

УТВЕРЖДАЮ

Первый проректор -
проректор по научной работе
РУДН, д.м.н., профессор,
член-корреспондент РАН

А.А. Костин



2024 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» о значимости диссертационной работы Тураевой Анастасии Романовны на тему «Разработка состава и технологии биodeградируемой пленки для лечения офтальмологических инфекционных заболеваний», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств.

Актуальность диссертационной темы

Тема диссертационного исследования Тураевой А.Р., посвященного разработке состава и технологии биodeградируемой глазной пленки для терапии инфекционных заболеваний, имеет высокую актуальность в фармацевтической отрасли и научных изысканиях. Разработка эффективных и безопасных лекарственных средств является одной из приоритетных задач государственной стратегии развития фармацевтической промышленности РФ на период до 2030 года. Одним из направлений разработки современных лекарственных средств является поиск офтальмологических лекарственных форм, обладающих пролонгированным действием, которые снижают вероятность вторичной микробной контаминации и возникновения

повторного инфицирования, в частности разработка лекарственных препаратов в виде глазных пленок.

Распространение офтальмологических заболеваний в настоящее время - это одна из важнейших проблем из-за особенной структуры и функций глаза. Наибольшую часть этой проблемы составляют бактериальные инфекции, такие как конъюнктивит, кератит, блефарит, вызываемые различными бактериями, например, стафилококками, стрептококками, синегнойной палочкой и др. Несвоевременное и неправильное лечение может привести к хроническому течению инфекции и ухудшению зрения, ввиду уязвимости структур глазного аппарата к воспалительным процессам. Самые серьезные осложнения включают язвы роговицы, воспаление слезных каналов и развитие инфекции в мягких тканях, что в конечном итоге может привести к потере зрения. Для успешного лечения таких заболеваний широко используются антибактериальные препараты.

Имеющиеся на фармацевтическом рынке жидкие и мягкие лекарственные формы антибактериальных препаратов имеют ряд недостатков, а именно: феномен потери дозы, развитие вторичной микробной контаминации, высокий риск возникновения нежелательных явлений ввиду токсичных вспомогательных веществ, пролонгаторов. Последние клинические исследования биodeградируемых лекарственных пленок подтверждают приверженность пациентов к подобной терапии в сравнении с традиционной, глазными каплями.

Таким образом, актуальность выбранной темы исследования определяется необходимостью расширения рынка отечественных лекарственных средств для офтальмологической терапии инфекционных заболеваний в виде твердых лекарственных форм, которые обеспечивают отсутствие вторичной микробной контаминации, а, следовательно, повторного возникновения инфекции у пациентов.

Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтической науки

Диссертационная работа Тураевой А.Р. выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и является фрагментом исследования по теме «Развитие научных и научно-методических основ, базовых и инновационных подходов при разработке, внедрении и применении лекарственных средств» (номер государственной регистрации 01201261653).

Новизна исследования и полученных результатов

Впервые научно обоснован и разработан качественный и количественный состав глазной пленки для антибактериальной комбинированной терапии. На основании экспериментальных данных и данных литературных источников обоснована и разработана технология получения глазной лекарственной пленки. Проведено экспериментальное обоснование применимости первичной упаковки Frangible Formpack® Blister (DosePan). Предложены методики количественного определения моксифлоксацина и декспантенола после биodeградации глазной лекарственной пленки методами спектрофотометрии в ультрафиолетовой области и высокоэффективной жидкостной хроматографии с ультрафиолетовым детектированием соответственно. Оценена стабильность лекарственного средства «Глазная пленка биodeградируемая» с помощью стресс-теста, начато долгосрочное исследование в естественных условиях и проведено исследование стабильности методом ускоренного старения в первичной упаковке. В рамках исследования был разработан проект спецификации на лекарственное средство «Глазная пленка биodeградируемая».

Значимость полученных результатов для науки и практики

Предложен экспериментально обоснованный дизайн фармацевтической разработки биodeградируемой глазной пленки с антибактериальным и регенерирующим компонентом, обоснование действующих и вспомогательных веществ в ее составе представляют практическую значимость при создании новых лекарственных форм в виде пленок, а также могут быть включены в учебный процесс фармацевтических организаций и высших учебных заведений.

Практическая значимость проведенного исследования заключается в разработке технологии биodeградируемой глазной пленки, методик тестирования полупродуктов в контрольных точках технологического процесса (определение остаточной влажности при сушке на открытом воздухе) и готового лекарственного средства. Полученные результаты образуют основу для дальнейшего масштабирования разработанной технологии с целью наработки партий биodeградируемых пленок для проведения доклинических испытаний.

Оформлен проект спецификации на лекарственное средство для антибактериальной терапии «Глазная пленка биodeградируемая», что составляет часть необходимой документации для дальнейшего его производства и внедрения в медицинскую и фармацевтическую промышленность РФ.

Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации Тураевой А.Р. внедрены:

- В учебный процесс кафедры фармацевтической технологии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет);

- В учебный процесс кафедры аналитической, физической и коллоидной химии и токсикологической химии Института фармации имени А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Личный вклад автора

Автор определил цель и задачи исследования, провел исследование в соответствии с установленным планом, представил полученные результаты в научных публикациях и докладах, осуществил внедрение в рабочий и учебный процессы.

Автором проведены эксперименты по разработке качественного и количественного состава, исследованы и охарактеризованы физико-химические, технологические свойства пленок, разработана технология получения глазной лекарственной пленки и определены параметры качества. Автором получены биodeградируемые глазные пленки на основе гидроксиэтилцеллюлозы, разработаны технологическая и аппаратная схемы производства как в лабораторных, так и промышленных условиях. Автором была исследована стабильность лекарственной пленки с помощью стресс-теста, который доказывает достоверный выбор первичной упаковки Frangible Formpack® Blister (DosePan), и начаты исследования её долгосрочной стабильности. Автором подготовлен проект спецификации на лекарственное средство «Глазная пленка биodeградируемая» с целью последующего промышленного производства лекарственного препарата.

Рекомендации по использованию результатов работы и выводов диссертации

Результаты и выводы диссертационной работы Тураевой Анастасии Романовны рекомендованы к внедрению в учебный процесс заведений высшего и среднего медицинского и фармацевтического образования по специальности «Фармация». Разработанные методики контроля качества

биodeградируемых лекарственных пленок, методы количественного определения действующих веществ, а именно моксифлоксацина гидрохлорида и декспантенола, после их высвобождения по методу Кривчинского из разработанного лекарственного средства, которые были осуществлены в рамках диссертационного исследования могут применяться в процессе разработки биodeградируемых пленок в научно-исследовательских лабораториях и экспертизе лекарственных препаратов.

Полнота освещения результатов диссертации

По результатам диссертационного исследования опубликовано 7 печатных работ, в том числе 2 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 1 научная статья в издании, индексируемом в международной базе Scopus; 2 иные публикации по результатам исследования; 2 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Структура и содержание диссертации

Диссертационная работа изложена на 180 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, экспериментальной части, выводов, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и приложений (А, Б, В, Г). Список литературы включает 146 источников (88 из которых – зарубежные). Диссертация содержит 37 рисунков и 42 таблицы.

Введение в диссертационной работе описывает общий контекст исследования, обоснование актуальности исследуемой проблемы, цели и задачи работы, содержит краткое изложение методологии исследования, а также основные теоретические и практические аспекты, связанные с исследуемой темой.

Глава 1 представляет собой обзор литературы, состоящий из 10 основных разделов. В первом и втором разделах описаны современные препараты для антибактериальной терапии глазных инфекций и возможности расширения показаний к применению разработанной глазной пленки, которая содержит в себе не только антибактериальный, но и регенерирующий компонент. В третьей и четвертых главах описаны преимущества разработки твердой офтальмологической лекарственной формы и её характеристики. В последующих главах рассмотрены ретроспектива применения глазной пленки в мировой практике и в России, клинические исследования, направленные на подтверждение приверженности пациентов терапии и её эффективности по сравнению с глазными каплями, а также технология изготовления, возможные варианты первичных упаковок глазной пленки и особенности процесса её биodeградации в слезной жидкости. В последней главе описаны подходы к стандартизации глазной биodeградируемой пленки, методы её анализа согласно нормативным требованиям и специфические параметры качества, применяемые в современных разработках этой лекарственной формы.

В **Главе 2** представлена информация об объектах исследования, веществах, оборудовании и методиках, применяемых в диссертационном исследовании.

Глава 3 посвящена разработке качественного и количественного состава вспомогательных веществ глазной биodeградируемой лекарственной пленки, где приведено обоснование оптимальной концентрации пластификатора, экспериментально продемонстрировано влияние мукоадгезивов различной природы, в том числе доказана замена полоксамера Kolliphor P188 на отечественный аналог Эмукол-268, а также подобран ключевой вспомогательный компонент, пленкообразователь. В данной главе после ввода действующих веществ в композицию были представлены результаты разработки технология сушки глазной пленки на открытом

воздухе и подобраны принципы сушки и оборудование для потери влаги, позволяющее перенести технологию на промышленный масштаб. В данной главе разработаны методики количественного определения моксифлоксацина гидрохлорида и декспантенола методами спектрофотометрии и высокоэффективной жидкостной хроматографии с детектированием в ультрафиолетовой области соответственно, представлены результаты высвобождения активных компонентов методом диализа по Кривчинскому. Представлены результаты исследования ингибирования микробиологических культур антибактериальным компонентом, подтверждающих фармакологическую эффективность глазных пленок.

В Главе 4 представлены технологическая и аппаратная схемы производства глазной лекарственной формы в лабораторных и промышленных условиях. Приведены результаты исследования стабильности, на основании которого установлен срок годности глазной пленки для антибактериальной терапии, и стресс-теста биodeградируемой пленки первичной упаковке Frangible Formpack® Blister (DosePan). Обоснованы материалы вторичной упаковки и стерильного приспособления (пинцета) для применения лекарственного препарата в форме глазной пленки. Представлен проект спецификации на лекарственный препарат «Глазная пленка биodeградируемая».

Сформулированные диссертантом выводы являются логическим результатом аналитической обработки информации и экспериментальных данных, полученных в ходе исследования.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работа Тураевой Анастасии Романовны может внести существенный вклад как в академическую науку, так и в фармацевтическую практику, предоставляя новые знания, методики и инструменты для контроля качества глазных лекарственных пленок антибактериального действия.

При ознакомлении с результатами исследования возникли следующие вопросы и замечания:

1. Почему были выбраны методы СФМ/УФ и ВЭЖХ/УФ для определения действующих компонентов?

2. Почему в составе пленки была использована вода для инъекций, а не вода очищенная?

3. Какой фильтр был использован на стадии фильтрации раствора?

Вышеуказанные вопросы и замечания не являются критическими, не снижают научной и практической значимости диссертационного исследования Тураевой А.Р., имеют дискуссионный и рекомендательный характер и не влияют на общую положительную оценку работы.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Тураевой Анастасии Романовны на тему: «Разработка состава и технологии биodeградируемой пленки для лечения офтальмологических инфекционных заболеваний» на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук является научной работой, в которой содержится решение задачи по разработке состава и технологии биodeградируемой глазной лекарственной пленки с антибактериальным и регенерирующим компонентами, а также созданию нормативно-технической документации для ее дальнейшего производства и внедрения в медицинскую и фармацевтическую практику РФ, имеющей существенное значение для промышленной фармации, что соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора от 06.06.2022 г.

№ 0692/Р, с изменениями, утвержденными приказом ректора №1179 от 29.08.2023 г., приказом Сеченовского Университета № 0787/Р от 24 мая 2024 г., предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Тураева Анастасия Романовна заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств.

Настоящий отзыв подготовлен заведующим кафедрой общей фармацевтической и биомедицинской технологии медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», доктором фармацевтических наук, доцентом Суслиной Светланой Николаевной, обсужден и утвержден на заседании кафедры общей фармацевтической и биомедицинской технологии медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», протокол № 2 от «18» сентября 2024 года.

Отзыв составили:

Заведующий кафедрой общей фармацевтической и биомедицинской технологии медицинского института РУДН (14.04.01 Технология получения лекарств), доцент



С.Н. Суслина

Директор медицинского института РУДН, доктор медицинских наук, профессор



А.Ю. Абрамов



Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»
117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6.
Тел. (495) 787-38-03, (495) 434-42-12, (495) 434-66-82
e-mail: rector@rudn.ru; rudn@rudn.ru