



ПЯТИГОРСКИЙ МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ
– ФИЛИАЛ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО
УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ВОЛГОГРАДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

357532, Россия, Ставропольский край, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11
ОКПО 01962942 ИНН/КПП 3444048472/263243001 тел. (8793) 32-44-74, 32-92-66, факс 32-92-67

«04 » марта 2019 г. № 13/18/767
на № _____ от _____

УТВЕРЖДАЮ
Директор Пятигорского
медико-фармацевтического института –
филиала федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Волгоградский
государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
В. Л. Аджиенко

«_____ » 201 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертационной работы Голованенко Анны Леонидовны на тему «Теоретическое и экспериментальное обоснование создания реминерализующих лекарственных препаратов для профилактики и лечения кариеса», представленной в диссертационный совет Д 208.068.02, созданный на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – технология получения лекарств.

Актуальность проблемы. В настоящее время развитие нашей фармацевтической отрасли, оправданный к ней интерес и определенные

успехи во всех направлениях неразрывно связаны с разработкой отечественных инновационных лекарственных препаратов, совершенствованием их технологии.

В рамках этой серьезной и значимой для медицинской и фармацевтической практики проблемы и выполнена настоящая диссертационная работа. Актуальность проблемы автором конкретизирована, благодаря выбранному направлению: соискатель разрабатывает лекарственные формы для стоматологии, области медицины с огромной социальной значимостью, когда диапазон выбора лекарственных форм, их комфортность в чем-то определяют качество жизни. Тем более, что, по мнению автора, распространность такого стоматологического заболевания, как кариес, сегодня практически 100% среди взрослого населения; не менее печальные цифры приводит автор в отношении детской заболеваемости кариесом: первое место среди детских хронических болезней.

Поэтому создание соответствующих лекарственных препаратов, посвященных реминерализующей терапии, выбор и обоснование оригинальных лекарственных форм, несомненно, актуальны и выписываются в общее состояние современных фармацевтических проблем.

Соответствие содержания диссертации заявленной научной специальности. Основные диссертационные позиции вполне соответствуют специальности 14.04.01 – технология получения лекарств конкретно представленный материал можно классифицировать по следующим пунктам паспорта специальности: технология получения лекарств 1, 3, 4, 6, 8, 9.

Диссертационная работа А. Л. Голованенко выполнялась в ФГБОУ ВО ПГФА (г. Пермь) Минздрава России в соответствии с утвержденным планом НИР; тема имеет номер государственной регистрации: 01.9.50007426.

Научная новизна исследований, полученных заключений и выводов. Впервые разработаны оригинальные составы для стоматологических лекарственных форм.

При этом автор не ставила «во главу угла» состав действующего комплекса с точки зрения совместимости всех компонентов, т.к. для

рассматриваемых лекарственных форм автор везде предлагает сложные многокомпонентные составы, не боясь образования несовместимых сочетаний. Вновь предложенные многокомпонентные составы – эта основная позиция, содержащая элементы новизны.

Далее эти составы автор облекает в достаточно оригинальные, несомненно, инновационные, лекарственные формы: прежде всего, аппликационные гели.

Гели в настоящее время уже приняты стоматологами, но в таком составе они сохраняют оригинальность при производстве и использовании. Весь предложенный пакет документов на разработанные лекарственные препараты как технологического, так и аналитического характера является новым и подтверждает наличие в настоящей работе пункта научной новизны. Доказательство возможности сохранения реминерализующих компонентов в свободном активном состоянии, что в свою очередь обещает их фармакотерапевтическую активизацию, это также подтверждение позиции научной новизны.

И, конечно, аналитическое сопровождение технологического процесса, оформленное вполне достойно, имеющее необходимые валидационные характеристики – это также новизна исследований.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций. Достоверность полученных результатов достигнута, благодаря использованию в процессе исследования современных физико-химических, технологических, биофармацевтических, фармакологических, микробиологических методов. Именно это позволило автору получить воспроизводимые и убедительные результаты. Результаты измерений обработаны с применением математических методов и статистически значимы.

Можно положительно оценить включение в материалы статистической обработки метода обобщенной функции желательности Харрингтона, а также метод долгосрочных испытаний стабильности геля, что позволило автору

предполагать корреляцию результатов в отношении различных показателей при характеристике определения стабильности.

При исследовании кинетики высвобождения действующих веществ из лекарственной формы-пленки автор использовала метод кондуктометрии – все это свидетельствует в пользу достаточно широкого творческого диапазона соискателя.

Апробация результатов диссертации проведена солидно: научные фрагменты диссертации докладывались на всероссийских международных конференциях и конгрессах. География выступлений широкая: всего автор участвовала в 15 научно-практических формулах.

По материалам диссертации опубликованы 58 научных работ, из них 24 – в журналах, рекомендованных ВАК, и 4 – в журналах, индексируемых базой Scopus.

Автор имеет патент на изобретение (1) и подана заявка на следующий патент, что подтверждает новизну проведенных исследований.

Оценка содержания диссертации, её завершенность в целом, выводов и заключений. Диссертационная работа Голованенко А. Л. По своей структуре, объему и основным формальным пунктам соответствует общим требованиям: изложена на 414 страницах машинописного текста в компьютерном наборе. Список литературы составлен из 315 литературных источников в т.ч. 55 принадлежит иностранным авторам, содержит 87 таблиц и 71 рисунок, т.е. работа экспериментально вполне насыщена.

Структура работы традиционна с запланированными целью и задачами находится в соответствии.

Работа, как и положено, начинается с «Введения», которое раскрывает основные показатели диссертации – Актуальность, научную новизну и практическую и теоретическую значимость.

Глава 1. Создание современных лекарственных препаратов для профилактики и лечения кариеса в разрезе основных требований реминерализующей терапии (обзор литературы).

Глава насчитывает 59 стр. текста и содержит 4 пункта, посвященных преимущественно вопросам этиологии и лечения кариеса, а также, к сожалению, в меньшей степени, вопросам фармакотерапии кариеса и соответственно характеристике лекарственных препаратов такого назначения. Имеется небольшой фрагмент в отношении аппликационных лекарственных форм. Глава заканчивается заключением.

Глава 2. Объекты и методы исследования.

Глава насчитывает 43 страницы, характеризует объекты исследования – (1 стр.) и методы (2 стр.), среди которых наиболее полно представлены доклинические и токсикологические методы исследования – 13 стр.

Статистическим методам удалена 1 стр. В целом глава раскрывает все методические возможности диссертации, хотя акцент на стоматологию очевиден.

Глава 3. Исследования по разработке лекарственных препаратов для лечения кариеса эмали.

Глава очень объемная 117 стр., и, конечно, центральная по значимости, т.к. обосновывает выбор всех лекарственных форм: геля, пленок, спрея и ополаскивателя. При этом автор проводит здесь же выбор оптимальных вспомогательных веществ для каждой лекарственной формы и устанавливает стабильность каждой из них и выполняет стандартизацию.

Глава заканчивается выводами.

Глава 4. Исследования по разработке лекарственных препаратов для лечения кариеса дентина.

Глава является углубленным стоматологическим фрагментом работы, т.к. рассматривает не только наиболее распространенный вариант заболевания, кариес эмали, но и кариес дентина, создавая таким образом целый лечебно-профилактический стоматологический комплекс.

Глава насчитывает 76 страниц и буквально дублирует лекарственные формы из предыдущей главы. На наш взгляд, единство разработанных лекарственных форм для лечения двух типов кариеса правомерно.

Глава заканчивается выводами.

Глава 5. Доклинические исследования лекарственных препаратов для лечения кариеса. Глава (22 стр.) посвящена фармакологическому подтверждению специфической эффективности разработанных лекарственных форм и их безопасности. Такое подтверждение для вновь созданных лекарственных композиций, конечно, целесообразно и выполнено оно на хорошем научном уровне.

Глава заканчивается выводами.

Далее следует общее заключение – излишне подробное и неконкретное.

Список литературы – составлен достаточно грамотно, устаревших литературных источников немного, и их наличие объяснимо.

В диссертации имеется большой блок «Приложений», которые пронумерованы и подчеркивают практическую значимость работы.

Значимость полученных результатов для науки и практики.

Этот пункт является чрезвычайно показательным для любой диссертационной работы и особенно, конечно, докторских диссертаций т.к. должен охватывать все возможности использования представленных диссертационных материалов и показывать сочетание и соотношение теоретической и практической значимости. В отношении теоретической платформы работы: автор рассматривает теоретические позиции работы с точки зрения методологии, что выглядит не всегда убедительно. Но в диссертации есть положения, которые сами по себе интересны с теоретической точки зрения: это прежде всего биофармацевтические подходы *in vitro*. Они переплетаются с научной новизной, но могут иметь свое собственное теоретическое значение.

Автором разработаны такие лекарственные формы как гель, лекарственные пленки, спрей и ополаскиватель. Наиболее интересны, конечно, пленки, которым соискатель вполне обоснованно уделяет больше внимания, как форме инновационной и эффективной в терапевтическом плане: интересный материал представлен по кинетике набухания пленок; несомненно значим опыт использования кондуктометрического метода в биофармацевтическом блоке исследований. Установлена также возможность

управления процессом динамики высвобождения действующих компонентов из пленок благодаря оценке таких факторов как t^o , количество растворителя и перемешивание.

Теоретически привлекательны и спрей-композиции, оптимальные составы которых были выбраны с использованием функции желательности известного научного математического метода. Т. о. теоретические фрагменты в диссертации присутствуют и имеют вполне целевое направление – разработку оригинальных востребованных лекарственных форм для лечения и профилактики распространенных стоматологических заболеваний.

Что касается значимости прикладных исследований, то она очевидна и представлена отчетливо.

Разработаны оригинальные составы лекарственных средств реминерализующего действия. Эти композиции проверены на совместимость и представлены в виде таких инновационных лекарственных форм, как спреи, гели, пленки, ополаскиватели. Для них сконструированы технологические схемы, и, что наиболее ценно в двух производственных вариантах – промышленном и аптечном. И в том, и в другом случае технологические схемы выглядят обоснованно, рассмотрены все возможные критические этапы, т.о. материал подготовлен к валидации и дальнейшему использованию. Для гелей и пленок проведены реологические исследования, для спрея – определена высыхаемость. В отношении всех лекарственных средств проведена подробная стандартизация по нормируемым показателям качества. Все разработанные и участвующие в определении методики валидированы. Установлена стабильность, которая, как было доказано, составляет для всех лекарственных форм не менее 2-х лет.

Автор установил также, что оптимальными тароупаковочными материалами являются полимерные упаковочные структуры: тубы с лаковым покрытием для гелей, полиэтиленовые специальные пакеты для пленок, полимерные флаконы с распылителем для спрея и полимерные флаконы для ополаскивателя. При исследовании возможных токсических свойств

оказалось, что все разработанные модели являются малоопасными (III класс токсичности).

Т. о. автором не просто разработаны лекарственные формы для лечения кариеса, но и составлен весь необходимый пакет документов для их последующего внедрения.

В настоящее время процесс проникновения в фармацевтическую и медицинскую практику уже начался: разработаны и внедрены: «Методические указания по изготовлению и контролю качества геля для лечения кариеса эмали в условиях аптечных организаций» (утверждено в лаборатории РИЦ-фармтест, апробировано – аптека МСЧ №140 ФМБА России).

Опытно-промышленные наработки геля проведены на ОАО «Пермфармация».

Аналогичные документы представлены для пленок с целью реализации их в аптечных условиях. На ополаскиватель составлены ТУ, также прошедшие технологическую апробацию на производстве.

Для лекарственных форм, направленных на лечение кариеса дентина, также составлены соответствующие документы, в т.ч. акты аprobации и проект ФС.

Представлены также акты использования, полученные в рамках Стоматологической больницы г. Перми.

Т.о. научно-практическая значимость исследований вполне прослеживается в рамках настоящей диссертационной работы.

Рекомендации по использованию результатов и выводов.

Рекомендуем продолжать внедрение диссертационных материалов в практику фармацевтических предприятий и аптечных организаций, для чего необходимо создавать и совершенствовать технологические НД на внедряемые лекарственные формы: ОПР, ПР – для геля, спрея и пленок (двух вариантов).

Продолжать и активизировать внедрение разработанных методических указаний в учебный процесс фармацевтических ВУЗов и факультетов.

На базе уже имеющихся и утвержденных методических указаний разработать их комплексный вариант для совместного использования на фармацевтических факультетах ВУЗов для дальнейших более плотных и реальных научных контактов провизоров и стоматологов.

Личный вклад автора в проведенное исследование.

Автор – Голованенко А. Л. участвовала во всех действиях, направленных на выполнение диссертации: участвовала в выборе темы и ее формировании. Все исследования по диссертационной работе проведены с её непосредственным участием.

Представление диссертационных материалов – публикации, выступления на конференциях – доминирующая роль соискателя здесь также очевидна. И, наконец, вопросы внедрения также решались соискателем. Т. ч. настоящий пункт выполнен.

В целом, положительно оценивая результаты диссертационной работы А. Л. Голованенко, нельзя не отметить ряд замечаний по структуре, содержанию и оформлению диссертации.

По содержанию:

Во «Введении» проблема, которая как будто вполне очевидна, не подчеркнута и не сформулирована, хотя для докторских диссертаций желательно проблему выделить отдельным пунктом в «заключении» по литературному обзору.

В «обзоре литературы» выражено преобладают данные стоматологического профиля: этиология, патогенез кариеса, хотя название 1-ой главы «Создание современных лекарственных препаратов для профилактики и лечения кариеса в разрезе основных требований реминерализующей терапии (обзор литературы)» - предусматривает ассортимент, состав и применение именно лекарственных препаратов соответствующего назначения. Хотелось бы видеть в этой же главе и технологические особенности лекарственных препаратов для лечения и профилактики кариеса. Однако, к сожалению, сведения о лекарственных

препаратах представлены скромно. Да, и собственно, «Обзор литературы» написан как учебное руководство, т.е. авторских ссылок недостаточно.

В качестве теоретической основы работы автор предлагает методологическую схему исследований и производства. Но это только заявка, т.к. представленную и расшифрованную схему нельзя считать методологической. В лучшем случае она отражает дизайн исследования, который кстати соискателем даже не запланирован, хотя должен быть во 2-ой главе, 3-м пунктом.

Предлагаемая методология не имеет конкретно целевого назначения: разработана она для исследований или для производства, и какого – аптечного или промышленного. В схеме это должно быть учтено, а в тексте – тем более.

Не совсем понятно также, почему методологическая схема представлена в начале работы, больше того – в автореферате она вообще представлена во «Введении», а должна быть в конце диссертации перед заключением.

Т.о. методический фрагмент по всем показателям представлен неудачно. Во «Введении» при оценке работы с теоретических и практических моментов теоретическому значению отведено всего пять строк, такая сдержанность в оценке недопустима.

В главе 2 очень подробно представлены методики исследования, особенно фармакологические и только в объектах на 1 стр. охарактеризованы довольно многочисленные объекты исследования.

Выводы по главам излишне объемны (больше напоминают заключение) и не конкретны.

То же замечание можно продублировать в отношении общего заключения, которое как раз сформировано как выводы.

Нельзя не обратить внимание на такой сомнительный термин как «ополаскиватель». С ним трудно согласиться, «зубной элексир» выглядит лучше. Тем более, что понятие «элексиры» - официальное, а ополаскиватели – нет.

По оформлению: не выдержан привычный для диссертации стандарт: 28-30 строк на 1 странице. Однако даже эти - достаточно серьезные замечания, не позволяют усомниться в определенной научно-практической значимости проведенных исследований, а общий положительный фон работы еще раз подтверждает ее важность и перспективность.

Заключение.

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, является самостоятельным законченным, в рамках поставленных задач, научно-квалификационным исследованием по актуальной проблеме, результаты которой имеют существенное значение для развития фармацевтической науки и практики.

В диссертационных исследованиях А. Л. Голованенко решена серьезная научно-практическая проблема: создание, всестороннее исследование, стандартизация и возможность использования отечественных инновационных лекарственных препаратов реминерализующего действия, предназначенных для лечения и профилактики кариеса.

По актуальности и научной новизне, теоретической и практической значимости, уровню опубликованности и степени апробации, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов 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. Автор – Голованенко Анна Леонидовна – заслуживает присуждения ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – технология получения лекарств.

Отзыв на диссертационную работу, Голованенко Анны Леонидовны на тему: «Теоретическое и экспериментальное обоснование создания реминерализующих лекарственных препаратов для профилактики и лечения

кариеса», представленную на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук, обсужден на заседании кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации от 2.03.2019 , протокол № 11.

Профессор кафедры фармацевтической технологии
с курсом медицинской биотехнологии
Пятигорского медико-фармацевтического
института – филиала федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Волгоградский государственный
медицинский университет»,
доктор фармацевтических наук
(15.00.01 – технология лекарств и
организация фармацевтического
дела), профессор

Элеонора Федоровна Степанова

