

УТВЕРЖДАЮ

И.о. проректора по науке,
инновациям и цифровизации

ФГБОУ ВО «ВГУ»

доктор физико-
математических наук, доцент

Костин Д.В.

» ноября 2025 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный университет» 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

Важнейшей медико-социальной проблемой является лечение длительно незаживающих ран различной этиологии. Без специального лечения данные раны характеризуются низкой тенденцией к заживлению и длительным рецидивирующим течением. Именно поэтому процесс выздоровления может потребовать применения комбинированных лекарственных препаратов (ЛП) для лечения подобных трудно заживающих ран.

Одним из направлений поиска эффективного способа лечения хронических длительно незаживающих ран является разработка комбинированных ЛП мультифункционального действия для наружного применения, содержащих в

своим составе несколько действующих веществ, обладающих комплексной терапевтической активностью в отношении основных субстратов сложной, длительно незаживающей раны.

Гидрогелевые составы способствуют замедленному высвобождению действующих веществ, и, в связи с этим, считаются подходящими носителями для местной доставки. Кроме того, гидрогели обладают такими преимуществами, как биосовместимость, мягкость и высокое содержание воды, которые могут имитировать естественные свойства тканей и, благодаря своим набухающим и увлажняющим свойствам, предотвращать раздражение закрытых тканей.

Разработанная фармацевтическая композиция, на основе нифедипина и облепихового масла, для лечения хронических длительно незаживающих ран в лекарственной форме (ЛФ) гель для наружного применения будет обладать дерматопротекторными свойствами и косвенным обезболивающим эффектом при апплицировании на поврежденную поверхность. Комбинированный ЛП на основе нифедипина и облепихового масла обладает патентной чистотой и является патентоспособным в соответствии с имеющимся уровнем новизны и изобретательности, а его разработка является актуальной задачей фармацевтической науки.

Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтической науки

Диссертационная работа выполнена в рамках Государственного задания № НИОКТР 124031200068-9: «Разработка лекарственного препарата для лечения раневых и воспалительных процессов на основе биоразлагаемых полимерных композиций».

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и является фрагментом исследования по теме «Развитие научных и научно-методических основ, базовых и инновационных подходов при разработке, внедрении и применении

лекарственных средств» (номер государственной регистрации 01201261653).

Новизна исследования и полученных результатов

С использованием экспериментальных методов разработан комбинированный ЛП на основе нифедипина и облепихового масла, обладающий дерматопротекторным действием, для лечения хронических длительно незаживающих ран. Определен целевой профиль качества изучаемого ЛП в части, касающейся качества и безопасности, с учетом пути введения, ЛФ, биодоступности, дозировки и стабильности; определены критические характеристики качества. Изучены физико-химические, биофармацевтические и технологические характеристики нифедипина и облепихового масла, необходимые для разработки лекарственного средства (ЛС), обладающего дерматопротекторным действием. Проведена фармацевтическая разработка: научно обоснован состав, исследована совместимость компонентов ЛФ, разработана технология получения, разработаны методики контроля качества, изучена стабильность ЛС, на основе нифедипина и облепихового масла. Разработан проект нормативного документа по качеству.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Значимость заключается в разработке и изучении ЛС Олифипин, на основе нифедипина и облепихового масла, обладающего дерматопротекторным действием. В ходе исследования получены практические данные по биофармацевтическим, физико-химическим и технологическим свойствам ЛС Олифипин, оценена его стабильность. Полученные данные могут быть использованы при составлении регистрационного досье на проектируемое ЛС Олифипин. Предложен состав и технология получения ЛС Олифипин, удовлетворяющие основным регуляторным требованиям. Результаты представляют собой данные фармацевтической разработки и являются основой для дальнейшего масштабирования, оптимизации и изучения характеристик

проектируемого ЛС Олифипин с целью его потенциального вывода на фармацевтический рынок.

Достоверность полученных результатов обусловлена необходимым объемом экспериментального материала по разработке ЛС Олифипин для лечения хронических длительно незаживающих ран, однородностью отбора модельных составов разрабатываемого геля для наружного применения для проведения эксперимента, с применением современных методов исследования, сертифицированного и поверенного оборудования, которое позволило разработать и провести валидацию методик определения контроля качества нифедипина и облепихового масла в составе ЛС Олифипин, используя методы математической статистики, с теоретическим обоснованием полученных экспериментальных данных.

Подана заявка на патент № 2025113083 «Фармацевтическая композиция в форме геля, содержащая диметиловый эфир 2,6-диметил-4-(2-нитрофенил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоновой кислоты (нифедипин) и облепиховое масло» (2025 г.).

Личный вклад автора

Автором научно обоснован и разработан состав ЛС Олифипин в форме геля для наружного применения, на основе нифедипина и облепихового масла. В экспериментальных исследованиях доказано, что выбранные вспомогательные вещества могут оказать влияние на структурные особенности ЛФ.

Автором на этапах теоретических и экспериментальных исследований разработана и усовершенствована технология получения геля для наружного применения ЛС Олифипин.

Автором лично разработаны технологические и аппаратные схемы для производства ЛС Олифипин. Эти схемы детально иллюстрируют последовательность производственных операций, структурируя их по этапам и технологическим процессам. В них отражены основные материальные потоки, включая поступление сырья и получение промежуточных продуктов, а также

идентифицированы зоны образования отходов и потерь. Кроме того, представлены системы очистки и утилизации. Выбраны оптимальные технологические режимы и определены критические стадии производственного процесса.

Установлен целевой профиль качества, представляющий собой перспективное резюме характеристик качества будущего ЛП Олифипин, которые должны быть достигнуты, чтобы обеспечить желаемое качество, принимая во внимание безопасность и эффективность.

Рекомендации по использованию результатов работы и выводов диссертации

Материалы исследования используются в учебном процессе кафедры промышленной фармации Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) при чтении лекций и проведении семинаров для студентов магистратуры по направлению подготовки 33.04.01. Промышленная фармация, при обучении по научной специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств и при подготовке учебных материалов для курсов дополнительного профессионального образования (акт № 613 от 17.03.2025).

В результате проведенных экспериментальных исследований разработаны состав, технология получения, методики анализа комбинированного ЛП на основе нифедипина и облепихового масла для лечения хронических длительно незаживающих ран в ЛФ гель для наружного применения. Проведена апробация технологии получения и методик контроля качества комбинированного ЛП на основе нифедипина и облепихового масла в обществе с ограниченной ответственностью «Тульская фармацевтическая фабрика» (акт № 15/04 от 15.04.2025), акционерном обществе «Институт фармацевтических технологий» (акт № 23 от 23.04.2025).

Публикации по теме диссертации

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).

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).

Структура и содержание диссертации

Диссертация изложена на 272 страницах машинописного текста. Структура работы включает введение и обзор литературы (Глава 1), главу материалы и методы исследования (Глава 2), три главы, посвященных экспериментальным исследованиям и обсуждению результатов (Главы 3-5), выводы к каждой главе, заключение, а также общие выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список сокращений и условных обозначений, список литературы (155 источников, из них 104 на иностранных языках), 4 приложения. Диссертация содержит 23 рисунка и 62 таблицы.

Во **Введении** диссертационной работы автором описаны актуальность темы, степень ее разработанности, поставлены 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** автором был проанализирован уровень разработок ЛС, ориентированных на лечение длительно незаживающих ран, для создания комбинированного ЛП на основе нифедипина и облепихового масла, обладающих комплексной терапевтической активностью в отношении основных субстратов сложной, длительно незаживающей раны. Установлено, что разрабатываемое ЛС Олифипин в ЛФ гель для наружного применения будет обладать патентной чистотой в соответствии с имеющимся уровнем новизны и изобретательности. Автором не выявлено зарубежных и российских объектов исследований аналогичных разрабатываемым технологиям, не зарегистрировано заявок, в которых бы рассматривались перспективы потенциального использования ЛС.

В **Главе 2** автором представлена характеристика объектов исследования и вспомогательных веществ. Описаны методы исследования, перечень оборудования и реактивов, используемых в работе.

Глава 3 посвящена разработке состава ЛС для наружного применения. Диссертантом был разработан дизайн исследования, который включает в себя 6 этапов. Изучены свойства активных фармацевтических субстанций (АФС) нифедипина и облепихового масла. Разработаны модельные составы гелей на основе нифедипина и облепихового масла, обосновано включение различных групп вспомогательных веществ в состав ЛФ. Проведены исследования по изучению реологических характеристик разработанных гелей модельных составов. Проведены исследования совместимости компонентов ЛФ, а также исследования фотостабильности. Разработана методика высвобождения АФС нифедипина и облепихового масла из гелей модельных составов с использованием диффузионных аналитических ячеек вертикальной конструкции, рассчитаны факторы сходимости. Автором была сформирована корреляционно-регрессионная модель, отражающая влияние содержания гелеобразователей в ЛФ

и его парную комбинацию со значением вязкости на полноту высвобождения АФС нифедипина и облепихового масла из модельных составов ЛС.

В **Главе 4** описывается технология получения геля для наружного применения ЛС Олифипин. Разработаны технологические и аппаратные схемы для производства ЛС Олифипин. Выбраны оптимальные технологические режимы и определены критические контрольные точки. Разработан проект опытно-промышленного регламента производства ЛС Олифипин. Выбрана наиболее удобная упаковка.

Глава 5 посвящена определению показателей качества ЛС Олифипин. Разработаны и валидированы методики количественного определения АФС нифедипина и содержания суммы каротиноидов в пересчете на бета-каротин в составе ЛС Олифипин. Установлен оптимальный температурный режим хранения ЛС Олифипин, определены сроки годности. Разработаны проекты нормативного документа по качеству и спецификации на ЛС Олифипин.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работа Мигалева Даниила Антоновича на тему: «Разработка состава и технологии получения лекарственного средства, обладающего дерматопротекторными свойствами», бесспорно, имеет теоретическую и практическую значимость для фармацевтической отрасли и науки в целом.

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

1. В диссертации присутствуют орфографические ошибки и опечатки.
2. Какой вклад вносит оценка размера и распределения частиц для мягкой лекарственной формы?
3. Поясните, как была выбрана мембрана при проведении исследования высвобождения АФС из состава ЛФ?
4. Поясните, как подбирались концентрации твина-20 и твина-80 при разработке модельных составов?

5. Почему показатель качества «Вязкость» не был включен в проект спецификации на разработанное ЛС Олифипин?

Вышеуказанные замечания и вопросы носят уточняющий характер, не снижают научной и практической ценности диссертационного исследования и не влияют на общую положительную оценку диссертационной работы.

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 представлено решение задачи по разработке лекарственного средства в форме геля для наружного применения, предназначенного для терапии длительно незаживающих ран, обоснованию оптимального состава и технологии получения, имеющей важное прикладное значение для фармацевтической науки и практической фармацевтической отрасли. Диссертационная работа Мигалева Д.А. 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.

