

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ФГБОУ ВО БГМУ МИНЗДРАВА РОССИИ)

ул. Ленина, 3, г. Уфа, Республика Башкортостан, Российская Федерация, 450008
тел. (347) 272-41-73, факс 272-37-51
[http:// www.bashgmu.ru](http://www.bashgmu.ru), E-mail: rectorat@bashgmu.ru

ОКПО01963597 ОГРН 1020202561136
ИНН 0274023088 КПП 027401001

04.05.2023 № 2107-07

На № _____ от _____

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной и
международной деятельности
ФГБОУ ВО БГМУ
Минздрава России

д. ф.-м. н., профессор
И.Ш. Ахатов

«04» 05 2023 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертационной работы Ногаевой Ульяны Валерьевны на тему: «Разработка состава и технологии комбинированной мягкой лекарственной формы для терапии остеоартрита», представленной в диссертационный совет 21.2.063.01, созданный на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по научной специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств

Актуальность темы исследования

Остеоартрит – одна из основных проблем здравоохранения практически во всех странах, что обусловлено, прежде всего, его постоянно возрастающей распространенностью. По прогнозам American College Rheumatology (ACR), к 2050 г. остеоартритом будут страдать 17,37 млн человек в возрасте 45–64 лет и 29,39 млн человек в возрасте 65 лет и старше.

Основная цель лечения и вторичной профилактики остеоартрита – снизить выраженность клинических проявлений и замедлить разрушение

хряща и субхондральной кости, что позволяет уменьшить боль, улучшить функцию сустава, повысить мобильность пациента и качество жизни.

Согласно современным клиническим рекомендациям для коррекции заболевания используют комплекс медикаментозных и немедикаментозных подходов. Учитывая вклад воспаления в развитие клинической картины остеоартрита, представляется перспективным создание препаратов, сочетающих активные фармацевтические субстанции с разными механизмами противовоспалительного действия. Исходя из вышесказанного, разработка состава и технологии комбинированной мягкой лекарственной формы для терапии остеоартрита приобретает особую актуальность.

Диссертационная работа Ногаевой У.В. выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Целью исследования диссертационного исследования являлась фармацевтическая разработка комбинированного противовоспалительного средства для терапии остеоартрита с доклинической оценкой его эффективности. Задачи, поставленные диссертантом, вполне соответствуют заявленной цели.

Научная новизна исследования

Автором исследования впервые:

- предложена оригинальная комбинация действующих веществ, включающая мелоксикам, аденозин и иммуномодулятор М в составе мягкой лекарственной формы;
- изучено влияние виброкавитации на свойства геля противовоспалительного, в частности, на размер частиц суспензионной фазы, микробиологическую чистоту, структурно-механические свойства и мембранную проницаемость;

- разработаны методики качественного и количественного анализа трёхкомпонентной мягкой лекарственной формы посредством ВЭЖХ, по результатам изучения стабильности мягкой лекарственной формы предложен проект спецификации качества геля противовоспалительного;
- проведена комплексная оценка эффективности и безопасности комбинированного противовоспалительного геля на модели адьювант-индуцированного остеоартрита *in vivo*.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Положения диссертационной работы соответствуют паспорту научной специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств, а именно пунктам:

1. Решение задач в области обращения лекарственных средств, обеспечивающих соблюдение надлежащих практик. Разработка инструментов, методов и подходов к оценке безопасности, эффективности и качества лекарственных средств.

2. Проектирование и разработка технологий получения фармацевтических субстанций и лекарственных форм, утилизация производственных отходов с учетом экологической направленности. Стандартизация и валидация процессов и методик, продуктов и материалов. Оптимизация организационных и технологических процессов при разработке и получении лекарственных средств.

3. Исследование биофармацевтических аспектов в технологии получения лекарственных средств, их дизайн и изучение фармацевтических факторов, влияющих на биодоступность. Разработка и валидация биоаналитических методик. Исследование стабильности лекарственных средств.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость работы заключается в комплексном обосновании состава комбинированной мягкой лекарственной формы противовоспалительного действия. В ходе исследования было показано, что

включение в состав геля поверхностно-активных веществ и пропиленгликоля способствует увеличению мембранной проницаемости для вещества, нерастворимого в основе и способствует получению структурированной системы, обладающей тиксотропностью.

Практическая значимость диссертационного исследования подтверждается апробацией и внедрением результатов в практическую деятельность производств: АО «Вертекс» (акт о внедрении от 03.03.2023) и ЗАО «ФАРМА ВАМ» (акт о внедрении от 30.01.2023), а также использованием в учебном и научно-исследовательском процессе ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России (акты о внедрении от 15.02.2023 и от 26.01.2023), учебном процессе Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России (акт о внедрении от 10.02.2023).

Личный вклад автора в проведённое исследование и получение научных результатов

Автором лично выполнены основные этапы диссертационного исследования: проведён поиск, систематизация, обобщение литературных данных, подготовка и осуществление экспериментальной работы, анализ полученных результатов, их обработка и интерпретация, оформление диссертации и автореферата, а также представление основных результатов на научно-практических мероприятиях. Доля участия во всём объёме работы составила не менее 90%. Основные публикации по итогам исследований подготовлены автором в результате совместной работы с соавторами и перечислены в списке публикаций по теме диссертации.

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

Диссертационная работа выполнена на современном научном уровне, присутствует дизайн исследований, каждая глава заканчивается выводами, которые чётко отражают полученные результаты экспериментов.

Приведённые в тексте диссертации рисунки и таблицы информативны и статистически достоверны.

Основные результаты работы доложены и обсуждены на ряде конференций всероссийского уровня с международным участием (Москва 2022, Санкт-Петербург 2021-2022 гг., Нижний Новгород 2022).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, включая 3 статьи в журналах, включенных в международную базу Scopus, среди которых 2 статьи в журналах перечня рецензируемых научных изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

Общая характеристика диссертационной работы

Материал диссертационного исследования Ногаевой У.В. изложен логично и последовательно, экспериментальные работы спланированы грамотно и направлены на решение поставленных задач.

Работа изложена на 117 страницах компьютерного набора, иллюстрирована 42 рисунками и 16 таблицами, состоит из введения, обзора литературы, экспериментальной части (4 главы) и заключения, списка литературы, включающего 91 наименование (в том числе 46 источников зарубежной литературы) и приложение.

Во введении автором кроме обоснования актуальности темы исследования также чётко сформулированы цель и задачи, показана научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, представлены основные положения, выносимые на защиту.

В первой главе приведён обзор литературных данных, на основе которых проанализированы распространённость, этиология и патогенез остеоартрита, рассмотрены подходы к терапии, представлены преимущества комбинированного лечения, описаны современные вспомогательные вещества, используемые в технологии мягких лекарственных форм, изучено

аппаратурное оформление, в частности смесители и гомогенизаторы различного типа действия.

Вторая глава «Материалы и методы» посвящена характеристике объектов исследования (мелоксикама, аденозина и иммуномодулятора М) и описанию свойств вспомогательных веществ. Также здесь содержится характеристика методов и описание методик исследования.

В третьей главе представлены результаты оценки физико-химических свойств действующих веществ, показан алгоритм подбора компонентного состава мягкой лекарственной форме, обоснован итоговый состав геля противовоспалительного, предложена схема его получения, описаны результаты изучения области применения виброкавитационного гомогенизатора в технологии мягких лекарственных форм.

Четвёртая глава диссертации посвящена вопросу контроля качества готового продукта и содержит описание методик ВЭЖХ-анализа, результатов оценки стабильности геля противовоспалительного, а также проект спецификации качества готового продукта.

В пятой главе подробно описано два блока доклинических исследований, проведённых с целью установления наиболее эффективных дозировок действующих веществ в составе мягкой лекарственной формы, а также для разносторонней оценки эффективности и безопасности геля противовоспалительного.

Заключение диссертации полностью отражает содержание работы, сформулировано чётко и логично.

В приложении приведены акты внедрения результатов диссертационного исследования в учебную, научную и производственную практику.

Работа изложена грамотным научным языком, характеризуется логичностью построения эксперимента и обоснованностью выводов.

Автореферат отражает основное содержание диссертации.

Достоинства и недостатки по содержанию, оформлению, общая оценка диссертации

Несомненным достоинством данной работы является иллюстрирование представленного материала, включая схематичное отображение автором основных результатов. Диссертация построена логично, выводы по главам и общие выводы полностью соответствуют проведённым исследованиям.

В целом, положительно оценивая полученные результаты диссертационного исследования, хотелось бы отметить следующие вопросы и замечания, возникшие при ознакомлении с представленными в автореферате и рукописи диссертации материалами.

1. Чем обоснован выбор перечня используемых гелеобразователей? Рассматривалась ли возможность разработки геля на основе карбопола и других производных целлюлозы, кроме гидроксипропилцеллюлозы?

2. В главе 2 «Материалы и методы» в качестве одного из вспомогательных веществ был указан глицерин, однако в дальнейшем при разработке состава и технологии, его использование не упоминали. С чем это связано?

3. Почему исследование мембранной проницаемости было проведено только по отношению к мелоксикаму? Использовались ли иные методы биофармацевтических исследований: диффузия в агар или диализ по Кривчинскому?

4. Каковы дальнейшие планы по развитию тематики исследования? Рассматривается ли возможность включения комбинации мелоксикама, аденозина и иммуномодулятора М в состав других лекарственных форм?

5. В работе встречаются незначительные опечатки с.50, с.57, с.58, с.64.

Указанные вопросы и замечания не носят принципиального характера, являются лишь уточняющими и не снижают ценности проведённого исследования.

Рекомендации по использованию результатов исследования для науки и практики

Результаты проведённых исследований представляют практический интерес для фармацевтической отрасли в перспективе дальнейшего развития с целью обеспечения отечественного здравоохранения препаратами для терапии остеоартрита. Кроме того, материалы диссертации могут быть использованы в учебном процессе при подготовке фармацевтических кадров в высших учебных заведениях, а также научно-исследовательских лабораториях.

Заключение

Учитывая всё вышеизложенное, можно сделать заключение, что диссертационная работа Ногаевой Ульяны Валерьевны на тему: «Разработка состава и технологии комбинированной мягкой лекарственной формы для терапии остеоартрита», представленная на соискание учёной степени кандидата фармацевтических наук по научной специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств, является законченным научным исследованием, имеющим существенное значение для развития фармацевтической науки и практики.

В диссертации решена актуальная научная задача, заключающаяся в разработке нового фармацевтического продукта – геля противовоспалительного, содержащего комбинацию мелоксикама, аденозина и иммуномодулятора М, для терапии остеоартрита.

По актуальности и важности темы, объёму и глубине исследования, теоретической и практической значимости, обоснованности и достоверности результатов и выводов диссертационная работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335, от 02.08.2016 г. № 748, от 29.05.2017 г. № 650, от 28.08.2017 г. №1024, от 01.10.2018 г. № 1168, от 26.05.2020 г. № 751, от 20.03.2021 г. № 426, от 11.09.2021 г. № 1539, от 26.09.2022 г. № 1690), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее

автор, **Ногаева Ульяна Валерьевна**, заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по научной специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств (фармацевтические науки).

Диссертационная работа Ногаевой Ульяны Валерьевны и отзыв на неё обсуждены на заседании кафедры фармацевтической технологии с курсом биотехнологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России протокол № 15 от 26 апреля 2023 г.

Заведующий кафедрой фармацевтической технологии с курсом биотехнологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор фармацевтических наук (15.00.01 Технология лекарств и организация фармацевтического дела), профессор

Юлия Витальевна Шикова

« 26 » апреля 2023 г.

Адрес: 450008, Российская Федерация,
Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, 3
Тел.: 8 (347) 272-41-73
e-mail: rectorat@bashgmu.ru

Подпись доктора фармацевтических наук, профессора Шиковой Ю.В.

Заверяю:

Учёный секретарь учёного совета ФГБОУ
ВО «Башкирский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации, д.фарм.н.,
профессор

Подпись: Ю.В. Шикова

26.04.2023

Заверяю:

Учёный секретарь ФГБОУ ВО БГМУ
Минздрава России

С.А. Мещерякова

