

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора фармацевтических наук, профессора Петрова Александра Юрьевича на диссертационную работу Белякова Сергея Вячеславовича на тему «Разработка состава и технологии спрея на основе разветвленного олигогексаметиленгуанидина гидрохлорида для лечения заболеваний полости рта», представленную на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – Технология получения лекарств.

Актуальность выполненного исследования. В настоящее время возрастает проблема приобретения микроорганизмами резистентности к современным антимикробным препаратам, вследствие чего, отмечается устойчивая тенденция развития заболеваний, вызванных патогенной микрофлорой.

Одной из главных групп болезней, имеющей прямую зависимость роста заболеваемости населения от развития устойчивости микроорганизмов являются заболевания полости рта, что обуславливается высокой частотой обращений населения к врачам и недостатком эффективных лекарственных средств на фармацевтическом рынке.

Среди современных антимикробных агентов следует отметить олигогуанидины – вещества, синтезируемые из природных соединений и имеющие высокую антимикробную активность в отношении бактерий, вирусов, грибов и простейших.

В связи с вышеизложенным диссертационная работа Белякова Сергея Вячеславовича посвящена решению актуальной задачи фармации - разработке современного препарата для лечения заболеваний полости рта на основе соединения олигогуанидинового ряда. Автором проведен комплекс исследований, направленный на решение поставленной задачи, состоящий из разработки способа получения высокочистого

олигогексаметиленгуанидина гидрохлорида и его дальнейшего внедрения в многокомпонентную жидкую композицию для применения её в форме спрей для лечения заболеваний полости рта.

Новизна исследования и полученных результатов, степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Разработка спрея на основе разветвленного олигогексаметиленгуанидина гидрохлорида для лечения заболеваний полости рта до настоящего времени не являлась предметом научных исследований, и автором впервые рассмотрена такая возможность.

Впервые разработан способ очистки солей разветвлённого олигогексаметиленгуанидина, позволяющий достичь степень чистоты фармакопейного качества, ключевой стадией которого является переосаждение соли указанного соединения в трехкомпонентной системе вода : спирт : хлороформ.

Впервые получены экспериментальные данные физико-химических характеристик жидких композиций, содержащих комплекс вспомогательных компонентов, ранее не используемых вместе с действующим веществом, исследована их стабильность методом «ускоренного старения» и в естественных условиях.

Впервые исследована и подтверждена эффективность готовой лекарственной формы спрей на основе разветвленного олигогексаметиленгуанидина гидрохлорида для лечения заболеваний полости рта в опыте *in vivo*.

Впервые определены сроки годности фармацевтической субстанции «разветвленный олигогексаметиленгуанидина гидрохлорид» и готовой лекарственной формы спрей для лечения заболеваний полости рта.

Автором диссертации впервые разработаны состав и технология готовой лекарственной формы спрей на основе разветвленного олигогексаметиленгуанидина гидрохлорида для лечения заболеваний полости рта.

Приоритет и новизна разработанного состава спрея на основе разветвленного олигогексаметиленгуанидина гидрохлорида подтверждены Патентом РФ на изобретение № 2687745 от 16.05.2019 «Комбинированное лекарственное средство в виде раствора для получения спрея для лечения заболеваний ротовой полости».

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 физико-химических, микробиологических и технологических 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.

Значимость для науки и практики результатов диссертационного исследования, возможные конкретные пути использования. Материалы диссертации могут быть использованы в преподавании таких дисциплин как «Фармацевтическая технология», «Фармакология» и «Химия биологически активных соединений». Разработанные проекты нормативной документации могут способствовать внедрению в производство технологии получения фармацевтической субстанции и

готовой лекарственной формы спрей для расширения ассортимента отечественных лекарственных препаратов.

Практическая значимость результатов диссертационной работы подтверждается разработкой технологии получения новой отечественной фармацевтической субстанции и создании на её основе состава и технологии готовой лекарственной формы спрей для лечения заболеваний полости рта. С.В. Беляковым разработана нормативная документация в виде проектов фармакопейных статей, опытно-промышленных регламентов на субстанцию и спрей, которые апробированы и внедрены в работу на АО «Институт фармацевтических технологий», г.Москва. Также, фрагменты диссертационного исследования Белякова С.В. внедрены в учебный процесс кафедры Биотехнологии и промышленной фармации ФГБОУ ВО «МИРЭА — Российский технологический университет» и кафедры Общей фармацевтической и биомедицинской технологии ФГАОУ ВО «РУДН».

Оценка содержания диссертации. Диссертационная работа С.В. Белякова имеет традиционную структуру и состоит из следующих разделов: «Введение», «Обзор литературы», «Объекты и методы исследований», три главы собственных экспериментальных исследований, заключение, список сокращений, список литературы (включает 140 источников, в том числе 84 работы зарубежных авторов), Приложения (9). Диссертация изложена на 129 страницах машинописного текста, иллюстрирована 21 таблицей и 26 рисунками.

Введение раскрывает тему исследования с необходимым акцентом на актуальность, научную новизну и практическую значимость. Во введении также представлены сведения об апробации работы, объеме и структуре диссертации, личном участии автора.

Глава 1 «Достижения и перспективы в области создания лекарственных средств антимикробного действия, используемых в стоматологической практике (обзор литературы)» изложена на 30 страницах текста и характеризует современное состояние научных исследований в области разработки лекарственных препаратов для лечения заболеваний полости рта, преимущественно с использованием местных антисептических соединений. В данной главе приведена информация об основных классах антимикробных агентов, используемых в составе лекарственных средств, сведения о классификации готовых лекарственных форм, применяемых в стоматологии, вспомогательных веществах и данные о разнообразии первичной упаковки спреев.

Глава 2 «Объекты и методы исследования» традиционно посвящена описанию материалов, используемых в диссертационной работе, и методов их исследования; включает 27 страниц. В этой главе подробно описаны методики получения фармацевтической субстанции при различном соотношении исходных реагентов, комбинации вспомогательных компонентов с действующим веществом для последующего выбора конечного состава, а также, методы их качественного и количественного анализа для дальнейшего научного обоснования выбора.

Глава 3 «Разработка способа получения фармацевтической субстанции» изложена на 9 страницах и включает результаты разработки способа очистки технического соединения от неорганических веществ и токсичных родственных примесей. Обоснование выбора технологии получения конечного продукта заключается в анализе образцов продукта, полученных при растворении неочищенного разветвленного олигогексаметиленгуанидина гидрохлорида в водно-органической смеси и его дальнейшей экстракции из органической фазы на роторном

испарителе. Также, в главе представлены разработанные технологическая схема, процесс производства фармацевтической субстанции и проект нормативной документации.

Глава 4 «Разработка состава и технологии получения готовой лекарственной формы», представленная на 13 страницах, посвящена разработке состава и технологии спрея. Диссертантом исследованы 16 образцов жидких составов, содержащие различные комбинации вспомогательных веществ, отличающиеся по химическому составу веществ и их концентрациями, и фармацевтическую субстанцию в концентрации 0,3%, полученную по технологии, описанной в главе 3. Установлено, что наиболее оптимальным набором физико-химических и технологических характеристик обладает состав, содержащий следующие компоненты: разветвленный олигогексаметиленгуанидина гидрохлорид (0,3%), бензалкония хлорид (0,01%), глицерин (40%), ментол (0,0125%), сахаринат натрия (0,05%) и вода очищенная (до 100%). В главе также представлены разработанные проект нормативной документации, технологическая схема и процесс производства спрея.

Глава 5 «Биофармацевтическое изучение фармацевтической субстанции и готовой лекарственной формы» включает 8 страниц собственных исследований, посвященных изучению биофармацевтических особенностей фармацевтической субстанции и готовой лекарственной формы. В данной главе представлены результаты изучения антимикробной активности разветвленного олигогексаметиленгуанидина гидрохлорида, исследование его токсичности и подтверждение эффективности в опыте *in vivo* на кроликах. Исследования показали перспективность дальнейшего исследования разработанного препарата и его внедрение в медицинскую и фармацевтическую практику.

Все главы диссертационного исследования заканчиваются выводами.

В завершении работы представлено общее **Заключение**, содержащее итоговые выводы по работе, соответствующие поставленным во «Введении» задачам и свидетельствующие об их выполнении.

В **Приложения** вынесены: Патент РФ на изобретение, Спецификации проектов нормативной документации, титульные листы опытно-промышленных регламентов, акты внедрения фрагментов диссертационного исследования в учебный и производственных процессы, и лицензия компании-исполнителя на работу с патогенными микроорганизмами.

Несмотря на общее положительное впечатление от настоящей диссертационной работы, возникли некоторые **вопросы и замечания**:

1. В работе присутствуют отдельные опечатки и стилистические неточности.
2. В обзоре много места уделено заболеваниям полости рта, что, наверное, важно, но в разделе ГЛФ нет такой широко применяемой формы как зубные губки, пленки – а они зарегистрированы и применяются.
3. Глава 2 очень объемная, включает также материалы по подбору планов эксперимента в технологии субстанции и ГЛФ, что на наш взгляд было бы целесообразно перенести в соответствующие разделы диссертации.
4. Автором предложена интересная технология очистки олигомеров. Задача это весьма неординарная и она с успехом решена в диссертационной работе. Не рассматривали ли Вы возможность применения для этой цели ионного обмена или, наконец, ионной хроматографии?

5. Для разделения эмульсии автор использует отстаивание – длительно и малоэффективно. Почему не применяли центрифугирование в лаборатории и сепарирование для промышленной технологии? Такой метод широко применялся при экстракции некоторых пенициллинов.

6. Чем Вы обосновывали возможность исключения теста на остаточные растворители, если на последней стадии применялись хлорорганические растворители?

7. Можно ли для удаления тяжелых хлоруглеводородов применять такую технологию как удаление с применением азеотропов?

8. Как Вы считаете, является ли дисперсность факела спрея для лечения полости рта ключевым показателем эффективности ЛФ?

Указанные замечания носят рекомендательный характер и не снижают научную значимость диссертационной работы С.В. Белякова.

По теме диссертации опубликовано 17 печатных работ, в том числе 4 статьи в журналах, включенных ВАК Минобрнауки в перечень рецензируемых научных изданий, 5 статей опубликованы в журналах, входящих в реферативную базу Scopus, получен 1 патент РФ.

Рекомендации по использованию материалов диссертационного исследования на для науки и практики. Комплекс исследований, проведенный диссертантом, имеет весомый научно-практический интерес. Полученные результаты будут способствовать дальнейшему развитию научного направления по созданию отечественных лекарственных препаратов на основе перспективной группы химических соединений – олигогуанидинов, а также поможет решить современную проблему недостатка препаратов на рынке лекарственных средств, применяемых в стоматологической практике. Теоретические аспекты диссертации могут быть использованы в учебном процессе для студентов и аспирантов фармацевтического профиля.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации. Содержание автореферата соответствует требованиям государственных стандартов, достаточно полно и адекватно отражает основные положения и выводы диссертации.

Диссертационная работа **Белякова Сергея Вячеславовича** соответствует паспорту специальности 14.04.01 – «Технология получения лекарств» в области исследований по пунктам: 3 - разработка технологий получения субстанции и готовых лекарственных форм, 4 - исследования по изучению особенностей технологии получения готовых лекарственных форм из различных видов субстанций, сырья и вспомогательных веществ и 6 - исследование биофармацевтических аспектов в технологии получения лекарственных средств, их дизайн, и изучение факторов, влияющих на биодоступность.

Заключение о соответствии диссертационного исследования требованиям настоящего Положения. Диссертационная работа **Белякова Сергея Вячеславовича** на тему «**Разработка состава и технологии спрея на основе разветвленного олигогексаметиленгуанидина гидрохлорида для лечения заболеваний полости рта**» представляет собой завершённое научно-квалификационное исследование, выполненное на современном уровне и направленное на решение актуальной задачи в области технологии получения лекарств по созданию нового отечественного лекарственного препарата, направленного на лечение заболеваний полости рта микробной этиологии.

По актуальности проведенных исследований, научной новизне, объёму и уровню опубликованности, обоснованности результатов и их практической значимости диссертация соответствует п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013г. № 842 (ред. от

01.10.2018, с изм. от 26.05.2020 № 751), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор, **Беляков Сергей Вячеславович**, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – Технология получения лекарств.

Официальный оппонент:

Доктор фармацевтических наук,
профессор, Заведующий
кафедрой фармации и химии
федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Уральский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
(15.00.01 - Технология лекарств и
организация фармацевтического дела)

Петров Александр Юрьевич

626028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3.
ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
тел. (343)3716400; (343)2148520

E-mail: usma@usma.ru uniitmp@yandex.ru

Подпись профессора, д.ф.н. Петрова

А.Ю. заверяю

Начальник Управления кадровой
политики и правового обеспечения



Чупракова Светлана Васильевна

10 августа 2020 г.