

федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования
**«ЯРОСЛАВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
(ФГБОУ ВО ЯГМУ
Минздрава России)

150000, г. Ярославль, ул. Революционная, 5
Тел. (4852) 30-56-41 Тел./факс 72-91-42
<http://www.ysmu.ru> E-mail: rector@ysmu.ru

На № _____ № _____

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе и развитию
регионального здравоохранения
федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Ярославский
государственный медицинский
университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор


Баранов Андрей Анатольевич

« 31 » января 2020 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации ФГБОУ ВО «Ярославский государственный
медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской
Федерации о научно-практической ценности диссертационной работы

Бркич Лилианы Любановны

**«Разработка состава и технологии получения комбинированного
лекарственного препарата на основе хитозансодержащих
фармацевтических субстанций», представленную на соискание ученой
степени кандидата фармацевтических наук по специальности:**

14.04.01 – Технология получения лекарств.

Актуальность темы выполненной работы

Лечение инфицированных ран остается важной проблемой в
ежедневной хирургической практике. Принципы лечения ран должны
учитывать особенности биохимических процессов, происходящих в ране.
Для улучшения результатов лечения гнойных ран дополнительно к
хирургической обработке гнойного очага применяют местные
ранозаживляющие средства, которые представлены мазями на гидрофобной
и гидрофильной основе, пленочными повязками, пенными материалами,

гелями, а также традиционными перевязочными средствами на основе хлопковой целлюлозы.

Из современных подходов в разработке лекарственных средств нового поколения применяют конструирование оригинальных форм на основе субстанций известного спектра действия с использованием современных инновационных технологий, позволяющих получить препараты с высокой терапевтической эффективностью и, что немаловажно, с минимальными побочными эффектами. Такой подход позволяет разработать инновационное лекарственное средство в более короткие сроки и с существенно меньшими экономическими затратами.

Разработанный комбинированный лекарственный препарат представляет собой две инновационные субстанции на основе хитозана, содержащий комплексы соединений хитозан-химопсин, хитозан-мирамистин, а также лидокаин.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа выполнена в рамках Федеральной целевой программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 г. и дальнейшую перспективу» по Государственному контракту от 30.09.2016 г. № 14.N08.11.0113 на проведение прикладных научных исследований и экспериментальных разработок по теме «Доклинические исследования лекарственного средства с комплексной терапевтической активностью на основе производных глюкозамина и акриловых полимеров для лечения инфицированных ран различного генеза». Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГАОУ ВО Первого 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).

Научная новизна исследования и полученных результатов

Автором впервые осуществлен подбор состава и разработана технология получения комбинированного инновационного лекарственного препарата в лекарственной форме гель для наружного применения.

Автором предложена фармацевтическая композиция на основе двух инновационных хитозансодержащих субстанций: комплекс хитозан-химопсин и комплекс хитозан-мирамистин, для лечения инфицированных ран в лекарственной форме гель для наружного применения, который обладает четырьмя видами фармакологических эффектов – некролитическим, антимикробным, ранозаживляющим и обезболивающим. Комплекс хитозан-химопсин обеспечивает пролонгированное протеолитическое действие фермента, восстанавливает микроциркуляцию в стенках раны, улучшает обменные процессы и снимает местное воспаление. Комплекс хитозан-мирамистин обладает выраженным бактерицидным действием в отношении аэробных и анаэробных бактерий, грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, как в виде монокультур, так и в виде ассоциаций, включая госпитальные штаммы, обладающие полирезистентностью к антибиотикам.

Значимость полученных автором результатов для науки и практики

Практически значимыми для науки и практики являются результаты проведенных исследований, обоснование перспективности использования инновационного комбинированного лекарственного препарата – гель для наружного применения, содержащего в своем составе в качестве действующих веществ комплексы хитозан-химопсин и хитозан-мирамистин.

В результате проведенных исследований разработан состав и технология получения инновационного препарата – гель для наружного применения. Проведена апробация технологии получения и методик

контроля качества мягкой лекарственной формы на производственном предприятии.

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль в постановке задач и их реализации в экспериментальной части. Автором лично проведены исследования технологических характеристик инновационных фармацевтических субстанций хитозан–химопсин и хитозан–мирамистин, проведена разработка состава и технологии готовой лекарственной формы. Научные результаты, обобщенные в диссертационной работе, получены автором самостоятельно и внедрены в практику.

Рекомендации по применению результатов и выводов диссертационной работы

Несомненно, необходимо распространить подход предложенный автором при получении комплексов хитозан-АФИ на другие лекарственные вещества, например антибиотики.

Полученные автором инновационные комплексы хитозан–химопсин и хитозан–мирамистин могут быть использованы при разработке других лекарственных форм – гидрогелевых пластырей, тканевых перевязочных материалов и др.

Характеристика публикаций автора

По теме диссертации автором опубликовано 20 научных работ, в том числе 4 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауке России и 7 статей в журналах, индексируемых в международных базах, данных Scopus и Web of Science, получено 3 патента РФ на изобретения.

Содержание диссертации, ее завершенность

Диссертация изложена на 190 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, экспериментальной части (материалы и методы, результаты исследований и их обсуждение), выводов, списка литературы, приложений. Работа иллюстрирована 27 таблицами, 25

рисунками и 3 формулами. Список цитированной литературы включает 156 источников, в том числе 42 - на иностранных языках.

В главе 1 автором описаны современные подходы к расширению номенклатуры лекарственных препаратов для лечения инфицированных ран различного генеза, охарактеризованы раневые покрытия с протеолитической активностью и гидроколлоиды, гидрогели и пенные материалы, используемые для лечения ран и раневой инфекции. Приведены и описаны структура и свойства хитина и хитозана. Представленные данные свидетельствуют о перспективности разработки мягкой лекарственной формы с протеолитическим ферментом химопсином и антимикробным препаратом мирамистином на основе производных глюкозамина

Глава 2 содержит описание материалов и методов, используемых автором при выполнении диссертационного исследования. Объектами исследования являлись комплексы хитозан–химопсин и хитозан–мирамистин, разработанные в Центре фармацевтических технологий Института трансляционной медицины ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России. Оценку показателей качества ГЛФ проводили путем оценки рН водного извлечения, агрегативную устойчивость гелей определяли методом центрифугирования по величине коэффициента кинетической стабильности. Реологические свойства полученных гелей определяли на ротационном вискозиметре. Для определения подлинности и количественного анализа автором применены: UV-Vis-спектрофотометр, ИК-Фурье спектрометр, жидкостной хроматограф, снабженный УФ-детектором.

Для определения антимикробного действия мирамистина использовалась культура *Staphylococcus aureus*.

Для изучения характеристик поверхности геля был использован атомно-силовой микроскоп, который был оснащен сканером и кремниевым кантелевером.

В главе 3 приведены материалы по разработке состава лекарственного препарата «гель ранозаживляющий». Так, приведены характеристики

примененных субстанций, описаны исследования, по результатам которых подобран окончательный качественный и количественный состав готовой лекарственной формы и система упаковки.

Глава 4 посвящена разработке технологии получения «геля ранозаживляющего», приведены основные разделы опытно-промышленного регламента на его получение. Кроме того, приведены материалы по разработке и валидации аналитических методик определения показателей качества ГЛФ «Гель ранозаживляющий», а также материалы по разработке нормативной документации на ГЛФ. Здесь же приведены результаты определения стабильности разработанного геля, установлен предварительный срок его годности и условия хранения.

Завершают диссертационное исследование общие выводы, список сокращений, список цитируемой литературы и приложения.

В приложения вынесены полученные автором патенты на изобретения, титульный лист ОПР получения ЛП «Гель ранозаживляющий», Акт внедрения ОПР получения ЛП «Гель ранозаживляющий», Акт внедрения методик контроля качества ЛП «Гель ранозаживляющий», Акт внедрения научных результатов в учебный процесс кафедры фармацевтической технологии, результаты изучения механизма действия ЛП, выдержка из отчета о доклинических исследованиях ЛС, проект нормативной документации на ЛП «Гель ранозаживляющий», проект инструкции по медицинскому применению на ЛП «Гель ранозаживляющий».

Структура диссертационной работы классическая, выводы по главам и общие выводы полностью соответствуют проведенным исследованиям и полученным результатам. На наш взгляд, диссертация представляет собой полностью завершенное исследование.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Несомненным достоинством диссертации Л.Л. Бркич является комплексный подход к разработке качественного и количественного состава

ранозаживляющего геля, с использованием принципа «качество, запланированное при разработке» (Quality-by-Design, QbD). Для достижения поставленной цели автором использованы современные методы анализа, все полученные результаты статистически обработаны.

Кроме того, результаты полученные диссертантом внедрены в практическую фармацию на ООО «Тульская фармацевтическая фабрика» - опытно-промышленный регламент на производство и методики контроля качества ЛП «Гель ранозаживляющий» (Акты внедрения № 35 от 18.12.2017 г и № 17 от 23.09.2017 г. соответственно); и в учебный процесс на кафедре фармацевтической технологии Института фармации (Акт внедрения № 12 от 27.09.2019 г.).

Представленная диссертационная работа Л.Л. Бркич в целом заслуживает положительной оценки, однако по работе имеются некоторые замечания и вопросы:

1. На стр. 45 приведены результаты по разработке модели раны, однако не совсем понятно, как предложенная модель использована далее.

2. В таблице 5 приведены результаты эксперимента по определению осмотической активности предлагаемых составов, однако не указаны единицы измерения. Судя по описанию методики определения (взвешивание внутреннего цилиндра на аналитических весах) это граммы, однако в таблице 6, где приведены средние результаты этого эксперимента это миллилитры.

3. Исходя из данных, приведенных в таблицах 5 и 6, образец №6 обладает наибольшей осмотической активностью, однако автор этого не указывает.

4. В п. 3.1.6. не приведена методика, с помощью которой изучен процесс набухания полимерных пленок.

5. В разделе ОПР «Упаковка» не указано, каким образом герметизируют тубы.

6. В таблице 26 приведены результаты стабильности ГЛФ «Гель ранозаживляющий», однако не указаны фактические данные о микробной

чистоте геля, позволяющие сделать вывод о соответствии этого показателя требованиям Государственной фармакопеи. Кроме того, в работе присутствуют опечатки и неудачные выражения.

Однако отмеченные замечания не снижают научно-практической ценности и не влияют на общую положительную оценку диссертации.

Заключение

Диссертационная работа Бркич Лилианы Любановны «Разработка состава и технологии получения комбинированного лекарственного препарата на основе хитозансодержащих фармацевтических субстанций», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи по разработке состава и технологии получения инновационного комбинированного препарата на основе хитозансодержащих фармацевтических субстанций.

По своей актуальности, научной новизне, объему экспериментальных исследований, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов, полноте изложения материала диссертационная работа соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (с учетом изменений, внесенных в соответствии с Постановлением Правительства РФ № 335 от 21.04.2016 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Бркич Лилиана Любановна заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – Технология получения лекарств.

Отзыв на диссертационную работу Бркич Лилианы Любановны на тему: «Разработка состава и технологии получения комбинированного лекарственного препарата на основе хитозансодержащих фармацевтических субстанций», представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – Технология получения

лекарств, обсуждён на заседании кафедры фармакогнозии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 1 от «31» января 2020 г.).

Отзыв подготовил:

Доцент кафедры фармакогнозии и фармацевтической технологии федерального бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кандидат фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия,
доцент



Трубников Алексей Александрович

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
150000, Ярославская область, г. Ярославль, ул. Революционная, д.5
Телефон: +7(4852)30-56-41
Электронная почта rector@ysmu.ru
Сайт <http://ysmu.ru/>

Подпись доцента Трубникова А.А., заверяю

Ученый секретарь ФГБОУ ВО ЯГМУ

Минздрава России, доцент

М.П. Потапов



31.01.2020