

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора фармацевтических наук, профессора Гузева Константина Сергеевича, на диссертационную работу Суслиной Светланы Николаевны на тему «**Совершенствование методологии разработки и технологии получения лекарственных средств**» представленную в Диссертационный Совет Д 208.040.09 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности: 14.04.01 – Технология получения лекарств.

Актуальность темы диссертации

С развитием технического оснащения исследовательской базы не вызывает сомнений необходимость постоянного совершенствования методических подходов применяемых в фармацевтических исследованиях. В след за углублением знаний о составе растений вполне обоснован метаболомный подход при разработке фитопрепаратов с использованием соответствующих инструментов на всех этапах начиная от мониторинга биологически активных соединений и их предшественников в продуцентах до стандартизации их качества в составе лекарственных средств. Предлагаемая Суслиной С.Н. методология позволяет с помощью инструментария выявлять целевой фрагмент метаболома лекарственных растений и разрабатывать конверсии растительного сырья с расширением номенклатуры выявляемых биологически активных соединений, способствуя тем самым развитию технологий ресурсосбережения. Принимая во внимание, что разработка состава и технологии лекарственных средств базируется на биофармацевтической концепции, ее развитию будет способствовать технологическая корректировка характеристик фармацевтических ингредиентов и лекарственных форм, одним из инструментов которых являются технологические матрицы составов, разработанные для мягких лекарственных форм.

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

Экспериментальные исследования выполнены на высоком уровне с использованием современных методов анализа и сертифицированного оборудования. Полученные результаты и научные положения диссертационной работы являются обоснованными и подтверждаются статистически обработанными данными экспериментов, а общие выводы диссертации логически вытекают из полученных результатов исследования и в полной мере отвечают поставленным цели и задачам.

По материалам диссертации опубликовано 54 работы, в том числе 28 статьях в журналах входящих в перечень ведущих периодических изданий ВАК и 4 патентах РФ на изобретение.

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на XIII, XV, XVI национальных конгрессах «Человек и лекарство» и 10 различных международных научных мероприятий.

Исследования выполнены в рамках Научно-образовательного комплекса РУДН–ВИЛАР.

Достоверность полученных результатов и новизна исследования

Достоверность научных положений и выводов диссертационной работы базируется на большом фактическом материале и использовании современных методов анализа.

Новизна исследования заключается в разработке методологии на основе метаболомики и технологической корректировки лекарственных препаратов в целях усовершенствования фармацевтической разработки. Инновацией диссертации является разработка принципов и обобщенных технологических схем конверсии лекарственного растительного сырья. Для установления происхождения, чистоты биологически активных соединений и детализации состава целевого фрагмента метаболома в различных растительных объектах применены методы ЯМР, ВЭЖХ, ИК-спектрометрия.

Автором унифицирован научно-методический подход к разработке мазевых лекарственных форм для чего предложены технологические матрицы.

Научная новизна подтверждается рядом исследований и патентов Российской Федерации №№ 2538079, 2595799, 2600795, 2604133.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Для науки в качестве наиболее значимых достижений можно считать использование метаболомного подхода в качестве перспективного инструмента фармацевтической разработки, расширение возможностей использования лекарственного растительного сырья и разработку конверсии и формирование понятия технологической корректировки фармацевтических субстанций и лекарственных форм для выявления и совершенствования ключевых технологических характеристик, позволяющих достичь улучшения качества конечного продукта.

Практическим результатом диссертационного исследования являются разработка ряда лекарственных препаратов.

- в проведении стандартизации полученных лекарственных форм по выбранным показателям качества, разработке проектов НД и лабораторных регламентов (Бемитил, таблетки покрытые оболочкой, 250 и 125 мг, Бемитил, капсулы 250 и 125 мг; Лоратадин, таблетки 10 мг, Лоратадин капсулы 10 мг, Лоратадин, таблетки для диспергирования в ротовой полости 10 мг, Лоратадин гель 1 %, «Экливин капсулы», «Экливин гель», «Изосорбид динитрат, гель 0,5%», «Изосорбид динитрат, крем 0,5%»);

- в обобщении опыта технологической корректировке качества растительных и синтетических фармацевтических субстанций при создании мягких лекарственных форм;

- в осуществлении технологического трансфера лабораторных разработок на этап масштабирования на опытно-производственном участке. Предложены технологические матрицы составов, использование которых, гарантирует методологически правильный подход при подборе вспомогательных веществ на этапе разработки состава и технологии.

Технология получения разработанных автором препаратов аprobирована в Центре коллективного пользования Российского университета дружбы народов РУДН.

Материалы исследования Суслиной Светланы Николаевны используются в преподавании дисциплины Фармацевтическая технология в ведущих университетах нашей страны: Петрозаводский гос университет, Воронежский государственный университет и Государственный технический университет «Московский институт радиоэлектроники и автоматики», о чем имеются акты внедрений.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работа оформлена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к докторским диссертациям ГОСТ Р 7.0.11-2011, изложена на 251 странице компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы и шести глав экспериментальных исследований, выводов, списка цитируемой литературы, содержащего 411 источников, из которых 159 зарубежных, 9 приложений на 58 страницах. В работе приведены 46 рисунков и 42 таблицы.

Во введении автором показана актуальность выбранной темы, проиллюстрирована степень разработанности темы, а также предпосылки позволившие сформулировать цель и задачи исследования, выделена научная новизна, подчеркнута теоретическая и практическая значимости работы, изложены основные положения, выдвигаемые на защиту.

В главе 1 (обзор литературы) представлены данные научной литературы об объектах исследования. Растительные объекты сгруппированы с точки зрения полярности целевого фрагмента метаболома, что в дальнейшем автор использует в работе и изложении экспериментальных главах. Синтетическим объектам также дана характеристика, включающая их значимость для современной медицины, а также выявляющая те технологические проблемы, которые в дальнейшем

автор решит в экспериментальной части. И в завершении обзорной главы автором выявлены ключевые направления технологической корректировки, что позволит в дальнейшем углубить выбранную тематику.

Во второй главе дано техническое описание объектов и методов исследования, представлен перечень вспомогательных веществ, стандартных образцов, их соответствие указанной нормативной документации и используемое оборудование. Представлены методы и методики физико-химических, технологических, микробиологических исследований, а также статистические методы анализа. В заключение данной главы подробно указано время и место выполнения экспериментов, а также и сбора первичных данных.

В третьей главе Суслиной С.Н сформулированы научные основы проводимого исследования. В свете современных представлений о фармацевтической разработке изложен дизайн методологии проводимого исследования. Сформулирована концепция выбора направления исследований, включающая фармацевтическую разработку с объектами растительного и синтетического происхождения и их комбинаций. Рассмотрены научные предпосылки развития метаболомного подхода в исследованиях природных биологически активных соединений и их источников, а также целевого фрагмента метаболома любых растительных материалов. Автором сформулированы реперные точки предлагаемых уточняющих понятий технологической корректировки для целей фармацевтической разработки. Предложена локальная технологическая платформа как основа интеграции специфического ферментного биотестирования, инструментария метаболомики и технологической корректировки в методологию совершенствования разработки лекарственных средств.

В четвертой главе изложены результаты изучения растительных объектов, начиная от готовой субстанции экстракт листьев винограда, для которой обозначены пути технологической корректировки реализуемые в

процессе дальнейшей разработки лекарственных форм и сравнительного изучения биологически активных соединений полярного целевого фрагмента метаболома *Kalanchoe pinnata* и *Kalanchoe daigremontiana*, свидетельствующие об отсутствии существенных различий между ними, что позволяет использовать оба вида ЛРС, расширив сырьевую базу продуцента и предполагает дальнейшую технологическую корректировку в отношении комплексов биологически активных соединений обоих видов. По результатам предварительной морфологической и фитохимической оценки растительного сырья автором выявлено содержание ценных биологически активных соединений, что позволило определить новые виды вторичного сырья. На примере изученных видов сырья установлена возможность использования обобщенной технологической схемы выделения липидных комплексов. Исходя из рекогносцировочных данных о составе и содержании ценных биологически активных соединений для полного и комплексного использования целевых фрагментов метаболома, содержащихся во вторичном сырье, разработаны схемы максимальной конверсии. С помощью инструментария метаболомики установлен состав биологически активных соединений: методом ЯМР уточнен жирнокислотный состав образцов жирного масла аргании различного происхождения, методом хромато-масс-спектрометрии идентифицированы жирные кислоты, методом масс-спектрометрии DART выявлено наличие γ -токоферола, сквалена, стеринов, свободных жирных кислот, методом ГХ-МС идентифицированы в липидном комплексе калины более 50 компонентов и установлена их локализация в исследуемом сырье, методом ГХ и ИК спектроскопии установлены жирнокислотный состав липидного комплекса выделенных из жома плодов граната и красной смородины.

В 5 главе показаны возможности использования технологической корректировки лекарственных форм, содержащих субстанции растительного происхождения. Полученные экспериментальные данные определили пути технологической корректировки в виде лекарственных форм – твёрдые

желатиновые капсулы для приема внутрь и геля для наружного применения, на основании чего разработаны состав и технология твёрдые желатиновые капсулы с комбинацией «ВЛЭС» и аскорбиновой кислоты, а также состав и технология геля с комбинацией «ВЛЭС» и гепарината натрия, удовлетворяющие требованиям Государственное фармакопеи. Опираясь на данные полученные с использованием метаболомики на примере изучения неполярного целевого фрагмента состава, выделяемого в результате конверсии плодов аргании, калины и граната сформулирована стратегия технологической корректировки аппликационных лекарственных форм. В качестве инструмента технологической корректировки на примере мазевых лекарственных форм автором разработаны технологические матрицы составов в виде таблиц со сгруппированными типичными ингредиентами эмульсионных систем в зависимости от степени их полярности, технологической роли, фармацевтической совместимости и биологической значимости.

Глава 6 раскрывает возможности технологической корректировки для синтетических фармацевтических субстанций, которая доказана, как на примере лекарственных форм (капсулы, таблетки покрытые оболочкой, таблетки пероральные, таблетки для диспергирования в ротовой полости, гели, крем, суппозитории) так и в отношении самих действующих веществ (лоратадина, бемитила, изосорбида динитрат, комбинации пантогама и янтарной кислоты, комбинации для наружного применения экстракта листьев винограда и аскорбиновой кислоты и комбинации для внутреннего применения экстракта листьев винограда и гепарина).

Все главы представляют собой завершенные этапы исследования и резюмируются выводами, в которых приводятся основные результаты. Общие выводы по диссертационной работе соответствуют поставленной цели и задачам.

Представленная работа заслуживает положительной оценки, однако имеются некоторые замечания:

- работа трудно читается, из-за большого количества аббревиатур, используемых при написании текста. Перечень аббревиатур и сокращений целесообразно разместить в начале работы. Так ей удобней было бы пользоваться.

- при усовершенствовании алгоритма научных основ совершенствования методологии разработки состава и технологии лекарственных средств не следует вставлять пункты по фармакологическим и клиническим исследованиям. Проведение доклинических исследований – это, другая часть регистрационного досье. Она по-другому планируется и выполняется другими специалистами. Это же касается и клинических исследований.

- В работе совсем не затронута правовая сторона технологии корректировки и вообще исследования по усовершенствованию состава и технологии лекарственных средств. У каждого лекарственного средства есть владелец Регистрационного свидетельства. Как правило, состав этого лекарственного средства запатентован или защищён «ноу-хау» предприятия. Т.о. какие либо изменения может вносить только владелец РУ или предприятие производитель.

- На стр. 154 в таблице 5.6. «Принципиальная схема получение эмульсионных систем с неполярными комплексами на основе неполярной матрицы составов» мы не увидели воду, которой в соответствии с предлагаемыми составами должно быть не менее 50%. Поясните, пожалуйста, в какой из стадий производства используется вода.

Указанные замечания не снижают значимости проведенных исследований, достоверности результатов и достоинств выполненной работы. Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным положением о порядке присуждения ученых степеней

Таким образом, диссертационная работа Суслиной Светланы Николаевны «Совершенствование методологии разработки и технологии получения

лекарственных средств», представленная в Диссертационный Совет Д 208.040.09 на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой проведено экспериментально теоретическое обоснование внедрения в методологию фармацевтической разработки метаболомного подхода, специфических ферменных биотест систем и технологической корректировки, что имеет существенное значение для направления фармацевтической науки технология получения лекарств.

По актуальности темы, научной новизне, и методическому уровню, теоретической и практической значимости результатов исследования Диссертационная работа Суслиной Светланы Николаевны соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор Суслина Светлана Николаевна заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – Технология получения лекарств.

Официальный оппонент:

доктор фармацевтических наук (14.04.01 - технология получения лекарств),
Ведущий специалист отдела обеспечения качества
уполномоченное лицо

АО «Ретиноиды»,

«27» апреля 2020 г.


Гузев Константин Сергеевич

Адрес: 111123, г. Москва, ул. Плеханова, д. 2/46, стр. 5
Телефон: +8 (916) 922-15-78; E-mail: guzev3@yandex.ru

Подпись Гузева К.С. заверяю:
Начальник отдела кадров



« » сентябрь 2020 г.



Д.В. Душкин