

## ОТЗЫВ

официального оппонента доцента кафедры фармации федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, кандидата фармацевтических наук (15.00.02 - фармацевтическая химия, фармакогнозия), доцента Еникеевой Риммы Айратовны на диссертацию *Самковой Ирины Андреевны* на тему: «Разработка технологии и анализ противоожоговых многокомпонентных лекарственных форм, в том числе содержащих наночастицы железа», представленной на соискание ученой степени *кандидата фармацевтических наук*, по специальности 14.04.01 - Технология получения лекарств

### 1. Актуальность выполненного исследования

Качество оказания медицинской помощи всем категориям граждан нашей страны зависит от ряда составляющих этого понятия компонентов, в том числе от доступности качественных, эффективных и безопасных лекарственных средств (ЛС). С учетом сложившейся геополитической обстановки важно, чтобы фармацевтическая промышленность России развивалась, а перечень отечественных ЛС расширялся и пополнялся новыми разработками. Высокий уровень техногенности возможных событий как в мирное, так и в военное время, террористических угроз обуславливает необходимость совершенствовать военную медицину и медицину катастроф. Наряду с купированием терминальных состояний, важнейшей является медицинская помощь при ожогах, так как они являются наиболее частыми видами поражений боевой травмы и ранений. На сегодняшний день акцент в лечении ожогов поверхности тела человека делается на антимикробной терапии и предотвращении риска контаминации поражённой поверхности, ее инфицирования. Однако, данный подход является не совершенным и не учитывает глубину ожогового поражения по общепринятой 4-х степенной классификации. Во многом это обусловлено отсутствием отечественных ЛС, которые комплексно бы воздействовали на ожоги различной степени. В этой связи, перспективностью обладают научные исследования, направленные на создание ЛС комплексного действия (антисептического, местноанестезирующего и репаративного), а диссертационная работа Самковой Ирины Андреевны «Разработка технологии и анализ противоожоговых многокомпонентных лекарственных форм, в том числе содержащих наночастицы железа» является актуальной.

## **2. Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность**

Новизна представленной диссертационной работы состоит в том, что автором впервые проведен контент-анализ и выявлена потребность в создании современных лекарственных средств для лечения термического ожога кожи, отвечающих уровню сложности этиопатогенеза данной нозологии. В этой связи была разработана фармацевтическая субстанция «Новокомб», содержащая в своем составе йод (3%), новокаина гидрохлорид (14%), поливинилпирролидон (83%) и обладающая комплексным фармакологическим эффектом - противомикробным, местноанестезирующим и ранозаживляющим. Изучена структура фармацевтической субстанции методом ИК-спектроскопии. Установлено образование химически связанных межмолекулярных комплексов. Разработаны 2 лекарственных формы (раствор для наружного применения, мазь) и 1 медицинское изделие – салфетка медицинская (перевязочное средство). При этом впервые в состав ряда прописей мази «Новокомб» введен наноконпонент железа в виде  $Fe_3O_4$  или  $Fe@C$ . Проведено обоснование составов разработанных медицинских объектов и технологии их получения, что подтверждено патентами и визуализировано на технологических и аппаратурных схемах производства. Исследованы физические свойства, определены показатели качества субстанции «Новокомб», лекарственных форм и салфетки, проведена их стандартизация. Предложенные показатели качества «подлинность» и «количественное определение» определены валидными фармакопейными методами. Впервые проведена оценка ранозаживляющих свойств мазей, в том числе содержащих наноконпоненты путем сравнительного фармакологического исследования.

Результаты диссертационной работы имеют высокую степень достоверности, что обеспечивается достаточным объемом экспериментальных данных, использованием современных методов исследования, статистической обработкой полученных данных, соответствующих поставленным в работе целям и задачам. Основные результаты работы доложены и обсуждены на научных конференциях и семинарах различного уровня.

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

Степень обоснованности научных положений и заключений, сформулированных в диссертационной работе, не вызывают сомнений и подтверждаются использованием комплексного подхода с применением современных методов.

#### **4. *Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования***

Для науки значение данной диссертационной работы заключается в создании комплекса «йод-новокаин-поливинилпирролидон» и подтверждение его структуры и свойств. Введение в состав разрабатываемых лекарственных форм наночастиц железа, предложение технологии их получения в опытно-промышленных условиях, а также стандартизация является теоретически значимо для фармацевтической науки. Сравнительное исследование ранозаживляющего действия составов мазей с наночастицами железа и без них показал наилучшую фармакологическую активность составов с наночастицами  $Fe_3O_4$  1% и  $Fe@C$  1%, что подтверждает перспективность их внедрения в практическую фармацию. Полученные фармацевтические разработки включены в перспективный план внедрения в производство, представлен акт апробации. Полученные автором результаты внедрены в учебный процесс в ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России на фармацевтическом факультете в виде учебно-методического пособия по фармацевтической химии препаратов йода.

#### **5. *Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтических наук***

Исследования проводились в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России в рамках научно-исследовательской и опытно-конструкторской работы № АААА-А17-117041810044-5.

#### **6. *Соответствие диссертации паспорту научной специальности***

Диссертация полностью соответствует паспорту специальности 14.04.01 – технология получения лекарств. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 1, 3, 4, 6 паспорта специальности - технология получения лекарств.

#### **7. *Оценка содержания диссертации***

Диссертация построена по традиционному принципу и состоит из введения, обзора литературы, 5 глав, заключений к главам и общего заключения, список сокращений и условных обозначений, списка литературы, включающего 79 отечественных и 124 зарубежных источников, а также 9-ти приложений. Работа иллюстрирована 192 таблицами и 33 рисунками.

*Анализ диссертации по главам:*

Введение раскрывает тему исследования с необходимым акцентом на актуальность, научную новизну и практическую значимость. Во введении также представлены сведения об апробации работы, объеме, структуре диссертации и личном участии автора.

Глава 1 содержит обзор литературы и изложена на 34 страницах текста. Описывает современное состояние научных исследований в области разработки наружных лекарственных форм для лечения термических ожогов кожи. Изложен кратко этиопатогенез и классификация ожогов, приведены существующие на сегодняшний день методы лечения. Изложены сведения о технологических аспектах создания данных лекарственных форм, данные обобщающие информацию о различных типах наноконпонентов, применяемых в фармации.

Глава 2 – «Объекты и методы исследования» построена классическим для технологических исследовательских работ образом. Обозначен объект исследования, приведена характеристика материалов и методов, примененных в ходе научной работы. Следует отметить наличие во 2-й главе удачно визуализированной дизайн-программы исследования, реализация которой раскрывается в следующих главах.

Глава 3 - «Методические подходы к обоснованию составов лекарственных средств для применения в комбустиологии» представлена на 18 страницах посвящена исследованию фармацевтического рынка лекарственных препаратов для наружного применения в комбустиологии, контент-анализу перевязочных средств, используемых для лечения ожогов, и социологическому исследованию потребительских предпочтений в данной группе. Применение данных методов позволило выбрать конечный состав, а также стали основой для дальнейшего научного обоснования выбора.

Глава 4 – «Разработка состава технологии и анализ противоожоговых многокомпонентных лекарственных форм, в том числе содержащих наночастицы» (на 48 страницах) посвящена обоснованию составов субстанции и лекарственных форм на ее основе, разработке технологии получения фармацевтической субстанции на основе йода, новокаина и ПВП, наружных лекарственных форм и перевязочного средства. Автором решаются базовые технологические задачи. Проведены исследования, посвящённые выбору концентрации раствора для наружного применения методом Харрингтона, выбор основы для мягких лекарственных форм, материала для медицинской салфетки. На основании проведенных работ выбраны оптимальные составы. Оптимизированы технологические параметры (степень

измельчения исходных компонентов, температурный режим). Автором проведено изучение физико-химических и технологических свойств субстанции. В результате анализа данных ИК-спектроскопии изучена структура и предложена модель фармацевтической композиции. По результатам работы автором предложены технологические схемы процесса получения субстанции и лекарственных форм, на ее основе, в том числе мазей, содержащих наночастицы железа. Там же обосновывается аппаратное оформление технологического процесса. Предложены контрольные точки производства и проведена стандартизация, апробированы методики качественного и количественного определения.

Глава 5 - «Фармакологические исследования разработанных многокомпонентных мягких лекарственных форм, в том числе содержащих наночастицы», представленной на 10 страницах. Глава, несомненно, важная, подтверждающая значимость всего исследования. Приведены результаты изучения микробиологической чистоты, методом диффузии в агар. Показано сравнительное фармакологическое исследование скорости ранозаживления у животных мягких лекарственных форм, в том числе содержащих наночастицы железа.

Заключение (стр. 147 - 150). Выводы логичны и аргументированы, соответствуют задачам исследования. Диссертационная работа выполнена на современном научном уровне, материал диссертации изложен научной лексикой, лаконичным языком, хорошо иллюстрирован.

В конце работы приводятся 9 приложений (стр. 178 - 351), включающие, в том числе титульные листы опытно-промышленных регламентов на производство субстанции «Новокомб», мягких лекарственных форм с наноконпонентами железа, учебно-методических пособий, таблицы метрологических характеристик.

Публикации автора по теме диссертации полностью отражают содержание работы, представлено 29 опубликованных научных работ, 9 из них опубликованы в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России из них 7 по фармацевтическим наукам, 1 статья в журнале входящим в реферативную базу Scopus. Оформлено 3 патента на изобретения, издана 1 монография, опубликованы 2 электронных ресурса.

Диссертация представляет собой законченное научное исследование и содержит результаты, которые позволяют внести существенный вклад в здравоохранение и имеет весомый научно-практический интерес. Полученные результаты будут способствовать дальнейшему развитию научного направления по созданию отечественных лекарственных препаратов, в том числе содержащих наночастицы железа.

Однако при общей положительной оценке диссертационного исследования по рассматриваемой работе имеются следующие дискуссионные вопросы, замечания и недостатки, к числу которых следует отнести:

1. Представляется целесообразным в раздел «Список сокращений и условных обозначений» обозначение «Fe@C» и пояснения к нему.
2. На стр.180-181 приведены титульные листы опытно-промышленных регламентов, которые приведены ранее в приложениях А, Б на стр.178-179.
3. В приложениях к диссертации акты апробаций (акты внедрений) не приведены.
4. В списке литературы отсутствуют данные об использованном автором стандарте оказания медицинской помощи, о котором имеется указание на стр.90 диссертации. Уточните какие именно стандарты оказания медицинской помощи были использованы и какие лекарственные средства и/или медицинские изделия регламентированы для терапии ожогов.
5. Проводились ли исследования популярного на сегодняшний день нетканного материала типа «Спандекс» при разработке перевязочного средства (салфетка)? Продуман ли способ фиксации салфетки размером 10X10 см на коже? Целесообразно уточнить понятия «перевязочный материал» и/или «салфетка медицинская» с учетом предполагаемого его применения.
6. Обоснуйте объем фармакологических исследований фармацевтической субстанции «Новокомб», обладающей комплексным фармакологическим эффектом - противомикробным, местноанестезирующим и ранозаживляющим, изложенный в диссертации и автореферате лишь в отношении антимикробного действия и исследования действия лекарственной формы на основе наноконпонентов железа на эмоциональный стресс у крыс при термической ожоговой травме.
7. Какой препарат сравнения был использован при изучении антимикробной активности фармацевтической субстанции «Новокомб».

Указанные замечания не принципиальны, а вопросы носят только уточняющий характер и не снижают ценности большой и актуальной работы.

#### **6 Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации**

Автореферат в полной мере отражает содержание диссертационной работы и раскрывает ее основные положения. Приводимые автором выводы логически вытекают из проведенных исследований, четко взаимосвязаны с поставленными задачами исследования, изложены емко и свидетельствуют, что цель и задачи диссертационного исследования достигнуты.

**7 Заключение о соответствии диссертации критериям  
«Положения о присуждении ученых степеней»**

Таким образом, диссертационная работа Самковой Ирины Андреевны на тему: «Разработка технологии и анализ противоожоговых многокомпонентных лекарственных форм, в том числе содержащих наночастицы железа», представленная на соискание ученой степени *кандидата фармацевтических наук* по специальности 14.04.01 – Технология получения лекарств, является завершённой научной квалификационной работой, в которой решена актуальная задачи современной фармации.

Диссертационная работа Самковой Ирины Андреевны соответствует требованиям пунктов 9 – 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (ред. от 01.10.2018, с изм. от 26.05.2020 № 751), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Самкова Ирина Андреевна заслуживает присуждения ученой степени *кандидата фармацевтических наук* по специальности 14.04.01 - Технология получения лекарств.

Доцент кафедры фармации федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации  
(15.00.02 Фармацевтическая химия, фармакогнозия), доцент



**Еникеева Римма Айратовна**

«26» ноября 2020 года

Адрес ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ:  
194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

Подпись Р.А. Еникеевой  
УДОСТОВЕРЯЮ  
Начальник отдела кадров академии



**Д.Е. Гусев**