

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента, доктора фармацевтических наук, доцента, Суслиной Светланы Николаевны, на диссертацию Каргина Владимира Сергеевича на тему «Разработка состава и технологии получения лекарственного ранозаживляющего средства пролонгированного действия на основе биоразлагаемых полимеров», представленную в диссертационный совет ДСУ 208.002.02 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств.

### **Актуальность темы исследования**

Основной задачей развития фармацевтической технологии является совершенствование и актуализация подходов к созданию эффективных и безопасных лекарственных средств. Лекарственные средства для раневой патологии различного генеза требуют постоянного обновления в связи с возникновением новых патогенетических факторов и с развитием резистентности к традиционным методам и подходам лечения в связи с хронификацией повреждений кожного покрова. Исследование Каргина Владимира Сергеевича посвящено созданию препарата для хронических ран. Автор предложил и описал один из возможных подходов к анализу результатов, полученных в ходе разработки лекарственного средства на примере создания ранозаживляющего средства с использованием сложных в технологическом плане субстанций природного происхождения – протеолитического и гликолитического ферментов в сочетании с природным носителем хитозаном. Он основан на последовательном математическом анализе биофармацевтических и фармацевтико-технологических факторов, влияющих на качество разработанной лекарственной формы. Предложенный подход на основе функции желательности Харрингтона позволил обосновать выбор наиболее рационального состава, что подтвердила установленная в процессе хранения стабильность. Управление процессом обеспечения

качества и понимание его многофакторной сущности имеет огромное значение при разработке лекарственных средств, поэтому актуальность темы исследования Каргина В.С. по объекту и инструментам разработки не вызывает сомнения и имеет практическую и теоретическую значимость.

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

Основные научные положения, изложенные в диссертации обоснованы значительным количеством критически проанализированных отечественных и зарубежных литературных источников, достаточным объемом эмпирических и статистических данных, а также корректным применением современных математических методов обработки результатов исследований.

Объектом исследования был выбран процесс разработки состава на основе аскорбата хитозана и ферментных субстанций протеолитической и амилолитической активности.

В процессе работы были использованы современные статистические, математические и научные подходы, в том числе методы анализа качественных и количественных результатов разработки лекарственного средства: корреляционный и многофакторный, а также дисперсионный методы анализа, которые были адаптированы к целям исследования. Впервые для анализа разработки был использован подход, заключающийся в определенной последовательности математических инструментов, в результате которого осуществлен выбор оптимального состава лекарственного средства.

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

Результаты, полученные Каргиным В.С. в процессе проведения исследования, характеризуются научной новизной по нескольким пунктам:

- Научно обосновано и экспериментально подтверждено многофакторное воздействие на качество лекарственной формы на основе хитозана и

ферментных субстанций биофармацевтических и фармацевтико-технологических факторов.

- На основании многофакторного анализа осуществлен выбор оптимального состава, проведены физико-химические, фармацевтико-технологические и биофармацевтические исследования свойств лекарственного средства «Порошок биоразлагаемый для местного применения».
- Разработана технология получения и методики анализа конечного продукта и его полупродуктов для лекарственного средства «Порошок биоразлагаемый для местного применения».

Достоверность проведенных автором исследований подтверждается достаточным количеством статистически подтвержденных данных, собранных в ходе исследований с использованием современных методов и программного обеспечения используемых для статистической обработки и математического анализа.

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

Теоретическая значимость исследования Каргина В.С. заключается в экспериментальном подтверждении приемлемости научно-обоснованного подхода, базирующегося на концепции QbD к разработке и выбору состава лекарственного средства.

Разработанное лекарственное средство «Порошок биоразлагаемый для местного применения» характеризуется стабильностью по показателям качества, что позволило провести трансфер технологии на производственную площадку, успешность которого подтверждена апробацией технологии получения на ООО «Тульская фармацевтическая фабрика», акт о внедрении прилагается.

Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры промышленной фармации Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), акт о внедрении прилагается.

## **Соответствие диссертации паспорту специальности**

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств, пунктам 2, 3, 4.

### **Полнота освещения результатов диссертации в печати. Количество публикаций в журналах из Перечня ВАК РФ и индексируемых в международных базах данных**

Результаты диссертационной работы представлены и доложены на 4 всероссийских научных конференциях и профессиональных мероприятиях.

По результатам исследования автором опубликовано 8 работ, в том числе 3 научных статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 1 статья в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer.

### **Структура и содержание диссертации**

Диссертация изложена на 220 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, экспериментальной части (материалы и методы, результаты исследований и их обсуждение), выводов, списка литературы, приложений. Работа иллюстрирована 97 таблицами, из них 18 таблиц в приложениях, 38 рисунками. Библиографический указатель включает 150 источников, из них 51 на иностранных языках.

В приложениях вынесен титульный лист ОПР получения ЛС «Порошок биоразлагаемый для местного применения», Акт внедрения ОПР получения ЛС «Порошок биоразлагаемый для местного применения», Акт внедрения методик контроля качества ЛС «Порошок биоразлагаемый для местного применения», Акт внедрения научных результатов в учебный процесс кафедры промышленной фармации.

В введении представлены следующие подразделы: актуальность темы исследования, степень разработанности темы исследования, цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость исследований, методология и методы исследования, основные положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробация результатов исследования, личный вклад автора, внедрения результатов в практику, связь задач исследования с проблемным планом фармацевтической науки, которые содержат исчерпывающую информацию о диссертации.

Основной текст диссертационной работы разделен на 5 глав.

**Первая глава** представляет собой обзор научной литературы по исследуемой теме. Рассмотрены группы и классификация биоразлагаемых полимеров. Особое внимание, как одному из объектов исследования посвящено хитозану. Описаны физико-химические и биологические свойства различных структур хитозана. Проанализированы лекарственные препараты содержащие в качестве действующих веществ ферменты различной активности. Детально разобран вопрос о применении хитозана в составе лекарственных средств для дерматологической практики, однако особенности конкретной патологии, на лечение которой направлен разрабатываемый препарат, автор не обозначил. Из анализа опыта использования хитозана в качестве носителя лекарственных веществ приведено грамотное обоснование выбора компонентов лекарственного средства. Также произведен обзор методов математического анализа, представлены положительные и отрицательные стороны для каждого метода. Осуществлен выбор в пользу последовательного математического анализа.

Во **2 главе «Материалы и методы исследования»** представлены материалы со ссылками на спецификации, методы исследования, которые применялись в ходе проведения диссертационного исследования. Изложен экспериментальных работ в виде дизайна исследования. Среди математических методов исследования автор описывает: корреляционный анализ, метод построения диаграммы Исикавы, метод дисперсионного

анализа, метод многофакторного анализа на основе функции желательности Харрингтона, метод многофакторного анализа на основе пространства проектных параметров.

**Глава 3 «Фармацевтико-технологические подходы к разработке состава лекарственного средства»** содержит описание объекта исследования, выбор лекарственной формы и носителя, а также информацию об экспериментальных исследованиях (для разработки носителя: динамическая вязкость, фракционный анализ, оценка показателя влажности; для разработки состава лекарственного средства: оценка насыпной плотности, сыпучести, поверхностной электризуемости и высвобождения ферментативных систем). Выбор оптимального состава лекарственного средства осуществлялся при помощи последовательной модели на основе функции желательности Харрингтона.

**В главе 4 «Разработка технологии получения лекарственного средства «Порошок биоразлагаемый для местного применения»** представлена информация о технологии получения лекарственного средства с отражением контрольных точек производства и исследования стабильности лекарственного средства, в результате которого был установлен срок годности в 2 года.

**В главе 5 «Оценка показателей качества лекарственного средства «Порошок биоразлагаемый для местного применения»** представлена информация о разработке и валидации аналитических методик контроля качества, проект спецификации на лекарственное средство, а также анализ факторов, влияющих на перенос технологии и аналитических методик.

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

Сформулированные автором выводы являются логическим результатом аналитической обработки информационных и экспериментальных данных,

полученных в процессе диссертационного исследования. Автореферат отражает содержание диссертационного исследования.

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

Несомненным достоинством работы Каргина В.С. является расширение математического инструментария для целей фармацевтической разработки, что безусловно совершенствует ее методологию. Диссертационное исследование Каргина В.С. бесспорно имеет теоретическую и практическую значимость. В то же время, в процессе ознакомления с результатами исследования возникли следующие вопросы и замечания:

1. В работе встречаются опечатки и стилистически неудачные фразы, в ряде мест присутствует терминологические расхождения. Неудачно, на наш взгляд, название отдельных разделов и в частности главы 5.
2. При прочтении диссертации возникает ощущение, что актуальность научного исследования, заключающаяся в создании биоразлагаемого препарата репаративного действия по тексту работы тщательно скрывается за многочисленными рассуждениями о возможности и необходимости применения различных моделей в ходе разработки и именно методология превалирует над научной и практической значимостью.
3. Работа посвящена созданию лекарственного средства, применение которого цит.: «... возможно при терапии длительно не заживающих ран, как в острой, так и хронической фазе, а также при гнойно-воспалительном процессе.....»
  - a. Ферментативное очищение **ДЛИТЕЛЬНО** не заживающих ран **В ОСТРОЙ ФАЗЕ** .... – что автор имеет ввиду
  - b. по тексту работы не приведены данные характеризующие область применения разрабатываемого, в частности предполагаемые показания к применению.....
4. По тексту работы автор не акцентируется на описании области применения разработанного препарата, его название требует уточнения.

Порошок биоразлагаемый для местного применения - неужели это единственное для чего разработан препарат?

5. Сокращения и аббревиатуры для удобства прочтения материала, и сокращения его объема, обозначенные во введении весьма ограничено используются по тексту литературного обзора диссертации.

6. Вопросы по названию «Разработка состава и технологии получения лекарственного ранозаживляющего средства пролонгированного действия на основе биоразлагаемых полимеров»:

а. Каким образом доказано достижение создания «ранозаживляющего средства» - оценивалась ли ранозаживляющая способность и на каких моделях?

б. Как оценивалась пролонгированность действия разработанного препарата?

с. С помощью какого метода оценена степень и динамика деструкции разработанного «биоразлагаемого полимера» *in vitro* и *in vivo*?

7. Каким образом обеспечивалась стерильность полупродукта и лекарственной формы?

8. В тексте автореферата в недостаточной степени раскрыты перспективы дальнейшей разработки темы, как и практические рекомендации носят формальный характер

Высказанные замечания не умаляют теоретической и практической значимости диссертационной работы Каргина В.С., некоторые из них носят дискуссионный характер.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диссертационная работа Каргина В.С. на тему: «Разработка состава и технологии получения лекарственного ранозаживляющего средства пролонгированного действия на основе биоразлагаемых полимеров» на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научно-практической задачи



разработки состава лекарственного средства пролонгированного действия на основе ферментов с протеолитической и амилолитической активностью и хитозана для применения на раневой поверхности, имеющей существенное значение для промышленной фармации, что соответствует требованиям п. 16 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 от 06.06.2022 г. № 0692/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Каргин Владимир Сергеевич заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств.

**Официальный оппонент**

доктор фармацевтических наук (3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств/14.04.01 – Технология получения лекарств), доцент, заведующий кафедрой общей фармацевтической и биомедицинской технологии, Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» министерства науки и высшего образования Российской Федерации

«05» декабря 2022 г.



Суслина Светлана Николаевна

**Подпись Суслиной Светланы Николаевны заверяю:**

Ученый секретарь Ученого совета медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»  
Министерства науки и высшего образования Российской Федерации  
доцент, кандидат фармацевтических наук



«05» декабря 2022 г.

к.ф.н., доцент Максимова Т.В.

Адрес: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, м.6, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»  
Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, web-сайт: <https://www.rudn.ru/> тел: +7 (499) 936-87-87, e-mail: [information@rudn.ru](mailto:information@rudn.ru)