

ОТЗЫВ

официального оппонента, профессора кафедры фармацевтической технологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора фармацевтических наук (15.00.01 - технология лекарств и организация фармацевтического дела), доцента Олешко Ольги Алексеевны по диссертации 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

В утвержденной стратегии развития фармацевтической промышленности России на период до 2025 года большое внимание уделяется увеличению обеспеченности населения и учреждений системы здравоохранения жизненно необходимыми и важнейшими лекарственными средствами отечественного производства, к числу которых относятся наружные лекарственные формы, применяемые для лечения ожогов. Согласно данным ВОЗ ожоговые поражения представляют значительную угрозу и являются одной из причин случаев с летальным исходом. Медицинская помощь в данном случае направлена на проведение противошоковых мероприятий, устранение инфицирования ран, наложение защитных повязок. Использование антисептических препаратов повышает эффективность консервативного лечения и вероятность подавления роста бактерий в зоне поражения. Однако далеко не все лекарственные средства обладают необходимым комплексом терапевтического действия, что приводит к осложнениям и увеличивает время заживления ран.

В связи с этим актуальным является создание многофункциональных лекарственных форм, обладающих одновременно антисептическим, местноанестезирующим и ранозаживляющим действием. Разработка лекарственных средств на основе йода (антисептическое действие), новокаина (местноанестезирующее действие), наночастиц железа (репаративное действие) в матрице поливинилпирролидона (ПВП) может представлять интерес для российской фармацевтической промышленности.

Диссертантом сформулирована цель диссертационной работы - разработка состава, технологии и фармацевтический анализ противоожоговых многокомпонентных лекарственных форм, в том числе содержащих наночастицы железа.

2. Новизна исследования и полученных результатов

Научная новизна работы заключается в разработке фармацевтической субстанции, содержащей комплекс лекарственных средств, обладающих антисептическим, местным анестезирующим и ранозаживляющим действием. На основе субстанции получены лекарственные формы – раствор для наружного применения, мази, в том числе, содержащие наночастицы железа, и перевязочное средство.

Разработаны технологии для субстанции и предложенных лекарственных форм. Научную значимость также имеют результаты исследований по адаптации методик качественного и количественного определения действующих веществ в субстанции и в ЛФ. Проведены фармакологические исследования по определению влияния мазей с предложенной субстанцией при термической ожоговой травме.

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

Представленные в диссертационной работе экспериментально-теоретические положения и практические рекомендации обоснованы и базируются на концепции фармацевтической разработки и на фактическом материале, полученном с помощью современных методов исследований, выполненных на высоком научном уровне.

Результаты всех экспериментальных исследований статистически обработаны с использованием современных компьютерных программ. Выводы согласуются с полученными результатами, логично вытекают из задач исследования, что подтверждает достоверность результатов исследований, положений и выводов диссертации.

Результаты исследований представлены на всероссийских и международных конференциях и конгрессах.

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

Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании, могут использоваться в учебном процессе образовательных учреждений по дисциплинам «Фармацевтическая технология» (монография «Технологические аспекты создания лекарственных средств и медицинских изделий для применения в комбустиологии»), «Фармацевтическая химия» (методические указания и практические материалы по фармацевтической химии), «Медицинское и фармацевтическое товароведение» (электронный ресурс №22248 «Перевязочные средства»).

Полученные автором результаты рекомендуется использовать для внедрения в практическую работу аптечных организаций (акт внедрения ЕМУП «Городская центральная аптека»).

Автором разработаны опытно-промышленные регламенты на фармацевтическую субстанцию и мази по предлагаемой технологии, которые внедрены в работу некоторых предприятий (ОАО Екатеринбургская фармацевтическая фабрика; ОАО Уралбиофарм).

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

Диссертационная работа выполнена 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 соответствует паспорту специальности 14.04.01 - технология получения лекарств. Результаты проведенного исследования соответствуют

области исследования специальности, конкретно пунктам 1, 3, 4 и 6 паспорта специальности - технология получения лекарств.

7. Оценка содержания диссертации

Диссертация построена по традиционному принципу и состоит из введения, обзора литературы, описания объектов и методов исследований, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, включающего 79 отечественных и 124 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 192 таблицами, 33 рисунками, 9 приложениями. Работа по своей структуре и объему соответствует современным требованиям. Работа является законченной, содержание соответствует сформулированным цели и задачам.

Во введении автором обоснована актуальность темы, сформулированы цели и задачи исследования, охарактеризованы научная новизна, практическая значимость работы и внедрения результатов исследования, апробация работы, личное участие автора в получении научных результатов, публикации, связь задач исследования с проблемным планом фармацевтических наук, положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы (глава 1) (стр. 12-47) представлен анализ отечественных и зарубежных данных в области разработки лекарственных препаратов предназначенных для лечения ожогов. Проанализированы технологические аспекты производства фармацевтической композиции, наружных лекарственных форм в виде растворов и мазей, а также перевязочных средств с активными лекарственными компонентами, путем изучения работ авторов, проводящих исследования в данном направлении. Приведена характеристика наночастиц, их типов и способности к проникновению.

Глава 2 (стр. 48 - 67) традиционно посвящена описанию объектов и методов исследования разрабатываемых препаратов, которые соискатель использовал в настоящей работе.

В главе 3 (стр. 68 - 86) показан контент-анализ фармацевтического рынка РФ противоожоговых лекарственных препаратов, для наружного применения, представленный в группе «D Дерматологические препараты». Проанализирован рынок перевязочных средств, используемых для лечения ожогов. Проведено социологическое исследование поведения потребителя на рынке при принятии решения о выборе товара.

В главе 4 (стр. 87 - 135) автором представлено обоснование состава и разработка технологии фармацевтической субстанции, а также разработки раствора для наружного применения, мягких лекарственных форм, в том числе содержащих наночастицы железа, и салфетки для наружного применения. Результаты исследования субстанции методом ИК-спектроскопии позволили предложить структуру комплекса ПВП-йод-новокаин. Автором предложены технологические схемы для субстанции и лекарственных форм на ее основе, приведено аппаратное оформление технологического процесса. Предложены контрольные точки производства. Также в главе представлены результаты анализа субстанции и лекарственных форм по основным показателям (описание, растворимость, pH среды, подлинность и количественное определение активных компонентов).

В главе 5 (стр. 136 - 146) представлены данные микробиологических исследований субстанции и мазей, а также сравнительное фармакологическое

исследование влияния мазей с предложенной субстанцией при термической ожоговой травме.

Все главы диссертационного исследования заканчиваются выводами.

Заключение (стр. 147 - 150). Выводы логичны и аргументированы, соответствуют задачам исследования. Диссертационная работа имеет традиционную форму построения, хорошо структурирована и оформлена, написана литературным языком.

В конце работы приводится список литературы (стр. 151 - 176).

После списка литературы приводятся приложения (стр. 178 - 351), включающие результаты работы: патенты РФ, титульные листы опытно-промышленных регламентов (ОПР) на фармацевтическую субстанцию, мази, монография, свидетельства о регистрации электронного ресурса, краткая характеристика транспортных структур лекарственных средств, алгоритмы проведенных исследований, таблицы по анализу ассортимента дерматологических препаратов и перевязочных материалов фармацевтического рынка России, метрологические характеристики проведенных методов исследования.

Достоверность первичных материалов диссертации не вызывает сомнений, полнота и качество представленных материалов соответствуют теме и содержанию диссертационной работы.

Основные результаты опубликованы и обсуждены на международных конференциях. По теме диссертации опубликовано 29 работ, 9 из них опубликованы в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России из которых 1 входит в базу цитирования SCOPUS, 3 патента РФ (Фармацевтическая композиция: патент № RU 2519090 C1, Медицинская салфетка для наружного применения: патент № RU 2519662 C1, Мягкая лекарственная форма № RU 2647431 C1), 1 монография (в соавторстве) и 2 свидетельства о регистрации электронных ресурсов.

При общей положительной оценке работы Самковой И.А., представляется необходимым ряд вопросов и замечаний.

Вопросы и замечания:

1. В обзоре литературы и в собственных экспериментальных исследованиях приведено большое количество ссылок на различные лекарственные препараты, применяемые для лечения ожогов и только два лекарственных препарата, содержащих йод, в то время как их значительно больше и данная информация важна при выборе состава препарата и концентрации йода.
2. В тексте нет информации, почему использована концентрация йода 3% (в спиртовом растворе 5%, в препарате Повидон-йод 9,4%), а новокаина 14%. Данное количество не подтверждается проводимыми далее исследованиями.
3. Поясните, в чем инновационность способов доставки, описанных на стр. 20.
4. Укажите, для каких целей в производстве мазей используют роликовые мельницы (стр. 29).
5. Согласно ОФС «Мази» ГФ XIV издания, к мазям относятся мази, пасты, гели, кремы, линименты. Поясните, в чем отличие полученным

- результатов анализа лекарственных форм, отпускаемых по рецепту (гели, пасты, линименты, бальзамы) и без рецепта (мази и растворы) на стр. 74.
6. В главе 2 наименование новокаина, вероятно, должно соответствовать ФС «Прокаина гидрохлорид».
 7. Поясните, на чем основан выбор концентрации препарата Новокомб, в растворе, мази и в перевязочном средстве.
 8. В состав мазей в качестве растворителя вводится спирт этиловый 95%. Поясните, возможно ли использование спирта данной концентрации для нанесения на ожоговые раны.
 9. При выборе материала для перевязочного средства отбраковка образцов проводилось по неравномерной напитываемости ткани. Поясните, что означает данный термин, т.к. в таблице 17 его нет.
 10. В табл. 17 также отсутствует поглотительная способность. Укажите, что означает данное наименование, и какое значение принимают за достаточную поглотительную способность.
 11. Поясните, что означает фраза: «Процесс производства субстанции осуществляли в соответствии с методом выделения из химического сырья».
 12. В связи с тем, что в технологии изготовления субстанции Новокомб присутствует стадия спекания при температуре 75 °С в течение 5 ч, каким образом проводился контроль стабильности входящих компонентов (йода и новокаина).
 13. Далее в тексте на стр. 114 указано, что происходит сорбция воды, за счет чего в субстанции протекают реакции аналогичные реакциям в водном растворе. В связи, с чем возникает вопрос, устойчив ли в данных условиях новокаин, который относится к легкогидролизующимся в водной среде веществам.
 14. При изучении технологических и аппаратурных схем следует отметить, что в них отсутствуют стадии отмеривания и мерники для воды и спирта.
 15. При изучении работы не понятно, для какой стадии ожогового процесса предназначены разрабатываемые ЛФ.
 16. При этом только при описании технологии мазей на стр. 105 указано «Такие стадии, как подготовка воды очищенной и санитарная обработка производства являются идентичными с технологическим процессом раствора для наружного применения и субстанции. Обработку действующих и вспомогательных веществ, необходимо осуществлять в рабочей зоне класса А, ...создавая, таким образом, асептические условия». Однако при описании технологии субстанции, раствора и повязки ничего не говорится об асептических условиях производства. Поясните данное несоответствие.
 17. На стр. 113 написано, что данные указаны на рис. 26 и в таблице, при этом номер таблицы не указан, и сама таблица в тексте отсутствует.
 18. Поясните, каким образом происходит растворение кристаллического йода в порошкообразном поливинилпирролидоне, как указано на стр. 115.
 19. Из текста не понятно, на основании каких исследований проводили выбор состава мази. Какова необходимость определения содержания йода и новокаина во всех композициях, в то время как фармакологическая активность определена только в 4 из 6 композиций.

20. Уточните, данные каких исследований представлены в табл. 33, т.к. сначала написано, что представлены результаты измерений количественного содержания новокаина в препарате Новокомб, а далее что в данной таблице - метрологические характеристики раствора для наружного применения. Уточните, какой показатель и в каких единицах приведен в графе 2. Поясните, соответствуют ли его количество в графе 2 и среднее значение в графе 6.
21. По результатам исследования высвобождения новокаина из мазей с наночастицами железа его количество сначала уменьшается, а затем начинает увеличиваться (рис. 33). Чем можно объяснить данный факт?
22. Поясните принцип выбора микроорганизмов для исследования антимикробной активности. Для ее оценки использована тест культура *Pr. mirabilis*, который является возбудителем заболеваний мочеполовой сферы. Также не указан вид *Corinebacterium*, не все виды которых проявляются при заболеваниях кожи. При оценке данной активности отсутствует препарат сравнения, что затрудняет интерпретацию полученных результатов.
23. При проведении фармакологических исследований не изучено местноанестезирующее действие, наличие которого обозначено в научной новизне. Поясните, с какой целью проводили исследование действия мягких лекарственных форм на эмоциональный стресс при термической ожоговой травме. В чем отличие в действии мазей с оксидом железа от мазей с $Fe@C$. В таблице 41 вероятно ошибочно даны концентрации оксида железа.
24. Поясните, что означает фраза «...действующие вещества обладают высокой высвобождаемостью...», в выводе 3.
25. В тексте работы не встречаются примеры разработанных мануальных прописей, о разработке которых указано в выводе 4.
26. В тексте встречаются неудачные выражения: Например, «...нами было отмечено, что антисептические и ранозаживляющие свойства салфетки по патенту не обладают полифункциональными свойствами» (стр.98), «На основе обоснованного состава композиции...» и т.д. А также присутствуют грамматические и орфографические ошибки (стр. 20, 24, 30, 33, 93, 100, 108, 110, 128).

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

8. Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат полностью отражает содержание рецензируемой диссертации.

9. 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 содержится решение важной научной задачи, связанной с обоснованием и разработкой подходов к созданию полифункциональных препаратов, в том числе содержащих наночастицы железа и медицинского изделия для применения в комбустологии.

Диссертационная работа Самковой Ирины Андреевны соответствует требованиям пунктов 9 – 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. (ред. от 01.10.2018, с изм. от 26.05.2020) № 842, 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.

Официальный оппонент

Профессор кафедры фармацевтической технологии,
федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор фармацевтических наук (15.00.01 - Технология лекарств и организация фармацевтического дела), доцент

Олешко Ольга Алексеевна

614990, г. Пермь, ул. Крупской, д. 46; тел.: +7 (343) 282-58-30, электронная почта: olga660-ya@yandex.ru.

03.12.2020 г.

Подпись
завершено:

(нач. отдела кадров)

Турова С.В.

