



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Санкт-Петербургский государственный
химико-фармацевтический университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
(ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России)
Профессора Попова ул., д.14, лит. А
вн.тер.г. муниципальный округ Аптекарский остров
Санкт-Петербург, 197022
Телефон (812) 499-39-00. Факс: (812) 499-39-03
E-mail: rectorat.main@pharminnotech.com

ОКПО 00481985, ОГРН 1037828029007
ИНН 7813045875, КПП 781301001

13.11.2025 № 11-1677

УТВЕРЖДАЮ

И.о. ректора ФГБОУ ВО СПХФУ

Минздрава России

доктор фармацевтических наук,
профессор

И.А. Наркевич

«13» ноября 2025 года



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-
фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской
Федерации о научно-практической ценности диссертации Гаврилова
Дмитрия Игоревича на тему «Разработка состава и технологии таблеток *N*-
бензил-*N*-метил-1-фенилпирроло[1,2-*a*]пирозин-3-карбоксамида»,
представленную на соискание ученой степени кандидата фармацевтических
наук по специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология
получения лекарств

Актуальность выполненного исследования

По данным аналитических исследований фармацевтического рынка
Российской Федерации, в последние годы наблюдается неуклонный рост
спроса на лекарственные препараты от депрессии и тревоги. Так, в первом
полугодии 2025 года в России продано более 9,3 млн упаковок
анксиолитиков. По оценкам Всемирной организации здравоохранения,
тревожными расстройствами страдает около 4% мирового населения, но
лишь четверть из них получает адекватное лечение. Особенно часто
тревожные расстройства встречаются у людей на фоне соматических и
неврологических заболеваний. Кроме того, существует потребность в
лекарственных препаратах с иным механизмом действия, которые обладают
более благоприятным профилем переносимости и безопасности.

В ходе диссертационного исследования Гаврилов Д.И. разработал
таблетки, на основе активной фармацевтической субстанции *N*-бензил-*N*-

метил-1-фенилпирроло[1,2-*a*]пиразин-3-карбоксамид (ГМЛ-1), обладающей выраженным анксиолитическим действием при интрагастеральном введении, сопоставимым с диазепамом. Данное соединение является лигандом TSPO, обладает отличным механизмом действия по сравнению с веществами бензодиазепинового ряда, которые обычно используются при лечении тревожных расстройств, при этом не оказывающего характерных для них побочных эффектов. Таким образом, проведенное исследование отражает актуальные потребности фармацевтической отрасли России в настоящее время.

Соответствие работы паспорту научной специальности

Результаты диссертационного исследования соответствуют пунктам 2 (Проектирование и разработка технологий получения фармацевтических субстанций и лекарственных форм, утилизация производственных отходов с учетом экологической направленности. Стандартизация и валидация процессов и методик, продуктов и материалов. Оптимизация организационных и технологических процессов при разработке и получении лекарственных средств), 3 (Исследование биофармацевтических аспектов в технологии получения лекарственных средств, их дизайн и изучение фармацевтических факторов, влияющих на биодоступность. Разработка и валидация бионалитических методик. Исследование стабильности лекарственных средств) и 4 (Организация фармацевтической разработки. Трансфер (перенос) фармацевтических технологий и аналитических методик из научных лабораторий в промышленное производство) направлений исследований паспорта специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств (фармацевтические науки).

Новизна исследования и полученных результатов, степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Новизна исследования Гаврилова Д.И. подтверждается патентом Российской Федерации 2831393. Технический результат: улучшение высвобождения *N*-бензил-*N*-метил-1-фенилпирроло[1,2-*a*]пиразин-3-карбоксамид из таблеток, упрощение технологии и повышение безопасности в процессе получения лекарственной формы.

Описана разработка состава и лабораторной технологии получения таблеток ГМЛ-1 с применением методов математического моделирования (дисперсионный анализ, обобщенная функция желательности Харрингтона, диаграммы SeDeM, модели Хеккеля и Кавакита).

Впервые изучено влияние полимеров на высвобождение ГМЛ-1 в среду

воды очищенной.

Разработаны подходы к повышению фотостабильности АФС ГМЛ-1 состоящие из выбора пленочных оболочек и разработки режимов их нанесения и выбора оптимальной упаковки. Исследовано влияние пленочных оболочек с различным механизмом защиты на фотостабильность таблеток ГМЛ-1.

Изучена кинетика высвобождения АФС ГМЛ-1 из таблеток покрытых пленочной оболочкой.

Проведено масштабирование технологии получения таблеток ГМЛ-1. Разработан лабораторный регламент на производство, оценены риски технологического процесса. Составлен отчет о фармацевтической разработке таблеток ГМЛ-1, 1 мг.

Работа Гаврилова Д.И. выполнена на высоком научном и методическом уровне. Обоснованность сформулированных научных положений и выводов подтверждается использованием современных методов исследований, воспроизводимыми результатами экспериментов.

Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования

Практическая значимость диссертационного исследования Гаврилова Д.И. подтверждается актами внедрения результатов научно-исследовательской работы в Институт биохимической технологии и нанотехнологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы» и АО «Институт фармацевтических технологий».

Разработанные подходы к повышению растворимости и фотостабильности АФС ГМЛ-1 могут применяться в качестве инструментов для решения аналогичных задач в рамках разработки лекарственных средств других соединений класса 1-арилпирроло[1,2-*a*]пиазин-3-карбоксамидов.

Результаты обзора литературы могут являться основной для теоретического обоснования фармацевтической разработки лекарственного препарата ГМЛ-1.

Оценка содержания диссертации

Диссертация изложена на 148 страницах компьютерного текста, включая приложения (объем основного текста 112 страниц). Работа состоит из введения, обзора литературы, экспериментальной части, включающей три главы, общих выводов, списка литературы, который включает 170 источников, из них 122 зарубежных. Работа проиллюстрирована 36 таблицами и 41 рисунком.

Во **введении** автором раскрыта актуальность темы, выдвинуты цель и

задачи исследования, описана степень разработанности темы, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, приведены методология и методы исследования, положения, выносимые на защиту, информация о достоверности научных положений и выводов, апробации результатов исследования, личном вкладе автора, внедрении результатов исследования, объеме и структуре работы, количестве публикаций.

В **первой** главе (обзор литературы) приведены результаты информационно-аналитической работы с научной литературой. Описана статистика распространенности и классификация тревожных расстройств. Развернуто обоснована перспективность разработки новых лекарственных средств на основе лигандов транслокаторного белка 18 кДа (TSPO) для терапии различных заболеваний, в частности АФС ГМЛ-1 с анксиолитическим действием. В отдельных разделах автором приведены актуальные технологические способы улучшения растворимости, а также методы таблетирования низкодозированных лекарственных средств. Особое внимание уделено описанию функциональных пленочных покрытий (оболочек), их назначению при разработке таблетированных лекарственных форм, составу, компаниям производителям. Стоит отметить, что теоретические заключения Гаврилова Д.И. подтверждены большим количеством ссылок на исследования по каждому разделу.

Во **второй** главе описаны АФС ГМЛ-1, вспомогательные вещества, материалы и методы исследований с указанием используемого технологического и аналитического оборудования для производства и контроля качества таблеток.

В **третьей** главе представлены данные, полученные при исследовании физико-химических и фармацевтико-технологических характеристик АФС ГМЛ-1. Кроме того, предложен подход к улучшению растворимости соединения ГМЛ-1 получение массы АФС с полимером, которые послужил основой для разработки состава модельных таблеток ГМЛ-1. Дисперсионный анализ и обобщенная функция желательности Харрингтона позволили определить оптимальный состав модельных таблеток ГМЛ-1, 1 мг, полученных технологией влажной грануляцией 10% раствором гидроксипропилцеллюлозы. Данная технология позволила обеспечить показатель «Однородность дозирования твердой лекарственной формы» и фармацевтико-технологические характеристики модельных таблеток ГМЛ-1 соответствующими требованиям Фармакопеи Евразийского экономического союза.

Четвертая глава представляет результаты исследований по разработке

оптимальной технологии получения таблеток ГМЛ-1. Автором разработана технология получения таблеток ГМЛ-1 влажной грануляцией водой очищенной с предварительной микронизацией АФС. Методом диаграмм SeDeM оценена пригодность таблеточной смеси ГМЛ-1 для прессования. Математические модели Хеккеля и Кавакита позволили изучить процесс прессования и определить оптимальное давление прессования для получения таблеток ГМЛ-1 – 100 МПа. Для модельных таблеток ГМЛ-1 приводятся данные по фотостабильности, на основании которых Гавриловым Д.И. разработаны подходы к повышению фотостабильности, которые включали в себя выбор пленочной оболочки и упаковки. Автором были отобраны три пленочных покрытия и разработаны режимы их нанесения на модельные таблетки ГМЛ-1. Для покрытия, обладающего наибольшими защитными свойствами по результатам анализа на фотостабильность проведено изучение высвобождения в среду 3% натрия лаурилсульфата, и исследование фотостабильности с несколькими типами первичной и вторичной упаковки. В рамках диссертационной работы проведено масштабирование технологии получения таблеток ГМЛ-1, разработана технологическая схема, проведена оценка рисков технологии методом НАССР, разработан лабораторный регламент и написан отчет о фармацевтической разработке.

Также, результаты исследования апробированы и внедрены в внедрены в АО «Институт фармацевтических технологий», ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» и в «Институт биохимической технологии и нанотехнологии» ФГБОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы».

Общие выводы работы полностью соответствуют задачам исследования и основаны на полученных данных экспериментов.

Завершают работу рекомендации и перспективы развития темы, список сокращений, список цитируемой литературы и приложения: титульные листы лабораторного регламента, отчета о фармацевтической разработке, акта внедрения и акта проведения апробации, патент на изобретение, акты внедрения в учебный процесс и производство.

При общей положительной оценке диссертационной работы и имеется ряд вопросов и замечаний:

1. Рисунок 3.3. не переведен на русский язык.
2. При переносе Таблицы 3.3 (стр. 60) не указано «Продолжение таблицы 3.3.».
3. Таблицу 2.1 «Спецификации АФС ГМЛ-1» целесообразно было бы перенести в приложения.

4. В работе присутствуют опечатки, орфографические и стилистические ошибки.

5. За счет какого компонента пленочных оболочек обеспечивается защита модельных таблеток ГМЛ-1 от света?

6. Чем обусловлен выбор моделей для прямого прессования?

7. Почему для оценки проблемы неоднородного покрытия отдельных таблеток была выбрана диаграмма Исикавы?

Вышеуказанные замечания и вопросы носят уточняющий характер, не снижают научной и практической значимости диссертационной работы Гаврилова Д.И. и носят дискуссионный и рекомендательный характер.

По теме диссертации опубликовано 16 научных работ, 6 статей в журналах рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

Результаты диссертационного исследования используются в учебном процессе на кафедре биотехнологии и промышленной фармации ИТХТ имени М.В. Ломоносова, федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «МИРЭА – Российский технологический университет» и Института биохимической технологии и нанотехнологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы».

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат диссертации соответствует требованиям, предъявляемым к их оформлению, отражает основное содержание диссертации. Основные положения и выводы диссертации детально отражены в автореферате.

Заключение о соответствии диссертации требованиям настоящего «Положения о присуждении научных степеней»

Диссертационная работа Гаврилова Дмитрия Игоревича на тему «Разработка состава и технологии таблеток *N*-бензил-*N*-метил-1-фенилпирроло[1,2-*a*]пирозин-3-карбоксамид», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной задачи современной фармацевтической науки по разработке нового лекарственного препарата с анксиолитическим действием в виде таблеток для перорального применения и изучению их свойств с помощью комплекса методов математического моделирования, разработке подходов к повышению их фотостабильности, оценке рисков технологии.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа «Разработка состава и технологии таблеток *N*-бензил-*N*-метил-1-фенилпирроло-[1,2-*a*]пиразин-3-карбоксамида» соответствует требованиям п. 9 Положения о порядке присуждения учёных степеней, утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств.

Диссертационная работа и отзыв обсуждены на заседании кафедры технологии лекарственных форм (протокол № 5 от «07» ноября 2025 года).

И.о. проректора по научной работе, заведующий кафедрой технологии лекарственных форм, доктор фармацевтических наук (15.00.01 – технология лекарств и организация фармацевтического дела), профессор

Флисюк Елена Владимировна

Подпись Флисюк Е.В. заверяю

Начальник отдела документации
ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России
И.Е. Павлюк

«12» ноября 2025 года



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России)

197022, г. Санкт-Петербург, вн.тер.г. муниципальный округ Аптекарский остров, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А

Сайт: <https://spcru.ru>

Контактный телефон: (812) 499-39-00

Адрес электронной почты: rectorat.main@pharminnotech.com