

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора фармацевтических наук, доцента Абрамович Риммы Александровны 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

Процесс заживления ран характеризуется сложным каскадом защитных реакций организма, развивающихся в ответ на травматическое поражение тканей. Ключевым направлением исследований в лечении хронических длительно незаживающих ран является разработка многокомпонентных композиций, обеспечивающих мультифакторное терапевтическое воздействие на основные структурные элементы пораженной поверхности кожи.

Нифедипин, применяемый в составе разработанного лекарственного средства (ЛС), действует посредством селективной блокады потенциал-зависимых кальциевых каналов L-типа, что снижает поступление ионов кальция в клетки гладкой мускулатуры сосудов. Этот механизм обуславливает вазодилатационный эффект, увеличивая кровоток и доставку кислорода в зону поражения, улучшая трофику и снижая напряжение окружающих тканей. Наряду с ним, использование облепихового масла, содержащего полиненасыщенные жирные кислоты, обеспечивает дополнительные преимущества, включая противовоспалительные, антиоксидантные и иммуностимулирующие эффекты, оказывая протекторное влияние на эпидермис и дерму, что подтверждено клиническими исследованиями.

Разработанная фармацевтическая композиция на основе нифедипина и облепихового масла в лекарственной форме (ЛФ) гель для наружного применения представляет инновационное решение проблемы лечения длительно незаживающих ран.

Таким образом, диссертационная работа Мигалева Даниила Антоновича, посвященная разработке состава и технологии получения ЛС, обладающего дерматопротекторными свойствами, является крайне актуальной и соответствующей приоритетам развития отечественной фармацевтической отрасли.

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

Автором диссертационной работы в ходе патентного поиска не выявлено зарубежных и российских объектов исследований аналогичных разрабатываемым технологиям, не зарегистрировано заявок, в которых бы рассматривались перспективы потенциального использования ЛС на основе нифедипина и облепихового масла для лечения длительно незаживающих ран в ЛФ гель для наружного применения, не зарегистрированы лекарственные препараты (ЛП) в виде данной ЛФ, что доказывает актуальность выполняемого исследования.

Автором был впервые разработан, теоретически и экспериментально обоснован рациональный состав и оптимальная технология получения ЛС Олифипин, на основе нифедипина и облепихового масла, для лечения длительно незаживающих ран, ставших объектами настоящего исследования.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Достоверность полученных результатов, представленных в диссертационной работе Мигалева Д.А., обусловлена необходимым объемом экспериментального материала, однородностью выборки объектов эксперимента, применением современных методов исследования,

сертифицированного и поверенного оборудования, валидацией разработанных методик, применением методов математической статистики, теоретическим обоснованием полученных экспериментальных данных.

В данной работе представлены результаты разработки ЛС Олифипин, на основе активных фармацевтических субстанций (АФС) нифедипина и облепихового масла, представляющей собой ЛФ гель для наружного применения для лечения длительно незаживающих ран. В ходе исследования автором получены практические данные по биофармацевтическим, физико-химическим и технологическим свойствам ЛС Олифипин, оценена его стабильность. Предложен состав и технология получения ЛС Олифипин, удовлетворяющие основным регуляторным требованиям. Установлен целевой профиль качества, представляющий собой проспективное резюме характеристик качества будущего ЛС Олифипин. Разработан проект нормативного документа по качеству и спецификации на ЛС Олифипин. 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.).

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Значимость диссертационной работы Мигалева Д.А. заключается в разработке и изучении ЛС Олифипин, на основе АФС нифедипина и облепихового масла. В результате проведенных экспериментальных исследований разработаны состав, технология получения, методики анализа 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. Проведена апробация технологии получения ЛС Олифипин на ООО

«Тульская фармацевтическая фабрика» и АО «Институт фармацевтических технологий».

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).

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 школо-конференции «Химия, физика, биология: пути интеграции» (23-25.04.2025 г., Москва, РФ).

Структура и содержание диссертации

Диссертация изложена на 272 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, экспериментальной части, заключения,

выводов, списка литературы, приложений. Работа иллюстрирована 62 таблицами и 23 рисунками. Список литературы включает 155 источников, из них 104 на иностранных языках.

В **Главе 1** автором были исследованы способы и методы лечения длительно незаживающих ран, показана возможность применения гидрогелевых ЛФ для лечения подобного типа раневых поражений. Описаны подробные механизмы ранозаживляющего действия нифедипина и облепихового масла. Проведен патентный поиск композиций на основе нифедипина и облепихового масла, предназначенных для лечения длительно незаживающих ран. Автором не выявлено зарубежных и российских объектов исследований аналогичных разрабатываемым технологиям, не зарегистрировано заявок, в которых бы рассматривались перспективы потенциального использования ЛС на основе нифедипина и облепихового масла.

В **Главе 2** автором описаны объекты исследования и вспомогательные вещества, используемые в диссертационной работе. Приведена характеристика методов исследования, представлен перечень оборудования и реактивов, используемых в работе.

Глава 3 посвящена разработке состава ЛС для наружного применения. Автором разработан дизайн исследования. Изучены физико-химические и биофармацевтические свойства АФС нифедипина и облепихового масла, полученные результаты способствовали подбору вспомогательных веществ и компонентов основы ЛФ. Автором разработаны модельные составы ЛС. Модельные составы представляли собой гетерогенные гели, суспензионного типа введения нифедипина и эмульсии облепихового масла в растворе гипромеллозы, и гетерогенный гели, раствора нифедипина и эмульсии облепихового масла в синтетических полимерах. Значения вязкости образцов модельных составов № 4 – 8 при увеличении температурного режима свидетельствовали о потере агрегативной устойчивости гелей. Поэтому в дальнейших исследованиях автором были использованы модельные составы с содержанием различных поверхностно-активных веществ. Исследованы

поведения вязкости модельных составов, доказано наличие явления тиксотропности у гелей модельных составов № 11 – 14. Проведены оценка совместимости компонентов ЛФ и исследования фотостабильности, по результатам которых модельный состав № 11 был исключен из числа потенциальных кандидатов для разработки ЛС. Разработана методика высвобождения АФС нифедипина и облепихового масла из гелевых основ с использованием диффузионных аналитических ячеек вертикальной конструкции, рассчитаны значения факторов сходимости (f_2). Автором установлено, что степень высвобождения АФС нифедипина и облепихового масла из компонентов основы геля оказалась выше у образцов модельных составов № 12 и 13, включающих в качестве эмульгатора твин-20, по сравнению с модельным составом № 14, где присутствовал твин-80. 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** разработана технология получения ЛС Олифипин, на основе нифедипина и облепихового масла, включающая в себя на первом этапе смешивание нифедипина, облепихового масла и полиэтиленгликоля-400, плавление и введение в образовавшуюся смесь полиэтиленгликоля-1500, последующее введение воды очищенной, глицерина 85 % и твин-20. Второй этап включает гомогенизацию полученной смеси с последующим образованием геля и дальнейшее его охлаждение. Автором представлены технологическая и аппаратная схемы производства ЛС Олифипин. Подобрана оптимальная упаковка ЛС Олифипин – туба из АBL-ламината с защитной отрывной мембраной, укупоренной колпачком из полипропилена, проведено стресс-исследование, доказывающее совместимость компонентов выбранной упаковки и ЛФ.

В **Главе 5** автором определены показатели качества ЛС Олифипин. Разработана методика определения подлинности АФС нифедипина методом

качественных реакций. Разработана методика количественного определения АФС нифедипина методом цериметрии, где в качестве титранта использовался раствор церия (IV) сульфата, индикатором был раствор ферроина, конечной точкой титрования являлось исчезновение розовой окраски раствора. Автором разработаны методики качественного и количественного определения АФС облепихового масла методом спектрофотометрии. Методики количественного определения АФС нифедипина и облепихового масла были валидированы. Проведены ускоренное и долгосрочное исследования стабильности модельных составов № 12 и 13. Долгосрочное исследование стабильности проведено в температурном режиме хранения 25 ± 2 °С и относительной влажности 60 ± 5 %, ускоренное – при температуре 40 ± 2 °С и относительной влажности 75 ± 5 %. Автором установлено, что образцы модельного состава № 12 являются стабильными при температурном режиме хранения 25 ± 2 °С и относительной влажности 60 ± 5 %, не имеют отклонений по показателям качества. Подобран оптимальный режим хранения ЛС Олифипин – при температуре не выше 25 °С в течение 2 лет в сухом, защищённом от света месте. Автором разработаны проекты нормативного документа по качеству и спецификации на ЛС Олифипин, приведена характеристика готового продукта.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Сформулированные автором выводы являются логическим результатом аналитической обработки информации и экспериментальных данных, полученных в процессе диссертационного исследования. Автореферат отражает содержание диссертационного исследования.

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. Известно, что облепиховое масло отличается низкой стабильностью и подвержено окислению и микробиологической контаминации. Почему в состав разработанного лекарственного средства не были включены антиоксиданты и антимикробные агенты?
3. Поясните, почему была выбрана мягкая лекарственная форма на гидрофильной основе?
4. Как были подобраны параметры качества лекарственного средства при проведении исследования стабильности?
5. Объясните, с чем связан рост примесей в модельном составе № 11 при определении совместимости компонентов лекарственной формы?

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 содержится решение научно-практической задачи по разработке комбинированного лекарственного средства на основе нифедипина и облепихового масла, обладающего дерматопротекторными свойствами, что имеет существенное значение для фармацевтической технологии и медицинской практики. Диссертация 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, начальник научно-производственного участка Центра регенеративной медицины Медицинского научно-образовательного института федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова»

Адрес: 119991, Российская Федерация, г. Москва, Ленинские горы, д. 1
тел.: +7 916 694-50-49
e-mail: abr-rimma@yandex.ru

Абрамович Римма Александровна

Подпись Абрамович Р.А. заверяю.

Ученый секретарь Университетской клиники МНОИ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова»
доктор медицинских наук, профессор



Орлова Яна Артуровна

«9» декабря 2025 г.