

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение
высшего образования
**«Казанский государственный
медицинский университет»**
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49
Тел.: (843) 236-06-52, факс: 236-03-93
E-mail: rector@kazangmu.ru



Россия Федерациясе сәламәтлек
саклау министрлыгының
«Казан дәүләт медицина университеты»
югары белем бирү федераль дәүләт
бюджет мәгариф учреждениесе
420012, Казан шәһәре, Бутлеров ур., 49
Тел.: (843) 236-06-52, факс: 236-03-93
E-mail: rector@kazangmu.ru

ОКПО 01963640, ОГРН 1021602848189, ИНН / КПП 1655007760/165501001

№ 5303a 02 сентября 2025 г.

На № _____ от _____ 202 _____ г.
Г _____



«УТВЕРЖДАЮ»

И.о. проректора

ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор

Д.И. Абдулганиева

« 02 » сентября 2025 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертационной работы

Шеферова Ильи Александровича на тему «Разработка составов и технологии получения комбинированных дерматологических мягких лекарственных форм растворимых оксопиримидинов и наночастиц оксидов церия и цинка с улучшенными биофармацевтическими показателями», 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 большой интерес вызывают негликозидные пиримидиновые соединения, близкие по своей природе к компонентам нуклеиновых кислот и проявляющие широкий спектр фармакологической активности, в том числе и при наружном применении для лечения дерматологических заболеваний. Перспективными активными фармацевтическими субстанциями таких пиримидинов являются отечественные субстанции — ксимедон и 5-фторурацил. Так, ксимедон, проявляющий антиоксидантное, регенерирующее, ранозаживляющее действие, хорошо зарекомендовал себя в доклинической практике как противоожоговое средство. Широкому внедрению ксимедона в клиническую практику для изготовления мягких лекарственных форм препятствует нестабильность этой субстанции в мазевых основах. Непростая ситуация по наружному

использованию сложилась и для 5-фторурацила, широко используемого в международной практике для лечения кожных заболеваний, таких как: актинический кератоз, болезнь Боуэна, витилиго, базальноклеточных карцином и меланомы. На отечественном фармацевтическом рынке известны изделия фирмы “Колетекс”, производящие только изделия медицинского назначения с 5-фторурацилом (салфетки, гели, повязки).

Основной проблемой отсутствия эффективных и качественных дерматологических лекарственных средств пиримидинов – ксимедона и 5-фторурацила является отсутствие технологии лекарственных форм, в которых эти субстанции обладали бы необходимыми биофармацевтическими показателями. Эта проблема связана с полярностью изучаемых пиримидинов и их низкой биодоступностью через кожу. Частично, эта проблема может быть решена введением в состав мягкой лекарственной формы наночастиц оксидов металлов, способных выполнять роль как вектора доставки, так и обладать собственной фармакологической активностью (антиоксидантная, антибактериальная). При разработке состава новой мягкой лекарственной формы, включающей два компонента – наночастицы оксида металла и пиримидин, важными будут не только биофармацевтические аспекты, но и стабильность лекарственных средств. Все эти показатели должны учитываться при создании фармацевтической разработки новой мягкой лекарственной формы. В РФ отсутствуют комбинированные мягкие лекарственные формы отечественных субстанций - 5-фторурацила и ксимедона, с наночастицами оксидов металлов.

В связи с вышеизложенным, диссертационное исследование Шеферова Ильи Александровича является актуальной и востребованной.

Цель данного исследования – фармацевтическая разработка дерматологической мягкой лекарственной формы растворимых оксопиримидинов ксимедона и 5-фторурацила в комбинации с наночастицами оксидов металлов цинка и церия, также является важной и актуальной.

Научная новизна исследования

Впервые, на основе систематизированных исследований, созданы фармацевтические разработки составов и технологии мягких лекарственных форм ксимедона и 5-ФУ, имеющих оригинальный состав по наночастицам оксидов металлов и вспомогательным веществам, не представленных на фармацевтическом рынке и не описанных в литературе.

Впервые предложены методики иммобилизации наночастиц металлов в полимерную основу мягких лекарственных форм. CeO_2 нч предложено синтезировать в матрице гидроксиэтилцеллюлозы с использованием компонентов, допустимых в фармации – нитрата церия (III) и меглумина. В отличие от CeO_2 нч, ZnO нч можно использовать в виде активной фармацевтической субстанции, предварительно модифицированной ксимедоном.

Впервые, на основании *in vitro* и *in vivo* исследований, разработаны составы комбинированных мягких лекарственных форм: 5-ФУ с CeO_2 нч, проявляющий цитотоксическое действие на клеточных линиях меланомы и колоректального рака; и ранозаживляющего противоожогового средства ксимедона с ZnO нч, эффект которого доказан в экспериментах на крысах.

Впервые разработан валидационный протокол оценки высвобождения оксопиримидинов из разработанных комбинированных МЛФ - ксимедона с ZnO нч и 5-ФУ с CeO_2 нч с использованием вертикальной диффузионной ячейки Франца.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации 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 заключается в систематизированных, комплексных исследованиях, обосновывающих оригинальные составы и технологические схемы получения комбинированных дерматологических мягких лекарственных форм оксопиримидинов и наночастиц оксидов металлов. Теоретически и экспериментально обосновано стабильное включение наночастиц оксидов металлов в состав мягких лекарственных форм 5-фторурацила и ксимедона позволяет выполнять роль векторов доставки, а также обеспечить синергетическое действие с оксопиримидинами. Синтез наночастиц оксида церия в матрице гидроксиэтилцеллюлозы позволяет обеспечить стабильность наночастиц, их устойчивость к агрегации.

Практическая значимость диссертационного исследования состоит в разработке оригинальных составов, включающих наночастицы оксидов металлов с собственными фармакологическими эффектами (антиоксидантное, антибактериальное, противоопухолевое, ранозаживляющее) и оксопиримидины, которые могут внедрены в отечественную практику. Оценка высвобождения оксопиримидинов на основе протокола валидации количественной оценки высвобождения из комбинированной мягкой лекарственной формы с использованием вертикальной диффузионной ячейки Франца может быть использована на фармацевтических предприятиях.

Личный вклад автора

Автором лично проведен поиск отечественной и зарубежной литературы, участвовал в формулировке цели исследования и постановке задач, планировании экспериментальной работы, постановке экспериментов на базе кафедры аналитической и медицинской химии, ДПИ НГТУ им. Р.Е. Алексеева, кафедры химических и пищевых технологий и ГАУЗ НО НОЦККСЛС. Автором приведена разработка состава и технологии новой комбинированной лекарственной формы ксимедона и 5-фторурацила в виде гелей с наночастицами оксидов металлов.

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

Достоверность научных положений и выводов базируется на достаточных по своему объему данных и количеству материала, современных методах исследования и статистической обработке данных.

Обоснованность и достоверность полученных Шеферовым Ильей Александровичем

результатов, положений и выводов подтверждается следующим:

- Использованием комплекса современных методов исследования, в том числе высокоэффективной жидкостной хроматографии с УФ – детектором, атомно-абсорбционной спектрометрии, дифрактометрии, ИК-спектрофотометрии с преобразователем Фурье; спектрофотометрии.
- Совокупностью результатов и массивом данных по исследованию закономерностей пробоподготовки и валидации методики оценки высвобождения 5-ФУ и ксимедона с помощью ячейки Франца;
- Методами статистической обработки и моделирования оптимальных составов и результатов с использованием пакета программ Minitab Statistica и Statistica 7.0, а также пакета приложений MS Office;
- Тщательным анализом литературных данных для оценки уровня исследования волос как объекта аналитической токсикологии, и привлечением нормативных документов, имеющих обращение в сфере фармацевтического и химико-токсикологического анализа.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, в том числе 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, среди которых 3 статьи в изданиях, включенных в международные базы Scopus и Web of Science.

Общая характеристика диссертационной работы

Диссертационная работа Шеферова Ильи Александровича изложена на 162 страницах компьютерного текста, содержит 41 рисунок и 29 таблиц, состоит из введения, обзора литературы, экспериментальной части, результатов работ и их обсуждений (2 главы) заключения, списка литературы, включающего 150 наименований (120 источников зарубежной литературы), и 6 приложений. Для проведения исследования диссертантом сформулирована цель работы, логично определены и последовательно решены задачи для её достижения.

Во введении обоснована актуальность темы, определены цель и задачи исследования, сформулирована научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, представлена методология и методы исследования, определены положения, выносимые на защиту, приведена информация о личном вкладе диссертанта, степени достоверности и апробации результатов, публикациях, структуре и объеме диссертации.

В первой главе (обзор литературы) рассмотрены основные проблемы, возникающие при проницаемости полярных водорастворимых АФС через роговой слой кожи из МЛФ, показано влияние вспомогательных веществ, таких, как полимеры на улучшение проникания полярных АФС. Показана возможность улучшения высвобождения полярных АФС – 5-ФУ и ксимедона за счёт наночастиц оксидов металлов. Важным разделом в литературном обзоре являются сведения по оценке высвобождения АФС из гидрофильных МЛФ. Описаны методологические подходы к прогнозированию высвобождения с использованием вертикальной диффузионной ячейки Франца.

Во второй главе представлена характеристика объектов (АФС, клеточные линии, лабораторные животные), используемых приборов, оборудования, материалов и реактивов, методов математической статистики и валидации, а также технология приготовления гелей.

В третьей главе представлена фармацевтическая разработка комбинированной мягкой лекарственной формы 5-фторурацила с наночастицами оксида церия, которая включала в себя: исследование цитотоксичности наночастиц оксида церия и его комбинации с 5-фторурацилом; стабильный синтез наночастиц оксида церия в матрице полимера; разработку технологии получения гидрофильных гелей 5-фторурацила с наночастицами оксида церия и подходов к стандартизации геля 5-фторурацила с наночастицами оксида церия и оценку высвобождения 5-фторурацила с последующей валидацией. Представлена технологическая схема изготовления комбинированного геля 5-фторурацила с наночастицами оксида церия со спецификацией.

В четвёртой главе продемонстрировано получение комбинированных гелей ксимедона с наночастицами оксида цинка и изучение их противоожоговых свойств. В данной комбинированной МЛФ использовались готовые наночастицы оксида цинка, охарактеризованные методами УФ, ИК-спектрофотометрией и рентгеновской дифрактометрией. Следует отметить особенности технологии приготовления комбинированной МЛФ, которая заключалась в иммобилизации ксимедона на поверхности наночастиц оксида цинка. Проведена оценка высвобождения ксимедона при помощи вертикальной диффузионной ячейки Франца с помощью УФ-спектрофотометрии с последующей валидацией данной методики. Оценены противоожоговые свойства в экспериментах на крысах.

Выводы по диссертационному исследованию, приведенные в заключении, подкреплены убедительными и обоснованными результатами собственных исследований и соответствуют поставленным задачам.

Автореферат отражает основное содержание диссертации.

Достоинства и недостатки по содержанию, оформлению, общая оценка диссертации

Следует отметить хороший научный язык и стиль изложения результатов проведенного исследования. При общей положительной оценке диссертационного исследования в процессе её рецензирования возникли вопросы и замечания:

1. Требуется объяснения показатель выживаемости клеток более 100% у интактной группы при исследовании цитотоксичности наночастиц оксида церия и его комбинации с 5-ФУ (Глава 3, рисунок 3.2, с.65). Чем обусловлен выбор данных клеточных линий? Исследовалась ли в экспериментах зависимость от дозы?

2. Насколько важно получение наночастиц оксида церия в гидратной форме для их иммобилизации в матрицу гидроксиэтилцеллюлозы? Проводились ли опыты с прямым введением наночастиц оксида церия в гель гидроксиэтилцеллюлозы? Возможно ли наладить производство наночастиц оксида церия в РФ в виде гидратной формы?

3. Достаточно ли указанных методов контроля качества наночастиц оксида церия: УФ экситона, размер частиц по ДРС, ЭДС и элементный анализ?

4. В разделе 3.3.3 продемонстрирована оптимизация составов гелей, содержащих 5-ФУ и наночастицы оксида церия. Желательно пояснить выбор параметров при моделировании составов. Почему такой важный компонент, как меглумин, не был включен в число параметров?

5. Возникают вопросы по поводу оценки высвобождения оксопиримидинов из МЛФ (раздел 3.4.2, с.85) с использованием ячейки Франца. Как это согласуется с тестом "Растворение"? Чем обусловлен выбор двух типов мембран – гидрофильной и

липофильной? Насколько правильны и достоверны результаты по подготовке липофильной мембраны? Как проверялась липофильность мембраны? Каковы её свойства? Чем обусловлен выбор разных объёмов ячейки?

6. Желательно было бы объяснить более подробно в работе модификацию поверхности наночастиц оксида цинка.

7. В работе встречаются неудачные выражения и фразы и имеются опечатки.

Рекомендации по использованию результатов для науки и практики

Результаты диссертационного исследования по разработке оригинального состава, а также технологии мягких лекарственных форм ксимедона с ZnO нч и 5-фторурацила с CeO_2 нч в виде геля могут быть внедрены в фармацевтическом производстве. Разработанный протокол валидации количественной оценки высвобождения 5-фторурацила и ксимедона из комбинированной мягкой лекарственной формы с использованием вертикальной диффузионной ячейки Франца может быть использован в научно-исследовательской деятельности ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России, ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, ФГАОУ ВО РУДН им. Патрисы Лумумбы Минобрнауки России, ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, ФГБОУ ВО «КГМУ» Минздрава России.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

Учитывая все вышеизложенное, можно сделать заключение, что диссертационная работа Шеферова Ильи Александровича на тему: «Разработка составов и технологии получения комбинированных дерматологических мягких лекарственных форм растворимых оксопиримидинов и наночастиц оксидов цинка и цинка с улучшенными биофармацевтическими показателями» является законченным научным исследованием, имеющим существенное значение для развития фармацевтической науки и практики.

В диссертации решена важная научная задача, состоящая в разработке подходов к фармацевтической разработке комбинированных мягких лекарственных форм оксопиримидинов и наночастиц оксидов металлов, биофармацевтических аспектов в технологии их получения, в валидации методики оценки высвобождения активной фармацевтической субстанции с использованием ячейки Франца. По актуальности и важности темы, объёму и глубине исследования, теоретической и практической значимости, обоснованности и достоверности результатов и выводов диссертационная работа **Шеферова Ильи Александровича** 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, 16.10.2024 г. № 1382), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, **Шеферов Илья Александрович**, заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по научной специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств.

Отзыв обсужден и утвержден на заседании Ученого совета Института фармации
ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России
(протокол № 1 от 2 сентября 2025 г.).

Директор Института фармации,
ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России,
кандидат фармацевтических наук
(15.00.01 – Технология лекарств и организация фармацевтического дела),
доцент
Мустафин Р. И.

2 сентября 2025 г.

Почтовый адрес: 420012, Российская Федерация, Республика Татарстан, г. Казань, ул.
Бутлерова, д. 49
Телефон: +78432360652
e-mail: ruslan.mustafin@kazangmu.ru



Подпись <u>Р. И. Мустафина</u>
_____ заверяю.
Учёный секретарь Учёного Совета ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, д.м.н. _____ И.Г. Мустафин
« 02 » сентября 2025 г.