

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Бркич Лилианы Любановны «Разработка состава и технологии получения комбинированного лекарственного препарата на основе хитозансодержащих фармацевтических субстанций», представленную в диссертационный совет Д208.040.09 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова (Сеченовский университет) Минздрава России на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности: 14.04.01 – Технология получения лекарств.

Диссертационная работа Бркич Лилианы Любановны посвящена разработке состава и технологии получения инновационного препарата, на основе оригинальных фармацевтических субстанций комплексов хитозан-химопсин и хитозан-мирамистин, в лекарственной форме гель для наружного применения.

Актуальность темы выполненной работы не вызывает сомнений.

Одной из главных проблем в хирургии является рациональное лечение гнойно-воспалительных заболеваний кожи и послеоперационных гнойных осложнений. Сложности в ранозаживлении остаются критической проблемой в ежедневной хирургической практике. Широкое распространение раневой патологии и связанные с ней осложнения, трудность своевременной диагностики, лечение и наносимый экономический ущерб перерастают в серьезную социальную проблему. Длительное лечение ран в стационаре и их амбулаторная реабилитация приводит к значительным материальным затратам, обуславливая тем самым значимость проблемы.

Одним из направлений поиска эффективного способа лечения таких ран является разработка комбинированных лекарственных препаратов мультифункционального действия для наружного применения, содержащих в своем составе несколько лекарственных компонентов, обладающих комплексной терапевтической активностью в отношении основных субстратов сложной, длительно незаживающей раны.

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

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 работы заключается в том, что автором осуществлен подбор состава и отработка процессов технологии получения, комбинированного инновационного лекарственного препарата в лекарственной форме гель для наружного применения.

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 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.

Лекарственный препарат «Гель ранозаживляющий» обладает косвенным обезболивающим эффектом благодаря охлаждающему эффекту при апплицировании на поврежденную поверхность.

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 ФС, проведена разработка состава и технологии ГЛФ. Научные результаты, обобщенные в диссертационной работе, получены автором самостоятельно и внедрены в практику.

Диссертационная работа Бркич Лилианы Любановны построена по традиционной схеме и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы и приложения. 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.

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 главе 1 «Обзор литературы», состоящий из шести разделов, написанной в соответствии с темой диссертации, автор рассматривает вопросы, связанные с современными подходами к расширению номенклатуры лекарственных средств для лечения инфицированных ран различного генеза, принципами лечения пациентов с гнойно-некротическими ранами и дает читателю необходимую информацию по всем аспектам проведенного диссертантом исследования.

Проведенный автором информационно-аналитический поиск позволил установить, что в настоящее время отсутствуют комбинированные лекарственные препараты, на основе хитозансодержащих фармацевтических субстанций для лечения осложненной инфицированной раны, которые бы обеспечивали терапевтическое действие на соответствующие фазы раневого процесса, и обладали бы гидрофильностью для повышения биодоступности.

Во 2 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; использовалась международная система единиц СИ в соответствии с ГОСТ 8.417-2002 «Государственная система обеспечения единства измерений. Единицы величин» и действующее издание Государственной Фармакопеи.

Стандартизация лекарственного средства базировалась на современном подходе к стандартизации лекарственных средств (Государственная фармакопея Российской Федерации). В работе использованы современные фармакопейные методы исследования (методы физического и физико-химического анализа, методы количественного и качественного анализа).

Глава 3 содержит результаты исследований по разработке состава готовой лекарственной формы «Гель ранозаживляющий». Осуществлен подбор вспомогательных веществ с учетом их физико-химических свойств. Показано, что выбранные вспомогательные вещества могут оказать влияние на действие лекарственного препарата (устойчивость, биодоступность). Приведены результаты выбора полимерной основы для готовой лекарственной формы с учетом планируемого использования лекарственного препарата для лечения инфицированных ран. Изучена осмотическая активность исследуемых образцов из которых автором был выбран наиболее полно отвечающий заявленным требованиям образец геля. Приведены исследования по изучению процесса набухания полимерных пленок, которые показали, что наилучшими свойствами, с точки зрения применения в купировании раневого процесса, обладают полимерные композиции из гипромеллозы и хитозана с небольшим количеством полиакриламида. Изучение реологических свойств образцов позволило автору выбрать в качестве модификатора вязкости основу с применением 2 % гипромеллозы. Однородность готовой лекарственной формы была исследована с использованием метода атомно-силовой микроскопии. С целью выбора показателей, которые должны обеспечить желаемое качество продукта при его производстве, были оценены некоторые критические характеристики качества геля: внешний вид, pH водной вытяжки, вязкость, подлинность, микробиологическую чистоту, что позволило автору обосновать и разработать состав лекарственного препарата «Гель ранозаживляющий» на основе фармацевтических субстанций комплекса хитозан-химопсин и комплекса хитозан-мирамистин. Также автором в работе был обоснован выбор упаковки готовой лекарственной формы для наружного применения «Гель ранозаживляющий» –тубы ABL.

В главе 4 представлены результаты по разработке технологической и аппаратурной схем получения готовой лекарственной формы, выбраны оптимальные технологические режимы и определены контрольные точки, выбрана наиболее удобная упаковка в форме туб. Разработан опытно-промышленный регламент получения лекарственного препарата «Гель ранозаживляющий».

Разработаны методики анализа (контроля качества) готовой лекарственной формы в целях качественного и количественного определения активных компонентов. Выбор методик анализа и адаптирование их к разработанной готовой лекарственной форме основывался на возможности данных методик оценить подлинность по активным компонентам и провести количественное определение. Также, в данной главе, приведены результаты работ по разработке проекта нормативной документации лекарственного препарата «Гель ранозаживляющий». Проведены исследования стабильности лекарственного средства и контроль качества опытных образцов через 9 и 12 месяцев хранения при комнатной температуре (20 ± 5) °С и при температуре от 2 до 8 °С.

Заключение 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, однако при ее рассмотрении возникли следующие вопросы и замечания:

1. Следовало пункт 4.2.5 Методика определения эффективной вязкости ГЛФ перенести в главу 2. Материалы и методы исследования.
2. При представлении результатов определения рН 10% водного раствора извлечения геля необходимо было привести средние значения с отклонениями.
3. Оформление технологической схемы производства «Гель ранозаживляющий» не полностью соответствует требованиям ОСТ 64-02-003-2002 «Продукция медицинской промышленности. Технологические регламенты производства. Содержание, порядок разработки, согласования и утверждения».
4. Таблицы 13, 16 не имеют названия.
5. В работе имеются незначительные опечатки.

Высказанные замечания и вопросы не носят принципиальный характер и не снижают высокой значимости диссертационной работы для фармацевтической науки.

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, 3 патента РФ на изобретения.

Диссертационная работа Бркич Лилианы Любановны «Разработка состава и технологии получения комбинированного лекарственного препарата на основе хитозансодержащих фармацевтических субстанций», представленную 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.

Официальный оппонент: Доктор фармацевтических наук, профессор (14.04.02 - Фармацевтическая химия, фармакогнозия)

заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармацевтической технологии фармацевтического факультета

Федерального государственного бюджетного образовательного

учреждения высшего образования

«Воронежский государственный университет»

394006, г. Воронеж,

Университетская пл., 1.

Телефон: +7 (473)-253-07-89

E-mail: slivkin@pharm.vsu.ru



А.И. Сливкин

Подпись Сливкина Алексей Ивановича заверяю

Ученый секретарь Ученого совета

Федерального государственного образовательного учреждения высшего образования

«Воронежский государственный университет»,

кандидат экономических наук



К.Н. Васильева

27.04.2020