



федеральное государственное  
бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования

«Самарский государственный  
медицинский университет»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации  
(ФГБОУ ВО СамГМУ  
Минздрава России)

ул. Чапаевская, 89, г. Самара, 443099  
тел.: (846) 332-16-34, факс: (846) 333-29-76  
e-mail: info@samsmu.ru  
ОГРН 1026301426348  
ИНН 6317002858

22.04.2020 № 1230/109-23-1241

На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

### «УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе  
Федерального государственного  
бюджетного образовательного  
учреждения высшего образования  
«Самарский государственный  
медицинский университет» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации  
д. мед.н., профессор

И.Л. Давыдкин



### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ о научно-практической значимости диссертации Суслиной Светланы Николаевны на тему

**«Совершенствование методологии разработки и технологии получения лекарственных средств»,** представленной на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – Технология получения лекарств в Диссертационный Совет Д 208.040.09 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

#### Актуальность темы диссертации

Диссертационная работа Суслиной Светланы Николаевны затрагивает различные аспекты совершенствования фармацевтической разработки. С развитием науки и технологий совершенствуется аналитический инструментарий, что позволяет проводить более глубокие исследования, в том числе и в сфере технологии получения лекарств. Появление новых методов исследования и развитие известных методик и оборудования требует их своевременной интеграции в процессы проведения прикладных исследований, к которым относится технология получения лекарств. Интеграция метаболомного подхода в процессы связанные с получением лекарственных средств (ЛС) расширяет возможности определенных этапов фармацевтической разработки.

Развитие методологии фармацевтической разработки путем внедрения метаболомного подхода позволяет изучать целевые фрагменты метаболома

подхода в процессы связанные с получением лекарственных средств (ЛС) расширяет возможности определенных этапов фармацевтической разработки.

Развитие методологии фармацевтической разработки путем внедрения метаболомного подхода позволяет изучать целевые фрагменты метаболома (ЦФМ) растительного сырья для выявления новых биологически активных соединений (БАС) и их предшественников. Рост эффективности методов выделения, фракционирования и очистки БАС, позволяет шире вести разработку схем конверсии растительного сырья, что способствует его рациональному использованию и развитию технологий ресурсосбережения.

### **Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтической науки**

Диссертация выполнена в соответствии с Государственной программой РФ «Развитие здравоохранения», (постановление Правительства РФ от 26.12.17 № 1640, ФЦП "Развитие фармацевтической и медицинской промышленности РФ на период до 2020 года и дальнейшую перспективу" (в редакции постановления Правительства РФ от 09.06.16. N 519). Диссертационная работа выполнена в рамках Договора о научно-образовательном комплексе ФГАОУ ВО РУДН и ФГБНУ ВИЛАР от 20.01.2012 г. А также, в соответствии с ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009-2013 гг. в рамках проектов: «Биоинженерия как основа мобилизации адаптивного потенциала биообъектов-суперпродуцентов БАВ» и «Теоретическое и экспериментальное исследование функциональных наноструктурированных тонкопленочных покрытий и нанобиокластеров» Минобрнауки РФ.

### **Новизна исследования и полученных результатов**

Автором впервые предложена и применена методология базирующаяся на использовании метаболомики и технологической корректировке (ТК) для разработки и технологии получения ЛС.

Разработаны принципы конверсии растительного сырья с получением фармацевтических субстанций (ФС), для чего были предложены обобщенные технологические схемы конверсии, эффективность которых показана на примере

плодов аргании колючей, жома плодов гранатника, калины и смородины красной.

Путем установления подлинности и чистоты БАС масла аргании, детализации состава ЦФМ в плодах калины, гранатника и смородины красной доказана приемлемость методов метаболомики с использованием ЯМР, ВЭЖХ, ИК-спектрометрии.

Унифицирован на основании экспериментальных данных о полярности и химической стабильности научно-методический подход к разработке мазевых аппликационных лекарственных форм (ЛФ) лоратадина, изосорбита динитрата (ИДН), комбинации экстракта листьев винограда «ВЛЭС» и гепарина, с включением липидных комплексов (ЛК) аргании и калины.

Новизна проведенных исследований подтверждается рядом патентов РФ №№ 2538079, 2595799, 2600795, 2604133.

Разработаны технологические матрицы для разработки состава и обоснования технологии мазевых аппликационных ЛФ.

### **Значимость полученных автором результатов для науки и практики**

Сформировано направление использования метаболомики в качестве перспективного инструмента фармацевтической разработки.

Значительно расширены теоретические представления о полноте использования растительного сырья за счет конверсии, как универсального инструмента, позволяющего выявлять вторичное сырье, содержащее ценные БАС.

Сформулировано понятие технологической коррекции ФС и ЛФ как инструмента фармацевтической разработки, направленного на выявление и совершенствование значимых технологических характеристик, позволяющих достичь улучшения качества конечного продукта.

Практически проведена стандартизация качества полученных ЛФ, разработаны проекты НД и ЛР (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», «ИДН, гель 0,5%», «ИДН, крем 0,5%»). Осуществлен технологический трансфер лабораторных разработок и проведено масштабирование на опытно-производственном участке центра коллективного пользования РУДН.

Автором обобщен опыт ТК качества растительных и синтетических ФС при создании мазевых ЛФ. Предложены технологические матрицы составов, использование которых, гарантирует методологически правильный подход при подборе ВВ на этапе разработки состава и технологии.

### **Личный вклад автора**

Автором предложена научная концепция диссертационной работы и разработан дизайн исследования, сформулирована тема исследования, суть которой отразилась в поставленной цели и задачах для ее достижения. Исследователем составлен план теоретических и экспериментальных работ, получены и обработаны экспериментальные данные, проведена их интерпретация, и обобщены результаты. Суслиной Светланой Николаевной лично написаны все главы диссертации и автореферат, также все научные публикации по теме диссертации (в том числе выполненные в соавторстве).

### **Рекомендации по применению результатов и выводов диссертационной работы**

Рекомендуется широкое включение специфических ферментных биотестсистем (СФБТС) в методологию фармацевтической разработки для сквозного мониторинга активности БАС и их предшественников в исходных материалах, и ЛП.

Целесообразно при изучении растительного сырья и лекарственных препаратов на его основе использовать метаболомный подход с применением соответствующих аналитических инструментов в отношении целевых фрагментов метаболома.

Использование метаболомного подхода в методологии изучения растительных продуцентов послужит основанием для разработки и внедрения схем максимальной конверсии растительного сырья.

Полученные автором данные о ЦФМ аргании колючей, калины обыкновенной, гранатника обыкновенного, смородины красной, травы каланхоэ дегремона дополняют сведения об их метаболоме.

Использование предложенных принципиальных схем конверсии новых видов лекарственного растительного сырья целесообразно для расширения ассортимента ЛП.

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

Принципы конверсии растительного сырья следует активно внедрять в целях развития технологий ресурсосбережения.

Целесообразным является дальнейшее развитие подхода технологической корректировки и составление технологических матриц для разработки составов различных ЛФ.

### **Характеристика публикаций автора**

По теме диссертации опубликовано 54 научных работы, в том числе 28 в рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК) при министерстве науки и высшего образования России, также имеются 4 патента на изобретения.

### **Содержание диссертации, ее завершенность**

Диссертационная работа изложена на 251 страницах компьютерного текста. Состоит из оглавления, введения, обзора литературы и четырех глав исследований, выводов, библиографии. Список цитируемой литературы на 52 страницах включает в себя 411 источников, из которых 159 зарубежных. Завершают работу 9 приложений (на 58 страницах). Текст диссертации иллюстрирован 46 рисунками и 42 таблицами.

В введении отражена актуальность выбранной темы, охарактеризованы цель и задачи исследования, практическая значимость и научная новизна работы.

В главе 1 представлены перспективные БАС ЦФМ растений для фармацевтической практики для чего автором рассмотрены литературные

данные о новых источниках неполярного ЦФМ (аргания колючая, гранатник обыкновенный, смородина красная, калина обыкновенная), а также продуцентах полярного ЦФМ (каланхоэ дегремона и каланхоэ перистое). Анализ данных о составе БАС целевых фрагментов метаболома выбранных объектов позволяет рассматривать их в качестве источников и других ценных веществ полярной и неполярной природы. Обоснованы ФС синтетического происхождения (бемитил, изосорбида динитрат, лоратадин и другие, как объекты технологической корректировки. Учитывая опыт разработки ЛП с синтетическими ЛВ следует сосредоточить усилия на технологической корректировке показателей качества субстанций и ЛФ, конечной целью которой является повышение эффективности и безопасности лекарств. Изложены основные направления технологической корректировки лекарственных средств выявленные в различных научных публикациях. В заключении автором говорится о возможности совершенствования методологии фармацевтической разработки путем внедрения метаболомного подхода, использования СФБТС и технологической корректировки в качестве инструментов фармацевтической разработки.

**Глава 2** относится к экспериментальной части, в ней охарактеризованы объекты исследования, описаны методы исследования для визуализации и определения общих показателей качества сырья и субстанций, физические и физико-химические методы анализа, методы выделения БАС. Перечислено оборудование для получения готовых лекарственных форм и методики определения их характеристик. Описаны методики определения подлинности и количественного содержания ФС и ВВ, а также оценки фармацевтической доступности БАС, сведения о статистической обработке результатов исследований.

**В главе 3** изложены результаты формулирования теоретических основ совершенствования методологии разработки и получения лекарственных средств. Сформулирован дизайн методологии исследования и показана его взаимосвязь с процессом фармацевтической разработки. Показана концепция

выбора вектора исследований включая объекты растительного происхождения и синтетические. Представлены возможности и перспективы метаболомного подхода в исследованиях природных и синтетических БАС. Предложены уточнения для терминов и понятий: метаболомика, специфические ферментные биотест-системы, конверсия растительного сырья, технологическая корректировка, технологические матрицы составов необходимые для целей данного исследования по совершенствованию методологии фармацевтической разработки. Показаны цели и задачи решаемые в процессе фармацевтической разработки с помощью технологической корректировки. В целях интеграции специфического ферментного биотестирования, инструментария метаболомики и технологической корректировки в методологию совершенствования разработки лекарственных средств предложена локальная технологическая платформа фармацевтической разработки.

**Глава 4** посвящена изложению результатов экспериментальных исследований целевых фрагментов метаболома перспективных растительных объектов для новых фармацевтических разработок. Изучение растительных источников БАС полярного ЦФМ показано на примере ФС – «ВЛЭС» -ЦФМ из красных листьев винограда и в сравнительном исследовании ЛРС каланхоэ перистого и каланхоэ дегремона, как взаимозаменяющих видов сырья. Изучение перспективных видов растительного сырья – источников неполярного ЦФМ включало изучение технологических характеристик растительного сырья, разработку технологии выделения жирного масла (ЖМ) (неполярного комплекса БАС) и разработку подходов к конверсии плодов - источников ценных БАС. Показана реализация метаболомного подхода в изучении растительных объектов путем использования инструментария метаболомики в изучении БАС растительного сырья: метода ЯМР-спектроскопии для изучения ЖМ аргании, метода ГХ-МС в изучении ЛК плодов калины, жома красной смородины и семян граната, метода ИК спектрометрии в исследовании ЛК на примере семян граната и жома красной смородины.

В 5 главе изложены результаты применения технологической корректировки ЛФ, содержащих субстанции растительного происхождения. В частности показана технологическая корректировка ЛФ, содержащих «ВЛЭС» в виде твердых желатиновых капсул (ТЖК) с комбинацией «ВЛЭС» и АК, а также геля для наружного применения с комбинацией «ВЛЭС» и гепарина. Продемонстрирована технологическая корректировка ЛФ, содержащих неполярные комплексы БАС: олеогелей с аэросилом, эмульсионных систем с неполярными комплексами БАС м/в на основе «Полярной матрицы» составов и в/м на основе «Неполярной матрицы» составов, приведено развернутое описание технологических матриц составов. Приведены результаты технологической корректировки ЖМ / ЛК как основа создания ЛПК на примере продуктов конверсии плодов калины в виде аппликационных средств для ухода за кожей и БАД на основе продуктов конверсии сочных плодов на примере таблеток жома калины.

Глава 6 представляет результаты экспериментальных исследований подтверждающих приемлемость подходов технологической корректировки при разработке лекарственных форм с синтетическими фармацевтическими субстанциями лоратадина, бемитила, ИДН, пантогама и янтарной кислоты.

Автор приводит результаты технологической корректировки твердых дозированных ЛФ делая акцент на содержании действующего вещества в составе твердых желатиновых капсул (ТЖК) или таблеток, ТПО, таблеток полученных с помощью предварительной влажной грануляции и прямым прессованием полученных. Предварительно автор выделяет объекты и задачи для приложения технологической корректировки ими могут являться как действующие вещества с неудовлетворительными технологическими характеристиками (низкая сыпучесть обусловленная гигроскопичностью , дисперсность, окисляемость другие) так и сами ЛФ. Тем не менее, положительном результате технологической корректировки всегда является получение приемлемых значений фармацевтической доступности действующих веществ, во всех ЛФ.

Завершают работу заключение, общие выводы, список сокращений, список цитируемой литературы, а также 9 приложений в которых приводятся: материалы технологического трансфера лабораторных разработок ЛФ бемитила, лоратадина, комбинированных ЛП с фитосубстанцией «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 на изобретения; акты внедрений в образовательный процесс ведущих университетов страны МГУ, ВГУ, ПетрГУ, РТУ МИРЭА.

Структура работы классическая, выводы по главам и общие выводы полностью соответствуют проведенным исследованиям.

### **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

Достоинством диссертации является широта и разнообразие объектов исследования на примере которых отражены преимущества предлагаемой методологии совершенствования фармацевтической разработки.

Эксперименты проведены с использованием современных методов анализа, аппаратуры и статистической обработки результатов.

Рассмотренная диссертационная работа Суслиной Светланы Николаевны в целом заслуживает положительной оценки, однако имеются некоторые дополнения и замечания:

1. на наш взгляд, в обзоре литературы следовало уделить большее внимание используемым в настоящее время технологическим приемам, которые можно рассматривать как инструменты технологической корректировки, хорошо бы их систематизировать;
2. из обзора литературы не очень понятно какова роль специфических ферментных биотест-систем в предлагаемой методологии, если в диссертации отсутствуют экспериментальные данные с использованием этого инструмента;
3. во второй главе не приведены методики стандартизации разрабатываемых препаратов, а присутствуют только ссылки на опубликованные ранее материалы;

4. в третьей главе следовало более четко обосновать необходимость использования метаболомного подхода и его отличие от ныне существующей методологии;

5. графический материал в четвертой главе, в частности схемы конверсии плодов аргании колючей и плодов гранатника, смородины красной и калины весьма разноплановы, их следовало унифицировать;

6. вызывает сомнения структура шестой главы, в частности твердые дозированные ЛФ беметила, лоратадина и комбинации ВЛЭС и аскорбиновой кислоты рассматриваются в зависимости от содержания действующего вещества, обобщение характеристик ведется по виду ЛФ (таблетки, капсулы), а комбинация пантогама и янтарной кислоты вынесена в отдельный пункт и таблетки сравниваются с суппозиториями;

7. в работе в незначительном количестве присутствуют опечатки.

Однако отмеченные замечания не снижают достоинства и не влияют на общую положительную оценку диссертации.

### **Заключение**

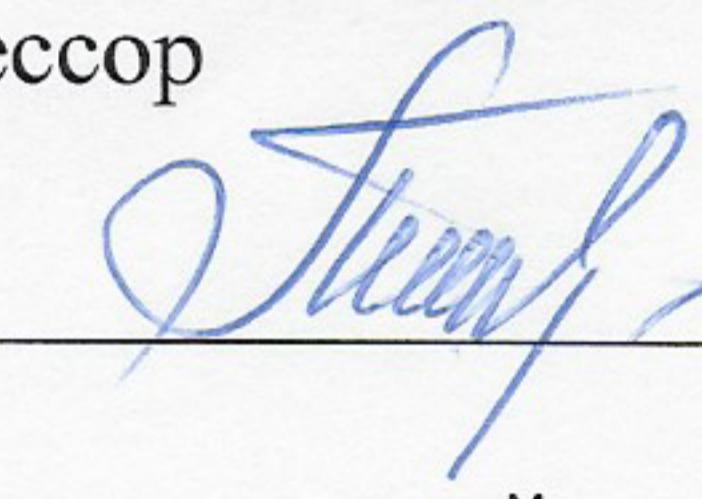
Диссертация Суслиной Светланы Николаевны на тему «Совершенствование методологии разработки и технологии получения лекарственных средств», представленная в диссертационный совет Д 208.040.09 на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук, представляет собой завершенную научно-квалификационную работу, в которой на основании проведенных автором исследований содержится решение актуальной научно-практической проблемы по формированию нового направления методологии фармацевтической разработки включающего: метаболомный подход в исследованиях растительных объектов для разработки технологий их конверсии, технологической корректировки характеристик ФС и ЛФ, разработки матриц составов ЛФ, что имеет значение для современной фармацевтической науки и практики. По актуальности темы, научной новизне, и методическому уровню, теоретической и практической значимости результатов исследования диссертация удовлетворяет требованиям П. 9 «Положение о

присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции Постановлений Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335), предъявляемым к докторским диссертациям, а её автор, Суслина Светлана Николаевна заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 14.04.01 - Технология получения лекарств.

Отзыв на диссертацию Суслиной Светланы Николаевны обсужден и утвержден на совместном заседании кафедры фармацевтической технологии и кафедры фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, протокол № 8 от 20.04.2020.

#### Отзыв подготовили:

заведующий кафедрой фармацевтической технологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор фармацевтических наук (15.00.01 – Технология лекарств и организация фармацевтического дела, 15.00.02 – Фармацевтическая химия и фармакогнозия), профессор

 Первушкин Сергей Васильевич

заведующий кафедрой фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор фармацевтических наук 15.00.02 – Фармацевтическая химия и фармакогнозия), профессор

 Куркин Владимир Александрович

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Адрес: 443099, г. Самара, улица Чапаевская, 89

Телефон: 8(846) 332-16-34

email: [texnologi-smgmu@yandex.ru](mailto:texnologi-smgmu@yandex.ru)

Web-сайт <http://www.samsmu.ru>

