

**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 23 декабря 2024г., протокол № 21-3

О присуждении **Виноградову Владимиру Павловичу**, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата фармацевтических наук

Диссертация «Разработка состава и технологии получения лекарственных форм ситаглиптина с модифицированным высвобождением» по специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств в виде рукописи принята к защите 14 октября 2024 года, протокол №21-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 Виноградов Владимир Павлович 1998 года рождения, в 2021 году с отличием окончил Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по направлению 33.05.01 «Фармация».

С 2021 по 2024 гг. обучался в аспирантуре РУДН по программе подготовки научно-педагогических кадров по направлению 33.06.01 «Фармация», соответствующему научной специальности 3.4.1 «Промышленная фармация и технология получения лекарств», по которой подготовлена диссертация.

С 2021 года и по настоящее время Виноградов Владимир Павлович работает в ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» в должности младшего научного сотрудника.

Диссертация выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы».

**Научный руководитель – Блынская Евгения Викторовна**, доктор фармацевтических наук (14.04.01 – технология получения лекарств), доцент ИБХТН РУДН имени Патриса Лумумбы.

**Официальные оппоненты:**

**Балабаньян Вадим Юрьевич**, гражданин Российской Федерации, доктор фармацевтических наук (14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология), доцент, ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории химии лекарственных субстанций НИИ трансляционной медицины, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»,

**Сысуев Борис Борисович**, гражданин Российской Федерации, доктор фармацевтических наук (14.04.01 – Технология получения лекарств, 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология), профессор, руководитель биофармацевтического направления, Автономная некоммерческая организация дополнительного профессионального образования «Евразийская академия надлежащих практик»,

**Полковникова Юлия Александровна**, гражданка Российской Федерации, доктор фармацевтических наук (14.04.01 - Технология получения лекарств), доцент, доцент кафедры фармацевтической технологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный университет»,

дали положительные отзывы о диссертации.

В заключении отзывов официальных оппонентов указано, что диссертационная работа является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальных задач, имеющих важное значение для развития фармацевтической науки и практики, и 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, протокол № УС-1 от 22.01.2024г., а ее автор, Виноградов Владимир Павлович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук.

Соискатель имеет 13 опубликованных работ, из них 3 статьи в изданиях, индексируемых в МБЦ (в том числе в Scopus), и 2 статьи в журналах, входящих в библиографическую базу данных RSCI. Общий объем публикаций 83 стр. Авторский вклад 80%.

Наиболее значимые публикации:

1. Polymeric Excipients in the Technology of Floating Drug Delivery Systems / E. V. Blynskaya, S. V. Tishkov, **V. P. Vinogradov** [et al.] // *Pharmaceutics*. – 2022. – Vol. 14, No. 12. – P. 2779.
2. Peculiarities of the Application of Mathematical Models Describing Mass-Transfer Processes in Film Coating Technology for a Biconvex Tablet / S. V. Tishkov, D. I. Gavrilov, E. V. Blynskaya, K. V. Alekseev, V. V. Bueva, **V. P. Vinogradov** // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. – 2022. – Vol. 56, No. 4. – P. 503-508.
3. Modern Approaches to Obtaining Floating Drug Dosage Forms (A Review) / E. V. Blynskaya, **V. P. Vinogradov**, S. V. Tishkov [et al.] // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. – 2022. – Vol. 56, No. 9. – P. 1277-1284.
4. Использование аддитивной (3D-печати) для получения персонализированных флоатирующих систем / С. В. Тишков, Е. В. Блынская, **В. П. Виноградов**, К. В. Алексеев // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2023. – Т. 86, № 11S. – С. 145а.
5. Перспективные нелипидные флоатирующие агенты для технологии гастроретентивных систем доставки лекарственных средств / **В. П. Виноградов**, С. В. Тишков, Е. В. Блынская, К. В. Алексеев // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2023. – Т. 86, № 11S.

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

**Романова Бориса Константиновича**, гражданина Российской Федерации, доктора медицинских наук (1.5.4 – Биохимия), доцента, заведующего кафедрой фармакологии Института фармации и медицинской химии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Панова Алексея Валерьевича**, гражданина Российской Федерации, кандидата химических наук (1.4.7 – Высокомолекулярные соединения), доцента кафедры биотехнологии и промышленной фармации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «МИРЭА - Российский технологический университет».

В отзыве имеются **вопросы** уточняющего характера:

1. Каким методом получают оригинальный препарат ситаглиптина, в случае если данный способ отличен от выбранного в данной работе – чем обосновано данное решение?

2. Почему для описания высвобождения активной фармацевтической субстанции ситаглиптин из лекарственных форм использовалась только математическая модель кинетики нулевого порядка?

**Калениковой Елены Игоревны**, гражданки Российской Федерации, доктора фармацевтических наук (14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия, 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология), профессора, заведующей кафедрой фармацевтической химии и организации фармацевтического дела факультета фундаментальной медицины Медицинского научно-образовательного центра Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

В отзыве имеются **вопросы** уточняющего характера:

1. Разработанные флотирующие лекарственные формы должны обеспечивать длительное высвобождение субстанции ситаглиптина на протяжении от 4-х до 8 часов. Будет ли прием пищи пациентом после приема флотирующих таблеток или капсул влиять на продолжительность присутствия ФЛФ в желудке и кинетику высвобождения ситаглиптина?
2. Лекарственной формой оригинального препарата ситаглиптина на рынке являются таблетки, покрытые плёночной оболочкой. Какую роль играет эта оболочка и почему для разработанных флотирующих таблеток ситаглиптина не предусмотрено нанесение покрытия?

**Молоховой Елены Игоревны**, гражданки Российской Федерации, доктора фармацевтических наук (15.00.01 – Технология лекарств и организация фармацевтического дела), профессора, профессора кафедры промышленной технологии лекарств с курсом биотехнологии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В отзыве имеется **вопрос** уточняющего характера:

1. Каким образом оценена стабильность полученных лекарственных форм и какие получены результаты?

В отзывах отмечено, что диссертационная работа выполнена на высоком научном уровне и соответствует требованиям, предъявляемым к работам на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук.

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

**Балабаньян Вадим Юрьевич** является крупным специалистом в области создания и биофармацевтических исследований твердых лекарственных форм. В

частности, в сфере его научных интересов разработка таблеток и капсул с модифицированным высвобождением и вопрос изучения кинетики высвобождения активной фармацевтической субстанции, что является одним из важных аспектов диссертационного исследования соискателя.

Основные публикации **оппонента** по тематике диссертационного исследования:

1. Лабораторный этап фармацевтической разработки воспроизведенного лекарственного препарата роксадустат для перорального применения / М.В. Карлина, В.М. Косман, А.И. Кузнецова, В.Ю. Балабаньян [и др.] // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. – 2024. – №3(45). – С. 53-70.
2. Стандартизация готового лекарственного средства с оригинальной субстанцией производного бензофенона для лечения ВИЧ-1 инфекции / В. М. Косман, Е. А. Джайн Корсакова, Д. В. Демченко, В.Г. Макаров, В.Ю. Балабаньян // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2021. – Т. 24, № 1. – С. 4-10.
3. Разработка и биофармацевтическая оценка таблеток на основе труднорастворимой субстанции 1-[2-(2-бензоилфенокси)этил]-6-метилурацил / Д. В. Демченко, Е. А. Джайн, В. Ю. Балабаньян [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2020. – Т. 9, № 4. – С. 79-87.
4. Изучение и математическое описание кинетики высвобождения доксорубина из PLGA наночастиц *in vitro* / Т. С. Ковшова, Н. С. Осипова, А. В. Белов, Е.В. Шипуло, Ю.В. Ермоленко, Ю.А. Малиновская, О.О. Максименко, В.Ю. Балабаньян [и др.] // Биофармацевтический журнал. – 2020. – Т. 12, № 4. – С. 27-37.
5. Джайн Корсакова, Е. А. Стандартизация готового лекарственного средства на основе субстанции VMU-2012-05 - оригинального нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы ВИЧ-1 / Е. А. Джайн Корсакова, Д. В. Демченко, В. Ю. Балабаньян // Известия ГГТУ. Медицина, фармация. – 2020. – № 4. – С. 105-106.

**Сысуев Борис Борисович** является крупным специалистом в области фармацевтической разработки твёрдых лекарственных форм с модифицированным высвобождением. В частности, в сфере его научных интересов находится вопрос разработки лекарственных форм с замедленным-непрерывным высвобождением активной фармацевтической субстанции, что является одним из важных аспектов диссертационного исследования соискателя.

Основные публикации **оппонента** по тематике диссертационного исследования:

1. Салахетдинов, Д. Х. Фармацевтическая разработка комбинированного препарата мемантина и цитиколина с модифицированным высвобождением:

исследования технологических свойств субстанций / Д. Х. Салахетдинов, Б. Б. Сысуев // Медико-фармацевтический журнал Пульс. – 2021. – Т. 23, № 7. – С. 68-73.

2. Салахетдинов, Д. Х. Выбор оптимальной первичной упаковки комбинированных таблеток, содержащих мемантин и цитиколин / Д. Х. Салахетдинов, Б. Б. Сысуев // Медико-фармацевтический журнал Пульс. – 2024. – Т. 26, № 7. – С. 42-47.

3. Salakhethdinov, D. Pharmaceutical development of tablets with modified release of cyticoline and memantine / D. Salakhethdinov, B. Sysuev // Georgian Medical News. – 2021. – No. 314. – P. 172-179.

4. Sysuev, B. B. In vivo study of pharmacokinetic parameters of a new combination drug based on citicoline and memantine / B. B. Sysuev, D. K. Salakhethdinov // Research Results in Pharmacology. – 2021. – Vol. 7, No. 2. – P. 23-30.

5. Салахетдинов, Д. Х. Исследование острой токсичности комбинированной таблетированной лекарственной формы цитиколина и мемантина / Д. Х. Салахетдинов, Б. Б. Сысуев // Медико-фармацевтический журнал Пульс. – 2021. – Т. 23, № 7. – С. 49-54.

**Полковникова Юлия Александровна** является крупным специалистом в области разработки составов и технологий лекарственных форм с модифицированным высвобождением на основе гидрофильных полимеров. В частности, в сфере её научных интересов находится вопрос разработки состава и технологии флотирующих таблеток и капсул с учётом данных о кинетике высвобождения, что является одним из важных аспектов диссертационного исследования соискателя.

Основные публикации **оппонента** по тематике диссертационного исследования:

1. Твердые лекарственные формы ноотропного действия на основе пантогама и янтарной кислоты / Д. А. Сливкин, Ю. А. Полковникова, А. И. Сливкин [и др.] // Конденсированные среды и межфазные границы. – 2020. – Т. 22, № 3. – С. 388-396.

2. Полковникова, Ю. А. Высвобождение фенибута из альгинатхитозановых микрокапсул / Ю. А. Полковникова, А. И. Сливкин // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2021. – № 4. – С. 120-125.

3. Полковникова, Ю. А. Моделирование молекулярной динамики процесса высвобождения аминофенилмасляной кислоты из желатина / Ю. А. Полковникова, А. И. Сливкин, А. А. Глушко // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2023. – № 2. – С. 110-116.

4. Полковникова, Ю. А. Моделирование молекулярной динамики процесса высвобождения аминифенилмасляной кислоты из альгината натрия / Ю. А. Полковникова, А. А. Глушко, А. И. Сливкин // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2023. – Т. 22, № 3. – С. 152-157.
5. Полковникова, Ю. А. Моделирование высвобождения винпоцетина из микрокапсул на основе альгината натрия и хитозана методом молекулярной динамики / Ю. А. Полковникова // Российский биотерапевтический журнал. – 2023. – Т. 22, № 4. – С. 68-75.

**Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:**

- *введена* новая классификация флотирующих лекарственных форм;
- *предложены* новый подход к получению плавающих таблеток и капсул на основе инкорпорирования воздуха при прессовании или уплотнении смеси и параметры выбора вспомогательных веществ, обеспечивающих плавучесть лекарственных форм; методологические основы получения флотирующих таблеток и капсул;
- *доказана* эффективность применения предложенного подхода для обеспечения плавучести флотирующих таблеток и капсул в совокупности с расширением возможных методов получения лекарственных форм в сравнении с альтернативными подходами;
- *разработаны* составы и технология флотирующих таблеток и капсул ситаглиптина дозировкой 100 мг, обеспечивающих замедленное непрерывное высвобождение; обоснован выбор технологии получения таблеток и капсул ситаглиптина, решающей проблему плохой сыпучести активной фармацевтической субстанции.

**Теоретическая значимость исследования** обоснована тем, что:

- проведённый анализ и обобщение литературных данных позволили обосновать возможность создания в качестве разновидностей лекарственных форм ситаглиптина с модифицированным высвобождением гастроретентивных флотирующих таблеток и капсул;
- применительно к проблематике диссертации результативно (эффективно, то есть с получением обладающих новизной результатов) использован комплекс подходов и технологий создания флотирующих лекарственных форм и методов оценки показателей плавучести;
- *изложены* методологические основы получения флотирующих таблеток и капсул ситаглиптина;
- *раскрыты* критические показатели качества лекарственных форм, а также

критические показатели процесса и материалов, среди которых параметры, оказывающие влияние на этапе получения полупродуктов, и параметры, оказывающие влияние на показатели качества лекарственных форм;

– *изучены* влияние критических показателей материалов и процесса на критические показатели качества флозирующих таблеток и капсул; процесс получения флозирующих таблеток и капсул ситаглиптина с использованием моделей прессования Хеккеля и Гурнхэма, описана их применимость при разработке плавающих лекарственных форм; кинетика высвобождения активной фармацевтической субстанции из разработанных лекарственных форм в условиях, имитирующих среду желудка, соответствующая модели нулевого порядка; фармацевтико-технологические свойства таблеток и капсул ситаглиптина и их полупродуктов.

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

Результаты исследования *внедрены* в учебный процесс Института биохимической технологии и нанотехнологии ФГБОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (Акт внедрения в учебный процесс от 20.02.2024).

*Разработаны* лабораторные регламенты на производство гастроретентивных флозирующих таблеток и капсул ситаглиптина и отчёты о фармацевтической разработке гастроретентивных флолирующих таблеток и капсул ситаглиптина.

**Оценка достоверности результатов исследования выявила:**

*Теоретическое* обоснование в выборе методологии и программы диссертационного исследований основано на известных проверяемых фактах и согласуется с данными, опубликованными в литературных источниках. Полученные результаты подтверждены применением методов планирования экспериментов, объемом исследований, применением сертифицированного оборудования и статистической обработкой результатов испытаний.

*Теория построена* на известных, проверяемых данных и фактах, согласуется с опубликованными экспериментальными данными о разработке гастроретентивных флолирующих лекарственных форм и изучению их фармацевтико-технологических показателей.

*Идея базируется* на анализе практики создания лекарственных форм, обеспечивающих направленную доставку и пролонгированное высвобождение активной фармацевтической субстанции, с целью обеспечения терапевтической эффективности лекарственных препаратов, отраженной в трудах российских и зарубежных учёных в данной области;



*использованы* необходимые и уместные в контексте данного исследования материалы и методы – технологические методы: прямое прессование, сухая и влажная грануляция, таблетирование, наполнение капсул; химико-фармацевтические и физические методы: лазерная дифракция, УФ-спектрофотометрия, оптическая микроскопия, пикнометрия; методы изучения флоотирующей способности лекарственных форм. Исследование проводилось на сертифицированном оборудовании, методы соответствовали общим фармакопейным статьям Фармакопеи Евразийского экономического союза и Государственной Фармакопеи Российской Федерации XV издания. Для планирования эксперимента, изучения и оптимизации состава и параметров технологического процесса использовались: оценка рисков, метод круговых диаграмм, метод поверхностного отклика (планы Бокса-Бенкена, центральные композиционные планы), математическая модель Хеккеля, математическая модель Гурнхэма.

*Установлены* оптимальные составы и параметры технологического процесса получения гастроретентивных флоотирующих таблеток и капсул, обеспечивающих замедленное непрерывное высвобождение ситаглиптина, соответствующее модели кинетики нулевого порядка. Показано соответствие фармацевтико-технологических свойств разработанных лекарственных препаратов требованиям Фармакопеи Евразийского экономического союза и Государственной Фармакопеи Российской Федерации XV издания.

Личный вклад соискателя состоит том, что ему принадлежит ведущая роль в разработке программы исследований, в постановке цели и задач исследования, их реализации в качестве экспериментальной части работы и публикации в научных изданиях. Лично проведён анализ литературы по тематике работы и патентный поиск. Автором выполнен комплекс исследований по изучению физико-химических и фармацевтико-технологических свойств активной фармацевтической субстанции ситаглиптина, научное обоснование выбора лекарственных форм, их технологии и подхода к достижению флоотирующих свойств, а также выбор соответствующих вспомогательных веществ, осуществлена разработка и оптимизация состава и технологии флоотирующих таблеток и капсул ситаглиптина с применением методов математического планирования. Результаты исследований, обобщённые и представленные в работе, получены автором лично и внедрены в практику.

Заключение диссертационного совета подготовлено доктором фармацевтических наук, ведущим специалистом отдела обеспечения качества, уполномоченное лицо, АО Фармацевтическое научно-производственное

предприятие «Ретиноиды» Гузевым Константином Сергеевичем, доктором фармацевтических наук, профессором кафедры управления и экономики фармации МИ РУДН Косовой Ириной Владимировной, доктором фармацевтических наук, профессором Института Биохимической Технологии и Нанотехнологии РУДН Мараховой Анной Игоревной.

На заседании 23 декабря 2024 года диссертационный совет ПДС 0300.20 принял решение присудить Виноградову Владимиру Павловичу ученую степень кандидата фармацевтических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 11 человек, из них 4 доктора наук по специальности рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 15 человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 0, проголосовали: за – 11, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председательствующий на заседании:



Лоскутова Екатерина Ефимовна

Ученый секретарь

диссертационного совета ПДС 0300.020



Дорофеева Валерия Валерьевна

23 декабря 2024 г.

