

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора фармацевтических наук Шпрах Зои Сергеевны
на диссертационную работу Рытченкова Сергея Витальевича на тему
«Фармако-технологическая платформа и нормы качества биodeградируемой
аппликационной лекарственной формы на базе хитозана и пути ее
использования», представленную 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

Современные фармацевтические исследования направлены как на поиск новых лекарственных средств, так и на совершенствование существующих лекарственных форм, среди которых особое место занимают аппликационные лекарственные формы. В клинической практике наиболее широко применяются пленки и гели.

Традиционно аппликационные лекарственные формы применяются в стоматологии, дерматологии, косметологии, офтальмологии и гинекологии. В последние годы такие лекарственные формы успешно применяются в хирургии в качестве барьерных средств для изолирования оперируемой области и стимулирования процессов ранозаживления.

При этом целый ряд вопросов остается нерешенным – это, прежде всего, состав аппликационных лекарственных форм (основообразующие полимеры должны быть не только биосовместимыми, биоразлагаемыми, и обладать мукоадгезивными свойствами и низкой иммуногенностью, но и быть технологически доступными). Отдельной проблемой является создание комбинированных аппликационных лекарственных форм для применения в абдоминальной хирургии.

Диссертационная работа Рытченкова Сергея Витальевича посвящена разработке технологии получения комбинированной аппликационной лекарственной формы для применения в хирургии, в том числе выбору ее оптимального состава и определению норм качества. Большой раздел работы посвящен биофармацевтическим исследованиям разработанной композиции и определению ее безопасности и эффективности в экспериментах *in vitro* и *in vivo*. То есть, актуальность и новизна выполненной работы не вызывает сомнений.

Целью исследования стала разработка технологии получения и норм качества комбинированной аппликационной лекарственной формы – геля и пленки на основе хитозана и подтверждение ее эффективности.

Задачи исследования, сформулированные автором, полностью соответствуют поставленной цели.

Научная новизна исследования

Соискателем разработана комбинированная аппликационная лекарственная форма из биодергадируемых полимерных материалов, которая представляет собой пленку с одной клеящей стороной и нанесенным на нее гелем. Разработанная лекарственная форма может применяться при операциях на внутренних органах.

Автором подобран оптимальный состав пленок с использованием в качестве пленкообразующих компонентов хитозана и желатина – безопасных, доступных и экономичных биодергадируемых полимеров; для получения мукоадгезивного геля выбран 1,5%-ый раствор натрия карбоксиметилцеллюлозы.

Соискатель предложил комбинацию из двух лекарственных форм – пленки и геля, разработал соответствующие технологические схемы их получения, определил критерии стандартизации комбинированной аппликационной лекарственной формы и выбрал нормы качества.

Проведенные биофармацевтические исследования – определение времени биодергадации в экспериментах *in vitro* и *in vivo*, конъюнктивальная проба, кожный и внутрикожный тесты – подтвердили безопасность разработанной комбинированной лекарственной формы.

Автор изучил изолирующий эффект аппликационной лекарственной формы в эксперименте *in vivo* и показал, что ее применение для выделения кишечного анастомоза предотвращает образование послеоперационных спаек.

По результатам диссертационной работы разработаны и подготовлены к апробации нормативные документы, определяющие практическую значимость предложенной композиции, а также конкретную ее перспективность в отношении внедрения.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств, а именно пунктам:

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 бионалитических методик. Исследование стабильности лекарственных средств.

Теоретическая и практическая значимость работы

Впервые теоретически обосновано совместное использование биодеградируемой пленки и мукоадгезивного геля в комбинированной аппликационной лекарственной форме.

Показано, что вязкий гель на основе 1,5%-го раствора натрия карбоксиметилцеллюлозы имеет высокую адгезивную способность к влажным тканям, а также препятствует выходу экссудата за счет разветвленной полимерной структуры. Проникая в проколы от хирургической иглы и/или в разрез, гель обеспечивает их герметизацию. Установлено, что пленка на основе хитозана и желатина изолирует нанесенный гель, препятствует его миграции с места нанесения, физически отделяет кишечный анастомоз и предупреждает образование спаек, способствует пролиферации и заживлению раны в изолированных условиях. Разработан и апробирован лабораторный регламент на производство комбинированной аппликационной лекарственной формы для использования в хирургической практике. Представленные методики стандартизации пленок на основе хитозана и мукоадгезивного геля позволяют контролировать качество разработанной лекарственной формы.

Получен патент на изобретение «Комплекс для изолирования кишечного анастомоза и предотвращения послеоперационного спаечного процесса» (RU 2796007 C1 от 16.05.2023), в котором описан состав, технология получения, результаты изучения фармацевтико-технологических характеристик и острой токсичности комбинированной лекарственной формы для аппликационного применения.

Технология получения комбинированной лекарственной формы, методики стандартизации и результаты исследования эффективности композиции внедрены в учебный процесс и используются в научно-исследовательской работе кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России (акт внедрения от 15.04.2024) и кафедры

фармацевтической технологии и биотехнологии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России (акт от 15.04.2024).

Лабораторный регламент на производство комбинированной аппликационной лекарственной формы апробирован в ООО «Миравита», получено заключение о возможности внедрения технологии получения разработанной АЛФ в производственный процесс предприятия (акт внедрения от 19.04.2024).

Рекомендации по использованию результатов для науки и практики

Результаты, полученные соискателем, представляют значительный интерес для практического здравоохранения и могут быть использованы при получении аппликационных лекарственных форм. Комбинированные аппликационные лекарственные формы могут включать в свой состав лекарственные средства, высвобождающиеся при определенных условиях, и применяться в различных областях медицины. Важным является использование для получения аппликационных лекарственных форм доступных и недорогих биodeградируемых полимеров.

Материалы диссертационной работы могут быть использованы при подготовке кадров в учебных заведениях высшего фармацевтического образования и для повышения квалификации сотрудников фармацевтических предприятий, научно-исследовательских и образовательных организаций.

Личный вклад автора

Автором лично или при его непосредственном участии выполнены основные этапы работы – выбор направления и объектов исследования, постановка цели и задач, проведение экспериментов, обобщение полученных данных и их статистическая обработка. Личный вклад соискателя в объеме проведенной работы составил не менее 90%.

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

Результаты, представленные в диссертационной работе, получены с использованием современных технологических, химико-фармацевтических и математических методов исследований. Эксперименты грамотно спланированы автором и соответствуют поставленным задачам.

Основные положения диссертации представлены на 8 научных конференциях, в том числе с международным участием.

Публикации

По теме диссертационной работы опубликовано 12 научных работ, в том числе 3 статьи в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК

Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций, получен патент РФ на изобретение.

Общая характеристика диссертационной работы

Диссертационная работа Рытченкова Сергея Витальевича изложена на 144 страницах, включает 22 рисунка и 28 таблиц. Диссертация построена традиционно и состоит из введения, главы с описанием материалов и методов исследований, 3-х глав собственных исследований, заключений к каждой главе и общего заключения. Приложения к диссертационной работе включают акты внедрения, титульный лист утвержденного лабораторного регламента, спецификацию нормативного документа по контролю качества комбинированной аппликационной лекарственной формы, результаты испытаний при определении сроков годности разработанных пленки и геля.

Введение отражает актуальность диссертационной работы, цель и задачи, которые необходимо решить для ее достижения, научную новизну и теоретическую и практическую значимость и включает все разделы, рекомендованные ГОСТ 7.0.11-2011.

Глава 1. Обзор литературы. Глава посвящена современному состоянию исследований аппликационных лекарственных форм, в том числе в качестве средств профилактики осложнений в абдоминальной хирургии при формировании кишечного анастомоза. Особое внимание автор уделил характеристикам мукоадгезивных биополимеров, используемых в качестве основы при создании аппликационных лекарственных форм – хитозана, желатин и натрий-карбоксиметилцеллюлозы. Рассмотрены варианты конструирования аппликационных лекарственных форм на базе высокомолекулярных соединений.

В **Главе 2. Материалы и методы** описаны объекты исследования (биodeградируемые, биосовместимые мукоадгезивные полимеры хитозан, желатин и натрия карбоксиметилцеллюлоза), приведены основные характеристики материалов и оборудования, использованных при выполнении диссертационной работы. Подробно описаны методы получения пленок и геля и методики определения их качества. Особое внимание соискатель уделил описанию методов биофармацевтических исследований в экспериментах *in vitro* и *in vivo*. В данной главе также приведен дизайн исследования.

Глава 3 посвящена **разработке технологии получения пленки и геля.** С использованием метода компьютерного моделирования соискателем подобраны различные сочетания высокомолекулярных веществ, которые могли бы обеспечивать мукоадгезию АЛФ, и проведено их поэтапное исследование. Автором получены экспериментальные образцы пленок и

гелей и определены их основные фармацевтико-технологические характеристики. На основании проведенных исследований выбраны оптимальные составы пленки и геля и разработана лабораторная технология их получения. Автором разработан алгоритм выбора пленки нового состава.

Глава 4. Стандартизация комбинированной аппликационной лекарственной формы включает результаты собственных исследований соискателя по выбору норм качества для комбинированной аппликационной лекарственной формы. В главе приведены данные оценки качества экспериментальных серий пленок и геля в соответствии с требованиями ГФ РФ XV. Автор предложил дополнительным показателям качества для стандартизации комбинированной аппликационной лекарственной формы – структурно-механические свойства и индекс набухания (для пленок); мукоадгезивных свойств и осмотической емкости (для полученных гелей). В Главе 4 также продемонстрирована стабильность разработанных пленок и геля в течение 12 месяцев.

В **Главе 5** описаны эксперименты по исследованию безопасности и эффективности разработанной аппликационной лекарственной формы. Показана биodeградация аппликационной лекарственной формы в эксперименте *in vitro*. В исследованиях *in vivo* установлено, что комбинированная лекарственная форма не обладает выраженным аллергизирующим и сенсибилизирующим действием в конъюнктивальной пробе и раздражающим действием при накожной аппликации и во внутрикожном тесте. Подтвержден изолирующий эффект аппликационной лекарственной формы и определено время ее деградации в эксперименте *in vivo*.

Заключение диссертации отражает основные результаты исследования, соответствующие поставленным задачам.

Автореферат отражает основное содержание диссертационной работы.

Достоинства и недостатки по содержанию, оформлению, общая оценка диссертации

Работа построена логично, бóльшая часть экспериментов проведена в сравнении с клинически используемыми лекарственными средствами для аппликационного применения; заключения по главам и общее заключение полностью соответствуют проведенным исследованиям. Однако, несмотря на общую положительную оценку работы, возникли следующие **замечания и вопросы:**

1. В диссертационной работе отсутствует информация о том, каким образом гель наносят на пленку перед введением, в каких условиях это делают, насколько стабильна готовая композиция.

2. В спецификацию нормативного документа по качеству не включена информация о вторичной упаковке комбинированной лекарственной формы.

3. В технологических схемах производства пленки и геля (и в описании ТП) отсутствует стадия ВР «Подготовка воздуха», что очень важно, поскольку получение компонентов комбинированной лекарственной формы проводили в асептических условиях.

4. Также следует установить критичные показатели для качества аппликационной лекарственной формы (в диссертационной работе (Таблицы 15 и 16) приведены критические контрольные точки технологического процесса).

5. Поясните, пожалуйста, можно ли в разработанную Вами пленку включать активные фармацевтические субстанции?

Высказанные замечания не умаляют теоретической и практической значимости диссертационной работы С.В. Рытченкова и носят дискуссионный характер.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

Учитывая все вышеизложенное, можно сделать заключение, что диссертационная работа **Рытченкова Сергея Витальевича** «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.

Решаемые в ходе диссертационного исследования задачи представляются актуальными и важными с точки зрения существующих проблем фармацевтической разработки аппликационных лекарственных форм. В диссертационной работе Рытченкова Сергея Витальевича содержится решение важной научной задачи по созданию комбинированной лекарственной формы на основе биodeградируемых полимеров для применения в абдоминальной хирургии.

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

Ведущий научный сотрудник лаборатории химико-фармацевтического анализа федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор фармацевтических наук (14.04.01 – технология получения лекарств, 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия)



Шпрах З.С.

Дата: 22.11.2024 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации
115522, Российская Федерация, г. Москва, Каширское шоссе, 24
Телефон: +79035790789
e-mail: z.shprakh@ronc.ru

Подпись ведущего научного сотрудника химико-фармацевтического анализа ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России З.С. Шпрах заверяю

Директор НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, канд. биол. наук



В.С. Косоруков

Дата: 22.11.2024 г.