

**УТВЕРЖДАЮ**

**проректор по научной работе и  
инновационному развитию ФГБОУ ВО  
КГМУ Минздрава России**

**профессор В.А.Липатов**

«          »            2022 г

### **ОТЗЫВ**

**ведущей организации – федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации – на диссертационную работу Каргина Владимира Сергеевича на тему «Разработка состава и технологии получения лекарственного ранозаживляющего средства пролонгированного действия на основе биоразлагаемых полимеров», представленную на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств в диссертационный совет ДСУ 208.002.02 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)**

#### **Актуальность темы выполненной работы**

Разработка и внедрение лекарственных средств для терапии длительно не заживающих ран как в острой, так и в хронической фазе, при гнойно-воспалительном процессе, по-прежнему, остается одной из актуальных проблем фармацевтической и медицинской науки.

Возрастание интереса специалистов к препаратам на основе хитина связано с возможностями их использования в различных областях медицины. Хитин характеризуется плохой растворимостью, что затрудняет

его использование при разработке лекарственных форм. Поэтому в фармацевтических исследованиях, в качестве носителя фармакологически активных субстанций, применяют растворимое производное хитина – хитозан, который биосовместим с тканями человеческого организма, обладает антисептической активностью, способствует заживлению ран.

При местной терапии гнойно-воспалительных процессов, наряду с растворами, мазями, аэрозолями, достаточно широко используют такую лекарственную форму, как порошки, характеризующиеся высокой биодоступностью и полнотой проявления фармакологической активности введенных лекарственных веществ, высокой адсорбирующей способностью поглощать раневой экссудат, безболезненностью применения и т.д..

Цель исследования Каргина В.С. связана с научно-обоснованной разработкой состава и технологии получения порошка ранозаживляющего и пролонгированного действия на основе биоразлагаемого полимера хитозана для лечения длительно не заживающих раневых поверхностей.

Одним из современных подходов к разработке лекарственных средств является теоретическое и научно-экспериментальное обоснование состава лекарственной формы, выбора фармакологической субстанции, вспомогательных веществ и предлагаемой технологии ее производства. Именно с применением такого подхода написана диссертационная работа Каргина В.С. Автором глубоко изучены фармацевтико-технологические и биофармацевтические свойства разрабатываемых составов, с последующим выбором оптимального. При этом он использует модель многофакторного анализа на основе функции желательности Харрингтона, что имеет большую прикладную и теоретическую значимость. Такой подход позволяет разработать лекарственное средство в более короткие сроки и с существенно меньшими экономическими затратами.

В связи с изложенным, тема и диссертационные исследования Каргина Владимира Сергеевича, посвященные разработке ранозаживляющей

лекарственной формы – порошка для местного применения на основе биоразлагаемого полимера хитозана, являются актуальными.

### **Связь работы с планом фармацевтической науки и народного хозяйства**

Диссертационная работа выполнена в рамках Государственной программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации», является результатом проделанной работы в рамках конкурса «Участник молодежного научно-инновационного конкурса» (УМНИК) при поддержке Фонда содействия инновациям. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. 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 01.2.012.61653).

### **Новизна исследования и полученных результатов**

Новизна исследований определяется теоретическим и экспериментальным обоснованием влияния изменения физико-химических и биофармацевтических показателей (в частности, молекулярной массы полимера хитозана) на состав и качество разрабатываемого лекарственного средства «Порошок биоразлагаемый для местного применения», что позволило выбрать наиболее оптимальный при создании лекарственной формы.

Новизна исследования также заключается в том, что автором впервые:

- в качестве носителя лекарственных субстанций предложен водорастворимый биоразлагаемый полимер в виде твердой формы-аскорбата хитозана и изучены его физико-химические свойства

-предложен метод многофакторного анализа для выбора оптимального состава лекарственного средства

- изучены фармацевтико-технологические и биофармацевтические свойства составов порошков на основе биоразлагаемого полимера- аскорбата хитозана;

-разработаны на основе аскорбата хитозана составы лекарственных средств, в виде порошка, с содержанием ферментов;

- изучено высвобождение ферментов из разработанных составов, в сравнении с референтными препаратами;

- разработана технология получения лекарственного средства «Порошок биоразлагаемый для местного применения»;

- разработаны методики контроля качества лекарственного средства «Порошок биоразлагаемый для местного применения»;

- доказана стабильность полученного лекарственного средства в течение двух лет;

Научная оригинальность исследования определяется впервые использованной последовательной модели многофакторного анализа на основе функции желательности Харрингтона для процесса разработки оптимального состава лекарственного средства «Порошок биоразлагаемый для местного применения».

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

Теоретическая значимость заключается в предложенном диссертантом методологическом подходе к фармацевтической разработке лекарственной формы для наружного применения – ранозаживляющего порошка пролонгированного действия на основе биоразлагаемого полимера аскорбата хитозана. На основании результатов экспериментально-теоретических исследований показана возможность создания терапевтически активных и стабильных при хранении многокомпонентных лекарственных средств на основе биоразлагаемого полимера аскорбата хитозана, что может служить

базой для дальнейших разработок не только порошков, но и других лекарственных форм.

Автором разработаны и внедрены: Опытно-промышленный регламент получения лекарственного препарата Порошок биоразлагаемый для местного применения ОПР 178. 04 -2-22 (Акт внедрения №128 от 26 апреля 2022) и методики контроля качества лекарственного средства ( Акт внедрения №129 от 26 апреля 2022) в работу ООО «Тульская фармацевтическая фабрика».

Материалы, полученные на основе результатов исследований, используются в учебном процессе на кафедре промышленной фармации Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) (Акт внедрения от 18 февраля 2022)

#### **Личный вклад автора**

Автору принадлежит ведущая роль в постановке цели и задач исследования, в разработке методических подходов и их реализации. Диссертантом проведен сбор, обобщение и анализ данных литературы по теме исследования. Автору принадлежит ведущая роль при проведении исследований по изучению физико-химических, биофармацевтических, биологических и технологических характеристик при разработке и выборе оптимального состава лекарственного средства и его технологии получения, статистической обработке анализе полученных результатов, написании публикаций и нормативной документации. Диссертация и автореферат написаны лично автором.

#### **Рекомендации по практическому использованию результатов и выводов диссертационного исследования**

Результаты диссертационного исследования по разработке состава и технологии получения лекарственной формы – Порошок биоразлагаемый для местного применения, могут быть использованы в учебном процессе высших учебных заведений и фармацевтических учреждений по дисциплине «Фармацевтическая технология». Сформулированные Каргиным В.С.

выводы могут служить основой для дальнейших исследований в данной области сотрудниками научных и производственных организаций.

Результаты диссертационного исследования внедрены в производственный процесс на ООО «Тульская фармацевтическая фабрика» (Акт внедрения №128 от 26 апреля 2022) и в деятельность контрольно-аналитической лаборатории ООО «Тульская фармацевтическая фабрика» (Акт внедрения №129 от 26 апреля 2022).

Полученные автором результаты и выводы имеют большое значение для фармацевтической науки и практики, и могут быть использованы в лабораториях и учреждениях, занимающихся разработкой лекарственных средств. Кроме того, предлагаемая лекарственная форма после внедрения в промышленное производство и появления на отечественном фармацевтическом рынке, позволит ее использовать не только в амбулаторных и стационарных условиях, но и в военно-полевых.

#### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств, пунктам 2, 3, 4.

#### **Публикации**

По результатам диссертационной работы автором опубликовано 8 работ, в том числе 3 научных 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; 1 статья в изданиях, индексируемых в международных базах Scopus, 4 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

#### **Структура и содержание диссертации**

Диссертационное исследование Каргина В.С. изложено на 220 страницах печатного текста. Построение и структура диссертации соответствует ГОСТ Р 7.0.11-2011 «Диссертация и автореферат диссертации. Структура и правила оформления». Работа состоит из оглавления, введения, обзора литературы, использованных материалов и методов, трех глав экспериментальной части и статистического анализа, общих выводов, списков сокращений и условных обозначений, литературных источников и четырех приложений.

Список литературы включает 150 источников, из которых 51 на иностранных языках.

Во введении четко сформулированы и обозначены актуальность темы исследования, цель и задачи, научная новизна, степень разработанности, теоретическая и практическая значимость, методология и методы исследования, основные положения, степень достоверности, внедрение в практику. Имеются сведения об апробации и внедрении результатов исследования.

1 глава посвящена литературному обзору по исследуемой проблеме, которая соответствует цели диссертационного исследования. В ней рассмотрены виды модификаций хитозана и его биологическая роль, обзор возможных методик многофакторного анализа и аспектов, влияющих на качество лекарственной формы.

Во 2 главе «Объекты и методы исследования» изложен ход исследования, объекты исследования, а также экспериментальные и математические методы исследования, с использованием которых производилось исследование.

В главе 3 «Фармацевтико-технологические подходы к разработке состава лекарственного средства» присутствует описание экспериментальной части, включающей выбор действующих веществ, разработку носителя, разработку и выбор оптимального состава лекарственного средства.

Глава 4 «Разработка технологии получения лекарственного средства «Порошок биоразлагаемый для местного применения» описана технология получения лекарственного средства с перечнем важных критических контрольных точек. Также глава содержит исследования микробиологической чистоты и стабильности серий при долгосрочном хранении.

В главе 5. «Оценка показателей качества лекарственного средства «Порошок биоразлагаемый для местного применения» описана разработка методик количественного и качественного определения основных компонентов лекарственного средства, и проведена валидация разработанных аналитических методик.

Каждая глава диссертации представляет собой завершённый этап исследования.

Общие выводы соответствуют поставленной цели и задачам, представляют собой обобщение полученных результатов и анализ итогов выполненной диссертационной работы

Диссертация хорошо иллюстрирована, материал изложен логично и структурировано. При обсуждении заимствованных материалов приводятся ссылки на авторов и используемые источники.

В приложениях представлены первичные данные по исследованию высвобождения в сравнении с референтным препаратом, а так же акты внедрения.

Полученные данные корректно обработаны с применением современных методов статистики.

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

Диссертационная работа В.С.Каргина выполнена с использованием современных физико-химических, биофармацевтических, биологических и технологических методов анализа в соответствии с поставленными задачами



Теоретической и методологической основой проведенного эксперимента послужили фундаментальные и прикладные исследования отечественных и зарубежных ученых по проблеме использования производных хитина в виде носителей для активных фармакологических субстанций при разработке лекарственных форм.

С целью создания лекарственного средства были проведены поэтапные исследования согласно предложенному автором дизайну методом оптической микроскопии изучены поверхности частиц измельченного носителя (аскорбата хитозана), проведены исследования насыпной плотности и сыпучести составов лекарственного средства, а также процесс высвобождения из него введенных ферментов. С использованием модели многофакторного анализа на основе функции желательности Харрингтона был осуществлен выбор и предложен оптимальный состав лекарственного средства. Для контроля его качества были разработаны и валидированы соответствующие аналитические методики.

Сочетание фундаментальных исследований с возможностью их практического применения для науки, делает диссертационное исследование Каргина В.С. не только актуальным, но и практически значимым.

Диссертационная работа Каргина В.С. производит приятное впечатление. Представленные результаты интерпретированы на профессиональном уровне.

В целом работа заслуживает положительной оценки, однако имеется ряд вопросов и замечаний:

1. Содержание некоторых глав диссертации разбиты на очень мелкие рубрики (параграфы и подпараграфы), материал в которых представлен на 1-2-страницах машинописного текста.
2. Не обоснована навеска хитозана (4,0 г) для получения аскорбата хитозана.
3. Аэросил – высокодисперсный, аморфный порошок, имеющий размер частиц до 40 мкм. Зачем его просеивали и измельчали?

4. Изучалась ли равномерность распределения аэросила в порошке?
5. При описании технологии разработанного лекарственного средства хорошо описаны все стадии, кроме ТП.6. Не указано, как и в какой последовательности вводились аэросил и ферменты. Это не отображено и на рисунке 4.2 -Технологическая схема производства лекарственного средства, где формулировка ВР 3.1 и ТП.6.1 практически не отличаются.
6. В работе не указан полный качественный и количественный состав разработанного лекарственного средства, а в общих выводах, при перечислении входящих в состав порошка компонентов, не указан кремния диоксид
7. В работе встречаются опечатки и орфографические ошибки

Однако указанные замечания не снижают значимость проведенных исследований, достоверности результатов и достоинств выполненной работы.

### **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Каргина Владимира Сергеевича на тему: «Разработка состава и технологии получения лекарственного ранозаживляющего средства пролонгированного действия на основе биоразлагаемых полимеров», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании теоретического анализа и комплексных экспериментальных исследований, проведенных на достаточно высоком уровне, разработаны научно-методические подходы к обоснованию состава, технологии и стандартизации оригинального ранозаживляющего лекарственного средства в виде порошка, и имеет существенное значение для фармацевтической науки, 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 от 06.06.2022 г. № 0692/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор- Каргин Владимир Сергеевич -заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств.

Отзыв рассмотрен и утвержден на заседании кафедры фармацевтической технологии Курского государственного медицинского университета ( протокол № 5\_ от «25\_\_» ноября 2022 г.)

Зав. кафедрой фармацевтической технологии  
ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
профессор, доктор фармацевтических наук  
(специальность 15.00.01 – технология лекарств и организация  
фармацевтического дела)

Панкрушева Татьяна Александровна

Контактные данные:

305041, г.Курск, ул. К.Маркса, д.3  
Тел 8(4712)580739

Подпись заверяю

ученый секретарь ученого совета  
ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России,  
доктор биологических наук, профессор



01.12  
-----2022 г.

Медведева Ольга Анатольевна