

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора фармацевтических наук, профессора Петрова Александра Юрьевича на диссертационную работу 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», представленную на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по научной специальности 3.4.1.

Промышленная фармация и технология получения лекарств
(фармацевтические науки)

Актуальность выполненного исследования

Разработка новых составов и технологий получения комбинированных дерматологических мягких лекарственных форм цитостатика 5-фторурацила (5-ФУ) и репаранта ксимедона, обеспечивающих соблюдение надлежащих практик, является важной задачей промышленной фармации и технологии получения лекарств. Решение этой задачи связано как с разработкой новых технологических подходов комбинирования активных фармацевтических субстанций (АФС) с компонентами, выполняющие роль также роль вектора доставки основной АФС. Новые составы требуют валидации методик оценки эффективности качества лекарственных средств на основе изучения биофармацевтических показателей, таких как высвобождение.

Выбор нетоксичных наночастиц оксидов металлов, проявляющих необходимую липофильность, антиоксидантные и антибактериальные свойства, и способных выступать в качестве вектора доставки полярных АФС – 5-ФУ и ксимедона, являются удачным решением при создании новых составов и технологии комбинированных дерматологических средств. Известно, что, комбинации 5-ФУ с оксидами металлов, такими как: оксид железа (III), оксид церия (IV) существенно улучшали процесс местного лечения рака кожи, в том числе и за счёт активации ферментов первой линии антиоксидантной защиты, а наночастицы оксида цинка обеспечивали ультрафиолетовую и антибактериальную защиту в составе мягких лекарственных форм (МЛФ).

Актуальность темы работы обусловлена ещё и тем, что для выбранных автором полярных оксопиримидинов – 5-ФУ и ксимедона, возникают трудности при создании МЛФ для наружного применения на гидрофильной

основе, в результате чего на фармацевтическом рынке Российской Федерации такие препараты практически отсутствуют.

В связи с вышеизложенным, **цель работы** – фармацевтическая разработка дерматологической мягкой лекарственной формы растворимых оксопиримидинов – ксимедона и 5-ФУ в комбинации с наночастицами оксидов металлов, способных выполнять синергетическую функцию и является актуальным и перспективным направлением исследования.

Для достижения поставленной цели правомерно были поставлены задачи по оценке цитотоксичности комбинации АФС с наночастицами оксидов металлов, выбору гелеобразователя и методик приготовления комбинированных гелей оксопиримидинов с наночастицами и разработке состава и технологии получения стабильных комбинированных гелей. Важным являлись и решение биофармацевтических задач, включающих протокол валидации методики оценки освобождения выбранных АФС с использованием ячейки Франца и оценка биологической активности геля ксимедона с наночастицами оксида цинка на модели ожоговой раны.

Таким образом, цели и задачи, поставленные Шеферовым И.А. в работе, являются актуальными для разработки новых лекарственных препаратов в промышленной фармации.

Научная новизна исследования

Впервые, на основе систематизированных исследований, созданы фармацевтические разработки 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 предложена методика получения CeO_2 нч в матрице гидроксиэтилцеллюлозы, доказан их стехиометрический состав и разработан состав комбинированной МЛФ 5-ФУ с CeO_2 нч, и проявляющий цитотоксическое действие на клеточных линиях меланомы и колоректального рака.

Впервые разработан состав и технология получения противоожоговой МЛФ ксимедона и ZnO нч, продемонстрировавший высокую эффективность 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

Диссертация соответствует 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 и практическая значимость работы заключается в комплексном обосновании оригинального состава и технологической схемы получения комбинированных дерматологических мягких лекарственных форм. 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.

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 CeO₂ 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.

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 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 “Хромос”(Россия), атомно-абсорбционного спектрометра AA-7000 (Shimadzu, Япония), дифрактометра «XRD-6000» (Shimadzu, Япония); ИК-спектрофотометра с преобразователем Фурье «IR Prestige-21» (Shimadzu, Япония); спектрофотометра «UV-1800» (Shimadzu, Япония);
- Методами статистической обработки и моделирование оптимальных составов и результатов с использованием пакета программ Minitab Statistica и Statistica 7.0, а также пакета приложений MS Office;
- Совокупностью результатов и массивом данных по исследованию закономерностей пробоподготовки и валидации методики оценки высвобождения оксопиримидинов с помощью ячейки Франца;

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, литературного обзора, экспериментальной части, результатов работ и их обсуждений (2 главы) заключения, списка литературы, включающего 150 наименований (120 источников зарубежной литературы), и 6 страниц приложения. 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 (литературный обзор) 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. Разработана технологическая схема производства комбинированного геля 5-фторурацила с наночастицами оксида церия со спецификацией.

Четвертая глава посвящена получению комбинированных гелей ксимедона с наночастицами оксида цинка и изучение их противоожоговых свойств. В разрабатываемой 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. В обзоре литературы рассмотрены большинство используемых в МЛФ полимерных матричных гелевых основ, однако нет упоминаний о таких интересных синтетических основах, как тизоль, эфтидерм, силативит? Как Вы считаете они пригодны для создания МЛФ с наночастицами?

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 меглюмин, 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.

Высказанные вопросы и замечания не имеют принципиального характера и не влияют на общую положительную оценку диссертации.

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 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 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, 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

