

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

доктора фармацевтических наук, профессора Егоровой Светланы Николаевны на диссертационную работу Рытченкова Сергея Витальевича «Фармако-технологическая платформа и нормы качества биodeградируемой аппликационной лекарственной формы на базе хитозана и пути ее использования», 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 (фармацевтические науки)

### **Актуальность темы исследований**

В настоящее время роль различных по классификации лекарственных форм колеблется и зависит не только от их биофармацевтических показателей, но также от технологического-экономических и потребительских свойств той или иной группы. Так, сегодня возросло значение аппликационных лекарственных форм, так как диапазон их использования широк: их можно наносить на кожу, слизистые, на любые раневые поверхности, в том числе и влажные. Они обладают мукоадгезивными свойствами, способны обеспечить регулируемый по скорости действия эффект. Аппликационные лекарственные формы могут отделять и изолировать поврежденную область, ограждая ее от контакта с другими участками кожи или слизистой. Данное свойство является оригинальным и принадлежит только аппликационной группе. Поэтому любые научно-практические исследования в отношении аппликационных лекарственных форм актуальны. Однако автор конкретизировал свое направление: из всей этой разнообразной и объемной группы он выбрал гели и

пленки, объединил эти две составляющие, сконструировав таким образом комбинированную лекарственную форму, которую целенаправленно определил для использования в хирургической практике, для изолирования кишечного анастомоза, что также является актуальным.

**Цель исследований** С.В.Рытченкова объемная и конкретная, а в рамках уточняющих ее задач полностью соответствует содержанию диссертации и раскрывает его. Задачи исследования отражают не только содержание, но и показывают структуру исследований, а также формируют итоговое заключение и выводы по главам.

**Научная новизна исследования** состоит в том, что, во-первых, впервые была разработана комбинированная лекарственная форма типа пленка-гель, а также подробно представлена полная ее характеристика, как лекарственной формы. Во-вторых, базовый вспомогательный компонент, с помощью которого комбинированная лекарственная форма сконструирована – биodeградируемый полимер хитозан. В настоящее время хитозан, как вспомогательный компонент, популярен, так как это отечественный биodeградируемый полимер и его использование определяет возможности импортозамещения целого ряда лекарственных средств. Однако в области хирургических операций на кишечнике хитозан используется впервые. В-третьих, хирургический процесс был смоделирован и выполнен *in vivo* с предложенной автором комбинированной лекарственной формой также впервые. Критерии стандартизации разработанной комбинированной лекарственной формы, биофармацевтические исследования *in vitro* и *in vivo* выполнены впервые. Технологическая схема для комбинированной аппликационной лекарственной формы – также технологическая новизна, которая послужила основанием для разработки обязательного для технологической апробации пакета нормативной документации, что связывает требования новизны с практической значимостью. Новизна исследований С.В. Рытченкова подтверждена патентом РФ на изобретение.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Все выполненные исследования соответствуют паспорту научной специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств и назначению работы, а именно: в диссертации подробно разбираются п. 2, 3. паспорта, так как работа практически посвящена лекарственным формам и их стандартизации (п.2). Подробно разрабатываются биофармацевтические подходы (п.3).

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

Теоретические подходы в работе имеются: с целью достижения оптимальности в выборе вспомогательного комплекса автор использовал прогностичный теоретический способ – компьютерное моделирование. Были определены физико-химические дескрипторы всех вспомогательных компонентов, которые участвовали в выборе полимеров, формирующих комбинированную лекарственную форму. Автор проводил выбор полимера в 2 этапа и в этом случае компьютерное моделирование очень помогло упростить и оптимизировать сам процесс. Что касается практической значимости: разработан и утвержден лабораторный регламент на производство комбинированной лекарственной формы. Получен акт его производственной апробации. Производственное предприятие ООО «Миравита» включило акт и регламент в план развития производства. Технологическая схема и ее подробная характеристика также включены в план развития предприятия. Методики стандартизации и технологическая схема используется в учебном процессе кафедр и институтов.

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

Интерес к работе, проявленный в рамках предприятия «Миравита», свидетельствует о целесообразности продолжать технологическое совершенствование полученных результатов, готовить трансфер в производство и провести разработку опытно-промышленного регламента на

комбинированную лекарственную форму с акцентом на аппаратную схему производства.

Учитывая оригинальность комбинированной лекарственной формы, необходимо продолжить исследования для включения ее в современную классификационную систему, в группу комбинированных аппликационных лекарственных форм.

#### **Личный вклад автора**

Автор доминировал во всех направлениях диссертации: в выборе темы, ее утверждении, публикациях, выступлениях на конференциях. Но главное выполнял все блоки многопланового эксперимента. Полностью осуществил информационную подготовку работы. В итоге, процент участия – более 90%.

#### **Степень обоснованности научных положений, выводов, и рекомендаций, сформулированных в диссертации.**

Результаты работы выглядят убедительно, так как они выполнены на основании комплексного эксперимента, анализа значительной информационной базы, с использованием современных научных методов, в том числе математических, статистических. Основные положения диссертации надежно апробированы: докладывались успешно на многочисленных конференциях различного уровня.

#### **Публикации**

По теме диссертации имеется 12 научных работ, 3 из них опубликованы в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций. Получен патент на изобретение. Таким образом, уровень апробации работы достаточен.

#### **Общая характеристика диссертационной работы**

В отношении необходимых формальных требований диссертация С.В.Рытченкова им соответствует.

Диссертация изложена на 144 страницах в компьютерном наборе, насыщена экспериментально достаточно: 28 таблиц, 22 рисунка. Список

литературы представлен в виде 150 источников, из них 39 на иностранных языках.

Построена диссертация традиционно: состоит из введения, 5 глав, заключения, списка литературы и 7 приложений.

Введение включает основные, наиболее значимые позиции работы: актуальность, научную новизну, практическую значимость, положения, выносимые на защиту, и др.

Глава 1. Обзор литературы. Глава большая, но это себя оправдывает, так как она разноплановая: в основном, обзор касается аппликационных лекарственных форм – их общего современного состояния, и лекарственных форм, которые конкретно характеризует направление работы. Автор уделяет внимание полимерам, с акцентом на хитозан, что также правильно. Обзор написан грамотно, легко читается. Насчитывает по объему 27 страниц, заканчивается заключением.

Глава 2. Материалы и методы исследования. Данная глава характеризует исходные вещества и комплексы, а также способы их обработки. Однако отношение у автора ко всем этим составляющим не однозначное: практически весь объем занимают методы, двум другим пунктам уделено меньше внимания. Но в целом все основные моменты в этой главе отражены.

Глава 3. Разработка технология получения пленки и геля. Глава отражает название, так как является полностью технологической, что следует отметить, как положительный момент. Автор в главе приводит действительно исчерпывающие технологические сведения в отношении исходных лекарственных форм – компонентов центральной комбинированной структуры, предлагает оптимальные технологические схемы и приводит подробное описание технологии. При выборе состава вспомогательного комплекса автор пользуется компьютерным моделированием: определяет дескрипторы и делает общее заключение по главе.

Глава 4. Стандартизация аппликационной лекарственной формы. В главе представлена полная характеристика разработанной лекарственной формы: определены такие наиболее существенные ее показатели, как размеры пленок, адгезивные свойства, индекс набухания, однородность массы. Но особое внимание автор уделили осмотическим свойствам гелей и их реологическим характеристикам. На основании результатов этих экспериментов сформирован проект норм качества. Глава заканчивается заключением.

Глава 5. Определение безопасности и эффективности разработанной аппликационной лекарственной формы. Глава насыщенная: эксперименты *in vivo* и *in vitro* переплетаются и дают хорошие результаты. Для разработанного комбинированного средства был установлен 4 класс токсичности, эта группа малоопасных веществ и отсутствия раздражающего действия, что также немаловажно для дальнейшего практического использования разработанной композиции. Глава заканчивается заключением.

Общее заключение составлено аргументировано. В отношении списка литературы также замечаний не возникло, ссылки на литературные источники по тексту диссертации являются достоверными.

Автореферат достаточно полно и адекватно отражает основное содержание диссертации С.В.Рытченкова.

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

Диссертационная работа С.В. Рытченкова написана научным литературным языком, производит хорошее впечатление, однако к автору имеются некоторые вопросы и замечания.

1. Недостаточно раскрыт по тексту дизайн исследования, а это методологический подход к исследованиям, то есть хотелось бы его видеть его более подробное описание.

2. Учитывая создание целевой комбинированной лекарственной формы, можно было бы обратить внимание на классификации лекарственных форм и

предположить возможности участия такой структуры в общей современной классификации.

3. Что обозначают сокращения в таблице 5 «Физико-химические дескрипторы компонентов аппликационной лекарственной формы»? Как цифровые показатели, полученные в результате кластерного анализа, повлияли на выбор состава экспериментальных образцов? Что являлось критерием оптимизации?

Однако высказанные замечания никак не влияют общую положительную оценку диссертационной работы.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Учитывая все вышеизложенное, можно сделать заключение о том, что диссертационная работа **Рытченкова Сергея Витальевича** на тему: «Фармако-технологическая платформа и нормы качества биodeградируемой аппликационной лекарственной формы на базе хитозана и пути ее использования» является законченным научным исследованием, имеющим существенное значение для развития фармацевтической науки и практики. В диссертационной работе поставлена и решена значимая научно-практическая задача, состоящая в разработке отечественной аппликационной лекарственной формы на базе отечественного полимера хитозана и установлены возможности его использования в фармацевтической практике, как вспомогательного средства при хирургических операциях.

По актуальности и важности темы, объему и глубине исследования, теоретической и практической значимости, обоснованности и достоверности результатов и выводов диссертационная работа **Рытченкова Сергея Витальевича** 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 20.03.2021 г. № 426, от 11.09.2021 г. № 1539, от 26.09.2022 г. № 1690, от 26.01.2023 г. № 101, от 18.03.2023 г. № 415, от 26.10.2023 г. № 1786, от 25.01.2024 г. № 62), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, **Рытченков Сергей Витальевич**, заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по научной специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств.

Официальный оппонент:

Заместитель директора по образовательной деятельности Института фармации федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор фармацевтических наук (15.00.01 – технология лекарств и организация фармацевтического дела (фармацевтические науки)), профессор



Егорова  
Светлана Николаевна

22 ноября 2024 г.



Подпись *Егорова С.Н.*, профессор  
*Егорова С.Н.* заверяю.  
 Ученый секретарь Ученого Совета ФГБОУ  
 ВО Казанский ГМУ Минздрава России,  
 д.м.н. *И.Г. Мустафин*  
 « 22 » 11 2024 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 420012, Российская Федерация, Приволжский федеральный округ, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49  
 Телефон: 8 (843) 521-44-96  
 e-mail: Svetlana.egorova@kazangmu.ru