

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора фармацевтических наук, доцента Джавахян Марины Аркадьевны на диссертационную работу 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 – прогрессирующее дегенеративное заболевание, приводящее к поражению суставов. В последние годы изменилось понимание его патогенеза, и в качестве одного из пусковых механизмов развития патологии стали рассматривать воспаление.

Согласно современным рекомендациям, системы доставки лекарственных средств для эффективной терапии остеоартрита должны способствовать облегчению симптомов при минимальных рисках возникновения системных побочных эффектов особенно со стороны желудочно-кишечного тракта. Мягкие лекарственные формы, в частности гели на гидрофильной основе, являются хорошей альтернативой пероральных препаратов и используются для локальной доставки противовоспалительных компонентов. Несмотря на достаточно широкий ассортимент средств для терапии наружной терапии остеоартрита, проблема не является решённой и число пациентов с каждым годом становится больше.

Целью диссертационного исследования Ногаевой У.В. являлась фармацевтическая разработка комбинированного противовоспалительного средства для терапии остеоартрита с доклинической оценкой его эффективности.

Для достижения поставленной цели автором были поставлены следующие **задачи**:

1. Изучить физико-химические свойства мелоксикама, аденозина, иммуномодулятора М для последующего включения в состав геля.
2. Обосновать выбор компонентов основы для мягкой лекарственной формы.
3. Разработать состав и технологию получения комбинированного геля, обладающего пролонгированным противовоспалительным эффектом.
4. Провести сравнительную оценку аппаратурного оформления в технологии геля: с использованием мешалки с верхним приводом и виброкавитационного гомогенизатора.

5. Разработать методики определения показателей качества полученного состава и изучить его стабильность.

6. Провести оценку эффективности комбинированного геля на модели экспериментального остеоартрита и проанализировать его профиль безопасности.

Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность и степень обоснованности

В результате комплексных исследований соискателем предложена оригинальная комбинация действующих веществ, включающая нестероидный противовоспалительный компонент – мелоксикам, а также аденозин и иммуномодулятор М. Включение нескольких активных фармацевтических субстанций в состав геля способствовало повышению эффективности при одновременном снижении концентрации мелоксикама до 0,5%.

Автором впервые изучена и апробирована возможность использования виброкавитационной обработки в технологии мягких лекарственных форм.

В диссертационной работе Ногаевой У.В. разработаны методики ВЭЖХ-анализа трёхкомпонентной мягкой лекарственной формы, а также предложен проект спецификации качества геля противовоспалительного.

Соискателем проведена комплексная оценка эффективности и безопасности комбинированного противовоспалительного геля на модели адъювант-индуцированного остеоартрита, определившая перспективность его применения в терапии остеоартрита.

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 исследования заключается в выявлении влияния выбранных поверхностно-активных веществ, а именно твин 80 и кремофора RH40, в комбинации с пропиленгликолем на мембранную проницаемость малорастворимого компонента – мелоксикама и структурно-механические свойства мягкой лекарственной формы.

Результаты изучения использования виброкавитации в технологии геля, показали, что обработка в режиме 5000 об/мин – 2 минуты способствует повышению его микробиологической чистоты.

О практической значимости диссертационной работы свидетельствуют результаты апробации разработанной автором технологии получения комбинированной мягкой лекарственной формы на производственной площадке ЗАО «ФАРМА ВАМ» (акт о внедрении 30.01.23), использование алгоритма сравнительного изучения свойств мягких лекарственных форм в деятельности службы науки и клинических исследований, а также в лаборатории МЛФ АО «Вертекс» (акт о внедрении от 03.03.23).

Результаты исследования внедрены в научно-исследовательскую деятельность кафедры технологии лекарственных форм и GMP тренинг-центра ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России (акт о внедрении от 26.01.23), а также в учебный процесс Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России (акт о внедрении от 10.02.23) и ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России (акт о внедрении от 15.02.23) при обучении студентов по специальности 33.05.01 «Фармация».

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и заключений

Диссертационное исследование выполнено автором на современном научном уровне. Основные выводы и рекомендации, изложенные в работе, подтверждены и обоснованы полученными в ходе работы экспериментальными данными. Достоверность и обоснованность результатов не вызывают сомнений, поскольку экспериментальные работы были проведены с помощью современного оборудования, аппаратурного оформления и программного обеспечения.

Апробация результатов диссертационного исследования

Основные результаты работы были представлены на ряде конференций и форумов: на научном коворкинге «Биомедицина» в рамках форума медицинских и фармацевтических вузов Министерства здравоохранения Российской Федерации

«Наукабиомед» (Москва, 2022), на XI и XII Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего» (Санкт-Петербург 2021 и 2022), на VIII Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием «VolgaMedScience» (Нижний Новгород, 2022).

Примечательно, что в 2021 и 2022 гг. научно-исследовательские проекты, содержащие фрагменты диссертационного исследования Ногаевой У.В., были признаны победителями конкурса грантов Комитета по науке и высшей школы для студентов вузов, расположенных на территории Санкт-Петербурга, аспирантов вузов, отраслевых и академических институтов, расположенных на территории Санкт-Петербурга.

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.

Личный вклад автора в проведённое исследование и получение научных результатов

Автором лично выполнены основные этапы диссертационной работы: проведена оценка современных подходов к терапии остеоартрита и используемых лекарственных форм, сформулирована цель и задачи исследования, подготовлен план работ и проведены экспериментальные исследования, осуществлён анализ полученных результатов, их обработка и интерпретация. Соискателем совместно с соавторами осуществлялась подготовка к публикации тезисов и статей. Личный вклад Ногаевой У.В. в представляемое исследование составляет не менее 90%.

Оценка содержания диссертации, её завершённости в целом, выводов и заключений

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 сокращений, списка литературы, включающего 91 наименование (в том числе 46 источников зарубежной литературы) и приложения.

Во введении изложены актуальность работы, цели и задачи исследования, научная новизна, практическая значимость, степень достоверности и апробации основных результатов исследования, положения, выносимые на защиту, связь задач с исследовательской работой с проблемным планом фармацевтических наук, соответствие

работы паспорту научной специальности, обозначен личный вклад автора в проведённую исследовательскую работу и получение научных результатов.

Первая глава (24 стр.) посвящена обзору литературных источников (отечественных и зарубежных) по вопросам распространённости, этиологии и патогенеза остеоартрита. Автором рассмотрены подходы к терапии, представлены преимущества комбинированного лечения с применением лекарственных препаратов, наносимых наружно, изучены современные вспомогательные вещества, а также уделено внимание аппаратному оформлению, используемому в технологии мягких лекарственных форм. Выводы и заключения логичны и ставят задачи исследования.

Во второй главе (17 стр.) описаны объекты, методы и методики, используемые при проведении исследований. Приводятся основные технологические методы, в том числе разработанные автором, а также представлено описание методик контроля качества готового продукта и описании модели проведённых этапов доклинических исследований.

Третья глава (26 стр.) раскрывает результаты изучения физико-химических свойств действующих веществ и алгоритм подбора компонентного состава мягкой лекарственной формы. Автором проведён комплекс биофармацевтических и технологических исследований по выбору итогового состава геля противовоспалительного, здесь же предложена схема его получения. В этой главе соискатель дополнительно рассматривает возможности использования виброкавитационной обработки в технологии мягких лекарственных форм.

Четвёртая глава (7 стр.) посвящена контролю качества комбинированной мягкой лекарственной формы. Ввиду невозможности совместного качественного и количественного определения трёх компонентов, а автор предлагает две методики ВЭЖХ-анализа: одну для мелоксикама, вторую – для аденозина и иммуномодулятора М.

Также автором изложены результаты изучения стабильности в течение 1 года. Глава заканчивается проектом спецификации качества геля противовоспалительного.

Пятая глава (12 стр.) отражает результаты двух блоков доклинических исследований, направленных на установлении оптимальных дозировок каждого из компонентов, а также оценки эффективности и безопасности комбинированной мягкой лекарственной формы для терапии остеоартрита.

В заключении отражены обобщённые результаты решения поставленных автором задач исследования, после автором представлен список сокращений, приведён список литературы, в приложении представлены акты внедрения результатов диссертационного исследования.

Автореферат диссертации полностью отражает основное содержание работы и содержит значительное количество наглядного иллюстративного материала.

Рекомендации по использованию результатов исследования для науки и практики

Проведённые экспериментальные исследования Ногаевой У.В. представляют практический интерес для фармации и медицины с целью последующего расширения ассортимента отечественного фармацевтического рынка препаратами для терапии остеоартрита.

Достоинства и недостатки по содержанию, оформлению, общая оценка диссертации

Оценивая диссертационную работу Ногаевой Ульяны Валерьевны, следует отметить целостность проведённых исследований, последовательность и логичность изложения материала. Положительно характеризуя результаты диссертационного исследования в целом, хотелось бы отметить следующие вопросы и замечания:

1. В главе материалы и методы отсутствуют сведения и нормативные документы на активные фармацевтические субстанции и вспомогательных веществах, а также стандартных образцах. Иммуномодулятор М — оригинальная субстанция разработана учеными СПХФУ? Что представляет собой? Имеет НД? Какой пропиленгликоль использовали в работе?
2. При разработке лекарственного препарата использована комбинация из 3 АФС. Какими методами и кем была доказана эффективность и их совместимость? Чем обусловлен выбор концентраций? Почему при использовании 3 субстанций биофармацевтические исследования проводили только для мелоксикама? Вы ранее заявляли, что их выбор обусловлен активностью каждого на различные звенья патологического процесса.
3. Автором дополнительно проведено изучение растворимости мелоксикама. Установлено, что растворим в ДМФА, ТЭА и др. Далее продолжены исследования суспензий мелоксикама с пропиленгликолем. Целесообразно было провести дальнейшее исследование в соответствии с полученными результатами. Не понятна цель!
4. При сравнении методов необходимо проводить исследования в одинаковых условиях. 2 режима с холодной водой (необходимо указывать температуру) и 2 режима с горячей водой! Кроме того, хотелось бы отметить, что при добавлении воды к альгину образуются комки. Набухание целесообразно проводить при добавлении альгина на поверхность воды.

5. Следует четко указывать наименование субстанции в соответствии с НД. (на стр. 58., в таблице указан Ксантан).
6. В экспериментальной части диссертационной работы отсутствует обоснование введения кремофора и вин 80. В описании необходимо привести окраску натрия альгина, так, как он имеет цвет при получении геля и как он меняется при добавлении ВВ? Почему желтый оттенок? При описании внешнего вида составов, представленных в таблице сравнение проводится для одних образцов - по цвету, в других — по прозрачности, в третьих — по вязкости. Необходимо описывать с учетом всех органолептических свойств для каждого образца.
7. Стр.65. чем обусловлен выбор консерванта? В работе отсутствует обоснование.
8. Чем обусловлен выбор упаковки на массу содержимого 20, 0 г. Все лекарственные формы в виде гелей, зарегистрированных представлены в упаковках 50,0 и 100, 0 г.
9. В таблице 12, по результатам исследований наблюдается снижение массы содержимого упаковки и увеличения размера частиц с 6 месяца хранения. Какие нормы рекомендованы? Какие меры необходимо принимать для предотвращения образования крупных частиц?

Указанные замечания и пожелания не снижают научно-практической ценности диссертационной работы Ногаевой У.В. и носят рекомендательный характер.

Заключение

Таким образом, 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 завершённым научным исследованием, в котором содержится решение научной задачи, имеющей существенное значение для развития фармацевтической технологии и состоящей в разработке состава и технологии трёхкомпонентного геля, а также оценке эффективности и безопасности на модели экспериментального остеоартрита *in vivo*.

По актуальности, научной новизне, уровню и объёму исследований, теоретической и практической значимости, степени обоснованности положения 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).

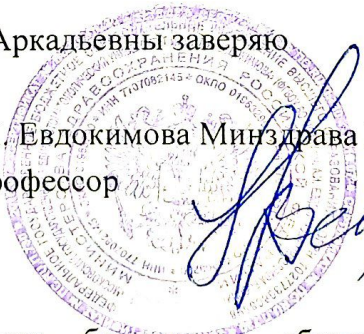
Официальный оппонент,

Заместитель директора по внедрению и разработке научно-образовательного института фармации федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор фармацевтических наук (14.04.01 – Технология получения лекарств), доцент **Джавахан Марина Аркадьевна**



«04» мая 2023 г.

Подпись Джавахян Марины Аркадьевны заверяю
ученый секретарь
ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор



Васюк Юрий Александрович

Контактные данные:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

127473, Российская Федерация, г. Москва, ул. Делегатская, д.20, стр.1

Тел.: +7-926-011-69-71

e-mail: akopovamarina13@mail.ru