

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

доктора фармацевтических наук, профессора Молоховой Елены Игоревны 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 (ОА), хроническое дегенеративно-дистрофическое заболевание, является самым распространенным заболеванием суставов, которым страдают более 10-15% населения земного шара. Причем число больных остеоартритом с каждым годом увеличивается.

Современный подход к терапии ОА предполагает использование немедикаментозных, включая эндопротезирование, и медикаментозных методов, в том числе использование симптоматических лекарственных средств быстрого действия, которые обладают способностью подавлять боль, воспаление, что позволяет улучшить функцию суставов. Чаще всего для купирования боли при ОА назначаются нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (НПВС), обладающие противовоспалительным и анальгетическим действиями. При их наружном применении не только уменьшается выраженность боли в суставах, но и подавляются экссудативные явления и восстанавливается объем движений в пораженных суставах, что способствует улучшению общего состояния больного. При местном использовании НПВС не развиваются системные побочные эффекты.

ОА относится к комплексным дегенеративным заболеваниям, сопровождающихся поражением не только костной и хрящевой тканей, но и воспалением близлежащих мышц, сухожилий и синовиальной оболочки. В этом случае особое значение приобретает стратегия комбинированной терапии ОА, которая подразумевает включение в состав одного лекарственного препарата нескольких активных фармацевтических ингредиентов (АФИ), обладающих разными механизмами действия на воспалительные процессы в суставах. В связи с этим представляется актуальной разработка технологии комбинированного средства, содержащего, кроме нестероидного противовоспалительного компонента (мелоксикама), аденозин и иммуномодулятор М. Особый интерес имеет

разработка мягкой лекарственной формы (МЛФ), оказывающей общее воздействие на пораженный сустав.

Таким образом, **цель диссертационного исследования** Ногаевой Ульяны Валерьевны, а именно: фармацевтическая разработка комбинированного противовоспалительного средства для терапии ОА с доклинической оценкой его эффективности, актуальна для фармацевтической науки.

Достижение поставленной цели включает решение таких важных задач как изучение физико-химических и технологических свойств мелоксикама, аденозина, иммуномодулятора М для последующего включения в состав МЛФ, обоснование состава компонентов мазевой основы, разработка технологии комбинированного геля, обладающего пролонгированным противовоспалительным эффектом, проведение сравнительной оценки аппаратного оформления процесса получения геля, разработка методик испытаний качества разработанного состава, стабильности, анализа профиля безопасности и оценки эффективности предложенного состава комбинированного геля на модели экспериментального ОА.

Исходя из изложенного, можно сделать заключение, что цель и задачи, поставленные в работе Ногаевой Ульяны Валерьевны, **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.

#### **Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтических наук**

Исследование выполнено в соответствии с планом исследовательских работ ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России в рамках темы: «Разработка технологий производства, методов анализа, стандартизации и фармакологической оценки

лекарственных растений, новых или модифицированных фармацевтических субстанций и препаратов» (государственная регистрация № 01201252028).

### **Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность и степень обоснованности**

Диссертантом впервые предложена оригинальная комбинация активных фармацевтических субстанций, включающая мелоксикам, аденозин и иммуномодулятор М в составе МЛФ. Использование трёх компонентов позволило снизить дозировку мелоксикама до 0,5 %, в альтернативе 1 % в существующих лекарственных препаратах мелоксикама в МЛФ.

Изучением влияние виброкавитации на ряд свойств гелевой структуры, в частности, на размер частиц суспензионной фазы, микробиологическую чистоту, структурно-механические свойства и мембранную проницаемость обоснована стадия виброкавитационной обработки в технологии МЛФ.

Разработаны методики анализа трёхкомпонентной МЛФ методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

На модели экспериментального адьювант-индуцированного ОА *in vivo* проведена комплексная оценка эффективности и безопасности комбинированного противовоспалительного геля, определена перспективность его применения в терапии ОА.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

В результате исследования проведено комплексное обоснование состава комбинированной МЛФ противовоспалительного действия. Показано, что включение в состав геля поверхностно-активных веществ (твин 80, кремофора RH40) и пропиленгликоля увеличивает мембранную проницаемость для вещества, нерастворимого в основе, и способствует получению структурированной системы, обладающей тиксотропностью, а использование виброкавитационной обработки (5000 об/мин – 2 минуты) повышает микробиологическую чистоту геля.

Практическая значимость диссертационного исследования состоит в разработке технологии МЛФ для терапии остеоартрита, которая успешно апробирована на производственной площадке ЗАО «ФАРМА ВАМ» (г. Санкт-Петербург) (акт о внедрении 30.01.23). Методология оценки структурно-механических свойств МЛФ использована в научно-исследовательской деятельности кафедры технологии лекарственных форм и GMP тренинг-центра ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России (акт о внедрении от 26.01.23). Алгоритм сравнительного изучения МЛФ в зависимости от типа используемого оборудования применён в деятельности службы науки и клинических исследований, а

также в лаборатории МЛФ АО «Вертекс» (г. Санкт-Петербург) (акт о внедрении от 03.03.23).

Отдельные результаты работы, а именно: «Подходы к разработке состава и технологии МЛФ, алгоритмы подбора вспомогательных веществ, основанные на комплексных реологических и фармакокинетических исследованиях *in vitro*» используется в учебном процессе ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России (акт о внедрении от 15.02.23) и Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России (акт о внедрении от 10.02.23) при обучении студентов по специальности 33.05.01 «Фармация».

### **Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и заключений**

Анализ диссертационной работы Ногаевой Ульяны Валерьевны показывает, что все разделы выполнены на современном научном уровне, подтверждены экспериментальными данными. Достоверность полученных результатов и выводов определяется их воспроизводимостью, использованием современных методов исследования, применением методов статистической обработки данных, поверенных и аттестованных средств измерений.

### **Апробация результатов диссертационного исследования**

Основные результаты работы доложены и обсуждены на ряде Всероссийских научных конференциях студентов и аспирантов с международным участием (Санкт-Петербург 2021 и 2022), (Нижний Новгород, 2022) и на площадке научного коворкинга «Биомедицина» (Москва, 2022)

Два исследовательских проекта, включающие фрагменты диссертационного исследования, а именно: «Разработка состава и технологии комбинированного противовоспалительного средства для терапии остеоартроза» (2021) и «Совершенствование технологии мягких лекарственных форм путём виброкавитационной обработки» (2022), признаны победителями конкурса грантов Комитета по науке и высшей школы для молодых ученых вузов, отраслевых и академических институтов г. 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**

Автор лично участвовал в формулировке цели исследования и постановке задач, сборе и анализе отечественных и зарубежных литературных данных, планировании экспериментальной работы, постановке экспериментов на базе GMP тренинг-центра, кафедры технологии лекарственных форм и Центра экспериментальной фармакологии ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России. Автором обработаны и интерпретированы полученные результаты, написаны и подготовлены к публикации тезисы и статьи. Личный вклад соискателя 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 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 получении научных результатов.

**Глава 1. Обзор литературы.** В обзоре литературы уделено особое внимание распространённости, этиологии и патогенезу ОА, рассмотрены подходы к терапии, представлены преимущества комбинированного лечения с применением МЛФ. На основе литературных данных и результатов доклинических исследований подобраны 2 компонента АФИ (аденозин и иммуномодулятор М.), входящие в комбинированную композицию с мелоксикамом, обеспечивающую воздействие на различные составляющие воспалительной реакции и более полноценный противовоспалительный ответ, в сравнении с однокомпонентным составом.

Описаны современные гидрофильные основы и группы вспомогательных веществ, изучены стадии получения МЛФ и их аппаратное оформление, в частности смесители и гомогенизаторы различного типа действия. Обоснована перспективность использования виброкавитационной обработки для получения стабильной мазевой структуры.

**Глава 2. Материалы и методы.** При разработке геля противовоспалительного использовано три активных фармацевтических субстанции: мелоксикам, аденозин и

иммуномодулятор М, а также ряд вспомогательных веществ, соответствующих требованиям актуальной нормативной документации.

Глава содержит описание используемых методов и методик как на этапе фармако-технологических исследований, так и во время доклинических исследований эффективности и безопасности мягкой лекарственной формы.

### **Глава 3. Разработка состава, фармако-технологические исследования комбинированной противовоспалительной МЛФ.**

Диссертантом Ногаевой Ульяной Валерьевной изложены результаты оценки физико-химических свойств действующих веществ, показан алгоритм подбора компонентного состава комбинированной МЛФ, представлены результаты сравнительной оценки нескольких композиций, выбран состав комбинированного геля противовоспалительного действия и предложена технологическая схема его получения.

Экспериментальными исследованиями установлен положительный эффект виброкавитационной обработки на структурно-механические свойства, размер частиц суспензионной фазы, мембранную проницаемость мелоксикама и микробиологическую чистоту образцов изучаемой МЛФ. Это позволили рекомендовать использовать виброкавитационную обработку как на стадии гомогенизации готового продукта (суспензии или эмульсии), так и на этапе обработки основы в процессе масштабирования производства МЛФ.

**Глава 4. Разработка методик качественного и количественного анализа геля противовоспалительного** содержит экспериментальные данные по выбору условий проведения 2 методик ВЭЖХ-анализа – качественного и количественного анализа мелоксикама и совместного определения подлинности и количественного определения аденозина и иммуномодулятора М. Диссертантом изложены результаты изучения стабильности в течение 1 года. В качестве упаковки для геля выбраны тубы алюминиевые, обеспечивающие сохранность геля и препятствующие высыханию основы. Предложен проект спецификации качества на разработанный состав геля противовоспалительного.

### **Глава 5. Фармакологическая оценка геля противовоспалительного.**

В ходе доклинических испытаний на животных с использованием адьювант-индуцированного ОА определены дозировки для каждого из компонентов оригинальной комбинированной МЛФ.

Эффективность разработанного противовоспалительного геля по сравнению с референтным препаратом «Амелотекс»<sup>®</sup> 1%, гель оценивалась по ряду показателей, включающих оценку размера повреждённого сустава, толерантность к физической нагрузке, гистологическую картину воспаления, а также уровню противовоспалительных

цитокинов, определяемых методом иммуноферментного анализа. Установлено отсутствие местно-раздражающего действия геля при длительном применении. На основании обобщения результатов фармакологических исследований сделан вывод о перспективности применения разработанного состава в клинической практике.

В завершении диссертационной работы представлено **заключение**, обобщающее основные результаты работы, приведен список литературы, представлено приложение, содержащее акты внедрения, подтверждающие практическую ценность проведенной работы.

Автореферат отражает основное содержание диссертации.

### **Рекомендации по использованию результатов исследования для науки и практики**

Теоретические положения и экспериментальные подходы, сформулированные в диссертационном исследовании Ногаевой Ульяны Валерьевны, целесообразно использовать в исследованиях лабораторий R&D при разработке состава и технологии мягких лекарственных форм, а также в учебном процессе ВУЗов фармацевтического профиля.

### **Достоинства и недостатки по содержанию, оформлению, общая оценка диссертации**

Работа построена логично, выводы по главам и общие выводы полностью соответствуют проведенным исследованиям. Работа легко читается, хорошо иллюстрирована. Результаты исследований статистически достоверны, убедительны и достаточно хорошо апробированы. Однако при рассмотрении работы возникли следующие **замечания и вопросы**:

1. В обзоре литературы практически не представлены материалы по основному компоненту противовоспалительного геля – мелоксикаму, в частности составу, технологии и характеристике мягких лекарственных форм на его основе. А вот общеизвестные материалы из учебных пособий по гомогенизации суспензионных мазей можно было и не приводить.
2. В главе 2 «Материалы и методы» дана неполная характеристика АФИ, используемых в работе, без указания заводов производителей и основных значений показателей качества.
3. Почему при исследовании структурно-механических свойств экспериментальных образцов мазей не были проанализированы петли гистерезиса?
4. При определении биофармацевтических характеристик разработанного геля изучается мембранная проницаемость только для мелоксикама. Как обстоит дело с

другими фармакологически активными субстанциями- аденозином и иммуномодулятором М? Кроме того, было бы целесообразно провести сравнительное биофармацевтическое исследование предлагаемого состава геля с реферантным препаратом «Амелотекс»<sup>®</sup> 1%, гель, выбранным диссертантом для фармакологических испытаний.

5. На мой взгляд, положение о тенденции повышения микробиологической чистоты при виброкавитационной обработке экспериментальных образцов мазевых композиций требует дополнительных исследований.
6. В работе не указано, на базе какой лаборатории разработаны методики ВЭЖХ анализа качественного и количественного определения фармацевтических субстанций и не даны их валидационные характеристики.
7. Какие нормативные документы, помимо ОФС 1.1.0009.18, использовались при определении стабильности разработанной мягкой лекарственной формы – комбинированного геля противовоспалительного? Какие предлагаются условия хранения и на основании чего определен срок годности препарата – 1 год.

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

### **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 по разработке состава и технологии комбинированного лекарственного препарата – геля противовоспалительного для терапии остеоартрита.

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,**

профессор кафедры промышленной технологии лекарств с курсом биотехнологии ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России, доктор фармацевтических наук (14.04.01 – Технология получения лекарств), профессор Молохова Елена Игоревна



11 мая 2023 года.

Контактные данные:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

614990, Российская Федерация, Пермский край, г. Пермь, ул. Полевая, 2

Тел.: (342) 235-55-01, (342) 282-58-42

e-mail: profmol17@gmail.com.

