

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора фармацевтических наук, заместителя директора Института фармакопеи и стандартизации в сфере обращения лекарственных средств федерального государственного бюджетного учреждения «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации **Лякиной Марины Николаевны** на диссертационную работу **Терехова Романа Петровича** на тему *«Влияние фазового состояния на физико-химические, технологические и биофармацевтические параметры дигидрокверцетина»*, представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Актуальность выполняемого исследования

Введение ОФС «Полиморфизм» в ГФ РФ XIII, в которой для обнаружения и исследования полиморфных модификаций фармацевтических субстанций предписано использование основных методов, отражает общемировую тенденцию в области разработки и контроля качества лекарственных средств, поскольку в зависимости от строения твердой фазы биологически активных соединений могут существенно различаться их физико-химические, биофармацевтические характеристики и, как следствие, терапевтические эффекты.

В последнее время в научной литературе явление полиморфизма рассматривается не только как фактор, снижающий качество фармацевтических субстанций, но и как способ оптимизации их свойств путем фазовой модификации. Этот подход уже был успешно применен при разработке некоторых лекарственных средств на основе представителей семейства природных полифенолов — флавоноидов. Эта группа соединений известна в качестве

активных антиоксидантов, некоторые из которых способны селективно взаимодействовать с различными биологическими мишенями.

Среди флавоноидов особое место занимает дигидрокверцетин, приемлемый профиль безопасности и широкий спектр биологической активности которого обуславливает перспективность разработки новых лекарственных препаратов на его основе. Запасы сырьевого источника – древесины Лиственницы сибирской (*Larix seberica* Ledeb.) и Лиственницы даурской (*Larix gmlinii* (Rupr.) Rupr., синоним *Larix dahurica* Turz.) – настолько значительны, что обеспечивают промышленное производство фармацевтической субстанции для удовлетворения потребности не только рынка Российской Федерации, но и внешнего рынка. Поэтому оптимизация физико-химических, фармацевтико-технологических и биофармацевтических параметров дигидрокверцетина путем изменения его фазового состояния будет способствовать развитию промышленности и предпринимательства регионов России, что хорошо согласуется со Стратегией пространственного развития нашей страны на период до 2025 г., а также обеспечит возможности создания более эффективных лекарственных препаратов. В связи с этим актуальность данного диссертационного исследования вполне очевидна.

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

Диссертационная работа Терехова Р. П. соответствует современному уровню развития фармацевтической науки, а также методов молекулярного моделирования. Обоснованность основных научных положений, выводов и рекомендаций, выдвинутых автором, обеспечивается наличием значительного объема экспериментальных данных, полученных с использованием самых современных и информативных аналитических методов, логичному планированию и эффективной постановке экспериментов, последовательному изложению и обсуждению полученных результатов.

По теме диссертации опубликована 31 работа, из которых 5 - в рецензируемых изданиях, включенных в перечень ВАК Министерства образования и науки РФ, 7 - в журналах, индексируемых в международных базах данных Scopus и Web of Science, а также 1 патент РФ на изобретение.

Цель диссертационного исследования достигнута, задачи — решены, выводы и рекомендации являются обоснованными и полностью соответствуют поставленным задачам.

Достоверность полученных результатов и научная новизна исследования

Автором впервые сформулирован системный подход к анализу фазовых модификаций природного флаванолола дигидрокверцетина, позволяющий установить молекулярную структуру, фазовое строение и примесный состав изучаемых объектов, а также осуществлять анализ физико-химических свойств по сравнению с исходной формой субстанции. Рекомендательный подход основан на экспериментальных исследованиях с применением комплекса методов: спектральных, хроматографических, термических и рентгенографических.

Результаты выполненных диссертантом экспериментальных исследований доказали целесообразность фазовой модификации субстанции дигидрокверцетина в качестве способа оптимизации его физико-химических, биофармацевтических и фармакологических свойств.

Впервые осуществлен фрактальный анализ лиофилизатов биологически активного соединения и выявлено наличие зависимости между фрактальной размерностью и их показателями качества. Изучены валидационные характеристики методики фрактального анализа и доказано их соответствие надлежащим практикам фармацевтического анализа.

Новизна исследования подтверждена патентом Российской Федерации на изобретение «Способ получения микротрубок дигидрохверцетина» (патент 2640413 от 09.01.2018 г.).

Достоверность научных положений и выводов базируется на достаточном объеме данных, современных методах исследования и статистической обработке данных, выполненной в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи Российской Федерации и проведенной в программе LibreOffice Calc.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Результаты диссертационного исследования Терехова Р. П. позволили на примере флавоноида дигидрохверцетина разработать методологическую основу для осуществления поиска перспективных малоизученных фазовых модификаций природных соединений с целью создания на их основе новых лекарственных препаратов растительного происхождения.

Отдельные фрагменты выполненного исследования используются в общеобразовательном процессе на кафедре химии Института фармации им. А. П. Нелюбина Сеченовского университета, в научно-исследовательской деятельности Отдела медицинской биофизики НИИ трансляционной медицины РНИМУ им. Н. И. Пирогова, а также на производственном предприятии АО «Аметис».

Аналитически значимой частью рецензируемой работы является разработка неразрушающего метода контроля качества фармацевтических субстанций на основе компьютерной обработки микрофотографий анализируемых образцов в соответствии с принципами фрактальной геометрии. Существенным преимуществом этого метода является возможность его автоматизации. Внедрение фрактального анализа будет способствовать цифровизации фармацевтической промышленности, что соответствует Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации (Указ Президента РФ № 642 от 1 декабря 2016 года).

Содержание и структура диссертации

Диссертация изложена на 173 страницах, и состоит из введения, обзора литературы, пяти экспериментальных глав, описания материалов и методов исследования, выводов, списка литературы. Работа содержит 27 таблиц и 63 рисунка. Библиографический указатель включает 186 источников, из которых 148 - на иностранном языке.

Во введении обоснована актуальность исследования, степень разработанности темы, сформулированы цели и задачи исследования, показана новизна, теоретическая и практическая значимость полученных результатов, методология и методы исследования, изложены положения, выносимые на защиту, а также степень достоверности и апробации результатов.

Глава 1 содержит информацию, характеризующую фазовую модификацию как метод оптимизации свойств представителей семейства флавоноидов. Приведены сведения по методам поиска, синтеза и анализа подобных объектов. Представлен системный анализ влияния фазового состояния на биофармацевтические и фармакологические свойства флавоноидов; приведены данные по клиническим испытаниям в данной области исследований.

Глава 2 отражает результаты молекулярного моделирования фазового строения дигидрокверцетина и синтез его фазовых модификаций: микротрубчатой, микросфероидной и микроволокнистой.

Глава 3 содержит результаты анализа полученных фазовых модификаций в сравнении с фармацевтической субстанцией дигидрокверцетина, с использованием спектральных, термических и рентгенодифракционных методов. Расшифрована структура кристаллической ячейки микротрубчатой модификации дигидрокверцетина. Проведен сопоставительный анализ сорбционных свойств различных форм исследуемого биофлавоноида.

Глава 4 посвящена разработке и валидации методики фрактального анализа лиофилизатов дигидрокверцетина. Доказана взаимосвязь между фрактальной

размерностью структурных элементов твердой фазы и их физико-химическими свойствами.

В главе 5 представлены результаты биофармацевтического исследования фазовых модификаций дигидрокверцетина с привлечением методов *ex vivo* на модели культуры клеток MDCK. Показано, что полученные объекты относятся к классу 1 по Биофармацевтической классификации соединений. Кроме того, оценены цитотоксические свойства полученных фазовых модификаций дигидрокверцетина и подтверждён их приемлемый профиль безопасности.

В главе 6 продемонстрировано влияние фазового состояния на фармацевтико-технологические и фармакологические свойства дигидрокверцетина. Разработан состав таблеток для рассасывания на основе микросфероидной модификации исследуемого биофлавоноида. Установлено статистически значимое увеличение ранозаживляющих свойств у микротрубчатой формы дигидрокверцетина в сравнении с фармацевтической субстанцией.

В главе 7 приведено описание объектов исследования и материалов, необходимых для выполнения работы, а также методов синтеза и анализа фазовых модификаций дигидрокверцетина: хемоинформатических, физико-химических, микроскопических, фармацевтико-технологических, биофармацевтических и фармакологических.

В Приложения вынесены документы, подтверждающие новизну полученных результатов и внедрение их в практику (при доклинических исследованиях природных соединений с антиоксидантной активностью; в производственной деятельности предприятия АО «Аметис»).

Соответствие содержания автореферата основным положениям выводам диссертации

Содержание автореферата полностью отражает основные положения и выводы диссертации. Диссертационная работа Терехова Р. П., полностью

соответствует паспорту специальности 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Работа написана грамотным языком, хорошо иллюстрирована. Следует отметить широкий круг аналитических методов и программных продуктов, примененных в этом диссертационном исследовании, включая такие редко используемые в фармацевтической науке методы, как синхронный термический анализа с масс-спектрометрией и рентгеновская порошковая дифрактометрия при различных температурах *in situ*. Интересно отметить, что помимо основного литературного обзора, представленного в главе 1, диссертант иногда приводит библиографические данные в главах, посвященных описанию результатов, что демонстрирует глубокую проработку дизайна эксперимента и способствует проведению сопоставительного анализа. Результаты исследования подвергнуты статистической обработке, разработанные аналитические методики валидированы и их достоверность не вызывает сомнений. Выявленные автором зависимости наглядно продемонстрированы имеющимися таблицами и иллюстрированы рисунками.

Однако при знакомстве с диссертационной работой возникло несколько вопросов и замечаний:

1. Согласно литературному обзору, изучение возможности моделирования физико-химических свойств флавоноидов путем их фазовой модификации ведутся исследователями таких стран, как: Польша, Республика Индонезия, США; созданы ли и зарегистрированы ли лекарственные препараты на основе таких модифицированных фармацевтических субстанций; есть ли примеры регистрации лекарственных препаратов на основе новых фазовых модификаций фармацевтических субстанций, относящихся к другим группам соединений?

2. Какие аналитические характеристики (характер и/или максимум УФ-спектра, хроматографический профиль и т.д.) микротрубчатой, микросфероидной и микроволокнистой модификаций дигидрокверцетина меняются по сравнению с аналогичными характеристиками фармацевтической субстанции, включенной в Государственный реестр лекарственных средств?

3. В диссертации приведены данные по валидации методики фрактального анализа лиофилизатов дигидрокверцетина в смеси с различными коформерами и отмечено, что методика была апробирована на лиофилизатах пробиотика бифидобактерий бифидум монокомпонентного; какова была цель этого фрагмента исследований?

4. На наш взгляд:

- довольно спорным является утверждение автора о том, что «растворимость в фармацевтическом анализе используется как критерий подлинности и чистоты» (с. 32);

- не стоило характеризовать вкус фармацевтической субстанции дигидрокверцетина и его фазовых модификаций.

Указанные замечания не принципиальны, вопросы носят уточняющий характер, не влияют на научные и практические результаты и не снижают общей положительной оценки диссертационной работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диссертационная работа Терехова Романа Петровича на тему «Влияние фазового состояния на физико-химические, технологические и биофармацевтические параметры дигидрокверцетина», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной задачи современной фармации по направленному изменению

функциональных свойств фармацевтических субстанций на примере дигидрокверцетина.

Диссертационная работа Терехова Р. П. полностью соответствует требованиям пункта 16 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первом МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), утвержденного приказом ректора № 0094/Р от 31.01.2020 г., а ее автор, Терехов Роман Петрович, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Заместитель директора
Института фармакопеи и стандартизации
в сфере обращения лекарственных средств
федерального государственного бюджетного учреждения
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор фармацевтических наук
(15.00.02 - фармацевтическая химия, фармакогнозия
15.00.01 — технология лекарств и организация фармацевтического дела)

Лякина Марина Николаевна

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства Здравоохранения Российской Федерации,
Адрес: 127051, Российская Федерация, г. Москва,
Петровский бульвар, д. 8, стр. 2
Тел.: +7 (495) 234-61-06
e-mail: ljakina@expmed.ru

Подпись Лякиной Марины Николаевны заверяю:

Ученый секретарь Ученого совета Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник

14.04.21



В.И. Климов