

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу Балакиревой Алёны Анатольевны на тему:
«Разработка, исследование и контроль качества новых лекарственных средств
природных терпеноидов и наночастиц оксида цинка», представленной на
соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности

3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия

Актуальность выполненного исследования

Разработка новых противоожоговых лекарственных средств на основе наночастиц оксида цинка является актуальной задачей в современной фармацевтической индустрии. Наночастицы оксида цинка способны активировать синтез коллагена, за счёт чего оказывают регенерирующее действие. Они проявляют высокие антиоксидантные и проантиоксидантные свойства, обладают бактерицидным действием. Однако основной проблемой создания лекарственных средств является нестабильность наночастиц, способность их агрегироваться в более крупные молекулы, а также при попадании в биологическую среду, они способны образовывать «белковую корону», адсорбируя на себе белки плазмы крови. Для предотвращения таких изменений возникает потребность в стабилизации наночастиц оксида цинка.

Дифосфат бетулина (ДФБ) хорошо зарекомендовал себя при лечении ожогов и может быть использован для модификации поверхности ZnO NPs. В процессе иммобилизации ДФБ, содержащий две фосфатные группы, способен выполнять функцию «якоря» на поверхности ZnO NPs, который способствует формированию гидрофильной оболочки, стабилизирующей наночастицы.

В связи с вышеизложенным, диссертационное исследование, целью которого является разработка, исследование и контроль качества наночастиц оксида цинка, модифицированных дифосфатом бетулина, как компонентов противоожоговых средств, является **актуальной**. Поставленные Балакиревой А.А. задачи по разработке синтеза наночастиц как потенциальной АФС, идентификации её различными методами (ПРФА, Фурье-ИК-, УФ-, флуоресцентный методы

анализа) по разработке и валидации методик количественного определения АФС и её примесей, оценка биологической активности на модели термической травмы ожога. По степени соответствуют достижению поставленной цели.

Новизна исследования и полученных результатов, степень обоснования научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

- Автором впервые разработан синтез агрегативно устойчивых пэгиллированных наночастиц оксида цинка, дополнительно модифицированных дифосфатом бетулина. Двухстадийный процесс синтеза с заменой растворителей (этанол-ацетон) и поверхностно-активных веществ (ПЭГ-цетиловый спирт), изменением температурного режима (55-25°C), позволил получить защищённую субстанцию наночастиц с контролируемым размером.
- На основании огромного массива физико-химических данных (УФ-, ИК-, флуоресцентный метод анализа, порошковый рентгенофазовый анализ, дзета-потенциал, гидродинамический радиус) наночастиц оксида цинка сформулированы требования для выбора оптимальных условий синтеза
- Впервые разработана методика получения нанокомпозита бактериальной целлюлозы и наночастиц оксида цинка, используя в качестве прекурсоров нитрат цинка и три-(оксиметил)-аминометан, а также нанокомпозита бактериальной целлюлозы, дифосфата бетулина и наночастиц оксида цинка
- Впервые предложен состав тиксотропных олео- и гидрогелей бетулина и ZnO NPs, с иммобилизованным ДФБ.
- Разработаны методики для идентификации и количественного определения наночастиц оксида цинка, модифицированных дифосфатом бетулина, проведена стандартизация ZnO NPs как потенциальной фармацевтической субстанции, а также разработан проект фармакопейной статьи.
- Впервые изучено противоожоговое действие олео-, гидрогелей и композиционных материалов бактериальной целлюлозы, содержащих наночастицы оксида цинка.

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

Разработанные методики синтеза агрегативно устойчивых наночастиц оксида цинка, модифицированных дифосфатом бетулина (как в спиртовой среде, так и в матрице бактериальной нано-целлюлозы) могут быть использованы для внедрения в фармацевтическую промышленность или в производственную аптеку для изготовления экстемпоральных олео-, гидрогелей и раневых покрытий на основе бактериальной нано-целлюлозы для лечения заболеваний кожи.

Методики анализа агрегативно устойчивых наночастиц оксида цинка используются в учебном процессе и научно-исследовательской работе на фармацевтическом отделении государственного бюджетного профессионального образовательного учреждения Нижегородской области «Нижегородский медицинский колледж» (акт внедрения от 27.04.22 г). Результаты по стандартизации наночастиц оксида цинка используются в государственном автономном учреждении здравоохранения Нижегородской области «Нижегородский областной центр по контролю качества и сертификации лекарственных средств» (акт внедрения от 16.03.22 г). Разработан проект фармакопейной статьи на фармацевтическую субстанцию наночастиц оксида цинка.

Достоверность научных положений и выводов базируется на достаточных по своему объему данных и количеству материала, современных методах исследования и статистической обработке данных.

Соответствие паспорту специальности

Работа соответствует паспорту специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия по следующим пунктам: 2 – «Формулирование и развитие принципов стандартизации и установление нормативов качества, обеспечивающих терапевтическую активность и безопасность лекарственных средств»; 3 – «Разработка новых, совершенствование, унификация и валидация существующих методов контроля качества лекарственных средств на этапах их разработки, производства и потребления».

Оценка содержания диссертации

Диссертация Балакиревой А.А. состоит из введения, литературного обзора, главы, посвящённой материалам и методам исследования, 3 глав собственных исследований, заключений, выводов, списка литературы, включающего в себя 155 источника. Диссертация изложена на 136 странице (с учётом приложений), содержит 28 таблиц и 34 рисунка. Работа является законченной, содержание соответствует сформулированным цели и задачам.

Во введении обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи исследования, определены научная новизна и практическая значимость, выделены основные положения, выдвигаемые на защиту, представлены сведения по апробации результатов, указан личный вклад автора.

Литературный обзор посвящён роле цинка в метаболизме и гомеостазе, участию эндогенного цинка в антиоксидантной и ферментной защите общей характеристике наночастиц оксида цинка, способам получения оксида цинка для медицинского назначения, а также защиты наночастиц оксида цинка от «белковой короны» в биологической среде.

Вторая глава содержит описание объектов исследования, методик получения наночастиц оксида цинка, методы определения биологической активности, а также методики исследования *in vitro* и *in vivo* биологической активности.

Третья глава посвящена разработке методик получения наночастиц оксида цинка и защищённых наночастиц оксида цинка. Глава три также содержит исследования по разработке составов олео- и гидрогелей, наноматериалов бактериальной целлюлозы. На основе данной главы сформулированы методики контроля качества по показателю «Подлинность» и «Чистота».

Глава четвертая, посвящена стандартизации наночастиц оксида цинка, методикам установления подлинности наночастиц оксида цинка, их количественному определению, а также методикам определения примесей в наночастицах.

В главе пятой описаны исследования биологической активности олео- и гидрогелей, наноматериалов на основе нано-целлюлозы и наночастиц оксида цинка, модифицированных тритерпеноидами.

По теме диссертации получен 1 патент, опубликованы 5 статей в ведущих рецензируемых отечественных и международных журналах, опубликованы доклады 5 конференций в форме тезисов.

Текст диссертации написан с применением специальной терминологии, главы логически связаны.

При общей положительной оценке диссертационной работы имеется ряд вопросов:

1. На мой взгляд, в главу литературный обзор следовало бы включить раздел по физико-химическим и биологическим свойствам природных терпеноидов, в особенности бетулину и его производным. Кроме того, и в введении и в литературном обзоре следовало бы более детально обсудить тему терпеноидов лавандового масла.

2. Поскольку защитой от «белковой короны» для наночастиц оксида цинка является функционализация поверхности наночастиц фосфатсодержащими соединениями, то необходимо было более глубоко исследовать фосфатирование поверхности наночастиц при обработке их фитиновой кислотой и фосфатным буферным раствором. Быть может, фитиновая кислота является лучшим стабилизатором?

3. Желательно бы было привести схему синтеза наночастиц в матрице полимера в виде общепринятых схем, химизм процесса, а не в виде таблицы 3.6. Почему в модифицированном золь-гель методе в качестве прекурсоров использовались ацетат цинка и гидроксид лития, а при синтезе наночастиц оксида цинка в матрице целлюлозы – нитрат цинка и трисамин?

4. О чём свидетельствует различие данных по среднему размеру частиц (D), рассчитанных по разным граням (100, 002, 101)?

5. Как оценивалась чистота наночастиц оксида цинка? Какие примеси предполагались?

Указанные замечания не принципиальны, а вопросы носят уточняющий и дискуссионный характер и не снижают ценности диссертационной работы.

Апробация работы

Результаты диссертационной работы были представлены на международном конгрессе молодых учёных в фармации «Drug research» (г. Казань, 22-23 октября 2019 г); конкурсе VI Всероссийской научно-практической конференции молодых учёных и студентов с международным участием «VolgaMedScience» (г. Нижний Новгород, 16-17 марта 2020 г); международной конференции «Materials science of the future: research, development, scientific training» (г. Нижний Новгород, 17-18 ноября 2020 г); II Межвузовской научно-практической конференции с международным участием «Синтез наук как основа развития медицинских знаний» (г. Самара, 19 ноября 2021 г); XXV Всероссийской конференции молодых учёных-химиков (с международным участием) (г. Нижний Новгород, 19-21 апреля 2022 г).

По теме диссертации опубликовано 10 работ, 4 статей в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, оформлен 1 патент.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат в полной мере отражает содержание диссертационной работы. Основные положения и общие выводы, приведённые в тексте диссертации и автореферате, совпадают.

Заключение о соответствии диссертации требованиям настоящего положения

Таким образом, диссертационная работа Балакиревой Алёны Анатольевны на тему «Разработка, исследование и контроль качества новых лекарственных средств природных терпеноидов и наночастиц оксида цинка», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2 – фармацевтическая химия, фармакогнозия, является завершённой научной квалификационной работой, в которой содержится решение важной задачи фармацевтической химии по разработке, исследованию и контролю качества

новых лекарственных средств природных терпеноидов и наночастиц оксида цинка.

Диссертационная работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (в ред. Постановлений Правительства РФ от 11.09.2021 №1539 и прочих актуальных редакциях), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор Балакирева Алёна Анатольевна, заслуживает присуждения учёной степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Официальный оппонент:

профессор кафедры фармацевтической,
токсикологической и аналитической
химии федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Курский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
305041, Курская область,
город Курск, ул. Карла Маркса, д. 3.
Телефон 8-(4712)-58-13-23,
e-mail: R-WLADIMIR@yandex.ru
д.фарм.н., профессор *Шорманов*

Шорманов Владимир Камбулатович

Подпись профессора Владимира Камбулатовича Шорманова удостоверяю –
начальник управления персоналом и кадровой работы
федерального государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования «Курский государственный
медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации

« 17 » *Ноября* 2022 г.

