

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора фармацевтических наук, доцента Джавахян Марины Аркадьевны на диссертационную работу Шеферова Ильи Александровича «Разработка составов и технологии получения комбинированных дерматологических мягких лекарственных форм растворимых оксопиримидинов и наночастиц оксидов церия и цинка с улучшенными биофармацевтическими показателями», 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 исследования

Одной из современных проблем медицины в Российской Федерации является общая заболеваемость болезнями кожи и подкожной клетчатки. Ежегодно регистрируется более 8 миллионов заболеваний данного класса. Показатели общей заболеваемости среди всего населения достаточно стабильны и имеют лишь незначительную тенденцию к снижению, в основном среди детей и подростков. Особое место среди них занимают заболевания актинического кератоза, множественных и поверхностных базальноклеточных карцином, болезни Боуэна, а также бородавок, псориаза, витилиго и меланомы. Рекомендовано лечение местными цитостатиками ксимедон, 5-ФУ. Однако мягкие лекарственные формы ксимедона и 5-ФУ практически отсутствуют на фармацевтическом рынке, что объясняется проблемами биофармацевтических аспектов, отсутствием технологий введения гидрофильных субстанций как в гидрофильную, так и в липофильную основы, а также сложностью создания комбинированных средств с компонентами, способные выполнять роль вектора доставки. Шеферовым И.А. предлагается принципиально новый состав комбинированной лекарственной формы, в которой в качестве таких компонентов используются наночастицы оксидов металлов, а также предлагается технология приготовления таких комбинированных лекарственных средств наружного применения.

Актуальность диссертационного исследования заключается в разработке новых составов и новых технологий получения мягких лекарственных форм для лечения различных заболеваний кожи, крайне востребованных на российском фармацевтическом рынке.

Целью данного исследования является фармацевтическая разработка дерматологической мягкой лекарственной формы растворимых оксопиримидинов – ксимедона и 5-фторурацила, с наночастицами оксидов металлов – цинка и церия.

Научная новизна исследования заключается в том, что автором впервые разработаны состав комбинированной гелей 5-ФУ с CeO_2 нч и ксимедона с ZnO нч. Впервые показано синергетическое действие 5-ФУ и CeO_2 нч по исследованию цитотоксичности на клеточных линиях меланомы и колоректального рака. Впервые, на модели ожоговой раны в эксперименте на крысах доказано высокое ранозаживляющее действие комбинированной мягкой лекарственной формы ксимедона с ZnO нч.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Положения диссертационной работы соответствуют паспорту научной специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств, а именно по пунктам 1,2,3.

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическая значимость работы заключается в комплексном обосновании оригинального состава и технологической схемы получения комбинированных

дерматологических МЛФ. Включение наночастиц оксидов металлов в состав МЛФ оксопиримидинов позволяет выполнять роль векторов доставки, а также обеспечить синергетическое действие с оксопиримидинами. Синтез наночастиц оксида церия в матрице ГЭЦ позволяет обеспечить стабильность наночастиц, их устойчивость к агрегации.

Практическая значимость диссертационного исследования состоит в разработке оригинального компонентного состава, а также технологии МЛФ ксимедона с ZnO нч и 5ФУ с CeO_2 нч, которые могут быть внедрены в фармацевтическом производстве. Разработанный протокол валидации количественной оценки высвобождения оксопиримидинов из комбинированной МЛФ с использованием вертикальной диффузионной ячейки Франца был использован в научно-исследовательской деятельности государственного автономного учреждения здравоохранения «Нижегородский областной центр по контролю качества и сертификации лекарственных средств» Министерства здравоохранения Нижегородской области (акт апробации от 21.01.2025 г.) и научно-исследовательской и учебной работе фармацевтического отделения государственного бюджетного профессионального образовательного учреждения Нижегородской области «Нижегородский медицинский колледж» (акт внедрения от 20.01.2025 г.).

Рекомендации по использованию результатов для науки и практики

Диссертационная работа Шеферова Ильи Александровича содержит результаты экспериментов, выводы и положения, разносторонние подходы, которые целесообразно внедрить в исследовательские лаборатории, занимающиеся разработкой дерматологических лекарственных средств для лечения различных заболеваний, в том числе актинического кератоза, псориаза и ожоговой болезни. В частности, предложенные автором технология и состав комбинированного геля 5-ФУ и CeO_2 нч апробированы на клеточных линиях меланомы и колоректального рака, а также предложены новые состав и технология ранозаживляющего противоожогового геля на основе ксимедона и ZnO нч.

Личный вклад автора

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 кафедры аналитической и медицинской химии, ДПИ НГТУ им. Р. Е. Алексеева, кафедры химических и пищевых технологий и ГАУЗ НО НОЦККСЛС. Автор проводил разработку состава и технологии новой комбинированной МЛФ ксимедона и 5-ФУ в виде гелей с наночастицами оксидов металлов.

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

Научные положения, выводы и рекомендации, изложенные в работе, подтверждены и обоснованы полученными в ходе работы экспериментальными данными, использованием современных методов исследования, аттестованных и поверенных приборов и оборудования, корреляцией полученных данных с информацией в доступной научно-технической литературе.

Обоснованность и достоверность полученных результатов обеспечивается однородной и представительной выборкой результатов экспериментов, позволяющей судить о сходимости и воспроизводимости представленных данных.

Апробация результатов

Основные положения работы доложены на: XXV Всероссийской конференции молодых учёных-химиков (Нижний Новгород, 2022); 76-ой Всероссийской с международным участием школе-конференции молодых ученых «Биосистемы: организация, поведение, управление» (Нижний Новгород, 2023); Всероссийской научно – практической конференции, посвященной 15-летию создания фармацевтического

отделения на факультете фундаментальной медицины МГУ “Образование и наука – стратегическая платформа для будущего фармации” (Москва, 2023); Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых “Ломоносов – 2024” (Москва, 2024); XXVII Всероссийской конференции молодых ученых-химиков (с международным участием), (Нижний Новгород, 2024); 6-й Российской конференции по медицинской химии, приуроченной к празднованию 300-летия Российской академии наук (Нижний Новгород, 2024).

Публикации. По результатам исследований 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

Диссертация изложена на 162 страницах машинописного текста, состоит из введения, литературного обзора (глава 1), экспериментальной части, в которой описаны материалы и методы исследования (глава 2), две главы результатов собственных исследований и их обсуждения по разработке геля 5-ФУ с CeO_2 нч (глава 3) и по разработке геля ксимедона с ZnO нч (глава 4), заключения, списка работ, опубликованных по теме диссертации, списка литературы, включающего 30 отечественных и 120 иностранных источников, 6 приложений. Диссертация содержит 29 таблиц и 41 рисунок.

Введение содержит сведения об актуальности и степени разработанности темы исследования, научной новизне, теоретической и практической значимости работы, методологии и методах исследования. Описанные сведения позволяют оценить целесообразность поставленных цели и задач, а также научную и практическую значимость результатов работы для современной фармацевтической науки и практики.

В **обзоре литературы** (глава 1) представлен анализ научной литературы, посвященной теме исследования. Приведены сведения о строении кожи, 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.

Вторая глава описывает используемые в работе объекты: активные фармацевтические субстанции - 5-фторурацил (Xi'an Disheng Health Biotechnology Co., Ltd., Китай) и ксимедон (ООО “Татхимфармпрепараты Россия; вспомогательные вещества: полимеры метакриловой кислоты, меглюмин (Acros Organics), церия (III) нитрат гексагидрат (Лантан®, Калининград). Реактивы, использованные в исследованиях, по показателям качества отвечали требованиям соответствующей нормативной документации (НД). Статистическая обработка результатов проводилась в соответствии с требованиями Государственной Фармакопеи (ГФ) XV издания. Оборудование, методы физико-химического анализа, представленные в главе, соответствуют современным требованиям.

Третья глава посвящена разработке состава и технологии комбинированной мягкой лекарственной формы (МЛФ) 5-фторурацила (5-ФУ) с наночастицами оксида церия (CeO_2 нч). На первоначальном этапе для обоснования оптимальной комбинации автором проведено изучение биологической активности 5-ФУ с CeO_2 нч. Таким образом, из экспериментов на клеточных линиях следует, что комбинация 5-ФУ с CeO_2 нч, защищенными полимерным материалом (ГЭЦ), будет проявлять синергетический эффект по отношению к опухолевым клеткам. Учитывая многочисленные литературные данные по использованию МЛФ 5-ФУ для профилактики и лечения актинического кератоза, болезни

Боумена и др., можно предположить, что, комбинация 5-ФУ с CeO_2 нч будет усиливать вышеупомянутый терапевтический эффект. Поскольку комбинированные ЛС 5-ФУ с CeO_2 нч практически отсутствуют, то важной задачей является разработка МЛФ, их состава и технологии, для наружного применения при лечении различных заболеваний кожи.

Основной проблемой при создании гидрофильных гелей с наночастицами оксидов металлов является их агрегация в водных растворах. Решением данной проблемы послужил синтез стабильных CeO_2 нч в полимерной матрице и выбор рациональной технологии получения. При выборе гелеобразователя автор руководствовался основными факторами, определяющими стабильность, значения водородного показателя, природа окислителя и др. В качестве окислителя в работе предложено использовать аминокспирты – меглюмин и трисамин, вместо гидроксида аммония, создающие щелочную среду и способные в определенных условиях окислять нитрат церия (III) до CeO_2 нч. Экспериментально показано разрушение ГЭЦ при использовании раствором гидроксида аммония 27%.

Оптимизация состава и свойств разрабатываемого геля проведена на основании результатов, свидетельствующих о том, что введение нитрата церия (III) больше 0,3% вызывало незначительное подкисление, способствующее коагуляции геля, а использование в концентрациях менее 0,1% не позволяло получить концентрацию CeO_2 нч, необходимую для проявления цитотоксичности. Основными компонентами комбинированного геля 5-ФУ с CeO_2 нч на гидрофильной 1,6% ГЭЦ являются 5-ФУ, нитрат церия (III) и меглюмин. Нами выявлено, что, введение нитрата церия (III) больше 0,3% вызывало незначительное подкисление, способствующее коагуляции геля, а использование в концентрациях менее 0,1% не позволяло получить концентрацию CeO_2 нч, необходимую для проявления цитотоксичности. Введение меглюмина 1,0% приводило к повышению pH геля, а применение менее 0,5% не обеспечивало полную конверсию нитрата церия (III).

Методом ДРС установлено, что гели содержат CeO_2 нч с диаметром в интервале 118 – 126 нм. По своему составу анализ распределения наночастиц оксида церия продемонстрировал мультимодальный режим (рисунок 3.6 (а)).

Автором оптимизировано соотношение компонентов в геле с использованием пакета программ “Minitab”. Проведена стандартизация геля по основным и оценка высвобождения 5-фторурацила из геля проведена с использованием теста “Растворение”

Приведена валидация методик количественного определения АФС и валидация методики испытания “Растворение” для оценки высвобождения 5-ФУ из МЛФ с использованием ячейки Франца.

Разработана спецификация показателей качества полученного геля, проведена валидация методики количественного определения 5-фторурацила при высвобождении по показателям специфичность, правильность, прецизионность и линейность, результаты определения которой легли в основу технологической схемы производства геля.

Четвертая глава посвящена разработке состава и технологии ранозаживляющего комбинированного гидрофильного геля ксимедона с наночастицами оксида цинка на основе карбопола 974Р NF. Автором при выборе структурообразователя внимание уделялось возможности инкорпорирования наночастиц оксида цинка дополнительно защищенных ксимедоном. Возможно предположить, что наночастицы разрушат кристаллическую решетку карбомера. Учитывая критические факторы, получены наночастицы оксида цинка, с иммобилизованным ксимедоном, пригодные для введения в гидрофильную основу полиакрилатного геля. Технология получения геля предусматривает двухэтапное введение ксимедона, что позволило автору получить стабильные системы. Оптимизация состава геля проведена с помощью пакета программ “Minitab”, используя в качестве основного параметра вязкость геля. Разработана технологическая схема

производства геля ксимедона с наночастицами оксида цинка. Результаты экспериментальных исследований по изучению высвобождения АФС их геля продемонстрировали зависимость высвобождения ксимедона (Q_t) от времени через ацетилцеллюлозную мембрану (1) и через липидную мембрану (2) из геля ZnO нч-ксимедон ($n=7$). Высвобождение ксимедона из комбинированного геля составляло 80%, что на 25% больше, чем в геле в отсутствие наночастиц оксида цинка. Валидация методики оценки высвобождения ксимедона с использованием ячейки Франца показала, что методика удовлетворяет требованиям по показателям линейности, правильности, специфичности, прецизионности.

В опытах на животных показана антиоксидантная активность и высокие ранозаживляющие свойства геля ксимедона с наночастицами оксида цинка на модели ожоговой раны на крысах.

В заключении представлены общие выводы к работе, которые соответствуют цели и задачам исследования.

В приложениях представлены результаты по изучению цитотоксичности и акты внедрения.

Содержание опубликованных работ и автореферата соответствует содержанию диссертации.

Достоинства и недостатки по содержанию, оформлению, общая оценка диссертации

Диссертация Шеферова Ильи Александровича в целом заслуживает положительной оценки, отличается логичной и четкой структурой и последовательностью изложения материала. Исследование написано научным языком, его легко читать и понимать благодаря грамотному изложению и наличию графиков и таблиц.

Вместе с тем, при изучении автореферата и рукописи диссертации возникли следующие вопросы и замечания:

1. Какой документ регламентирует использование кожи человека в качестве мембраны для определения высвобождения АФС из МЛФ?
2. При получении геля карбопола отсутствует стадия нейтрализации аминогрупп гидроксидом натрия или калия, ТЭА.
3. В работе использованы концентрации ГЭЦ от 0,5 – 2,0. В какой концентрации размер частиц 1-10 нм?
4. Технологические стадии 2 и 5. Чем обусловлен выбор последовательности введения меглума в гель. Не считаете ли целесообразным готовить его раствор с CeO_2 (стадия 2 и 5) и вводить его в гель?
5. Чем обоснован выбор концентрации АФС?
6. Рис.3.8. Вязкость на графике с отклонениями обычно присутствует при разрушении системы (восходящий), у вас петли при восстановлении. Как можете объяснить?
7. Чем обусловлен выбор оборудования с холодильником? В стадии 3 описаны стадии 2.1. и 2.2. Они отсутствуют. В оборудовании не предусмотрено нагревание.
8. В технологической схеме отсутствует стадия просеивания. К какому этапу отнести неучтенные потери?

Вопросы и замечания носят уточняющий характер и не влияют на общую положительную оценку исследования.

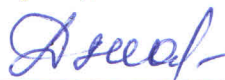
ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

Учитывая все вышеизложенное, можно сделать заключение, что диссертационная работа Шеферова Ильи Александровича «Разработка составов и технологии получения комбинированных дерматологических мягких лекарственных форм растворимых оксопиримидинов и наночастиц оксидов церия 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 созданию комбинированных дерматологических мягких лекарственных форм цитостатика 5-фторурацила и ксимедона с учетом надлежащих практик и современных биофармацевтических подходов. По актуальности и важности темы, объему 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.

ОФИЦИАЛЬНЫЙ ОППОНЕНТ

Заместитель директора по разработке и внедрению
научно-образовательного института
фармации имени К.М. Лакина
ФГБОУ ВО «Российский университет
медицины» Минздрава России,
доктор фармацевтических наук
(14.04.01 – технология получения лекарств),
доцент



Джавахян Марина Аркадьевна

Подпись Джавахян М.А. заверяю
Ученый секретарь
ФГБОУ ВО «Российский университет
медицины» Минздрава России



Васюк Юрий Александрович

02.09.2025 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации
127473, Российская Федерация, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1
Тел. +7 (495) 609-67-00
email: info@rosunimed.ru