

ОТЗЫВ

официального оппонента заведующего кафедрой фармацевтической технологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора фармацевтических наук (15.00.01 – технология лекарств и организация фармацевтического дела), профессора Панкрушевой Татьяны Александровны по диссертации Третьяковой Екатерины Владимировны на тему: «Разработка составов, технологии и стандартизация лекарственных форм для лечения кариеса эмали», представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, по специальности 14.04.01 - технология получения лекарств

1. Актуальность выполненного исследования

В стоматологической практике актуальной проблемой остается профилактика и лечение кариеса зубов. Клиницисты отмечают тенденцию к неуклонному росту данной патологии у широких слоев населения и указывают, что эта проблема носит медико-социальный и экономический характер. Это, в свою очередь, требует непрекращающегося поиска и внедрения новых методов лечения и современных лекарственных средств.

Ведущее место в борьбе с кариесом эмали занимает реминерализующая терапия, которая позволяет предотвратить его развитие на начальном этапе и устранить необходимость оперативно-восстановительного лечения. Используемые местно на эмаль зуба реминерализующие лекарственные средства представлены как монопрепаратами (растворы, пасты, лаки), так и комбинированными аппликационными лекарственными формами (гели, пластины), которые характеризуются несбалансированностью соотношений минерализующих компонентов, и поэтому не обеспечивают полный комплекс требований реминерализующей терапии для эффективного лечения и профилактики кариеса эмали.

Диссертационные исследования, проведенные Третьяковой Екатериной Владимировной, посвящены разработке новых высокоэффективных аппликационных лекарственных форм на основе полимеров в виде гелей и пленок, которые одновременно содержат такие основные минерализующие компоненты, как кальций, фосфат и фтор (в превалировании фосфатов над кальцием), что соответствует основным принципам реминерализующей терапии в стоматологии.

Вышесказанное определяет несомненную актуальность диссертационной работы, посвященной разработке составов и технологии аппликационных лекарственных форм для лечения и профилактики кариеса эмали зубов, обладающих высокой реминерализующей активностью, удобством и безопасностью применения.

2. Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность

Проведенные исследования имеют научную новизну, которая заключается в теоретическом обосновании и экспериментальной разработке новых аппликационных лекарственных форм - геля и пленок на полимерной основе, предназначенных для профилактики и лечения кариеса зубной эмали.

В соответствии с поставленными задачами диссертантом впервые:

- разработаны составы и технология геля и лекарственной пленки, характеризующиеся сбалансированным соотношением минерализующих компонентов (кальций, фосфат и фторид ионы);
- определены показатели качества геля и пленок реминерализующего действия;
- предложены методики качественного и количественного анализа разработанных лекарственных форм;
- валидированы методики количественного определения активных компонентов в геле и лекарственной пленке для лечения кариеса эмали;
- проведена комплексная стандартизация разработанных лекарственных форм, установлен срок их хранения.

Проведенными доклиническими фармакологическими исследованиями доказано реминерализующее, противовоспалительное и противогрибковое действие геля и пленок лекарственных.

Новизна исследований подтверждается зарегистрированной заявкой № 2017114825 «Средство для профилактики и лечения кариеса эмали зуба» на получение патента РФ на изобретение.

Результаты исследований, представленные в диссертации, достоверны, обосновываются проведением достаточных по своему объему исследований, использованию для решения задач современных, информативных методов исследования и статистической обработкой данных.

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

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций основаны на значительном объёме литературного и экспериментального материала, полученном с использованием современных методов исследований. Основные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, логично вытекают из полученных автором результатов. Результаты исследований обладают статистической достоверностью. В работе выполнен весь комплекс исследований, по результатам которого оформлена нормативная документация в виде методических указаний по изготовлению и контролю качества геля и пленок лекарственных в условиях аптечных организаций и опытно-промышленного регламента на производство геля для лечения кариеса эмали.

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

Теоретическая значимость проведенной работы заключается в предложенном диссертантом обоснованном методологическом подходе к фармацевтической разработке лекарственных форм для лечения и профилактики кариеса зубной эмали.

Полученные автором результаты представляют практический интерес как для фармации, так и медицины в целом и могут быть использованы для регистрации геля и полимерных пленок в качестве лекарственных препаратов с целью обеспечения отечественного фармацевтического рынка высокоэффективными и безопасными лекарственными средствами реминерализующего действия. Разработанная нормативная документация может быть внедрена в экстенпоральное изготовление аптечными организациями и в производство фармацевтических предприятий для дальнейшего их продвижения на отечественный фармацевтический рынок в качестве лекарственных препаратов реминерализующего действия.

Положения диссертационной работы могут быть использованы организациями и научными учреждениями для внедрения в учебный процесс, а также для научных исследований по проблеме разработки и обеспечения населения эффективными и доступными реминерализующими препаратами для профилактики и лечения кариеса зубной эмали.

Данные диссертации используются в практической работе предприятия ОАО «Пермфармация», регионального испытательного центра «Фарматест» ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России, аптечной организации Медсанчасти № 140 ФГБУЗ Пермского клинического центра Федерального медико-

биологического агентства России и в стоматологической больнице клинического многофункционального медицинского центра ФГБОУ ВО ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера Минздрава России, а также в учебном процессе на кафедре фармацевтической химии факультета дополнительного профессионального образования и факультета заочного обучения ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России.

Агробация работы и публикации по теме диссертации

Основные результаты работы доложены на конференциях всероссийского и международного уровня. По теме диссертации опубликовано 18 работ, 8 из них – в изданиях перечня ВАК.

5. Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтических наук

Диссертационная работа Третьяковой Екатерины Владимировны соответствует инициативному плану научно-исследовательских работ федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, комплексной теме кафедры фармацевтической технологии: «Разработка, технология и стандартизация лекарственных препаратов на основе биологически активных веществ природного и синтетического происхождения с использованием биофармацевтических и биотехнологических подходов» (регистрационный номер 01.9.50 007426), работа выполнена при поддержке программы «УМНИК» Федерального государственного бюджетного учреждения «Фонд содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере».

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Направленность и содержание диссертации Третьяковой Екатерины Владимировны соответствуют формуле специальности 14.04.01 - технология получения лекарств, а именно пунктам 1, 3, 4, 6, 8 и 9.

6. Оценка содержания диссертации

Диссертация имеет традиционную структуру, изложена на 190 страницах машинописного текста, иллюстрирована 29 таблицами и 29 рисунками, состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования», 3-х глав собственных исследований, заключения,

выводов, практических рекомендаций, приложений и библиографического указателя, включающего 131 отечественных и 47 зарубежных источников.

Во введении отмечены актуальность выбранной темы исследований и степень ее разработанности, сформулированы цели и задачи, положения, выносимые на защиту, показана научная новизна, теоретическая и практическая значимость полученных результатов, указаны методология и методы исследования, приводятся сведения о степени достоверности и апробации результатов, их внедрения, связи исследования с проблемным планом научно-исследовательских работ, о соответствии диссертации паспорту научной специальности, количестве публикаций, а также описание структуры объема диссертации.

Глава 1. Обзор литературы «Современное состояние проблемы возникновения кариеса эмали, методов его профилактики и лечения» изложена на 24-х стр. В данной главе автор рассматривает вопросы, связанные с этиологией и патогенезом кариеса эмали, с химическими основами деминерализации и реминерализации зубной эмали, проводит сравнительный анализ существующих реминерализующих средств, указывает на перспективы разработки средств аппликационного воздействия на очаг поражения, используя полимеры, как носители лекарственных веществ.

Глава 2 «Материалы и методы исследований» изложена на 23-х стр. В главе приводится характеристика основных и вспомогательных веществ, используемых в разработке лекарственных форм, описываются методики качественного и количественного анализа основных компонентов геля и пленок, а так же физико-химические, технологические, биофармацевтические, микробиологические, фармакологические и токсикологические методы, используемые при проведении эксперимента.

Глава 3 «Исследования по разработке геля для лечения кариеса эмали» изложена на 45-и страницах. В главе представлено поэтапное исследование разработки состава и технологии лекарственной формы на полимерной основе для лечения кариеса эмали. В частности, теоретически обоснован выбор фармакологически активных веществ и их соотношение в составе композиции, обеспечивающее реминерализацию эмали (кальция хлорид – как источник ионов кальция, калия фосфат – как источник ионов фосфора, натрия фторид – как источник ионов фтора). При выборе основы геля автор остановился на гидрофильных полимерах: натриевой соли карбоксиметилцеллюлозе, метилцеллюлозе и натрия альгинате. Исходя из органолептических, а затем реологических, физико-химических и

биофармацевтических исследований был отобран оптимальный состав глицерогеля на полимере натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы. Для улучшения органолептических свойств лекарственной формы введены корригенты вкуса и запаха – ксилит и эфирное масло мяты перечной. Предложена постадийная технология производства геля в условиях аптечного и промышленного производства. Диссертантом изучена кинетика высвобождения активных компонентов, определено оптимальное время аппликации геля, проведена его комплексная стандартизация по показателям «Подлинность», «Количественное определение», значение pH водного извлечения, «Микробиологическая чистота». Результатом изучения стабильности геля в процессе хранения является установление срока его годности – 2 года.

Глава 4 «Исследования по разработке пленок лекарственных для лечения кариеса эмали» изложена на 35-ти страницах. Диссертант, на основании проведенного анализа литературы, патентного поиска и логики результатов проведенного эксперимента по разработке геля, вначале теоретически, а затем экспериментально обосновывает выбор компонентов состава пленок лекарственных, проводит их биофармацевтические исследования, изучая кинетику набухания и высвобождения активных компонентов при изменении внешних факторов (объем среды, температура и т.д.). В этой же главе подробно изложена разработанная по стадиям технология изготовления пленок в условиях аптечных организаций, разработаны показатели стандартизации лекарственной формы, изучена их стабильность в процессе хранения и определен срок годности.

Глава 5 изложена на 22-х страницах и посвящена доклиническому исследованию геля и пленок лекарственных для лечения кариеса эмали. Описаны результаты, выполненные *in vivo*, токсикологического исследования, проведенного на белых мышах (при пероральном применении разработанных лекарственных форм), результаты противовоспалительной активности при пероральном введении крысам и наружном нанесении на модели каррагенинового отека, а также результаты антимикробной и реминерализующей активности в опытах *in vitro*.

Каждая глава диссертации завершается выводами, а диссертационная работа заключением, в котором обобщаются результаты исследования.

7. Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат диссертации полностью соответствует основным положениям и выводам диссертационной работы.

Однако при общей положительной оценке работы, необходимо отметить следующие замечания к содержанию и оформлению:

Вопросы и замечания:

1. Состав разрабатываемых гелей и пленок следует приводить в экспериментальной части главы, а не в выводах к ней, чтобы проследить как влияют вводимые компоненты на те или иные оценочные характеристики лекарственной формы.
2. Четко не акцентировано внимание на критических точках технологического процесса изготовления геля в условиях промышленного производства.
3. Отсутствуют данные о вязкости геля в процессе его хранения в алюминиевых тубах с лаковым покрытием. Почему показатель вязкости не включен в оценку качества лекарственной формы?
4. Поскольку выбор корригентов вкуса и запаха как геля, так и пленок осуществлен теоретически, желательно было бы оценить их корригирующие свойства.
5. В табл. 2, 3 и 5 (глава 3) не указаны единицы измерения компонентов геля. Почему в этих же таблицах количество воды очищенной взято до 100 мл, ведь гель готовится по массе?
6. В работе есть неудачные выражения и опечатки.

Выявленные замечания не принципиальны, а вопросы носят уточняющий характер и не снижают ценности и актуальности диссертационной работы.

8. Заключение о соответствии диссертации критериям «Положения о присуждении ученых степеней»

Таким образом, диссертационная работа Третьяковой Екатерины Владимировны на тему: «Разработка составов, технологии и стандартизация лекарственных форм для лечения кариеса эмали», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 - технология получения лекарств является завершенной научной квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной задачи современной фармацевтической технологии по разработке составов и технологии лекарственных форм для лечения и профилактики кариеса эмали, соответствующих основным принципам

реминерализующей терапии и обладающих высокой биологической доступностью.

Диссертационная работа Третьяковой Екатерины Владимировны соответствует требованиям п. 9 – 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. постановления Правительства РФ от 21.04.2016 № 335), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Третьякова Екатерина Владимировна заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 - технология получения лекарств.

Официальный оппонент

Заведующий кафедрой фармацевтической технологии
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Курский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор фармацевтических наук (15.00.01 – технология
лекарств и организация фармацевтического дела),
профессор

Панкрушева
Татьяна Александровна

Адрес: 305041, г. Курск, ул. К Маркса, 3
Тел.: +7(4712)588-137, +7(910)7408174
E-mail: PankrushevaTA@kursksmu.net

Подпись зав. кафедрой, профессора Панкрушевой Татьяны Александровны
заверяю

Начальник Управления
персоналом и кадровой работы
30.11.2017 г.



Н.Н. Сорокина