

ОТЗЫВ

официального оппонента заместителя директора по инновационной деятельности, главного научного сотрудника лаборатории готовых лекарственных форм федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», доктора фармацевтической наук (15.00.01 – технология лекарств и организация фармацевтического дела), профессора Алексея Константина Викторовича по диссертации Голованенко Анны Леонидовны на тему: «Теоретическое и экспериментальное обоснование создания реминерализующих лекарственных препаратов для профилактики и лечения кариеса», представленной на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук, по специальности 14.04.01 – технология получения лекарств

Актуальность выполненного исследования

Одно из ведущих мест в терапевтической стоматологии занимает реминерализующая терапия как приоритетная стоматологическая процедура, которая является экономически более эффективной и позволяет перевести профилактическое лечение в амбулаторные условия на индивидуальном уровне, что согласуется с аспектами современной социально – экономической жизни.

В целях реминерализации твердых тканей зуба в стоматологической терапии широко применяют лекарственные препараты в виде растворов, паст, лаков. Однако одновременное присутствие в них основных минерализующих ионов кальция и фосфора приводит к их химическому взаимодействию и снижению эффективности, что влечет за собой необходимость последовательного применения нескольких препаратов.

Базируясь на проведенном анализе данных специальной литературы соискатель отмечает перспективность принципиально новых технологий, к которым относятся получение аппликационных лекарственных форм на основе полимеров, содержащих основные минерализующие компоненты: кальций, фосфат и фторид ионы.

Таким образом, создание отечественных лечебных и лечебно-профилактических лекарственных препаратов полифакторного действия, объединяющих эффект в одной аппликации, и позволяющих индивидуализировать лечение и профилактику начального кариеса эмали, а также реминерализацию дентина на первом этапе лечения глубокого кариеса при отсутствии побочных эффектов, является актуальным и перспективным направлением проведения фармацевтических разработок.

Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность

Впервые на основании проведенных технологических исследований и оценке зависимости физико-химических свойств несовместимых активных фармацевтических субстанций (АФС) и вспомогательных веществ, доказана возможность создания стабильных

в процессе хранения аппликационных лекарственных форм для лечения и профилактики кариеса.

На основании проведенных структурно-механических исследований установлено, что разработанные гели (для лечения кариеса эмали и дентина) являются структурированными упруго-вязко-пластичными системами и обладают тиксотропными свойствами, что обеспечивает хорошую намазываемость гелей и способность выдавливаться из туб.

С использованием физико-химического метода анализа – кондуктометрии проведены биофармацевтические исследования по изучению кинетических закономерностей высвобождения АФС из разработанных лекарственных форм в зависимости от различных факторов. По полученным экспериментальным данным для всех разработанных лекарственных форм определены константы растворения.

Моделирование для лечения кариеса эмали по кальциево–фосфорному коэффициенту (1:4) в здоровой слюне у лекарственных препаратов и для лечения кариеса дентина по кальциево–фосфорному коэффициенту (2:1) доказало, что благодаря структурированному водному пространству в лекарственных формах на основе полимеров обеспечивается одновременное присутствие и защитный эффект относительно взаимодействия ионов кальция, фосфата и фторида.

Выявленный эффект позволяет сохранить минерализующие компоненты в свободном активном состоянии и тем самым обеспечить существенное повышение их проникновения в кристаллическую решетку эмали и тканей дентина.

Доказан стойкий реминерализующий эффект, противовоспалительная, антимикробная и противогрибковая активность разработанных лекарственных препаратов.

Приоритет проведенных исследований защищен патентом РФ - «Средство для лечения кариеса дентина» № 2560680.

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

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов диссертационной работы базируется на большом фактическом материале и использовании современных методов анализа. Для обеспечения достоверности полученных результатов и выводов автором используется статистическая обработка результатов эксперимента.

Положения, выдвинутые в диссертации, научно обоснованы. Выводы согласуются с полученными результатами, логично вытекают из задач исследования. Диссертация оформлена в соответствии с требованиями ГОСТ Р 7.0.11-2011, написана грамотно, профессиональным языком.

Теоретическая значимость работы заключается в обосновании и разработке научно – методологического подхода к созданию лекарственных препаратов для профилактики и лечения кариеса с учетом знаний о химическом составе, фаз реминерализации и основных требований к реминерализующим средствам. При выборе минерализующих АФС учтены их полезные и побочные эффекты, сочетаемость со вспомогательными веществами и стоимость.

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

Обобщены и сформулированы основные медико–фармацевтические требования к разработке современных ЛП реминерализующего действия и методологический подход к созданию, позволяющий реализовать их использование как в условиях промышленного производства, так и аптечного изготовления.

Практическая значимость работы заключается в создании реминерализующих лекарственных препаратов, в которых решена основная проблема реализации сочетанной минерализующей профилактики – нестабильность растворов с ионами кальция, фосфатов и фторида.

На основании проведенных исследований разработаны и внедрены:

– состав, технология и нормы качества геля для лечения кариеса эмали. Результаты исследований включены в: «Методические указания по изготовлению и контролю качества геля для лечения кариеса эмали в условиях аптечных организаций» (акт апробации от 30.05.2017 в условиях лаборатории РИЦ «Фармтест» ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России; акт внедрения от 06.06.2016 к использованию для внутриаптечного изготовления и контроля в условиях аптеки МСЧ №140 ФГБУЗ ПКЦ ФМБА России); проект ФС «Гель для лечения кариеса эмали». Проведены опытно-промышленные наработки ЛП на базе предприятия ОАО «Пермфармация (акт апробации от 16.04.2017);

– состав, технология и нормы качества пленок лекарственных для лечения кариеса эмали: «Методические указания по изготовлению и контролю качества пленок лекарственных для лечения кариеса эмали в условиях аптечных организаций» (акт апробации от 02.06.2017 в условиях лаборатории РИЦ «Фармтест» ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России; акт внедрения от 06.06.2016 к использованию для внутриаптечного изготовления и контроля в условиях аптеки МСЧ №140 ФГБУЗ ПКЦ ФМБА России);

– состав, технология и нормы качества спрея реминерализующего действия. Результаты исследований включены в проект ФС «Спрей реминерализующего действия». Проведены опытно-промышленные наработки ЛП на базе АО «Медисорб» (акт апробации от 18.10.2017);

– состав, технология и нормы качества геля для лечения кариеса дентина. Результаты исследований включены в: «Методические указания по изготовлению и контролю качества геля для лечения кариеса дентина в условиях аптечных организаций» (акт апробации от 26.05.2017 в условиях лаборатории РИЦ «Фармтест» ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России; акт внедрения от 06.06.2016 к использованию для внутриаптечного изготовления и контроля в условиях аптеки МСЧ №140 ФГБУЗ ПКЦ ФМБА России); проект ФС «Гель для лечения кариеса дентина». Проведены опытно – промышленные наработки ЛП на базе предприятия ОАО «Пермфармация» (акт апробации от 16.04.2017);

– состав, технология и нормы качества пленок лекарственных для лечения кариеса дентина: «Методические указания по изготовлению и контролю качества пленок лекарственных для лечения кариеса дентина в условиях аптечных организаций» (акт апробации от 06.06.2017 в условиях лаборатории РИЦ «Фармтест» ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России; акт внедрения от 06.06.2016 к использованию для внутриаптечного изготовления и контроля в условиях аптеки МСЧ №140 ФГБУЗ ПКЦ ФМБА России);

– результаты работы внедрены в практическую деятельность Стоматологической больницы клинического многофункционального медицинского центра ФГБОУ ВО ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера (акт внедрения от 19.06.2017);

– методики исследования реминерализующей активности ЛФ для лечения начального кариеса эмали гистологическим и морфометрическими методами апробированы в условиях патологоанатомической лаборатории ГБУЗ ПК «Краевая детская клиническая больница» (акт апробации от 08.02.2018);

Разработаны информационные материалы для специалистов медицинских и фармацевтических организаций по использованию лекарственных препаратов для профилактики и лечения кариеса (утверждены ЦМС ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России от 26.06.2018, протокол №7).

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России, номер государственной регистрации темы 01.9.50 007426.

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.04.01 – технология получения лекарств - конкретно пунктам 1, 3, 4, 6, 8 и 9 паспорта специальности.

Структура и содержание диссертации

Диссертационная работа содержит следующие основные разделы: введение, обзор литературы, объекты и методы исследований, 3 главы экспериментальных исследований,

заклучение, список использованной литературы и приложения, содержащие документы, подтверждающие практическую значимость полученных результатов.

Диссертация изложена на 414 страницах печатного текста, содержит 87 таблиц и 71 рисунок. Список использованной литературы включает 315 литературных источников, в том числе 55 иностранных.

Глава 1 «Создание современных лекарственных препаратов для профилактики и лечения кариеса в разрезе основных требований реминерализующей терапии». В обзоре обобщены данные литературы по этиологии и патогенезу кариеса, представлены современные подходы к методам его профилактики и лечения. Приведено обоснование использования реминерализующей терапии, механизмов ее воздействия в сопоставлении с химическими основами процессов деминерализации, приведен обзор основных минерализующих компонентов рациональных для введения в лекарственные препараты (ЛП). Представлена характеристика и ассортимент местных ЛП для проведения реминерализующей терапии при лечении кариеса эмали и дентина, их физико-химические свойства и обоснованность применения в терапевтической стоматологии. Показана перспектива разработки новых, более эффективных и безопасных в применении аппликационных лекарственных форм (ЛФ) – гелей, пленок и спреев для лечения кариеса, с возможностью сочетания основных минерализующих компонентов и предотвращения их несовместимости с соблюдением основных принципов реминерализующей терапии. Отражено значение профилактики кариеса и приведена характеристика ополаскивателей, как наиболее часто используемых средств гигиены полости рта.

Глава 2 включает сведения об объектах и методах исследований, использованных в работе.

Глава 3 «Исследования по разработке лекарственных препаратов для лечения кариеса эмали» содержит изложение основных этапов исследований по разработке ЛП для лечения кариеса эмали.

На основании изучения теоретического материала и литературно-патентного обзора, а также поэтапного проведения структурно-механических, биофармацевтических и технологических исследований выбраны минерализующие компоненты для включения в состав ЛП для лечения кариеса эмали с учетом основных требований реминерализующей терапии.

Разработан состав, технология и проведена стандартизация геля для лечения кариеса эмали. На основании проведенных структурно-механических исследований установлено,

что гель для лечения кариеса эмали является структурированной упруго-вязко-пластичной системой и обладает тиксотропными свойствами, что обеспечивает хорошую намазываемость геля и способность выдавливаться из туб.

В результате проведенных биофармацевтических исследований изучены кинетические закономерности высвобождения лекарственных средств (ЛС) из геля для лечения кариеса эмали в зависимости от различных факторов с использованием физико-химического метода анализа – кондуктометрии. По полученным экспериментальным данным определена константа растворения геля – $2,03 \cdot 10^{-3} \text{ с}^{-1}$.

Технология изготовления в условиях аптечных организаций и производства в условиях фармацевтических предприятий геля для лечения кариеса эмали разработана, с учетом свойств, вводимых АФС и вспомогательных веществ.

Определены критические стадии при изготовлении: порядок введения и интервал между введением АФС, скорость перемешивания полимерного раствора. Проведена стандартизация геля для лечения кариеса эмали на 5 сериях в исследуемой группе по показателям: «Подлинность», «Количественное определение» АФС, «рН» и «Микробиологическая чистота», включая изучение валидационных характеристик методик испытания на подлинность и количественного определения основных АФС. Методом долгосрочных испытаний стабильности при хранении геля в алюминиевых тубах с лаковым покрытием и пластмассовыми бушонами температуре от 8 до 15⁰ С, установлен срок годности в течение 2-х лет.

Разработан состав, технология и проведена стандартизация *пленок лекарственных для лечения кариеса эмали*. На основании проведенных исследований структурно-механических параметров поливочного раствора, соискателем установлено, что раствор является псевдопластичным телом, легко перемешивается и равномерно без сопротивления наносится на подложку с образованием однородной прозрачной пленки. В результате проведенных биофармацевтических исследований изучены кинетические закономерности высвобождения ЛС из пленок лекарственных (ПЛ) для лечения кариеса эмали в зависимости от различных факторов с использованием физико-химического метода анализа – кондуктометрии. По полученным экспериментальным данным определена константа растворения ПЛ – $4,17 \cdot 10^{-4} \text{ с}^{-1}$. Разработана технология изготовления ПЛ для лечения кариеса эмали в условиях аптечных организаций, с учетом свойств, вводимых АФС и вспомогательных веществ. Определены критические стадии при изготовлении: порядок введения и интервал между введением АФС, скорость перемешивания полимерного раствора, температура сушки, толщина высушенного полотна, ширина ролика при нарезке, масса ПЛ. Проведена стандартизация ПЛ на 5 сериях в

исследуемой группе по показателям «Подлинность», «Количественное определение» АФС, «Микробиологическая чистота», физико-химическим и технологическим параметрам, включая изучение валидационных характеристик методик испытания на подлинность и количественного определения основных АФС. Методом долгосрочных испытаний стабильности при хранении ПЛ в полиэтиленовых термосвариваемых пакетах температуре от 15 до 25⁰С, установлен срок годности в течение 2-х лет.

Разработан состав, технология и проведена стандартизация *спрея реминерализующего действия*. В результате проведенных биофармацевтических исследований изучены кинетические закономерности высвобождения АФС из спрея в зависимости от различных факторов с использованием физико-химического метода анализа – кондуктометрии. По полученным экспериментальным данным определена константа растворения $4,2 \cdot 10^{-4} \text{с}^{-1}$. Разработана технология производства спрея, с учетом свойств вводимых АФС и вспомогательных веществ. Определены критические стадии при изготовлении: порядок введения и интервал между введением АФС, скорость перемешивания полимерного раствора. Проведена стандартизация спрея на 5 сериях в исследуемой группе по показателям «Подлинность», «Количественное определение» АФС, «Микробиологическая чистота», физическим и физико-химическим параметрам, включая изучение валидационных характеристик методик испытания на подлинность и количественного определения основных АФС. Методом долгосрочных испытаний стабильности при хранении спрея в полимерных флаконах с насадкой-распылителем температуре от 8 до 15⁰С, установлен срок годности в течение 2 – х лет.

Разработан состав и проведена стандартизация *ополаскивателя реминерализующего действия*. Технология производства ополаскивателя разработана с учетом свойств вводимых АФС и вспомогательных веществ. Определены критические стадии при изготовлении: порядок введения, скорость перемешивания раствора. Проведена стандартизация ополаскивателя на 5 сериях в исследуемой группе по показателям «Подлинность», «Количественное определение» АФС, «Микробиологическая чистота» и физико-химическим параметрам. Методом долгосрочных испытаний стабильности при хранении ополаскивателя в полимерных флаконах температуре от 8 до 15⁰С, установлен срок годности в течение 2-х лет.

Установленные показатели могут являться критериями оценки доброкачественности ЛП для лечения кариеса эмали при постадийном контроле в процессе изготовления и производства, а также при контроле качества готового продукта.

Глава 4 «Исследования по разработке лекарственных препаратов для лечения кариеса дентина» содержит изложение основных этапов исследований по разработке ЛП для лечения кариеса дентина.

Соискателем на основании изучения основных подходов при лечении кариеса дентина и с учетом основных требований реминерализующей терапии выбраны минерализующие компоненты и антисептик хлоргексидина биглюконата для включения в состав ЛП.

Обоснован состав, разработана технология и проведена стандартизация *геля для лечения кариеса дентина*. По результатам проведенных исследований структурно-механических параметров установлено, что гель для лечения кариеса дентина является структурированной упруго-вязко-пластичной системой и обладает тиксотропными свойствами, что обеспечивает хорошую намазываемость геля и способность выдавливаться из туб.

Проведенными биофармацевтическими исследованиями с использованием физико-химического метода анализа – кондуктометрии установлены кинетические закономерности высвобождения ЛС из геля для лечения кариеса дентина в зависимости от различных факторов. По полученным экспериментальным данным определена константа растворения геля – $2,57 \cdot 10^{-3} \text{с}^{-1}$. Исходя из свойств, вводимых АФС и вспомогательных веществ разработана технология изготовления в условиях аптечных организаций и производства в условиях фармацевтических предприятий геля для лечения кариеса дентина. Определены критические стадии при изготовлении, учитывающие порядок введения и интервал между введением АФС, скорость перемешивания полимерного раствора. Проведена стандартизация геля для лечения кариеса дентина на 5 сериях в исследуемой группе по показателям: «Подлинность», «Количественное определение» АФС, «рН» и «Микробиологическая чистота», включая валидацию методик испытания на подлинность и количественного определения основных АФС. Методом долгосрочных испытаний стабильности при хранении геля в алюминиевых тубах с лаковым покрытием и пластмассовыми бушонами температуре от 8 до 15°C , установлен срок годности в течение 2-х лет.

Обоснован состав, разработана технология и проведена стандартизация *пленок лекарственных* для лечения кариеса дентина. По результатам исследований структурно-механических параметров поливочного раствора установлено наличие структуры в нем. В результате проведенных биофармацевтических исследований методом кондуктометрии изучены кинетические закономерности высвобождения АФС из ПЛ для лечения кариеса дентина в зависимости от различных факторов. По полученным экспериментальным данным определена константа растворения ПЛ – $4,03 \cdot 10^{-4} \text{с}^{-1}$. Разработанная технология

изготовления ПЛ для лечения кариеса дентина в условиях аптечных организаций учитывает критические стадии и свойства, вводимых АФС и вспомогательных веществ. На качество и потребительские характеристики ПЛ существенное влияние оказывает: порядок введения и интервал между введением АФС, скорость перемешивания поливочного раствора, температура сушки, толщина высушенного полотна, ширина ролика при нарезке, масса ПЛ и масса ПЛ в упаковке. Проведена стандартизация ПЛ на 5 сериях в исследуемой группе по показателям «Подлинность» и «Количественное определение» АФС, включая изучение валидационных характеристик методик испытания на подлинность и количественного определения основных АФС, «Микробиологическая чистота», физико-химическим и технологическим параметрам. Методом долгосрочных испытаний стабильности при хранении ПЛ в полиэтиленовых термосвариваемых пакетах температуре от 15 до 25⁰ С, установлен срок годности в течение 2-х лет.

Установленные показатели могут являться критериями оценки доброкачественности ЛП для лечения кариеса дентина при постадийном контроле в процессе изготовления и производства, а также при контроле качества готового продукта.

В главе 5 «Доклинические исследования лекарственных препаратов для лечения кариеса» представлены результаты доклинических токсикологических и фармакологических исследований.

В результате исследования острой токсичности установлено, что ЛП для лечения кариеса эмали и дентина являются *практически нетоксичными при пероральном применении* в дозировке, которая превышает терапевтическую в 10 раз и более, что свидетельствует о высокой безопасности ЛП.

Установлено, что гель и ПЛ для лечения кариеса эмали *обладают противовоспалительной активностью* сопоставимой с противовоспалительной активностью геля диклофенака при наружном нанесении в дозах 2500 мг/кг для геля исходя из средней массы геля, помещаемого в каппу или на зубную щетку и 1500 мг/кг для ПЛ (СТД ПЛ 50 ± 10% мг) исходя из курса применения ПЛ на все зубы.

ПЛ обладают менее выраженной по сравнению с гелем для лечения кариеса эмали противовоспалительной активностью, но достоверно превышающей контрольные показатели. Установлено, что *ПЛ и гель для лечения кариеса дентина* обладают противовоспалительным эффектом на модели каррагенинового отека в дозе 200 мг/кг.

Установлена высокая *противогрибковая активность геля* для лечения кариеса эмали и средняя противогрибковая активность ПЛ в отношении *Candida albicans*. Показана низкая

антибактериальная активность геля и ПЛ в отношении *Staphylococcus aureus* и *Escherichia Coli*. Образцы спрея обладают низкой антибактериальной активностью в отношении изученного штамма *E.coli* и низкой противогрибковой активностью в отношении изученного штамма *C. albicans*. У геля и ПЛ для лечения кариеса дентина присутствует слабо выраженный противогрибковый эффект, выявлена низкая антибактериальная активность в отношении грамотрицательных микроорганизмов, но отмечено более выраженное противомикробное действие в отношении представителей рода *Staphylococcus*.

В результате проведённых гистологических, морфометрических исследований и исследований методом *in vitro* установлено, что разработанные ЛП для лечения кариеса эмали оказывают реминерализующий эффект в дозах 2,5 г геля (средний объем капли) и 1,5 г ПЛ (30 ПЛ, средняя терапевтическая доза - СТД 1 ПЛ 0,05 ±10 % г) с учетом аппликации на все зубы в ротовой полости в течение 14 дней. ЛП насыщают зубную эмаль ионами кальция и фосфора, повышая ее кислотоустойчивость, увеличивают толщину слоя эмали зубов и улучшают ее структуру, что позволяет предотвратить развитие кариеса.

Результаты, полученные при проведении клинико-электрометрической оценки эффективности применения геля при лечении кариеса дентина и пленок для лечения кариеса эмали свидетельствуют об их эффективности.

Приложение включает нормативную документацию, разработанную в соответствии с задачами исследования.

Результаты исследований статистически достоверны, убедительны и достаточно хорошо апробированы. Основные результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на международных научно-практических конференциях.

Все экспериментальные исследования выполнены автором лично или при его непосредственном участии, подтверждением этому служат работы, опубликованные в печати. По теме диссертации опубликовано 58 научных работ, из них 24 в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, 4 – в журналах, индексируемых реферативной базой SCOPUS.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Рекомендации по использованию результатов для науки и практики

Фрагменты диссертационной работы внедрены в учебный процесс: кафедры фармацевтической химии факультета дополнительного профессионального образования и факультета заочного обучения, кафедр фармацевтической технологии и общей и

органической химии, кафедры фармацевтической технологии ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России (акты внедрения представлены в приложении).

Кроме того, предложенные технологии аппликационных лекарственных форм для профилактики и лечения кариеса позволяют рекомендовать их изучение в учебном процессе для студентов, обучающихся в соответствии программой ФГОС ВО по направлению подготовки 33.04.01 «Промышленная фармация» (уровень магистратуры).

Результаты проведенных экспериментальных исследований по созданию аппликационных лекарственных форм для профилактики и лечения кариеса следует использовать при подготовке досье общего технического документа (ОТД).

Отмечая новизну исследования и полученные результаты, а также практическую значимость диссертационной работы, *позволим дать некоторые рекомендации и поставить вопросы:*

- в названии диссертации, на наш взгляд, следовало написать для лечения и профилактики и кариеса, что подтверждается всем текстом диссертации;

- на наш взгляд, разработанная соискателем «Обобщённая схема этапов разработки лекарственных препаратов для профилактики и лечения кариеса» (рис. 4), которая легла в методологическую основу диссертационного исследования, д.б. построена на требованиях для подготовки досье ОТД. Надо было включить в схему разделы, отражающие специальность 14.04.01 – технология получения лекарств: отчет о фармацевтической разработке, трансфер технологии, масштабирование, валидацию процесса, валидацию очистки;

- отметим, что разработка состава «ополаскивателя реминерализующего действия» не относится к лекарственным препаратам. Надо было говорить о разработке лекарственной формы - раствор;

- в разделах «Разработка технологии...» главы 3 и 4 не приведено доказательство особенности технологических операций *для гелей* - последовательность, скорость введения компонентов, скорость перемешивания и интервал гомогенизации, *для пленок* - соблюдение массы и толщины слоя поливочного раствора, время и температура сушки;

- данные таблицы 71, не подтверждают выбор оптимальных значений потери в массе при высушивании для ПЛ в пределах 6 – 12 %, которые, например, для ПЛ серии 5 имели значения $6,03 \pm 0,46$ %, а верхних значений потери в массе при высушивании соискатель не приводит;

- в табл. 18 и 65 «Критические стадии при изготовлении пленок лекарственных», в табл. 30 «Критические стадии при изготовлении спрея» надо было привести фактические значения критических параметров;

- следует объяснить физиологичность выбора метода диализа через полупроницаемую мембрану и растворения для определения высвобождения АФС из модельных спрей-композиций, основываясь на собственных исследованиях;

- надо было указать какие насосы-дозаторы или насадки-распылители применялись в экспериментальных исследованиях;

- как «при несоответствии фактического объема требованиям НД проводят регулировку дозирующего устройства»;

- для спрея в первичной упаковке необходимо было провести следующие испытания: проверка упаковки на герметичность, проверка насоса дозатора, средняя масса дозы, определение массы доставляемой дозы, определение однородности массы доставляемой дозы, определение количества извлекаемых доз (ОФС 1.4.1.0002.15 «Аэрозоли и спреи»);

- следовало привести параметры, характеризующие распределение частиц по размерам в струе спрея определение распределения капель по размерам (ОФС 1.2.1.0008.15) и провести определение качества распыления по статическим отпечаткам факела распыления;

- указываем на отсутствие в списке литературы работ отечественных специалистов, занимающихся разработкой *спреев*: З.Д. Хаджиева, И.С. Крахмалев, Э.А. Бариев; *пленок* – Ю.А. Обидченко, Хамама Зина.

- в работе встречаются устаревшие термины: активные компоненты, вспомогательные компоненты, действующие вещества и т.д.

Указанные замечания и пожелания носят рекомендательный характер и не снижают значимость проведенных исследований, достоверности результатов и достоинств выполненной работы.

Таким образом, диссертационная работа Голованенко Анны Леонидовны на тему: «Теоретическое и экспериментальное обоснование создания реминерализующих лекарственных препаратов для профилактики и лечения кариеса», представленная на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – технология получения лекарств, является завершенной научной квалификационной работой, в которой на основании теоретического анализа и комплексных экспериментальных исследований разработаны научно-методические подходы к обоснованию состава, технологии и стандартизации аппликационных лекарственных форм для лечения и

профилактики кариеса содержит положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в развитии фармацевтической технологии.

Диссертационная работа Голованенко Анны Леонидовны соответствует требованиям п. 9 – 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор Голованенко Анна Леонидовна заслуживает присуждения ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – технология получения лекарств.

Официальный оппонент

Заместитель директора по инновационной деятельности,
главный научный сотрудник лаборатории готовых
лекарственных форм федерального государственного
бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский
институт фармакологии имени В.В. Закусова»
(ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»),
доктор фармацевтический наук (15.00.01 – технология лекарств
и организация фармацевтического дела), профессор
01 марта 2019 г.



Алексеев Константин Викторович

Подпись Алексеева К.В. заверяю
Ученый секретарь ФГБНУ
«НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»
Кандидат биологических наук



Крайнева Валентина Александровна

125315, Россия, г. Москва, ул. Балтийская, 80. Федеральное государственное бюджетное
научное учреждение «Научно-исследовательский институт фармакологии имени
В.В. Закусова», тел. (495) 601-21-25; Сайт организации: e-mail:<http://www.academpharm.ru>
E-mail: zakusovpharm@mail.ru