gefitiniba, позволяющий получить лиофилизированную лекарственную форму, стабильную при хранении в течение 6 месяцев. Показано высокое (не менее 97%) включение gefitiniba в липосомы на всех этапах технологического процесса. Установлено, что gefitinib медленно высвобождается из липосом в соответствии с уравнением реакции первого порядка.

Личный вклад соискателя состоит в том, что он самостоятельно осуществил выбор научного направления исследований, определил цель и задачи диссертационного исследования; разработал дизайн исследования и определил необходимые экспериментальные исследования в рамках выполнения поставленных задач. Автором лично проведен выбор состава и разработана технология получения инновационной ЛЛФ gefitiniba, разработаны и валидированы аналитические методики и проведены исследования химико-фармацевтических и фармацевтико-технологических характеристик полученного лекарственного средства. Автором проведен анализ и статистическая обработка полученных результатов, сформулированы основные выводы научного исследования и рекомендации по его дальнейшему развитию. Основные публикации по результатам

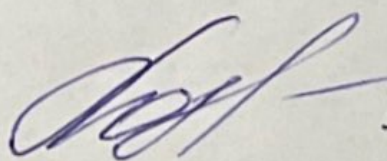
диссертационного исследования подготовлены при непосредственном участии автора.

Заключение диссертационного совета подготовлено Алексеевым Константином Викторовичем, д.фарм.н., профессором, главным научным сотрудником ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»; Косовой Ириной Владимировной, д.фарм.н., профессором, профессором кафедры управления и экономики фармации медицинского института РУДН; Мараховой Анной Игоревной, д.фарм.н., профессором Института Биохимической Технологии и Нанотехнологии РУДН.

На заседании 25 ноября 2024 г. диссертационный совет ПДС 0300.020 принял решение присудить Бурдаеву Николаю Игоревичу ученую степень кандидата фармацевтических наук по специальностям: 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств и 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 15 человек, из них 4 доктора наук по специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств, 3 доктора наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия рассматриваемой диссертации из 15 человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 3, проголосовали: за – 15, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председательствующий на заседании



Лоскутова Е.Е.

Ученый секретарь
диссертационного совета



Дорофеева В.В.

25 ноября 2024г.