

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора фармацевтических наук, профессора Сливкина Алексея Ивановича на диссертационную работу Ануровой Марии Николаевны на тему: «Теоретические и экспериментальные основы разработки гидрофильных мягких лекарственных форм с биотехнологическими субстанциями», представленную в диссертационный совет ДСУ 208.002.02 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальностям 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств, 1.5.6. Биотехнология

### Актуальность темы исследования

Создание новых лекарственных препаратов требует комплексного подхода, опирающегося на несколько ключевых элементов. Во-первых, необходимо следовать общепринятой методологии фармацевтической разработки, отраженной в ICH Q8 "Pharmaceutical Development", адаптированном в ЕАЭС "Руководстве по разработке и производству лекарственного препарата (фармацевтическая разработка)". Во-вторых, разработка должна базироваться на актуальных научных знаниях, включая результаты собственных фундаментальных исследований и данные из научной литературы. В-третьих, важна полная информация о фармацевтической субстанции, ее физико-химических, биофармацевтических фармакокинетических и фармакодинамических свойствах. Также необходимо учитывать широкий выбор вспомогательных веществ и научный подход к их применению, требования к качеству лекарственного средства, медико-биологические требования и принципы обеспечения качества, включая GMP, при производстве исследовательских, полупромышленных и промышленных серий.

Фармацевтическая разработка представляет собой итеративный процесс, в котором результаты каждого этапа исследований влияют на последующие решения и направления. Этот процесс не является линейным и может потребовать возврата к предыдущим стадиям для внесения корректировок на основе новых данных. Фармацевтическая разработка должна убедительно доказать, что выбранная лекарственная форма, предложенный состав и технология производства соответствуют заявленным целям и обеспечивают необходимое качество, эффективность и безопасность продукта.

Биотехнологические субстанции, обладающие высокой специфичностью и эффективностью, становятся все более востребованными в терапии различных заболеваний. Однако, их нестабильность и трудности в доставке к целевым органам и тканям требуют разработки специальных лекарственных форм.

Гидрофильные мягкие лекарственные формы, такие как гели представляют собой перспективную платформу для включения биотехнологических субстанций. Благодаря своей способности удерживать воду и создавать благоприятную среду для биологически активных молекул, они обеспечивают их защиту от деградации и улучшают биодоступность. Разработка методологических основ для создания таких лекарственных форм является сложной задачей, требующей комплексного подхода, включающего изучение физико-химических свойств субстанций, выбор оптимальных вспомогательных веществ и технологических параметров.

В этой связи, диссертационное исследование Ануровой М.Н. приобретает особую значимость, поскольку направлено на решение актуальной научно-практической задачи – разработку методологических подходов к созданию гидрофильных мягких лекарственных форм с биотехнологическими субстанциями. Результаты данной работы могут внести существенный вклад в развитие фармацевтической технологии и способствовать созданию новых эффективных и безопасных лекарственных препаратов.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций,  
сформулированных в диссертации**

Все представленные результаты научных исследований в диссертационной работе Ануровой М.Н. обоснованы и подтверждены логикой, статистической обработкой экспериментальных данных и изученными источниками литературы зарубежных и отечественных авторов. Достоверность полученных результатов обеспечена достаточным объемом, вариабельностью, воспроизводимостью проведенных исследований, которая подтверждается статистическими методами.

Основные положения работы и результаты диссертационного исследования доложены на следующих конференциях: XII Международной научной конференции Scientific Publishing Center «Discovery», (Москва/Россия, 2016 г.); Международном форуме «Биотехнология: состояние и перспективы развития» (Москва, Россия, 2020 г.); VII Международной конференции молодых ученых: биофизиков, биотехнологов, молекулярных биологов и вирусологов. в рамках площадки открытых коммуникаций OpenBio 2020 (Новосибирск/Россия, 2020 г.); XII Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и специалистов Роспотребнадзора: «Современные проблемы эпидемиологии, микробиологии и гигиены», (Москва/ Россия, 2020 г.); Всероссийской научно-практической интернет-конференции молодых ученых и специалистов Роспотребнадзора с международным участием: «Фундаментальные и прикладные аспекты анализа риска здоровью населения», (Пермь/Россия, 2020 г.); BIO WEB of conferences, (Белгород/Россия, 2021 г.); Всероссийской конференции: от микробиологии к генетическим технологиям,

(Новосибирск/Россия, 2023 г.); Всероссийской конференции, посвященной памяти выдающегося отечественного ученого в области технологии лекарств Юрия Карловича Сандера, (Санкт-Петербург/Россия, 2023 г.); ежегодном Всероссийском конгрессе по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского, (Москва/Россия, 2024 г.); втором Саммите разработчиков лекарственных препаратов «Сириус. Биотех», (Сочи/Россия, 2024 г.); Pharmaceutical Advanced Forum (PAF) hybrid conference held at Sechenov University in collaboration with ETFLIN, (Москва/Россия, 2024 г.); Международной конференции: «Бактериофаги от фундаментальных исследований к применению», (Новосибирск/Россия, 2024 г.)

#### **Достоверность полученных результатов и научная новизна исследования**

Достоверность полученных результатов подтверждается применением комплекса современных методов исследования (верифицированных фармакопейных методов анализа и валидированных методов анализа специфической активности бактериофагов и рекомбинантных белков, спектрофотометрии, высокожидкостной хроматографии и др., иммуноэлектрофорез) и основывается на достаточном объеме экспериментальных данных, обработанных с помощью статистических методов.

Впервые разработана методология фармацевтической разработки гидрофильных мягких лекарственных форм с биотехнологическими субстанциями, представляющими собой вирусы и белки. Кроме того, установлены реологические оптимумы гелей для дерматологического, офтальмологического, стоматологического и вагинального применения.

В соответствии с поставленной целью и задачами разработаны составы лекарственных форм с коктейлями бактериофагов различных комбинаций, в виде вагинального *in situ* и перорального гелей; дерматологического антибактериального геля с рекомбинантным эндолизином LysECD7-SMAP, комбинированные гели с интерфероном альфа-2b для офтальмологического, наружного и местного применения.

#### **Значимость полученных результатов для науки и практики**

Результатом работы является создание оригинальных и практически важных подходов к организации проведения стандартизации полученных лекарственных средств и препаратов по выбранным показателям качества, разработке нормативных документов по качеству, лабораторных регламентов, программ изучения стабильности (геля для приема внутрь с коктейлем бактериофагов, 30 г; геля для вагинального применения коктейлем бактериофагов, 30 г; геля бактерицидного действия с рекомбинантным эндолизином LysECD7-SMAP, 30 г; офтальмологического геля интерферона альфа-2b и даларгина 500 тыс. ME + 4,0 мкг, 10 г; комбинированного геля наружного и местного применения

интерферона альфа-2b, декспантенола и лидокаина 400 тыс. МЕ + 500 мкг + 100 мкг на 10 г.), а также в проведении технологического трансфера лабораторных разработок препаратов с интерфероном альфа-2b на опытно- производственный участок ООО Производственной фармацевтической компании «АЛИУМ» (г. Москва) и масштабирования на производственную площадку АО «Биннофарм».

#### **Соответствие диссертации паспорту специальности**

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств, пунктам 1, 2, 3, 4 и паспорту специальности 1.5.6. Биотехнология, пунктам 9, 10, 12, 25.

#### **Полнота освещения результатов диссертации**

Основные научные результаты исследований опубликованы в 47 работах, среди которых 8 научных статей в изданиях из списка рецензируемых научных журналов Сеченовского Университета/ Перечня ВАК при Минобрнауки России, где публикуются ключевые результаты диссертаций на получение докторской степени; 10 статей в изданиях, которые индексируются в международных наукометрических базах данных (Scopus, PubMed, Springer); 12 других публикаций, отражающих результаты исследования; 1 монография; 2 патента на изобретение; 14 публикаций, представленных в сборниках материалов научных конференций международного и всероссийского уровней.

#### **Структура и содержание диссертации**

Диссертация построена по классическому принципу и включает в себя введение, обзор литературы (глава 1), описание материалов и методов (глава 2), четыре экспериментальные главы (главы 3, 4, 5, 6), общие выводы, список сокращений и условных обозначений, список литературы, пять приложений (приложения А, Б, В, Г, Д). Общий объем работы с приложениями составляет 470 страниц. Диссертация содержит 116 таблиц, 84 рисунка. Список литературы включает 445 источников, из них 358 на иностранных языках.

Автором сформулированы цель и задачи диссертационной работы, раскрыта её научная новизна, теоретическая и практическая значимости; обосновано получение достоверных результатов, отраженных в положениях, выносимых на защиту.

Первая глава представляет собой углубленный обзор как российской, так и зарубежной научной литературы, отражающей текущее состояние исследований в области создания гидрофильных мягких лекарственных средств. Подробно рассмотрена классификация и свойства современных гелеобразующих веществ. Отдельный раздел посвящен специфике разработки лекарственных форм, содержащих биотехнологические субстанции, и аргументации выбора объектов исследования. Приведено описание требований к мягким гидрофильным лекарственным формам в соответствии с

фармакопеями РФ и ЕАЭС. Кроме того, в работе рассмотрены дополнительные требования, не указанные в фармакопеях, но обеспечивающие эффективность и удобство применения конкретного препарата, учитывая способ его введения. Критический анализ опубликованных данных завершается выводом о необходимости разработки унифицированной методологии создания гелей на основе биотехнологических субстанций, поскольку существующие подходы к их разработке не гармонизированы.

Во второй главе, озаглавленной «Материалы и методы», детально изложена методология исследований и описаны материалы, использованные для решения поставленных задач. Объектами исследования стали штаммы бактериофагов, эффективные против антибиотикорезистентных патогенов, а также рекомбинантные белки: эндолизин LysECD7-SMAP и интерферон альфа-2b. В качестве вспомогательных веществ для создания мягких гидрофильных лекарственных форм использовались вещества, разрешенные для применения в фармацевтике, как отечественного, так и зарубежного производства, соответствующие требованиям ГФ РФ и ГФ ЕАЭС. Исследование проводилось с использованием современных методов, включая физико-химические, технологические, микробиологические, иммунологические, генетические, биофармацевтические, биотехнологические и другие методы анализа.

Третья глава посвящена разработке методологической концепции фармацевтической разработки мягких гидрофильных лекарственных форм с биотехнологическими субстанциями, учитывающей целевой профиль качества лекарственного препарата. Кроме того, автор определяет профили качества мягких гидрофильных лекарственных форм для различных способов применения: местного/дерматологического, местного/для нанесения на раны и ожоги, офтальмологического, вагинального, назального, местного/для нанесения на слизистую оболочку ротовой полости и для приема внутрь. В этой главе описано экспериментальное определение оптимальных реологических характеристик мягких гидрофильных лекарственных форм для различных способов применения: дерматологического, офтальмологического, стоматологического, вагинального и для нанесения на слизистую оболочку ротовой полости.

В четвертой главе описана разработка составов и технологии производства двух лекарственных форм с коктейлями бактериофагов переменного или постоянного состава. Экспериментальные исследования подтвердили стабильность разработанных лекарственных форм с различными комбинациями штаммов бактериофагов. Обосновано применение комбинации гидроксипропилцеллюлозы и полоксамера 407 в качестве гелеобразователей для вагинального геля. Для перорального геля в качестве основы

используется натрий-карбоксиметилцеллюлоза и сорбитол. Разработана технология производства гелей с бактериофагами и определены сроки их годности, проведена оценка рисков при масштабировании технологического процесса для внутрибольничной аптеки и на промышленное фармацевтическое производство.

Пятая глава посвящена фармацевтической разработке дерматологического геля антибактериального действия с рекомбинантным эндолизином LysECD7-SMAP для лечения ран и ожогов. Описан процесс разработки состава геля бактерицидного действия с рекомбинантным эндолизином LysECD7-SMAP на основе комбинации гидроксипропилцеллюлозы и полиэтиленгликоль 1500. Экспериментально обосновано введение в состав лекарственной формы стабилизатора белковых молекул полисорбата 20. Описана в главе отработка технологии получения лекарственной формы в лабораторных условиях и оценка рисков масштабирования технологии. Показана стабильность разработанной лекарственной формы в течение 18 месяцев. Продемонстрирована безопасность разработанной лекарственной формы на основе доклинических исследований.

В шестой главе представлены данные по созданию комбинированных лекарственных форм интерферона альфа-2b в виде офтальмологического геля с даларгином и геля для наружного и местного применения с декспантенолом и лидокаином. В качестве гелеобразователя в комбинированном офтальмологическом геле интерферона альфа-2b и даларгина использовали гидроксипропилцеллюлозу, в качестве стабилизаторов натрия хлорид натрия ацетат тригидрат и ЭДТА. Для получения комбинированного геля интерферона альфа-2b для наружного и местного применения гелеобразователями являлись гидроксипропилцеллюлоза и ПЭГ 4000, эмолиентом Kollicream® IPM, консервантом метилпарагидроксибензоат, состав стабилизаторов тот же, что и в офтальмологическом геле. Показаны технологические схемы получения данных лекарственных форм и возможность трансфера разработанных технологий и их масштабирования, подобраны параметры процессов производства, определены стратегии внутрипроизводственного контроля и параметры качества готовых лекарственных форм. Изучена стабильность разработанных лекарственных форм в естественных условиях хранения, оценено влияние хранения лекарственных форм при комнатной температуре в течение 24 часов на стабильность лекарственных форм и влияние стресс-факторов.

Заключение и общие выводы диссертации соответствуют поставленным в работе цели и задачам. Полученные выводы обоснованы и подтверждены результатами проведенных экспериментов.

Приложения содержат спецификации на разработанные лекарственные формы, таблицы изучения стабильности, патенты, акты о внедрении и решения этических комитетов на проведение исследований на животных.

В диссертации четко прослеживается логика изложения, от постановки проблемы и обзора литературы до представления собственных результатов и их обсуждения. Аргументация автора убедительна и подкреплена достаточным количеством эмпирических данных, полученных в ходе проведенного исследования. Методология исследования соответствует поставленным задачам и обеспечивает надежность и достоверность полученных результатов. Особо следует отметить новизну и актуальность проведенного исследования. Автором предложены оригинальные подходы к решению поставленной проблемы, а полученные результаты имеют практическую значимость и могут быть использованы в дальнейших исследованиях в данной области. Теоретические выводы, сформулированные в диссертации, вносят существенный вклад в развитие научного знания. Представленные в диссертации материалы апробированы на научных конференциях и семинарах, а основные результаты опубликованы в рецензируемых научных изданиях, что свидетельствует о признании результатов диссертации научным сообществом. Автором продемонстрировано глубокое понимание предметной области и способность к самостоятельному научному поиску. Таким образом, на основании проведенного анализа, можно с уверенностью утверждать, что диссертация соответствует требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям, и заслуживает положительной оценки. Диссертационное исследование внесло существенный вклад в развитие научной области фармацевтической технологии и имеет потенциал для дальнейших исследований. Результаты работы могут быть использованы в образовательном процессе, а также в практической деятельности организаций и предприятий.

#### **Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации**

Автореферат диссертации правильно и полно отражает её содержание, актуальность темы исследования, новизну и значимость полученных результатов, содержит все основные положения и выводы. В автореферате четко сформулирована проблема, на решение которой направлено диссертационное исследование. Обоснована актуальность выбранной темы, показана ее значимость для развития соответствующей отрасли науки и практики. Отражена новизна полученных результатов, указывающая на вклад автора в развитие научного знания. Подчеркнуты отличия полученных результатов от известных ранее. В автореферате представлены основные положения, выносимые на защиту, которые логически вытекают из цели и задач исследования. Данные положения сформулированы

кратко и ясно, отражают суть диссертационной работы. Автореферат содержит выводы, которые являются результатом проведенного исследования и подтверждают достижение поставленной цели. Выводы обоснованы и подкреплены полученными данными. Таким образом, автореферат диссертации является полноценным и информативным документом, позволяющим составить представление о проведенном исследовании, его актуальности, новизне и практической значимости.

#### **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

Диссертационная работа Ануровой М.Н. является законченным научным трудом, с хорошо сформированным базисом, на основании которого предлагается методологическая концепция исследования.

В то же время, в процессе ознакомления с результатами исследования возникли следующие вопросы и замечания:

- Как осуществляют выбор перспективных для включения в ЛФ штаммов бактериофагов.
- Из каких источников проводится отбор штаммов бактериофагов.
- Какие методы используют для очистки субстанции бактериофагов от эндотоксинов.
- Почему при изучении фармакокинетики нет расчетов времени полувыведения, биодоступности и других количественных параметров?
- Какие примеси регламентируются в субстанции эндолизина и какими методами они контролируются.
- Почему при разработке ЛФ эндолизина выбор стабилизаторов осуществляли не на начальных стадиях фармацевтической разработки, как описано в методологии.
- Как обосновывали выбор материала фильтров, использующихся в технологических процессах получения ЛФ.

В тексте диссертации встречаются опечатки. Указанные замечания и вопросы носят рекомендательный характер и не уменьшают научную значимость диссертационного исследования.

#### **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Ануровой Марии Николаевны на тему: «Теоретические и экспериментальные основы разработки гидрофильных мягких лекарственных форм с биотехнологическими субстанциями» на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в развитии

фармацевтической и биологической технологии и осуществлено решение крупной научно-практической проблемы, заключающейся в оптимизации подходов к разработке гидрофильных мягких лекарственных форм с биотехнологическими субстанциями для различных путей введения, что соответствует требованиям п. 15 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора № 0692/Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утвержденными: приказом №1179/Р от 29.08.2023г., приказом №0787/Р от 24.05.2024г.), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор Анурова Мария Николаевна заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальностям – 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств, 1.5.6. Биотехнология.

**Официальный оппонент:**

доктор фармацевтических наук (3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия), профессор  
заведующий кафедрой фармацевтической технологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный университет» 394018, Россия, г. Воронеж, Университетская площадь, 1.  
Телефон: + 7 (910) 243-67-88,  
Электронная почта: [slivkin@pharm.vsu.ru](mailto:slivkin@pharm.vsu.ru)  
**Сливкин Алексей Иванович**

Подпись Сливкина Алексея Ивановича (заверяю)  
Учёный секретарь ФГБОУ ВО «ВГУ»



М.А. Лопаева

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный университет» (394018, г. Воронеж, кая площадь, дом 1, + 7 (473) 220-75-21; e-mail: [office@main.vsu.ru](mailto:office@main.vsu.ru))

«21» 08 \_\_\_\_\_ 2025 года