

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

**доктора биологических наук, профессора Красильникова Игоря Викторовича 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**

Разработка лекарственных форм для биотехнологических лекарственных средств представляет собой сложную и многогранную задачу, требующую учета уникальных свойств биотехнологических субстанций. Актуальность этой области обусловлена растущей долей биотехнологических лекарственных средств на фармацевтическом рынке и их потенциалом для лечения широкого спектра заболеваний. Разработка лекарственных форм для биотехнологических субстанций сопряжена с рядом специфических сложностей. Во-первых, необходимо обеспечить стабильность субстанции в процессе производства, хранения и применения. Это требует тщательного подбора вспомогательных веществ, оптимизации технологических параметров и использования специальных упаковочных материалов. Во-вторых, необходимо учитывать особенности введения биотехнологических лекарственных препаратов в организм. В-третьих, необходимо контролировать иммуногенность биотехнологических субстанций, которая может быть усилена за счет образования агрегатов или модификаций.

В связи с разнообразием биотехнологических лекарственных средств и их уникальными свойствами, разработка лекарственных форм часто осуществляется индивидуально для каждого препарата. Однако, разработка общих подходов и платформ для создания лекарственных форм биотехнологических субстанций представляется перспективным направлением, позволяющим ускорить процесс разработки, снизить затраты и повысить качество лекарственных средств. Эти подходы могут включать использование технологий стабилизации, оптимизацию технологических процессов, разработку современных систем доставки, включая гели, и применение методов анализа рисков.

Часто в научной литературе описываются сложные системы доставки, которые потенциально могут быть перспективны для транспорта биотехнологических субстанций,

такие как наночастицы, микрокапсулы, и другие. Однако возникает проблема – невозможность масштабирования производства данных лекарственных форм для биотехнологических субстанций, из-за непрогнозируемой потери активности, высокой стоимости производства, обусловленной сложными технологическими процессами и использованием дорогостоящего оборудования. Поиск решений для преодоления этих ограничений является актуальной задачей. Гидрофильные мягкие лекарственные формы, которые могут введены в организм человека практически любым способом, обладают большим количеством преимуществ перед другими лекарственными формами: это гидрофильные системы, обладающие в том числе настраиваемыми свойствами, обеспечивают полное высвобождение лекарственных веществ, способны к пролонгированному высвобождению, с технологической точки зрения относительно просты в изготовлении, не требуют сложного высокотехнологичного оборудования для производства и сложных методов очистки оборудования, экономичны; в их состав можно вводить различные по физико-химическим свойствам лекарственные вещества, в том числе термолabile, требующие асептического изготовления, обладают свойствами биодegradации, имеют выраженные биоадгезивные свойства.

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

Научные положения, выносимые на защиту, сделанные выводы и рекомендации по развитию исследований базируются на организованной методологической основе и структурированной концепции, разработанной на основе широкого анализа (в т.ч. ретроспективного) и синтеза зарубежных и отечественных исследовательских данных с учётом современных принципов научного познания, фундаментальных и поисковых научных подходов.

Обоснованность научных положений и выводов не вызывает сомнения, т.к. обеспечена контролируемостью и воспроизводимостью результатов, достаточным объёмом исследований, грамотно выстроенной последовательностью реализуемых задач и подбором методов исследования: как классических, так и современных. Методология исследования организована адекватно поставленной цели. Полученные данные, представленные в работе, определяют характер выводов и позволяют судить об их обоснованности.

Представленные в диссертации выводы закономерно следуют из полученных результатов и не противоречат общепринятым научным теориям. Предложенные в диссертации рекомендации обладают практической ценностью и могут быть применены для решения определенных проблем. Они базируются на результатах проведенных

исследований и учитывают специфику практической реализации в соответствующей области. Доказательность рекомендаций подтверждается анализом их потенциальной результативности и целесообразности, а также оценкой возможных рисков и ограничений.

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

Результаты диссертационного исследования достоверны в силу ряда ключевых факторов. Экспериментальная база исследования сформирована на основе представительной выборки, тщательно соотнесенной с генеральной совокупностью изучаемых объектов. Обеспечено строгое соблюдение принципов валидности и надежности при сборе и обработке первичных данных. Методологический аппарат исследования соответствует современным научным стандартам. Использованы апробированные методы анализа данных, в том числе статистические методы корреляционного и регрессионного анализа, что позволило выявить значимые закономерности и взаимосвязи между изучаемыми переменными. Полученные результаты подвергнуты тщательной верификации с использованием независимых источников и альтернативных методов анализа. Статистическая значимость полученных результатов подтверждена на достаточном уровне доверительной вероятности. Проведена оценка рисков, связанных с возможными систематическими ошибками. Результаты диссертации согласуются с данными, полученными другими исследователями в данной области, что свидетельствует о воспроизводимости и объективности полученных выводов. Совокупность приведенных аргументов позволяет заключить о высокой степени достоверности и надежности результатов диссертационного исследования.

Новизна исследований и полученных данных очевидна из системного развития актуальной научной проблемы в процессе решения поставленных задач. Получены новые знания в области разработки гидрофильных мягких лекарственных форм, реологии гелей для дерматологического, офтальмологического, стоматологического и вагинального применения. Кроме того, автор разработал составы и технологию получения пяти лекарственных средств на основе коктейлей бактериофагов и рекомбинантных белков – эндолизина LysECD7-SMAP и интерферона альфа-2b. Для разработанных технологий получения лекарственных средств проведена оценка рисков и показана возможность ее масштабирования на промышленную площадку.

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

Значимость диссертационного исследования для науки заключается в разработке общего методологического подхода к созданию гелей для различных путей введения с

биотехнологическими субстанциями, а также в структурировании ассортимента гелеобразователей и определении научно-обоснованных подходов к выбору вспомогательных веществ для фармацевтической разработки гидрофильных мягких лекарственных форм в зависимости от физико-химических свойств лекарственных веществ и целевого профиля качества лекарственного препарата.

Автором определены оптимальные реологические характеристики гидрофильных мягких лекарственных средств, предназначенных для дерматологического, стоматологического, офтальмологического и вагинального применения, на эти данные возможно опираться при разработке новых лекарственных препаратов в виде гелей.

Практическая значимость работы состоит в разработке составов и технологии ряда ЛФ, предложенная стратегия контроля качества и изучения стабильности, разработанные проекты нормативных документов по качеству на ЛФ и лабораторные регламенты получения ЛФ: гель для приема внутрь с коктейлем бактериофагов, 30 г; гель для вагинального применения коктейлем бактериофагов, 30 г; гель бактерицидного действия с рекомбинантным эндолизином LysECD7-SMAP, 30 г; офтальмологический гель интерферона альфа-2b и даларгина 500 тыс. МЕ +4,0 мкг, 10 мл; комбинированный гель наружного и местного применения интерферона альфа-2b, декспантенола и лидокаина 400 тыс. МЕ +500 мкг+ 100 мкг на 10 мл.

Проведена апробация лабораторных регламентов лекарственных форм с интерфероном альфа-2b на базе ООО производственного фармацевтического комплекса «АЛИУМ» и масштабирование технологии на производственную площадку АО «Биннофарм». Методики контроля качества разработанных лекарственных форм с бактериофагами внедрены в работу Научно-методического центра по изучению и идентификации бактериофагов на базе ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора. Фрагменты диссертационной работы внедрены в учебный процесс кафедры фармацевтической технологии и кафедры биотехнологии института Фармации имени А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Что подтверждено соответствующими актами о внедрении.

### **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**

Соискателем ученой степени по теме диссертации опубликовано 47 работ, 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**

Диссертационная работа Ануровой Марии Николаевны изложена на 470 страницах, построена по традиционному плану и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, выводов, перспектив дальнейшей разработки темы и рекомендаций по использованию результатов диссертационного исследования, списка сокращений, списка литературы и приложений.

Введение и обзор литературы описывает основные проблемные вопросы темы диссертации. В литературном обзоре, построенном на достаточном количестве источников (87 отечественных и 358 иностранных) представлены данные классификации, показатели качества и технологии получения гидрофильных мягких лекарственных форм. Показан ассортимент и свойства основных гелеобразователей, используемых в фармацевтической технологии. Показаны особенности биотехнологических субстанций и обоснована необходимость создания методологических подходов к разработке на их основе лекарственных форм.

Описание объектов исследования, материалов и методов представлено в полном объеме, методически грамотно. Результаты исследований представлены в четырех главах работы. Первая из них посвящена разработке методологии фармацевтической разработки МГЛФ с биотехнологическими субстанциями, представляющими собой вирусы и белки.

Следующие главы посвящены результатам апробации этой методологии, на примере разработки следующих ЛС: термореверсивного вагинального геля с коктейлем бактериофагов, перорального геля с коктейлем бактериофагов для лечения кишечных инфекций; геля бактерицидного действия с рекомбинантным эндолизином LysECD7-SMAP; комбинированного офтальмологического геля интерферона альфа-2b и даларгина и комбинированного геля интерферона альфа-2b для наружного и местного применения. Каждый раздел собственных исследований содержит элементы обсуждения полученных

результатов и завершается кратким заключением по разделу. Общее заключение по диссертационной работе содержит предметный анализ и подводит к сделанным выводам.

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

Диссертация носит завершённый характер. Изложение материала — грамотное, оформление работы — качественное. В целом, диссертация представляет собой самостоятельное и завершённое научное исследование, соответствующее требованиям, предъявляемым к работам такого уровня.

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

Содержание автореферата Ануровой М.Н. полностью согласуется с диссертационным исследованием, точно передавая его структуру, примененные методы и основные итоги. В нем ясно и сжато изложены цели и задачи научной работы, а также приведено обоснование актуальности и практической ценности достигнутых результатов. Автореферат предоставляет необходимый объем информации для понимания хода исследования и оценки надежности полученных данных. В нем корректно отображены ключевые этапы работы, включая обзор литературы, создание методологической базы, проведение эксперимента и интерпретацию данных. Сформулированные в автореферате заключения соответствуют результатам диссертации и подкреплены аргументами и доказательствами, полученными в процессе исследования. Оформление автореферата соответствует предъявляемым требованиям и стандартам. Он представляет собой целостный и информативный документ, позволяющий оценить вклад диссертации в развитие рассматриваемой научной области.

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

Диссертационная работа Ануровой М.Н. представляет собой исследование одной из наиболее важных этапов создания биотехнологических препаратов - фармацевтической разработке.

Исследование и систематизация общих подходов и платформ для создания лекарственных форм различных по природе биотехнологических субстанций представляется перспективным направлением, позволяющим повысить качество лекарственных препаратов, ускорить процесс их создания, стандартизовать их свойства,

повысить время применения. Такие подходы, описанные в диссертации, позволяют оптимизировать и стандартизовать технологию получения лекарственных средств, оптимизировать их состав и свойства, определить оптимальную дозу и систему доставки, на основе различных гелей.

Гидрофильные мягкие лекарственные формы, которые могут вводиться в организм человека практически любым способом, при этом они обладают большим количеством преимуществ перед другими лекарственными формами, прежде всего, обеспечивающими полное высвобождение лекарственных веществ и способность к пролонгированному высвобождению. Такие формы относительно просты в изготовлении, не требуют сложного высокотехнологичного оборудования для производства и сложных методов очистки.

Значимость диссертационного исследования заключается в обобщении методологических подходов получения гелей и разработке общих рекомендаций для различных возможностей их введения с различными биотехнологическими субстанциями. В диссертации также проведены исследования по исследованию специфических критических параметров качества биотехнологических субстанций, что имеет практическое значение при разработке лекарственных форм и обеспечения их эффективности и безопасность.

Единственным замечанием к диссертационной работе с практической точки зрения является нехватка реологических характеристик различных серий одного препарата. В случае несовпадения этих данных могут меняться свойства лекарственных форм.

В целом, диссертационная работа Ануровой М.И. может служить пособием по разработке Гидрофильных мягких лекарственных форм для биотехнологических субстанций.

### **Заключение**

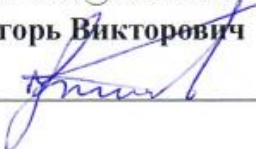
Таким образом, диссертационная работа Ануровой Марии Николаевны на тему: «Теоретические и экспериментальные основы разработки гидрофильных мягких лекарственных форм с биотехнологическими субстанциями» на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук является научно-квалификационной работой, 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 научной проблемы создания новых отечественных препаратов с улучшенными биофармацевтическими характеристиками, 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 биологических наук (1.5.6. Биотехнология), профессор  
директор по научной работе акционерного общества «Развитие Биотехнологий»  
119571, Москва, проспект Вернадского 96,  
Телефон: + 7 (495) 646-80-76, +7 (925) 776-58-21  
Электронная почта: info@rbiotech.kg

**Красильников Игорь Викторович**

  
\_\_\_\_\_ Подпись

Подпись Красильникова Игоря Викторовича «заверяю»:

Учёный секретарь АО «Развитие Биотехнологий»

Цымбареvич И.А.

« 28 » \_\_\_\_\_ августа \_\_\_\_\_ 2025 года

