

ОТЗЫВ

официального оппонента о диссертации
Бркич Лилианы Любановны

на тему «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 исследования. Диссертация Бркич Л.Л. «Разработка состава и технологии получения комбинированного лекарственного препарата на основе хитозансодержащих фармацевтических субстанций» посвящена разработке оригинального лекарственного препарата, обладающего протеолитической и антибактериальной активностью для лечения инфицированных ран.

В настоящее время в год в России регистрируется более 12 млн. больных с ранами различной этиологии, в том числе травматическими, послеоперационными, на фоне трофических нарушений, которые могут приводить к развитию гнойных осложнений. Длительные сроки заживления сложных инфицированных ран остаются актуальной проблемой в ежедневной хирургической практике.

В структуре хирургической патологии в России и странах СНГ на долю гнойно-воспалительных заболеваний приходится 30-35% случаев, что составляет около 5 млн человек. Длительное лечение больных с данной патологией в стационаре и их амбулаторная реабилитация приводит к значительным материальным затратам, обуславливая государственную значимость этой проблемы. Применяемые в настоящее время методы лечения сложных инфицированных ран различного генеза не полностью соответствуют требованиям лечащих врачей.

Заживление раны – это сложная динамичная саморегулирующаяся воспалительно-репаративная реакция. По классификации Шехтера А.Б., раневой процесс – многоплановое явление, в котором выделяются три обязательных компонента: повреждение-воспаление-восстановление.

Формирование устойчивости микроорганизмов к широко используемым в клиниках препаратам диктует необходимость разработки новых лекарственных средств с широким спектром активности не только в отношении

аэробного, но и анаэробного компонента, а также строго соответствующих фазе раневого процесса.

Поскольку в настоящее время установлено, что процесс заживления ран является ферментативным, с необходимым присутствием влажной среды, то актуальна разработка гелей с иммобилизованным протеолитическими ферментами, способными лизировать некротические образования.

Важным является использование антимикробного средства широкого спектра действия, которое позволит снизить микробную обсемененность ран. При лечении ран, также имеет большое значение купирование болевого синдрома.

Научная новизна исследования и полученных результатов состоит в том, что автор, впервые разработал состав и технологию получения комбинированного лекарственного препарата, на основе двух инновационных субстанций, содержащий комплексы соединений хитозан-химопсин и хитозан-мирамистин. Благодаря гелевой форме, лекарственный препарат удобен для применения и обладает охлаждающим эффектом.

По теме диссертации 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.

Для достижения поставленной цели были решены следующие задачи:

1. На основании анализа научных публикаций проведён поиск действующих и вспомогательных веществ, перспективных для разработки ранозаживляющего геля;
2. Изучены физико-химические и технологические характеристики действующих и вспомогательных веществ. Предложены и обоснованы составы комбинированного геля для лечения инфицированных ран различного генеза;
3. Разработана технология получения ранозаживляющего геля;
4. Определены показатели качества и разработаны методики их анализа;
5. Исследована стабильность ГЛФ в процессе хранения для обоснования сроков хранения геля;
6. На основании результатов исследования разработан технологический регламент и проект нормативной документации на «Гель ранозаживляющий»;
7. Установлена биологическая безопасность, специфическая активность и отсутствие местного раздражающего действия геля «*in vivo*»;

Степень обоснованности и достоверности научных положений, результатов и выводов, сформулированных в диссертации

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертационной работе, обоснованы, достоверны и логично вытекают из полученных автором данных.

При проведении экспериментальной работы использовано сертифицированное современное оборудование, установлена воспроизводимость и правильность результатов исследований, доказанная с помощью методов статистической обработки, что позволяет считать их достоверными.

Рекомендации по использованию результатов диссертации. Результаты диссертационного исследования могут быть использованы как теоретическая и методологическая база для практического применения в производственном процессе на фармацевтическом предприятии, выпускающем мягкие лекарственные формы.

Полученная информация является достаточной, чтобы обеспечить полный цикл при внедрении и выпуске лекарственного препарата на промышленном предприятии. Полученные результаты дают возможность и дальше расширять линейку ранозаживляющих препаратов, так необходимых при лечении как труднозаживающих ран, так и для местной обработки мелких бытовых порезов.

Краткая характеристика основного содержания диссертации. Диссертация Бркич Л.Л. состоит из введения, литературного обзора, четырех глав, заключения, списка литературы и приложений.

Общий объем диссертации 190 страниц машинописного текста, включая 25 рисунков, 27 таблиц и 3 формулы. Библиографический указатель включает 156 источников, из них 42 на иностранных языках.

В приложениях вынесены патенты, титульный лист опытно-промышленного регламента производства лекарственного препарата «Гель ранозаживляющий», Акт внедрения опытно-промышленного регламента получения лекарственного препарата «Гель ранозаживляющий», Акт внедрения методик контроля качества лекарственного препарата «Гель ранозаживляющий», Акт внедрения научных результатов в учебный процесс кафедры фармацевтической технологии, результаты изучения механизма действия лекарственного препарата, выдержка из отчета о доклинических исследованиях лекарственного средства, проект нормативной документации на лекарственный препарат «Гель ранозаживляющий», проект инструкции по

медицинскому применению на лекарственный препарат «Гель ранозаживляющий».

Во введении автор обосновал актуальность темы диссертационного исследования, сформулировал цель и представил основные положения, выносимые на защиту. Введение в полной мере решает задачу ознакомления с основными положениями, научной новизной, практической значимостью полученных результатов, их апробацией и публикациями.

В первой главе автор проводит информационно-аналитический поиск, который позволяет ему сделать вывод о том, что в настоящее время лечение инфицированных ран остается важной проблемой в ежедневной хирургической практике. Одним из направлений поиска эффективного способа лечения таких ран является разработка комбинированных лекарственных препаратов мультифункционального действия для наружного применения, содержащих в своем составе несколько действующих веществ, обладающих комплексной терапевтической активностью в отношении основных субстратов сложной, длительно незаживающей раны.

На фармацевтическом рынке России ранозаживляющие гели представлены в небольшом количестве, причем основная часть из них относится к парафармацевтической продукции. Лекарственных средств в форме геля для заживления ран, которые бы имели такой же многокомпонентный состав и обладали многофункциональным пролонгированным действием выявлено не было.

Исходя из этого был сделан вывод, что разрабатываемый комбинированный лекарственный препарат на основе хитозансодержащих фармацевтических субстанций обладает патентной чистотой и является патентоспособным в соответствии с имеющимся уровнем новизны и изобретательности, а его разработка является актуальной задачей фармацевтической науки.

Во второй главе приведено описание материалов, объектов и методик, использованных в работе. При проведении исследований соблюдены требования к номенклатуре параметров, к точности их определения и точности воспроизведения внешних условий.

В третьей главе в результате проведенных исследований обоснована перспективность использования в качестве действующих веществ для получения лекарственного препарата комплексов хитозана с химопсином и хитозана с мирамистином. Комплекс хитозан-химопсин обеспечивает пролонгированное протеолитическое действие фермента, восстанавливает микроциркуляцию в стенках раны, улучшает обменные процессы и снимает местное воспаление. Мирамистин обладает выраженным бактерицидным

действием в отношении аэробных и анаэробных бактерий, грамположительных и грамотрицательных организмов, как в виде монокультур, так и в виде ассоциаций, включая госпитальные штаммы, обладающие полирезистентностью к антибиотикам.

В ходе экспериментальной работы по выбору основы автор руководствовался положениями биофармацевтической науки, обосновывающие наличие действующего вещества в мягкой лекарственной форме в растворенном виде. Был осуществлен выбор матрицеобразователей, которые одновременно являются и модификаторами вязкости для получения готовой лекарственной формы с оптимальными биофармацевтическими характеристиками.

Были изучены реологические свойства компонентов основы и готовой лекарственной формы. Определена осмотическая активность образцов геля. Было проведено изучение процесса набухания полимерных пленок в зависимости от состава в различных модельных средах, проведено исследование образцов методом атомно-силовой микроскопии.

Было проведено определение протеолитической активности химопсина и антимикробной активности мирамистина в ГЛФ «Гель ранозаживляющий».

Автором проведена фармацевтическая разработка, как определено требованиями документов ЕАЭС: определено пространство проектных параметров и параметры процесса, которые могут влиять на критические характеристики качества лекарственного препарата. Сформирован целевой профиль качества мягкой лекарственной формы, который в значительной степени зависит от её структурно-механических свойств, биодоступности, стабильности, и который служит критерием определения качества гелей с учетом их фармакологической эффективности, как при производстве, так и в процессе хранения.

Обоснована лекарственная форма препарата – гель для наружного применения. Полученные результаты продемонстрировали перспективность применения геля ранозаживляющего для очищения и лечения инфицированных, гнойно-некротических ран различного генеза.

В четвертой главе автор описывает разработку технологии получения готовой лекарственной формы, представленную в опытно-промышленном регламенте. Полученная ГЛФ была проанализирована с помощью разработанных аналитических методик для определения показателей качества. Для исследований стабильности, на хранение было заложено 3 партии лекарственного препарата на 24 месяца, которые были проанализированы с помощью разработанных методик контроля качества.

Полученные результаты вошли в проект нормативной документации на ГЛФ «Гель ранозаживляющий», который также был разработан автором.

Закключение и выводы, сделанные автором на основании полученных результатов собственных экспериментальных исследований, согласуются с поставленными задачами исследования и в полной мере отражают основные итоги проделанной работы.

Диссертационная работа Бркич Лилианы Любановны **заслуживает положительной оценки**. К содержанию работы могут быть сделаны следующие замечания:

1. В тексте встречаются повторы, особенно при описании методик.
2. В экспериментальной главе при исследовании реологических свойств экспериментальных композиций целесообразно было бы продемонстрировать графики с показателями вязкости и текучести окончательной композиции «Гелия ранозаживляющего».
3. При определении осмотической активности образцов геля осуществляли взвешивание стаканов с поглощённой жидкостью, а в таблице 6 (стр. 55) приведены данные статистической обработки материала, измеренного в мл.
4. Нет рисунка, на котором должна быть представлена кинетика набухания экспериментальных плёнок от температуры.
5. Не совсем понятно, зачем изучали фотостабильность геля, ведь его планируется упаковывать в ламинатные тубы не пропускающие свет.
6. С нашей точки зрения в диссертации не целесообразно приводить большие выдержки ОПР. Достаточно (традиционно) представить технологическую схему производства и краткое изложение основного технологического процесса.

Однако сделанные замечания не носят принципиального характера и не снижают высокую оценку диссертации, которая является законченной квалификационной работой, в которой представлены ценные в прикладном отношении результаты.

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 завершённой 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.

Официальный оппонент:

ведущий сотрудник отдела обеспечения качества,
уполномоченное лицо АО Фармацевтическое
научно-производственное предприятие «Ретиноиды»,
доктор фармацевтических наук (15.00.1 технология
лекарств и организация фармацевтического дела)

Гузов Константин Сергеевич

«15» января 2020 г

107207, г. Москва, ул. Байкальская, д. 35, кв. 108

8-916-922-15-78; guzev3@yandex.ru

Подпись Гузова К.С. заверяю
Начальник отдела кадров



Д.В. Душкин