

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора фармацевтических наук (15.00.02 – Фармацевтическая химия и фармакогнозия), доцента, начальника испытательной лаборатории центра контроля качества лекарственных средств федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации **Тернинко Инны Ивановны** на диссертационную работу **Свотина Артёма Александровича** на тему **«Разработка способов получения и анализ свойств композиций дигидрокверцетина и L-лизина»**, представленную в диссертационный совет ДСУ 208.002.02 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по научной специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия

Актуальность темы исследования

Обеспечение промышленной (в т.ч. и лекарственной) и технологической независимости и формирование новых рынков по направлению фармацевтического сектора экономики является одной из национальных приоритетов в соответствии с указом Президента Российской Федерации от 07.05.2024 № 309 «О национальных целях развития Российской Федерации на период до 2030 года и на перспективу до 2036 года».

Одним из промышленных трендов является биоэкономика, которая характеризуется упором на использовании возобновляемых ресурсов и минимизацией углеродного следа за счет использования отходов одного производства в качестве сырья для другого. Дигидрокверцетин является мажорным флавоноидным компонентом комлевой части древесины лиственницы Гмелина (*Larix gmelinii* (RUPR.) KUZEN.). Данное растение часто используется в деревообрабатывающей промышленности, а побочные продукты возможно использовать для выделения биологически активных веществ, в том числе – флавоноидов. Подобный подход позволит реализовать безотходное производство, а также создаст источник получения фармацевтических субстанций на основе природного растительного сырья. Это согласуется с целями в области устойчивого развития ООН, обозначенными в 2015 году Генеральной ассамблеей, а именно пунктам 3 (обеспечение здорового образа жизни и содействие благополучию для всех в любом возрасте) и 12 (обеспечение рациональных моделей потребления и производства). Таким образом, диссертационное исследование Свотина А.А. является крайне своевременным и

способствует достижению задач как технологического лидерства Российской Федерации, так и глобального экологического благополучия.

Несмотря на разнообразие биологических эффектов у объекта исследования, ограниченная биологическая доступность, которую ряд исследователей объясняют низкой растворимостью в воде при комнатной температуре, препятствует их полноценной реализации в условиях клинического применения. Именно на решении данной научной проблемы сфокусировано диссертационное исследование.

При проведении исследований в этой области требуется не только осуществление фундаментальных изысканий по способам повышения растворимости для данного соединения, но и формирование прикладных основ для дальнейшего внедрения в реальную фармацевтическую и клиническую практику.

Таким образом, получение водорастворимых композиций на основе дигидрокверцетина можно считать актуальной задачей фармацевтической науки в настоящее время.

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

Высокая степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций обеспечивается значительным научно-методологическим уровнем данной работы, осуществлённой с применением высокоточных и чувствительных методов фармацевтического анализа, в том числе спектральных методов (спектрофотометрии в ультрафиолетовой и видимой областях спектра, ИК-спектроскопии), а также хроматографических, которые выбраны в логике и парадигме проведенных работ. Разработанные методики валидированы в соответствии с положениями Государственной Фармакопеи 15 издания, а также Фармакопеи Евразийского экономического союза. Дополнительно соискателем выполнена оценка биологических эффектов полученных объектов с привлечение современных клеточных методов анализа.

Все исследования осуществлены в соответствии с действующей на территории Российской Федерации нормативно-правовой документацией в этой области. Экспериментальные работы выполнены в соответствии с ведущими мировыми лабораторными практиками.

Представленные положения, рекомендации и выводы диссертационной работы подкреплены экспериментальными данными с достаточными выборками, которые статистически обработаны, научно обоснованы и хорошо согласуются с ранее

полученными результатами, а также полностью соответствуют поставленным целям и задачам.

Достоверность и научная новизна исследования, полученных результатов

Грамотный дизайн исследования, использование адекватных моделей и репрезентативных выборок с привлечением надежных методов сбора информации и обработки и представления экспериментальных данных – все эти факторы подтверждают достоверность результатов, полученных соискателем. Отдельным элементом подтверждения достоверности данных является поверенное и аттестованное оборудование и использование стандартных образцов с аттестованным значением.

Научная новизна способа повышения растворимости дигидрокверцетина, выработанного в ходе данной диссертационной работы подтверждается патентом Российской Федерации № 2841264 от 01 августа 2024 г.

Кроме того, автором была впервые разработана аналитическая методика, позволяющая осуществлять одновременный количественный анализ обоих компонентов композиций: дигидрокверцетина и L-лизина.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Важным аспектом практической значимости данного исследования является разработанный проект спецификации на продукт сухого гриндинга дигидрокверцетина и L-лизина. В его основу легло большое количество результатов, полученных соискателем с применением современных подходов физико-химического анализа и лично разработанных и валидированных аналитических методик.

Полученные в ходе исследования данные расширяют представления о химических преобразованиях, протекающих при дериватизации L-лизина *о*-фталевым альдегидом в присутствии флаванолола дигидрокверцетина и 3-меркаптопропионовой кислоты. При этом реализованный в работе подход к пробоподготовке образцов может служить базисом для дальнейшей разработки методик предколоночной дериватизации при анализе композиций других соединений данных групп биологически активных веществ.

Важность результатов для науки и практики подтверждается актами внедрения в учебный процесс кафедры химии Института фармации им. А.П. Нелюбина Сеченовского Университета, а также практику ООО «Робиос».

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия, а именно пунктам 1, 2, 3 области исследования.

Полнота освещения результатов диссертации в печати

По теме представленного диссертационного исследования опубликовано 19 печатных работ, из которых 2 научные статьи в журнале, включенном в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России; 3 статьи в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed, 1 иная публикация по результатам исследования, 1 патент Российской Федерации и 12 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 1 зарубежной конференции).

Материалы исследования были представлены соискателем на научных форумах в т.ч. и международного уровня.

Структура и содержание диссертации

Представленное диссертационное исследование Свотина А.А. изложено на 167 страницах машинописного текста, сопровождающегося 54 рисунками и 18 таблицами и содержит введение; систематический литературный обзор по теме исследования; четыре главы, посвященные описанию и обсуждению полученных результатов; подробное описание материалов и методов исследования; заключение; общие выводы; практические рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы; список сокращений и обозначений; библиографический список использованной литературы, содержащий 215 источников, из которых 195 на иностранном языке, а также 5 приложений.

Введение содержит характеристику актуальности диссертационного исследования, оценку степени разработанности темы научными группами и отдельными учеными, содержит постановку цели и задач работы. Приведены значимость, методология и новизна диссертации, а также положения, выносимые на защиту. Обозначена информация по личному вкладу, внедрению, достоверности и апробации результатов соискателя, а также его публикационной активности по теме работы.

В главе 1 описан подробный систематический обзор по изучению различных методологических подходов, использующихся для повышения растворимости и биодоступности флавоноидов. На основании обобщенных данных соискателем

обозначены возможности выбора способа модификации биофармацевтических свойств в зависимости от требуемого фармакокинетического профиля.

Во второй главе представлен процесс оптимизации различных параметров получения модификаций, что является важным аспектом для возможности дальнейшего переноса результатов исследования в практику. Также, в данном разделе автором описаны результаты работы по снижению экологического влияния получения модификаций на окружающую среду.

Глава 3 содержит комплексное изучение полученных объектов современными методами физико-химического анализа. Соискателем описаны данные, полученные с применением таких методов как сканирующая электронная микроскопия, рентгеновская порошковая дифракция, термогравиметрический анализ, дифференциальная сканирующая калориметрия, спектрофотометрия в УФ и видимой областях, инфракрасная спектроскопия и спектроскопия ядерного магнитного резонанса на ядрах ^1H . Примененные аналитические подходы позволяют сформировать комплексное представление об объектах, полученных в ходе исследования.

В главе 4 представлен подробный процесс разработки методик количественного анализа компонентов композиций. Соискателем представлены результаты валидации всех описанных подходов в соответствии с действующей нормативной документацией. Описанные методы количественного анализа включают в себя: экспресс-анализ с применением спектрофотометрии в УФ и видимой областях спектра, одновременное ВЭЖХ определение дигидрокверцетина и L-лизина с предколоночной дериватизацией *o*-фталевым альдегидом в присутствии 3-меркаптопропионовой кислоты, а также быстрый анализ индивидуального флавоноида методом ВЭЖХ.

Глава 5 посвящена биофармацевтическим и биологическим исследованиям полученных модификаций, таким как: тест «растворение» и диффузионная подвижность *in vitro*, цитотоксичность и ранозаживляющая активность. Полученные результаты позволили считать разработанные и описанные ранее объекты безопасными и эффективными для дальнейшего изучения и разработки проекта спецификации на продукт сухого гриндинга дигидрокверцетина и L-лизина.

В шестой главе представлено подробное описание использованных в ходе работы материалов и методов, что дает возможность осуществить воспроизведение полученных результатов.

Приложения содержат патент РФ, акты внедрения, протокол заключения ЛЭК, а также сформулированный по результатам диссертационной работы проект спецификации на продукт сухого гриндинга дигидрокверцетина и L-лизина.

Представленная диссертационная работа является законченным научным исследованием, в ходе которого осуществлено комплексное трансляционное исследование по повышению растворимости природного флавоноида дигидрокверцетина, а также подробное описание физико-химических, биофармацевтических и биологических свойств полученных модификаций. Все поставленные цели и задачи достигнуты, а экспериментальные данные подтверждают сформулированные выводы.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям и выводам полнотекстовой версии диссертационной работы.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работа Свотина А.А. на тему «Разработка способов получения и анализ свойств композиций дигидрокверцетина и L-лизина» выполнена на высоком научно-методологическом уровне и демонстрирует значительный уровень планирования эксперимента, владения автором основными приемами аналитических исследований, а также современными физико-химическими методами анализа. В работе использована современная научная терминология.

Важным практическим аспектом представленного исследования заключается в формировании по его результатам спецификации на описанный в ходе работы продукт сухого гриндинга дигидрокверцетина и L-лизина, для которого была продемонстрирована ранозаживляющая и противовоспалительная активность, что создает предпосылки промышленного внедрения.

Последовательность и логичность дизайна экспериментальных работ также являются несомненным украшением данной работы.

В целом выполненное исследование оценивается положительно, однако при рассмотрении работы Свотина А.А. возникли следующие вопросы:

1. Раздел 1.2.1. В обзоре литературы по способам получения твердых дисперсий методом экструзии горячего расплава, автор говорит о наличии всего двух публикаций в отношении использования этого способа для двух флавоноидов – гинестеин и кверцетин. Однако научная школа аддитивных технологий ФГБОУ ВО СПХФУ давно занимаются этим направлением (публикации авторов Данилова А.А., Маймистов Д.Н.,

Флисюк Е.В. и др. в «Химико-фармацевтический журнал», «Разработка и регистрация лекарственных средств»). Знакомился ли автор с работами этой научной группы?

2. Раздел 3.4. Почему при выборе критериев приемлемости содержания тяжелых металлов автор руководствовался требованиями, предъявляемыми к растительному сырью и фитопрепаратам (ОФС.1.5.3.0009 «Определение содержания тяжелых металлов и мышьяка в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах» и ОФС 2.1.4.21. «Тяжелые металлы и мышьяк в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах»)? Несмотря на первичное природное происхождение анализируемой АФС, согласно Рекомендации Коллегии ЕЭК от 10 мая 2018 г. N 6 "О Руководстве по качеству лекарственных растительных препаратов" *«Препараты, содержащие отдельные компоненты или смесь компонентов с четко установленным химическим составом, не рассматриваются в качестве лекарственных растительных препаратов»*, следовательно, целесообразно было воспользоваться ОФС «Элементные примеси» и провести анализ рисков на предмет содержания различных элементов.

3. В разделе 4.2.1. «Хроматографическое определение без дериватизации» целесообразно было попробовать использование ион-парного реагента, что могло положительно сказаться на параметрах удерживания. Пробовал ли автор такую модификацию подвижной фазы?

4. Стр. 82. Просьба пояснить фразу «В ходе валидации полученной методики время удерживания продукта дериватизации составило $5,976 \pm 0,021$ мин, а флавоноида $7,426 \pm 0,027$ мин». В ходе валидации нельзя установить время удерживания. Можно лишь говорить о специфичности определения того или иного компонента в т.ч. и по параметрам удерживания. Также просьба пояснить насколько критично для аналитической методики настолько точное указание времени удерживания? Его необходимо определять именно в таких порядках?

5. Стр. 83. Чем автор может пояснить такой высокий показатель RSD при оценке повторяемости? Данная методика позиционируется для количественного определения и рекомендованным значением является RSD на уровне 2%. Конечно, оно может быть установлено в процессе валидации экспериментально и быть бóльшим, однако просьба к автору порассуждать чем это может быть обусловлено?

6. Почему не оценена робастность аналитических методик? Это важный параметр, который определяется на этапе разработки и устанавливает в т.ч. стабильность растворов, а ранее автор писал, что определение дериватов необходимо проводить в течение 1 минуты после дериватизации. Этому есть экспериментальное подтверждение?

7. Для оценки теста Растворения *in vitro* автор применил подход, рекомендованный Решением Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 85 "Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза" для оценки биоэквивалентности, а именно фактора подобия и фактора различия. Просьба пояснить мотивы данного выбора, а также дать ссылки на литературу, где применение данного подхода является обоснованным. Вопрос вызван тем фактом, что данные критерии применимы для оценки эквивалентности готовых лекарственных форм (референсных и воспроизведенных) и подразумевает единство технологии и используемых вспомогательных веществ у сравниваемых объектов.

8. Почему для формулирования норм в показателях «Подлинность» в Спецификации не применялось сравнение со СО компонентов композиции?

9. Чем обусловлены условия хранения композиции, указанные в Спецификации, если результаты изучения стабильности отсутствуют?

Также необходимо высказать некоторые замечания, которые возникли по ходу ознакомления с результатами работы и их изложением:

1. Стр. 5 Введение. Дигидрокверцетин (ДКВ) является активной фармацевтической субстанцией (АФС), поэтому тезис автора о том, что «...он представляет интерес как основа для новых фитопрепаратов» не корректен. Согласно Рекомендации Коллегии ЕЭК от 10 мая 2018 г. №6 «О Руководстве по качеству лекарственных растительных препаратов», индивидуальные очищенные вещества природного происхождения не являются фитопрепаратами и не могут быть основой для их создания.
2. Раздел 3.1.1. и Спецификация в Приложении. «ДКВ_{исх} представляет собой мелкокристаллическое вещество светлоскремового цвета с характерным древесным запахом». Целесообразно избегать неоднозначных характеристик в описании цвета, н\р, кремовый и использовать терминологию, рекомендованную, н\р ГФ РФ.
3. В спецификации – показатель «Растворимость»: целесообразно было оценить три растворителя с различной полярностью.

Необходимо отметить, что обнаруженные недостатки не носят системный характер и не многочисленны, а большинство из них можно рассматривать как рекомендации для дальнейших исследований. Вопросы дискуссионны, а сделанные замечания не влияют на

достоинства, практическую значимость диссертационной работы и на ее общую положительную оценку.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Свотина Артёма Александровича на тему: «Разработка способов получения и анализ свойств композиций дигидрокверцетина и L-лизина» на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи разработки отечественных лекарственных средств на основе природных соединений, имеющей существенное значение для фармацевтической науки и практики, 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 № 1179/Р от 29.08.2023 г., приказом № 0787/Р от 24.05.2024 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Свотин Артём Александрович заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности – 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Официальный оппонент:

Начальник лаборатории, испытательная лаборатория, Центр контроля качества лекарственных средств, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

доктор фармацевтических наук

(15.00.02 – Фармацевтическая химия и фармакогнозия), доцент

29.05.2026

197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, в.тер.г. муниципальный округ Аптекарский остров, улица Профессора Попова, д. 14, литера А,
inna.terninko@pharminnotech.com , раб. тел.: 8(812) 499-89-00 (доб. 3300), моб. тел.: 8 (981)774-86-85



Подпись

удостоверяю

Начальник отдела документации

ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России

/Тернинко Инна Ивановна/
подпись

29.05.2026

Павлюк И.В.