

ОТЗЫВ

официального оппонента заведующей кафедрой химии государственного образовательного учреждения высшего образования Московской области «Государственный гуманитарно-технологический университет», доктора фармацевтических наук, профессора Ханиной Минисы Абдуллаевны по диссертации Суслиной Светланы Николаевны на тему: «Совершенствование методологии разработки и технологии получения лекарственных средств», представленной 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 избранной темы

Актуальной задачей современной фармацевтической науки является не только разработка эффективных, безопасных лекарственных средств, но и рациональное использование ресурсов. Для решения данной проблемы можно использовать следующие подходы, во-первых, сочетание в комплексной терапии и профилактике многих заболеваний лекарственных средств синтетического и природного происхождения, что даст возможность снизить затраты на здравоохранение за счет выраженной фармакологической активности первых и сбалансированного действия вторых; во-вторых, совершенствование методологических подходов в вопросах разработки и технологии получения лекарственных средств, включая конверсию растительного сырья и модификацию технологии лекарственных форм с использованием технологической корректировки

Современные инновационные способы скрининга и мониторинга биологической активности и установление корреляции с химической структурой различных биологически активных соединений на этапах разработки лекарственных препаратов, требуют включения специфического биотестирования с использованием специфических ферментных биотест-систем и инструментарий метаболомики.

Ключевой задачей технологической корректировки ЛС синтетического происхождения является разработка и совершенствование ЛФ с улучшенными биофармацевтическими характеристиками. Примером технологической корректировки на этапе разработки состава и технологии синтетических ЛП, является получение различных ЛФ для приема внутрь, имеющих особенности высвобождения действующего вещества: таблетки; таблетки покрытые оболочкой; таблетки диспергируемые в ротовой полости; ТЖК.

Современные инструментальные возможности метаболомных исследований растительных объектов, в качестве составляющих фармацевтической разработки и введение уточняющего понятия «технологической корректировки» позволяют интегрировать единый подход при разработке состава и технологии лекарственных средств различного происхождения.

Совершенствование методологии фармацевтической разработки за счет метаболомики делает возможным углубленное изучение целевых фрагментов метаболома лекарственных растений и выявление новых биологически активных соединений и их предшественников. Повышение эффективности способов выделения, фракционирования и очистки биологически активных соединений, в свою очередь, является основой создания схем конверсии.

В тоже время важно отметить: во-первых, не смотря на развитие метаболомики, применение ее инструментария в целях разработки состава и технологии препаратов на основе лекарственных растений ограничивается разработкой методик стандартизации качества; во-вторых, до настоящего времени разработка обобщенных схем конверсии растительного сырья не получила широкого распространения; в-третьих, в недостаточной степени уделено внимание корректировке технологических характеристик и показателей качества ФС и ЛФ, включающих БАС целевого фрагмента метаболома лекарственных растений.

Необходимость совершенствования методологии разработки и технологии лекарственных препаратов природного и синтетического происхождения очевидна и предполагает конвергенцию принципов разработки с использованием метаболомики и технологической корректировки. Все вышесказанное подчеркивает актуальность проведенного Суслиной Светланой Николаевной комплексного научного исследования.

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

Степень обоснованности научных положений и выводов диссертации основывается на богатом экспериментальном материале, исследования выполнены на высоком уровне с использованием современных методов анализа (ВЭЖХ, ГХ-МС, ИК и др.) именуемого автором инструментами метаболомики на сертифицированном оборудовании на разных экспериментальных базах.

Научные результаты и положения, сформулированные в диссертационной работе, являются обоснованными и подтверждаются статистически обработанными экспериментальными данными.

Экспериментальный материал структурирован, частные и общие выводы логически вытекают из результатов исследования, и в полной мере, отвечают поставленной цели и задачам. Результаты, полученные Суслиной С.Н., опубликованы в 54 работах, в том числе 28 в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК, 4 патентах РФ на изобретение. Главные положения научной работы многократно обсуждались на различных международных и национальных научных мероприятиях.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Диссертантом разработан научно-методологический подход к совершенствованию разработки и технологии получения лекарственных средств. Впервые предложены способы фармацевтической разработки в отношении состава и технологии ЛС, путем совершенствования конверсии растительного сырья с повышением выхода БАС и их предшественников с последующей модификацией предшественников в БАС для включения в состав ЛФ, а также модификацию технологии ЛФ с помощью технологической корректировки. Методология также включает использование инструментария метаболомики (ЯМР, УЭЖХ, ВЭЖХ, ИК и др.) и приемов технологической корректировки (физико-химические свойства, дисперсность, растворимость субстанций, природа и количество ВВ) фармацевтических субстанций и ЛФ.

Автором разработаны принципы конверсии растительного сырья с получением ФС и предложены обобщенные технологические схемы конверсии на примере плодов аргании колючей, жема плодов гранатника, калины и смородины красной;

По результатам исследования доказана приемлемость методов метаболомики с использованием ЯМР, ВЭЖХ, ИК-спектроскопии для установления происхождения и чистоты БАС масла семян аргании, детализации состава ЦФМ в плодах калины, гранатника и смородины красной;

На основе экспериментальных данных о полярности и химической стабильности унифицирован научно-методический подход к разработке, на базе растительных и синтетических субстанций, мазевых аппликационных ЛФ лоратадина, изосорбида динитрата (ИДН), комбинации экстракта листьев винограда «ВЛЭС» и гепарина, с включением липидных комплексов (ЛК) аргании и калины и предложены технологические матрицы для этих целей.

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

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Формирование нового направления по применению метаболомики в качестве перспективного инструмента фармацевтической разработки является значимым теоретическим результатом. Экспериментальные данные, полученные автором, существенно расширяют теоретические представления о возможности более полного использования растительных материалов, в том числе и отходов путем конверсии, которая позволяет выявлять новые перспективные виды вторичного сырья. Не менее значимым результатом работы является сформулированное понятие технологической корректировки, и предлагаемое в качестве инструмента фармацевтической разработки, направленного на выявление и совершенствование ключевых технологических характеристик фармацевтических субстанций и лекарственных форм.

Практическая значимость проведенного автором исследования заключается в стандартизации качества полученных лекарственных форм и разработке проектов нормативных документов и лабораторных регламентов на таблетки покрытые оболочкой и бемитила и капсулы бемитила по 250 и 125 мг; таблетки, таблетки для диспергирования в ротовой полости и капсулы лоратадина по 10 мг и геля лоратадина 1 %, комбинированных препаратов «Экливин» в виде капсул и геля, геля и крема с изосорбида динитратом 0.5%.

Осуществлен перенос технологии лабораторных разработок этих препаратов на опытно-производственный участок ЦКП НОЦ РУДН. Обобщен опыт технологической корректировки качества фармацевтических субстанций различного происхождения при создании мазевых ЛФ, на основании чего разработаны технологические матрицы составов. Использование предложенных матриц позволяет вести подбор вспомогательных веществ, при разработке состава и технологии.

Осуществлен трансфер составов и технологии ЛП на базе ЦКП (НОЦ) РУДН в период с 2009 по 2016 год. Акты внедрений от 18.01.2018 по результатам технологического трансфера лабораторных разработок с утверждением проектов НД и ЛР на: таблетки, покрытые оболочкой (ТПО) и ТЖК Бемитила; таблетки, таблетки ДРП, ТЖК, гель Лоратадина; ТЖК «ВЛЭС» и аскорбиновой кислоты, гель «ВЛЭС» и гепарина.

Разработаны составы и технология аппликационных форм для ухода за кожей на основе жирного масла (ЖМ) аргании - акты внедрений проектов ТУ: «Аргелим» олеогель, «Армалим 10 и 20%» крем, «Армаск» мазь. Акт внедрения от 18.06.2013г. по апробации составов и лабораторной технологии аппликационных форм на основе продуктов конверсии плодов калины.

Разработаны проекты НД и ЛР «Экливин, капсулы» и «Экливин, гель» акты внедрения от 15.02.2012. Разработаны проекты НД и ЛР «ИДН, гель 0,5%» «ИДН, крем 0,5%» акты внедрения от 10.03.2016.

Разработан проект НД (ФС) «Аргании колючей семян масло».

Разработаны и внедрены в учебный процесс учебные пособия по фармацевтической технологии: Акт внедрения от 18.09.18 ФГБОУ ВО ПетрГУ; Акт внедрения от 09.10.18 ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет»; Акт внедрения от 10.09.18 ФГБОУ ВО «ВГУ»; Акт внедрения от 18.01.18 ФФМ МГУ им. М.В. Ломоносова.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертация изложена по традиционному принципу и состоит из введения, обзора литературы, описания объектов и методов исследования, четырех глав экспериментальных исследований, заключения, перспектив дальнейшей разработки темы, практических рекомендаций, общих выводов, списка сокращений, терминов и определений, используемых в работе, списка литературы, включающего 411 источников, из них 159 зарубежных и списка приложений. Работа иллюстрирована 42 таблицами и 46 рисунками.

Во введении обоснована актуальность выбранной темы, определены цели и задачи исследования, показана научная и практическая значимость работы, приведены методология и методы исследования, положения, выносимые на защиту; приведены сведения о публикациях и апробации работы.

Глава 1 (обзор литературы) посвящена научной информации по объектам исследования. Базируясь на полярности целевого фрагмента метаболома, рассмотрены растительные объекты: полярные субстанции (экстракт листьев винограда), лекарственное растительное сырье (каланхоэ дегремона и каланхоэ перистое). А также перспективные источники ценных БАС: аргания колючая, гранатник, калина и смородина красная с ключевым неполярным фрагментом метаболома. Синтетические фармацевтические субстанции и препараты на их основе рассматриваются с точки зрения их актуальности для медицины: актопротектор бемитил, ноотропная комбинация пантогама и янтарной кислоты, антигистаминное средство лоратадин, вазодилататор изосорбида динитрат, сосудистые протекторы в виде комбинации экстракта листьев винограда с аскорбиновой кислотой или гепарином. Также уделено внимание существующим лекарственным формам с этими веществами и их технологическим проблемам. Автором дан анализ современным тенденциям в области фармацевтической разработки и метаболомным исследованиям. Глава завершается выводами, из которых следует, что выбранное направление исследований своевременно и актуально, а широта объектов исследования свидетельствует об универсальном методологическом подходе автора.

Во второй главе охарактеризованы свойства объектов исследования, необходимые и значимые, с точки зрения, разработки лекарственных средств на их основе. Сырье пяти

растений: аргании, каланхоэ, гранатника, смородины красной и калины; одна субстанция растительного происхождения экстракт листьев винограда с гепарином и с кислотой аскорбиновой; три фармацевтических субстанции синтетического происхождения в составе монопрепаратов: бемитил, лоратадин, изосорбида динитрат и две субстанции в составе комбинированных ЛП: пантогам, янтарная кислота. А также перечислены методы исследования, вспомогательные вещества, используемое оборудование. В заключении перечислены базы проведения экспериментов и их сроки.

В третьей главе сформулированы научные основы проводимого исследования. Предложено совершенствование методологии разработки лекарственных средств, включающее внедрение метаболомики как инструмента выявления БАС и их предшественников, использование в качестве действующих веществ предшественников БАС и ВВ – корректоров биофармацевтических свойств готовых ЛФ. Опираясь на сведения о целевом фрагменте метаболома растительных продуцентов, обосновано использование усовершенствованных приемов конверсии растительного сырья. В части разработки составов и технологии ЛС предложено введение технологических матриц, а также использование биотестирования как средства контроля безопасности и качества ЛС на всех этапах. Автором приводятся аргументы в пользу введения уточняющего понятия технологической корректировки, включающей модификацию предшественников БАС на различных стадиях технологического процесса за счет химической трансформации, модификацию на стадии создания ЛФ, предполагающую иммобилизацию на носителе или использование ВВ и получение ЛФ пролонгированного / модифицированного действия, модификацию при создании фармакологических комплексов с химическим взаимодействием или без него. Предложено совершенствование процесса конверсии растительного сырья при получении БАС и их предшественников, путем выявления новых видов вторичного сырья. Дается научное обоснование объектов исследования, позволяющее продемонстрировать преимущества усовершенствованной методологии фармацевтической разработки. Представлено описание локальной технологической платформы для интеграции специфического ферментного биотестирования, инструментария метаболомики и технологической корректировки в методологию совершенствования разработки лекарственных средств.

В четвертой главе приведены результаты совершенствования методологии фармацевтической разработки с помощью инструментария метаболомики и технологической корректировки в различных аспектах работы с растительными объектами. Применительно к экстракту листьев винограда в зависимости от способа применения, выявлены два направления, обусловленные физико-химической природой БАС и установленные с помощью инструментария метаболомики: легкая окисляемость и низкая сыпучесть. Показана возможность метаболомного подхода при сравнительном исследовании близких видов (на примере каланхоэ перистого и каланхоэ Дегремона), что имеет значение для расширения ресурсной базы.

Также уделено внимание морфологии растительного сырья на примере плодов аргании, калины, гранатника и смородины, что важно с точки зрения методологии при выявлении новых целевых фрагментов метаболома и разработки технологии их максимальной конверсии. Предложена обобщенная технологическая схема выделения неполярного ЦФМ. С помощью инструментария метаболомики установлен состав БАС ЦФМ, полученных в результате реализации разработанных схем максимальной конверсии сырья.

В пятой главе всесторонне рассмотрены приемы технологической корректировки субстанций растительного происхождения, полученные в результате конверсии растительного сырья. Установлены пути технологической корректировки экстракта листьев винограда. Подбором вспомогательных веществ достигнуты приемлемые значения сыпучести и однородности дозирования капсульных масс, а также установлена последовательность смешивания ингредиентов, на основании чего разработаны состав и технология капсул с комбинацией «ВЛЭС» и аскорбиновой кислотой. При разработке состава и технологии геля с комбинацией «ВЛЭС» и гепарина проведена технологическая корректировка легкоокисляющейся полярной субстанции и заключающаяся в обеспечении ее химической стабильности в растворе и приемлемых реологических показателей. Сформирована концепция технологической корректировки аппликационных ЛФ, содержащих неполярные фитосубстанции (липидные комплексы и жирное масло). В ее основу положены качественные и количественные особенности, биологическая ценность и функционально-технологическая значимость в составе ЛФ. Технологическая корректировка липидных комплексов путем их загущения аэросилом марки А380 показана на примере разработки состава и технологии олеогеля аргании для аппликации на кожу. Экспериментально получены сопоставимые реологические показатели вне зависимости от происхождения масла и установлена специфичность загущающей концентрации аэросила для различных масел. Разработаны технологические матрицы составов в виде таблиц со сгруппированными ингредиентами эмульсионных систем в зависимости от степени их полярности, технологической роли, фармацевтической совместимости и биологической значимости. На примере разработки составов и технологии различных мазевых форм показаны возможности разработанных матриц в качестве инструмента технологической корректировки эмульсионных (м/в) аппликационных ЛФ, содержащих неполярные фитосубстанции, отличающиеся биологической ценностью и технологической ролью. Исходя из данных, полученных с помощью метаболомики, о ценности состава БАС, продуктов конверсии плодов калины предложен лечебно-профилактический комплекс для ухода за кожей включающий различные функциональные продукты.

В 6 главе раскрыты возможности технологической корректировки для субстанций синтетического происхождения. Проведена технологическая корректировка бемитила, лоратадина, изосорбида динитрата, комбинации пантогама и янтарной кислоты, что позволило разработать составы и технологию различных препаратов. В частности обобщена разработка гелей лоратадина, изосорбида динитрата (неполярные) и комбинации экстракта листьев винограда и гепарина (полярные и легкоокисляющиеся) с использованием полярной матрицы состава.

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

В приложение вынесены: материалы технологического трансфера лабораторной разработки ЛФ Бемитила; материалы технологического трансфера лабораторной разработки ЛФ Лоратадина; материалы технологического трансфера лабораторной разработки ЛФ «ВЛЭС»; материалы по разработке аппликационных форм на основе ЖМ Аргании; акт внедрения ЛПК на основе продуктов конверсии плодов калины; материалы по разработке ЛП ИДН; проекты НД; патенты; акты внедрений в образовательный процесс.

Полученные автором практические результаты углубляют представления о возможности использования СФБТС для сквозного мониторинга биологической активности и инструментов метаболомики в отношении целевых фрагментов метаболома лекарственного растительного сырья и лекарственных препаратов на их основе.

Результаты исследования ЦФМ из плодов аргании колючей, калины обыкновенной, гранатника обыкновенного, смородины красной, травы каланхоэ дегремона дополняют сведения о метаболоме этих растений.

Разработанные принципиальные схемы конверсии новых видов лекарственного растительного сырья позволят расширить ассортимент ЛП растительного происхождения.

Обобщенные данные о подходах технологической корректировки БАС, ФС, ЛФ могут быть использованы в аналогичных по направленности исследованиях.

Диссертационная работа С.Н. Суслиной выполнена на современном методическом уровне и характеризуется высокой теоретической и практической значимостью. Необходимо отметить логичность и последовательность проведенных исследований, а так же грамотный научный стиль изложения материала и описания полученных результатов эксперимента.

Являясь ценным научным трудом, работа Суслиной С.Н. однако не лишена недостатков. Считаю необходимым указать на некоторые из них.

Замечания:

1. Опечатки, орфографические ошибки, неудачные выражения, ошибки в пунктуации и др. (стр. 7, 22, 76, 91, 119, 147).

2. В тексте встречаются аббревиатуры, не обозначенные в списке сокращений, например, КБН (стр. 20), АФС (стр.62).

3. В разделе 2.2.3.Физические и физико-химические методы «Анализ методом ТСХ» (стр. 47) приводится перечень стандартных образцов с величинами R_f , например, рутин R_f 0.01; гиперозид R_f 0,20 и т.д.

4. В таблице 5.11.Биофармацевтическая характеристика ингредиентов аппликационных на стр. 147 в графе 2 значимые физико-химические свойства для масла семян аргании до 20%, ЛК жомы плодов калины до 7%, ЛК семян граната до 3% дается ссылка «см. табл.» без указания номера таблицы.

5. В проекте ФС «Аргании колючей зародышей масло» числовые показатели качества - плотность, йодное число, индекс окисленности, кислотное число равны 0.

Вопросы:

1. Известно, что метаболомный подход к изучению биологических объектов очень тонкий и чувствительный, и используется, большей частью, для изучения метаболических перестроек или реакций живой клетки на биотическое или абиотическое воздействие на нее. Данный факт не отрицается автором, на стр. 66 диссертант отмечает цит.: «Применительно к целям фармацевтической разработки идентификацию и количественное определение БАС ЦФМ, присутствующих в изучаемом материале проводят в рамках метаболомных исследований, включающих набор аналитических и биоинформационных методов. Кроме высокочувствительного аналитического инструментария и подходов к статистической обработке и интерпретации полученных результатов отличительной особенностью в метаболомике является пробоподготовка. Она заключается в обработке жидким азотом аналитического объекта (криосохранение) с целью исключения течения биохимических процессов в живой клетке, лиофильной сушке ...». Кроме того, проведение данных

исследований с использованием дорогостоящей аппаратуры и специально подготовленных специалистов является затратным и приведет к увеличению себестоимости получаемых продуктов. Далее, на стр. 67 автор отмечает, что в большинстве случаев ЛРС используется в высушенном виде и в дальнейшем подвергается различным воздействиям, например, экстрагированию. В связи с этим возникают вопросы: а надо ли использовать столь тонкий метаболомный подход для анализа суммы БАС в растительном сырье, высушенном или свежесобранном, а затем измельченном в массу, когда в нем происходят каскадные ферментативные процессы? Возможно, стоит остановиться на хроматографии (ТСХ, ВЭЖХ) и спектроскопии как это заложено в ГФ XIV издания при стандартизации ЛС?

2. В настоящее время промышленные предприятия по производству ЛС растительного происхождения, большей частью, ориентированы под производство конкретных ЛС и ЛФ, в связи с этим оснащены определенными производственными линиями, например, получение эфирных масел, жирных растительных масел. Все участники производственного процесса стремятся к снижению себестоимости получаемого продукта. Предлагаемая автором конверсия растительного сырья привлекательна с точки зрения рационального использования природных ресурсов, но она предполагает наличие широкого спектра производственных линий. Насколько предлагаемая конверсия сырья будет рентабельна в реальном воплощении в производство? Проводилась ли экспертиза схемы конверсии растительного сырья на предлагаемых объектах исследования с экономической точки зрения?

3. Одно из основных требований внедрения новых видов лекарственного растительного сырья в официальную медицину, фармацию – это наличие обеспеченной сырьевой базы. Проводились ли ресурсные исследования автором?

4. При промышленном получении жирных масел различными методами – холодным отжимом сырых и обжаренных семян, экстракцией сжиженными газами и органическими растворителями проводят рафинирование до разной степени чистоты в зависимости от области применения полученных масел. Вопрос – проводилось ли рафинирование масел, полученных из семян аргании колючей, граната, калины, красной смородины, если проводилось, то какие использовались методы очистки?

5. При описании перечня биологически активных веществ высушенного околоплодника и жомы плодов калины среди прочих называются поверхностно-активные вещества (стр. 89, 99). Поясните данный факт, какие вещества имеет в виду автор?

6. В соответствии с проектом НД на «Винограда листьев экстракт сухой» стандартизацию ФС, ЛФ геле, ТЖК проводят по сумме флавоноидов (в пересчете на рутин) и по сумме полифенольных соединений (стр. 51). В методиках количественного определения использовали ВЭЖХ и СФМ. Вопрос – при количественном определении флавоноидов методом СФМ использовали прямой вариант или дифференцированный? Проводили очистку целевых веществ от сопутствующих или нет, например, в геле или в ТЖК? Автор указывает, что содержание полифенольных соединений определяли СФМ при длине волны 746нм в пересчете на пирогаллол с реактивом Фолина-Чикольтеу. В состав геля с экстрактом листьев винограда и гепарином введены нипагин и нипазол, которые также взаимодействуют с данным реактивом. Каким образом учитывается данный факт при определении содержания полифенольных соединений?

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

Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842

Таким образом, диссертация Суслиной Светланы Николаевны на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в развитии методологии Технологии получения лекарств, что соответствует требованиям п. 9 «Положение о присуждении ученых степеней» утвержденное Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности - 14.04.01 – Технология получения лекарств.

Официальный оппонент

доктор фармацевтических наук,

14.04.02 - фармацевтическая химия, фармакогнозия

профессор,

Заведующая кафедрой химии государственного образовательного

учреждения высшего образования Московской области

«Государственный гуманитарно-технологический университет»

Министерства образования Московской области

142611, Московская область, г. Орехово-Зуево, ул. Зеленая, 22

e-mail: rektorat@ggtu.ru

тел. Служб. 8-499-955-25-20

Ханина Миниса Абдуллаевна

24 апреля 2020 г.

Проректор по научной работе государственного образовательного

учреждения высшего образования Московской области

«Государственный гуманитарно-технологический университет»

Министерства образования Московской области

кандидат филологических наук, доцент



Яковлева Элина Николаевна