

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора фармацевтических наук, доцента Суслиной Светланы Николаевны на диссертационную работу Мигалева Даниила Антоновича на тему: «Разработка состава и технологии получения лекарственного средства, обладающего дерматопротекторными свойствами», представленную в диссертационный совет ДСУ 208.002.02 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств.

Актуальность темы исследования

Создание комбинированного лекарственного средства ранозаживляющего действия с использованием нифедипина и облепихового масла, обладающих дерматопротекторными свойствами, представляет собой значимую научно-практическую работу, направленную на решение актуальной задачи поиска эффективного способа лечения длительно незаживающих ран. Процесс ранозаживления представляет собой сложный каскадный биологический механизм, направленный на восстановление анатомической целостности и функции поврежденной ткани, регуляция и оптимизация которого возможны при применении предложенной композиции действующих веществ. Плейотропные эффекты нифедипина, в первую очередь вазодилатация и стимуляция пролиферации кератиноцитов, могут оказывать положительное влияние на микроциркуляцию и эпителизацию в процессе заживления ран. Облепиховое масло, благодаря комплексному составу (жирные кислоты, витамины А, Е, К, токоферолы, каротиноиды), оказывает мощное регенерирующее, противовоспалительное, антиоксидантное действие, что положительно влияет на все фазы раневого процесса. Выбор геля для наружного применения на гидрофильной основе в качестве лекарственной формы обусловлен его

способностью формировать пролонгированную влажную среду, оптимальную для миграции клеток и активной регенерации, при этом не препятствуя газообмену. Таким образом, разработка лекарственного средства (ЛС) на основе нифедипина не растворимого в воде и облепихового масла, обладающего дерматопротекторными свойствами, является актуальной задачей фармацевтической технологии.

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

Степень обоснованности полученных результатов подтверждается достаточным объемом экспериментального материала по разработке ЛС Олифипин, многочисленными образцами для отбора модельных составов разрабатываемого геля для наружного применения для проведения эксперимента, применением современных методов исследования на сертифицированном и поверенном оборудовании, а также валидацией методик контроля качества действующих веществ, нифедипина и облепихового масла с применением математической статистики и теоретическим обоснованием экспериментальных данных.

Основные положения работы и результаты диссертационного исследования доложены на конференциях: XXXIV международной научно-практической конференции «Наука в современном информационном обществе» (08-09.04.2024 г., Бангалор, Индия); XI Международного молодёжного научного медицинского форума, посвящённого 150-летию Н. А. Семашко «Белые цветы» (11-13.04.2024 г., Казань, РФ); XXXV международной научно-практической конференции «Наука в современном информационном обществе» (09-10.09.2024 г., Бангалор, Индия); XI Всероссийской молодежной школе-конференции «Химия, физика, биология: пути интеграции» (23-25.04.2025 г., Москва, РФ).

Достоверность и научная новизна исследования, полученных результатов

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертационной работе Мигалева Д.А., обоснованы, достоверны и соотносятся с полученными автором данными.

Обоснованность и достоверность полученных данных подтверждаются комплексной методологией, включающей репрезентативный объем экспериментального материала, однородную выборку, использование современных методов и сертифицированного оборудования, валидацию методик, статистический анализ и теоретическую интерпретацию результатов.

В ходе экспериментальных исследований разработано комбинированное ЛС Олифипин на основе нифедипина и облепихового масла, предназначенное для лечения длительно незаживающих ран и обладающее дерматопротекторным действием. В процессе разработки определен целевой профиль качества ЛС Олифипин, а также выявлены его критические параметры качества. Были детально изучены физико-химические, биофармацевтические и технологические характеристики действующих веществ. В рамках фармацевтической разработки научно обоснован состав, исследована совместимость компонентов лекарственной формы, разработана технология производства, методы контроля качества и изучена стабильность ЛС Олифипин. Разработан проект нормативного документа по качеству и опытно-промышленный регламент на ЛС Олифипин.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Теоретическая значимость исследования заключается в предложении и практической реализации нового подхода к созданию лекарственной формы в виде геля для наружного применения, основанного на расширенном методе фармацевтической разработки.

Практическая значимость диссертационной работы заключается в разработке ЛС Олифипин на основе нифедипина и облепихового масла, обладающего дерматопротекторным действием.

Автором были разработаны:

- состав и технология получения ЛС Олифипин;
- технологическая и аппаратурная схемы производства ЛС Олифипин;
- проект опытно-промышленного регламента производства ЛС Олифипин;
- проекты нормативного документа по качеству и спецификации на ЛС Олифипин.

Результаты диссертационного исследования вошли в работу и в учебный процесс кафедры промышленной фармации Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (акт № 613 от 17.03.2025). Проведена апробация технологии получения ЛС Олифипин на ООО «Тульская фармацевтическая фабрика» (акт № 15/04 от 15.04.2025 г.), АО «Институт фармацевтических технологий» (акт № 23 от 23.04.2025 г.).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств, конкретно пунктам 2, 3, 4.

Полнота освещения результатов диссертации в печати

По результатам исследования автором опубликовано 7 научных работ, в том числе 3 научные 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; 4 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 2 зарубежных конференций).

Структура и содержание диссертации

Объём диссертации составляет 272 страницы. Работа имеет следующую структуру: введение и обзор литературы (Глава 1), описание материалов и методов исследования (Глава 2), три главы с изложением результатов экспериментальных исследований (Главы 3–5), выводы по главам, заключение, а также разделы с общими выводами, практическими рекомендациями, перспективами дальнейшей разработки темы, списком сокращений и условных обозначений, списком литературы и приложениями. Текст иллюстрирован 23 рисунками и 62 таблицами. Список литературы включает 155 источников, 104 из которых представлены на иностранных языках.

Во **Введении** диссертационной работы автором обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи исследования, отражена научная новизна, представлены теоретическая и практическая значимость работы, методология и методы исследования, личный вклад автора, положения, выносимые на защиту, соответствующие паспорту специальности, указано внедрение результатов в практику, а также степень достоверности и апробация результатов.

В **Главе 1** проведен анализ разрабатываемых ЛС для лечения длительно незаживающих ран. Целью анализа было обоснование разработки комбинированного лекарственного препарата на основе нифедипина и облепихового масла, предназначенного для лечения длительно незаживающих ран. На основании изучения патентной и научной литературы установлено, что ЛС Олифипин в форме геля для наружного применения соответствует критериям патентоспособности. Прямых аналогов, рассматривающих схожую технологию или перспективы применения данной комбинации действующих веществ, в отечественных и зарубежных источниках автором не обнаружено.

В **Главе 2** описаны материалы и методы исследования, включая характеристику АФС нифедипина и облепихового масла, вспомогательных веществ. Изложены фармакопейные и валидированные методики анализа, приведена номенклатура используемого оборудования и реактивов.

В Главе 3 описывается разработка состава ЛС Олифипин. На первом этапе изучены физико-химические свойства АФС нифедипина и облепихового масла. Разработаны и обоснованы модельные составы гелей на их основе с включением различных вспомогательных веществ. Для оптимизации состава проведены исследования реологических свойств полученных гелей, совместимости компонентов лекарственной формы и фотостабильности. С целью оценки эффективности высвобождения АФС разработана методика с использованием вертикальных диффузионных аналитических ячеек. Завершающим этапом стало построение автором корреляционно-регрессионной модели, которая количественно описывает влияние содержания гелеобразователей (в том числе их парных комбинаций) и вязкости на полноту высвобождения АФС из разработанных составов.

В Главе 4 изложена технология получения геля для наружного применения ЛС Олифипин. Разработаны технологическая и аппаратная схемы производства. Приведен перечень основного оборудования и приборов, используемых в процессе производства ЛС Олифипин. Для каждой стадии технологического процесса приведены критические контрольные точки с указанием целевых значений. Разработан проект опытно-промышленного регламента производства ЛС Олифипин, выбрана оптимальная первичная упаковка.

В Главе 5 разработаны методики определения подлинности и количественного определения содержания АФС нифедипина и облепихового масла в составе ЛС Олифипин. Проведена валидация разработанных методик количественного определения по следующим характеристикам: специфичность, повторяемость, промежуточная прецизионность, диапазон определения, линейность и правильность. Проведено исследование стабильности ЛС Олифипин, определены сроки годности и оптимальный режим хранения. Разработан проект спецификации на ЛС Олифипин.

После каждой главы представлены обоснованные выводы, демонстрирующие основные результаты данной части работы.

Заключение и практические рекомендации соответствуют поставленным задачам и полностью отражают полученные результаты диссертационного исследования.

В **Приложениях** представлены заявка на получение патента, акты внедрения результатов работы в учебный процесс кафедры промышленной фармации Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и в работу ООО «Тульская фармацевтическая фабрика» и АО «Институт фармацевтических технологий». Приведены проект титульного листа нормативного документа по качеству и опытно-промышленного регламента получения ЛС Олифипин.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат отражает содержание диссертационной работы. Основные положения, выносимые на защиту, выводы и научные результаты, изложенные в автореферате, полностью соответствуют материалам диссертации.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационное исследование Мигалева Д.А. представляет собой законченную научную работу, в которой решена актуальная задача разработки состава и технологии получения лекарственного средства, обладающего дерматопротекторными свойствами. В качестве несомненного достоинства рассматриваемой работы можно отметить практикоориентированность и стремление вывести на производство эффективное средство для лечения ран.

Недостатки при оформлении работы весьма типичны, отдельные опечатки и несогласованные предложения, недостаточность комментариев относительно получаемых результатов в тексте отдельных разделов, ссылки на источники научной информации в экспериментальной части диссертации.

При этом в ходе ознакомления с материалами диссертации возникли следующие вопросы, требующие дополнительного пояснения:

1) Чем обосновано уменьшение гипромелозы, а не воды очищенной, в модельных составах № 2 и 3 при введении глицерина и диметилсульфоксида?

2) На каком основании были взяты количества вспомогательных веществ при получении модельных составов?

3) Чем обосновано введение глицерина и его количества 10 %?

4) Чем был обоснован порядок введения компонентов при разработке модельных составов?

5) Какие критерии привели к выбору модельных составов № 6 и 7 для последующего введения эмульгатора?

Данные замечания носят конструктивный характер и не снижают научной и практической ценности выполненного исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диссертационная работа Мигалева Даниила Антоновича на тему: «Разработка состава и технологии получения лекарственного средства, обладающего дерматопротекторными свойствами» на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи по разработке состава и технологии получения лекарственного средства для лечения хронических длительно незаживающих ран, имеющей существенное значение для фармацевтической отрасли и специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств, 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 № 0692/Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утвержденными: приказом № 1179/Р от 29.08.2023 г., приказом № 0787/Р от

24.05.2024 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Мигалев Даниил Антонович 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), доцент, заведующий кафедрой общей фармацевтической и биомедицинской технологии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»

Адрес: 117198, Российская Федерация, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

тел.: +7 495 787-38-03

e-mail: suslina-sn@rudn.ru

Суслина Светлана Николаевна

«08» 12 2025 г.

Подпись официального оппонента Суслиной Светланы Николаевны заверяю
Ученый секретарь Ученого совета медицинского института
ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»
кандидат фармацевтических наук, доцент



Максимова Татьяна Владимировна