



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Санкт-Петербургский государственный
химико-фармацевтический университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
(ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России)

Профессора Попова ул., д.14, лит. А
вн.тер.г. муниципальный округ Аптекарский остров
Санкт-Петербург, 197022
Телефон (812) 499-39-00. Факс: (812) 499-39-03
E-mail: rectorat.main@pharminnotech.com

ОКПО 00481985, ОГРН 1037828029007
ИНН 7813045875, КПП 781301001

29.07 2025 № 01-1228

УТВЕРЖДАЮ

Ректор ФГБОУ ВО СПХФУ
Минздрава России
доктор фармацевтических наук,
профессор



И. А. Наркевич

2025 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертации Ануровой Марии Николаевны на тему: «Теоретические и экспериментальные основы разработки гидрофильных мягких лекарственных форм с биотехнологическими субстанциями», представленной на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальностям 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств, 1.5.6. Биотехнология

Актуальность темы выполненной работы

Диссертация Ануровой М.Н посвящена созданию методологии фармацевтической разработки гидрофильных мягких лекарственных форм с биотехнологическими субстанциями, представляющими собой вирусы и белки в соответствии с принципом «качество, запланированное при разработке» («Quality by Design»). Одним из важнейших направлений стратегии развития российской фармацевтики до 2030 года является создание инновационных лекарственных средств и расширение биотехнологического сегмента фармацевтической индустрии. К этой категории относятся лекарства на основе вирусов, например, бактериофаги, актуальность которых возросла в связи с ростом устойчивости к антибиотикам, а также рекомбинантные белки, полученные с использованием генной инженерии и применяемые для лечения различных заболеваний.

Для биотехнологических лекарственных веществ перспективными системами доставки считаются гидрофильные мягкие лекарственные формы. Это обусловлено тем, что их производство не требует экстремальных условий, таких как высокая температура, давление или интенсивное перемешивание. Однако разработка данных лекарственных

форм для биотехнологических лекарственных веществ сопряжена с рядом сложностей. Во-первых, необходимо учитывать высокую молекулярную массу и сложную структуру таких веществ, что может влиять на их растворимость, стабильность и высвобождение из лекарственной формы. Во-вторых, биотехнологические лекарственные вещества часто обладают высокой чувствительностью к факторам окружающей среды, таким как температура, pH и ионная сила, что требует разработки специальных стабилизирующих композиций и технологий производства. В-третьих, необходимо обеспечить биосовместимость и безопасность лекарственных форм, особенно при их инъекционном или имплантируемом способе введения.

Решение этих проблем требует комплексного подхода, включающего в себя тщательный выбор полимеров и других вспомогательных веществ, оптимизацию процесса производства и контроль качества на всех этапах. Важную роль играет использование современных аналитических методов для характеристики биотехнологических лекарственных веществ и оценки их стабильности в составе гидрофильных мягких лекарственных форм.

Таким образом, разработка гидрофильных мягких лекарственных форм для биотехнологических лекарственных веществ является перспективным направлением развития фармацевтической технологии, требующим междисциплинарного подхода и использования современных научных достижений. Успешное решение этой задачи позволит создать новые эффективные и безопасные лекарственные препараты для лечения широкого спектра заболеваний.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки

Исследование выполнено в соответствии с Программой фундаментальных научных исследований в Российской Федерации на долгосрочный период – с 2021 по 2030 годы (утверждена распоряжением Правительства Российской Федерации от 31.12.2020 года №3684–р); Стратегией развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2030 года (утверждена распоряжением Правительства Российской Федерации от 7 июня 2023 г. № 1495–р); 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).

Работа по созданию ЛФ эндолизинов выполнена в рамках государственного контракта №0373100122119000013 от 15 мая 2019 года с Федеральным государственным

бюджетным учреждением «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» Минздрава России.

Новизна исследования и полученных результатов

Новизна диссертационной работы заключается в том, что впервые на основе всесторонних экспериментальных изысканий была создана методология фармацевтической разработки гидрофильных мягких лекарственных форм, содержащих биотехнологические субстанции, в частности вирусы и белки.

В рамках диссертационного исследования определены и обоснованы оптимальные реологические характеристики гелей, предназначенных для дерматологического, офтальмологического, стоматологического и вагинального использования.

Созданы рецептуры "универсальных" лекарственных средств, представляющих собой вагинальный термореверсивный и пероральный гели, содержащие коктейли бактериофагов в различных комбинациях.

Разработан состав нового дерматологического геля с антибактериальным действием, содержащего рекомбинантный эндолизин LysECD7-SMAP. Комплексные исследования подтвердили его безопасность и стабильность. Преимущества разработанной лекарственной формы на основе эндолизинов защищены патентами Российской Федерации: «Бактерицидная фармацевтическая композиция для местного применения в форме геля бактерицидного с эндолизином» (RU 2781050 C1) и «Антибактериальная композиция на основе эндолизинов и лекарственные средства в форме геля или спрея с ее использованием» (RU 2790481 C1).

Разработаны оригинальные комбинированные гидрофильные мягкие лекарственные формы с интерфероном α -2b для применения в офтальмологии, а также для наружного и местного использования. Продемонстрирована возможность масштабирования разработанной технологии на производственных мощностях акционерного общества «Биннофарм».

Для всех разработанных лекарственных средств определены стратегии контроля качества и разработаны программы по изучению стабильности, а также проведена оценка рисков, связанных с масштабированием производственного процесса.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Проведённые автором научные исследования и полученные экспериментальные данные позволили обосновать методологию фармацевтической разработки гидрофильных мягких лекарственных форм с биотехнологическими компонентами – вирусами и

белками, которая может служить платформой для создания гелей для различных способов введения.

Установленные оптимальные реологические параметры гелей для разных путей введения служат основой для разработки, исследования и обоснования структурно-механических свойств новых лекарственных форм в виде данной лекарственной формы.

Практическая значимость исследования подтверждается разработкой ряда лекарственных форм на основе оригинальных вирулентных бактериофагов, рекомбинантного эндолизина и комбинированных препаратов на основе интерферона альфа-2b. Предложенная стратегия контроля качества, экспериментально обоснованная стратегия изучения стабильности, а также разработанные проекты нормативной документации по качеству на лекарственные формы и лабораторные регламенты получения ЛФ, такие как гель для перорального применения с коктейлем бактериофагов, 30 г, гель для вагинального применения с коктейлем бактериофагов, 30 г, бактерицидный гель с рекомбинантным эндолизином LysECD7-SMAP, 30 г, офтальмологический гель интерферона альфа-2b и даларгина 500 тыс. МЕ + 4,0 мкг, 10 г, комбинированный гель для наружного и местного применения интерферона альфа-2b, декспантенола и лидокаина 400 тыс. МЕ + 500 мкг + 100 мкг, 10 г, также представляют практическую ценность.

Личный вклад автора

В целом, представленная диссертационная работа является результатом многолетних усилий автора, направленных на разработку инновационных лекарственных средств. Его вклад на каждом этапе работы от генерации идеи до проведения экспериментальных работ, а также анализа и интерпретации итоговых данных, свидетельствует о высоком уровне профессионализма и научной компетентности. Непосредственное участие автора заключалось в создании рецептур лекарственных средств, технологических схем, разработки методов анализа и исследовании стабильности лекарственных форм, содержащих комбинации бактериофагов, рекомбинантный эндолизин LysECD7-SMAP и интерферон альфа-2b. Автором были подготовлены нормативные документы и спецификации на лекарственные формы, программы по исследованию стабильности, а также произведена оценка рисков при масштабировании производственного процесса для созданных препаратов. Ученый, выступающий автором данной работы, самостоятельно анализировал полученные сведения, применяя разнообразный арсенал статистических и аналитических методов. Итогом работы стали значимые научные публикации, патенты и доклады, представленные на международных и российских конференциях и симпозиумах.

Рекомендации по использованию результатов работы и выводов диссертации

Предложенный подход к фармацевтической разработке применим для создания гелей, охватывающих как традиционные мягкие лекарственные формы, так и инновационные "умные" системы с настраиваемыми характеристиками, с биотехнологическими субстанциями. Результаты разработки лекарственных препаратов, включая термочувствительный вагинальный гель с бактериофагами, пероральный гель с бактериофагами для лечения кишечных инфекций, бактерицидный гель с рекомбинантным эндолизинном LysECD7-SMAP, комбинированный офтальмологический гель интерферона альфа-2b и даларгина, а также комбинированный гель интерферона альфа-2b для наружного применения, служат базой для дальнейших исследований с целью их регистрации и внедрения в клиническую практику.

Определенные в ходе работы оптимальные реологические характеристики гелей для различных способов применения могут быть использованы при создании лекарственных форм на гидрофильных основах, содержащих субстанции как синтетического, так и природного (растительного, животного) и биотехнологического происхождения.

Лабораторные регламенты для лекарственных форм с интерфероном альфа-2b успешно апробированы на базе ООО Производственной фармацевтической компании «АЛИУМ» (г. Москва) (подтверждено актом о внедрении от 06.12.2024), а технология производства масштабирована в АО «Биннофарм» (подтверждено актом о внедрении от 06.12.2024).

Методы контроля качества разработанных лекарственных форм с бактериофагами успешно внедрены в практику Научно-методического центра по изучению и идентификации бактериофагов на базе ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора (подтверждено актом о внедрении от 19.12.2024).

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций

Представленные в работе результаты базируются на тщательном анализе большого массива данных, полученных в ходе как собственных экспериментальных исследований, так и при обобщении и систематизации литературных источников. При этом использовались современные научные и фармакопейные методы анализа, а в связи с спецификой физико-химических свойств биотехнологических субстанций также специфические методы: метод Грация, метод определения спектра литической активности фагов, выявления лизогенных штаммов бактерий, определения частоты возникновения

фагорезистентных бактериальных мутантов, выделения и рестрикционного анализа ДНК бактериофагов, определения спектра противомикробной активности рекомбинантных эндолизинов, иммуноэлектрофореза в агаровом геле, методике определения специфической противовирусной активности интерферона альфа-2b. В работе использованы методы фармакопейного анализа, включенные в Государственную фармакопею Российской Федерации XV издания и Фармакопею Евразийского экономического союза, фармацевтико-технологические, физико-химические, математические, статистические методы. Статистическая обработка данных проводилась с использованием специализированных программных пакетов, позволяющих учитывать все значимые факторы. Результаты исследований и основные научные положения диссертации объективны, достоверны и обоснованы. Выводы и рекомендации вытекают из результатов исследований, соответствуют поставленным задачам и логически завершают диссертационную работу.

Апробация работы

Основные результаты работы отражены в 47 публикациях, в том числе 8 научных статей 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 доктора наук; 10 статей в изданиях, индексируемых в международных базах (Scopus, PubMed, Springer), 12 – иные публикации по результатам исследования, 1 монография, 2 патента, 14 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Оценка содержания работы

Диссертационная работа построена классически и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, 5 глав результатов собственных исследований, общего заключения, общих выводов, списка литературы и приложений. Работа изложена на 470 страницах, содержит 116 таблиц и 84 рисунка. Библиография содержит 445 источника литературы, включая 87 отечественных и 358 иностранных.

Во **введении** сформулированы актуальность, научная новизна, практическая значимость работы, даны объем и структура диссертации.

Первая глава содержит аналитический обзор литературы о классификации, технологии получения и основах гидрофильных мягких лекарственных форм, а также

особенностях разработки ЛФ с биотехнологическими субстанциями, являющимися вирусами и белками.

Во **второй главе** представлена характеристика объектов и методов исследования. Приведены методы исследования.

Третья глава посвящена разработке методологической концепции фармацевтической разработки гидрофильных мягких лекарственных форм с биотехнологическими субстанциями с учетом целевого профиля качества ЛП.

Для этого автор проводит определение профиля качества ГМЛФ для различных путей введения и выбор критических технологических параметров качества, определение специфических критических параметров качества биотехнологических субстанций, а затем экспериментальное определение реологических оптимумов гелей для различных путей введения. Приводит собственно методологию, в соответствии с которой описывает разработку пяти лекарственных форм, чему посвящены следующие главы.

В **четвертой главе** описана разработка составов и технологии получения двух «универсальных» ЛФ с коктейлями бактериофагов: перорального геля для лечения кишечных инфекций и вагинального геля.

Пятая глава посвящена фармацевтической разработке дерматологического геля с рекомбинантным эндолизином LysECD7-SMAP и изучению его безопасности.

В **шестой главе** изложены данные по получению комбинированных лекарственных форм интерферона альфа-2 b в виде офтальмологического геля с даларгином и геля для наружного и местного применения с декспантенолом и лидокаином. Для разработанных технологических схем проведена автором проведена оценка уровня риска трансфера технологических процессов на производственную площадку.

В **заключении** отражены основные результаты диссертационного исследования, соответствующие поставленным задачам.

В приложениях содержатся спецификации на разработанные лекарственные формы, таблицы изучения их стабильности, акты о внедрении, патенты и разрешения этических комитетов на проведение исследований на животных.

Оценивая диссертационную работу в целом, необходимо подчеркнуть, что она представляет собой цельное научное изыскание. В процессе работы автор проявил комплексный взгляд на проблему, способность применять разнообразные актуальные методы анализа и точность в истолковании итоговых данных.

Опубликованные материалы и автореферат корректно передают ключевые аспекты проведенного исследования.

В качестве замечаний необходимо отметить следующее:

1. В работе представлены результаты изучения безопасности лекарственной формы эндолизина LysECD7-SMAP, а проводили ли изучение эффективности данного лекарственного средства.

2. В чем заключается технология получения субстанции эндолизина LysECD7-SMAP? Есть ли зарегистрированные лекарственные препараты с этой субстанцией?

3. Для лекарственных форм бактериофагов разрабатывали «универсальные» составы гелей, в связи с этим возникает вопрос: все ли терапевтические бактериофаги обладают схожими физико-химическими свойствами и стабильностью?

4. Обоснуйте наличие в проекте спецификации на «Гель бактерицидного действия с рекомбинантным эндолизином LysECD7-SMAP, 30г» показателей аномальной токсичности и бактериальные эндотоксины.

5. Одним из важнейших показателей качества биотехнологических лекарственных средств является «чистота», обоснуйте отсутствие этого параметра в спецификациях на лекарственные формы.

6. В работе встречаются отдельные стилистические неточности и опечатки.

Высказанные замечания и вопросы не снижают положительного впечатления от диссертационной работы Ануровой М.Н. и не уменьшают ее научную значимость.

Рекомендации по использованию материалов диссертации в учебных целях

Полученные в ходе диссертационной работы данные представляют собой ценный вклад в развитие фундаментальных фармацевтических и биологических дисциплин, открывая новые возможности для решения широкого спектра задач. Результаты исследования рекомендуется интегрировать в образовательные программы студентов, обучающихся по направлениям «Фармация» и «Биотехнология».

При этом 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) (акты о внедрении №533 и 534 от 11.11.2024).

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 научно-практической проблемы, заключающейся в оптимизации подходов к разработке гидрофильных мягких лекарственных форм с биотехнологическими субстанциями для различных путей введения.

По актуальности, степени научной новизны, теоретической и практической значимости, диссертационная работа 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 ученой степени доктора фармацевтических по специальностям – 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств, 1.5.6. Биотехнология.

Диссертационная работа рассмотрена, отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры технологии лекарственных форм ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России протокол №1 от «28» августа 2025 года и кафедры микробиологии ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России протокол № 1 от «28» августа 2025 года.

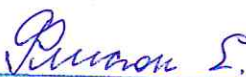
Отзыв составили:

Проректор по научной работе ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России, доктор фармацевтических наук, профессор


личная подпись

/ Флисюк Елена Владимировна

Подпись руки



удостоверяю

29.08.2025

Начальник отдела документации

Павлюк И.Е.

ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России



Заведующий кафедрой микробиологии
ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России,
доктор фармацевтических наук, профессор


личная подпись

Черных Татьяна
Фёдоровна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России)

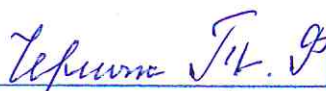
197022, г. Санкт-Петербург, вн.тер.г. муниципальный округ Аптекарский остров, ул. Профессора Попова, д. 14 литера А.

Сайт: <http://spcru.ru>

Контактный телефон: +7(812) 499 39 00;

Адрес электронной почты: rectorat.main@pharminnotech.com

Подпись руки



удостоверяю

29.08.2015

Начальник отдела документации

Павлов И.В.

ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России

