

В диссертационный совет ПДС 0300.021
Федерального государственного автономного
образовательного учреждения высшего
образования «Российский университет
дружбы народов имени Патриса Лумумбы»

ОТЗЫВ

На автореферат диссертации **Галкиной Дарьи Александровны** на тему **«Комплексное исследование вакцин и галеновых препаратов физико-химическими и хеометрическими методами»**, представленной в диссертационный совет ПДС 0300.021 на базе ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН) на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия

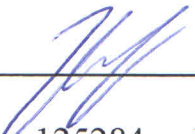
Разработка вакцин нового поколения на основе VLP (virus like particles) требует новых подходов к контролю их качества. Автором разработана методика определения стабильности вакцин, которая легла в основу Стандарта предприятия (СТП) 01897357-002-2023 «Метод контроля стабильности VLP-вакцин». В связи с многокомпонентным составом и отсутствием стандартных образцов осложнена идентификация растительных лекарственных препаратов (ЛРП). Впервые предложены методики определения подлинности, заключающиеся в обработке полученных спектров (ИКФС НПВО, РФА, УФ-спектрофотометрия) методом главных компонент (МГК), позволившие идентифицировать ЛРП в соответствии с их ботаническим родом. Впервые исследование галеновых препаратов было проведено электрохимическими методами (потенциометрия, кондуктометрия). В результате этих исследований были выявлены образцы настоек, которые не соответствовали критериям доброкачественности по интервалу значений рН и удельной электропроводности.

Достоверность полученных результатов подтверждается использованием современного аналитического оборудования с оригинальным программным обеспечением. Разработанные методики валидированы в соответствии с ОФС. 1.1.0012 «Валидация аналитических методик».

Полученные результаты характеризуются **новизной и актуальностью**, а также имеют большое **практическое значение** как для **фармацевтического анализа**, так и для **химико-токсикологических исследований**.

Согласно тексту автореферата, работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, согласно п. 2.2. раздела II (кандидатская) Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», утвержденного Учёным советом РУДН протокол № УС-1 от 22.01.2024 г., а её автор, Галкина Дарья Александровна, заслуживает присуждения учёной степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Заведующий отделом
судебно-химической экспертизы
ФГБУ РЦСМЭ Минздрава России
кандидат фармацевтических наук
(14.04.02. Фармацевтическая химия, фармакогнозия)

29.11.2024  **Барсегян Самвел Сереежаевич**

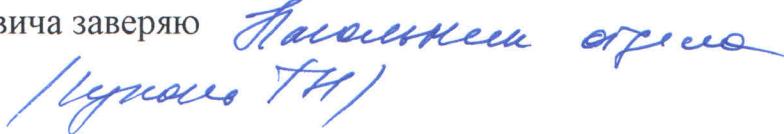
Адрес организации: 125284, г. Москва, ул. Поликарпова, д. 12/13

Контактный номер телефона: +79036750114

Адрес электронной почты: barsegyan@rc-sme.ru

Подпись зав. отделением ФГБУ РЦСМЭ Минздрава России

Барсегяна Самвела Сереежаевича заверяю

ОТЗЫВ

**на автореферат диссертации Галкиной Дарьи Александровны
на тему: «Комплексное исследование вакцин и галеновых препаратов
физико-химическими и хеометрическими методами», представленной
на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук
по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия
в постоянно действующий диссертационный совет ПДС 0300.021
на базе федерального государственного автономного образовательного
учреждения высшего образования «Российский университет
дружбы народов имени Патриса Лумумбы»**

Вопросы контроля качества и безопасности лекарственных средств играют исключительно важное значение при их разработке, регистрации и обращении на фармацевтическом рынке Российской Федерации. Современные реалии медицинской и фармацевтической практики диктуют необходимость разработки новых отечественных иммунобиологических препаратов, а также совершенствования аналитических подходов контроля их качества.

Вакцины, разработанные на основе самосабирующихся вирусоподобных частиц (VLP), которые имитируют морфологические признаки нативных вирусов (размер, форма, набор белков), активно набирают свою популярность на мировом рынке лекарств. Важным достоинством VLP-вакцин является отсутствие в их составе фрагмента матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК), обеспечивающее невозможность репликации вируса в организме человека.

При этом особую значимость обретают новые подходы к контролю их качества, в первую очередь, их дисперсности, поскольку именно размер частиц и стабильность являются основными показателями качества VLP-вакцин.

В настоящем диссертационном исследовании представлена разработанная автором методика контроля качества VLP-вакцин на основе динамического светорассеяния (DLS). Предложенная диссертантом методика позволяет контролировать во времени дисперсность и стабильность вакцин по интенсивности, объёму и значениям электрокинетического потенциала частиц дисперсной фазы. На основании проведенных исследований автором разработан Стандарт предприятия.

Следующий большой раздел диссертации посвящен изучению возможности использования различных физико-химических методов в определении подлинности и оценке качества лекарственных растительных препаратов. Сложность проведения таких исследований обусловлена многокомпонентностью их состава и отсутствием стандартных образцов для

определения подлинности. Автором предложен подход, основанный на обработке спектральных результатов в широком диапазоне длин волн хемометрическими методами (метод главных компонент). Разработанная методика позволила идентифицировать лекарственные растительные препараты в соответствии с ботаническим родом растения. Впервые была проведена оценка биологической активности настоек в сравнении с синтетическими субстанциями с помощью аррениусовской кинетики. Значения наблюдаемых энергий активации ($^{obs}E_a$) гибели *Sp. ambigua* в галеновых препаратах позволили расположить их в ряд увеличения биологической активности.

Практическое значение результатов диссертационного исследования несомненно, что подтверждается их внедрением в практику предприятия-разработчика вакцин – Стандарт Предприятия «Метод контроля стабильности VLP-вакцин» (СТП 01897357-002-2023, Контракт № 8а-04/23–051 от 02.05.2023 г.).

Таким образом, представленные в диссертации результаты экспериментальных исследований характеризуются новизной и практической значимостью.

Степень достоверности и обоснованности научных положений и выводов определяется использованием высокотехнологичного оборудования, а также оригинального программного обеспечения для QSAR-исследований, разработанного на кафедре фармацевтической и токсикологической химии РУДН. Обработка результатов осуществлялась с помощью пакетов программы OriginPro 2021 (OriginLab Corporation, США).

Результаты работы опубликованы в 8 научных статьях, из них 6 статей – в индексируемых в международных базах цитирования (Scopus), 2 статьи в изданиях перечня РУДН. Две публикации – в изданиях перечня RSCI (Russian Science Citation Index), а также в тезисах всероссийских конференций с международным участием.

Таким образом, на основании ознакомления с текстом автореферата, считаю, что диссертационная работа Галкиной Дарьи Александровны на тему: «Комплексное исследование вакцин и галеновых препаратов физико-химическими и хемометрическими методами», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия, выполненная по актуальной теме современной фармацевтической науки и практики, соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук согласно п.2.2. раздела II Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном

образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», утвержденного Ученым советом РУДН протокол №УС-1 от 22.01.2024 г., а ее автор, Галкина Дарья Александровна, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Доктор фармацевтических наук
(3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология),
профессор, ведущий научный сотрудник
Научного отдела клинической фармакологии
Института исследований и разработок
федерального государственного бюджетного
учреждения «Научный центр экспертизы средств
медицинского применения» Министерства
здравоохранения Российской Федерации



Н.Д. Бунятян

29.11.2024 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
127051, г. Москва, Петровский б-р, д. 8, стр. 2
8 (495) 625-43-42, ndbun@mail.ru

Подпись Н.Д. Бунятян удостоверяю

Начальник



С.А. Шавыкина

**В диссертационный совет ПДС 0300.021
Федерального государственного автономного
образовательного учреждения высшего
образования «Российский университет
дружбы народов имени Патриса Лумумбы»**

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Галкиной Дарьи Александровны на тему **«Комплексное исследование вакцин и галеновых препаратов физико-химическими и хемометрическими методами»**, представленного в диссертационный совет ПДС 0300.021 на базе ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН) на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия

Пандемия COVID-19 вызвала необходимость разработки новых профилактических иммунобиологических лекарственных средств, в том числе белковых композиций на основе вирусоподобных частиц (VLP). Новые формы вакцинных препаратов требуют совершенствования методик контроля качества, способных решить одну из важнейших задач – получение стабильных на протяжении срока годности вакцин. Автором разработана методика на основе динамического светорассеяния (DLS), позволяющая определять параметры размера и стабильности частиц дисперсной фазы VLP-вакцин во времени. Методика была включена в «Стандарт предприятия-разработчика».

Аналогичные определения размера и электрокинетического потенциала частиц дисперсной фазы были использованы в контроле качества растительных препаратов. Дополнительно, лекарственные растительные препараты на основе календулы и эвкалипта, используемые как антибактериальные и противовоспалительные средства, были проанализированы спектральными методами в широком диапазоне длин волн. Автор впервые для обработки спектральных результатов, которые сами о себе малоинформативны, применил

метод главных компонент, что позволило без традиционного использования стандартных образцов идентифицировать многокомпонентные лекарственные растительные препараты в соответствии с ботаническим родом. Были установлены допустимые интервалы значений pH и удельной электропроводности для дальнейшей оценки качества настоек электрохимическими методами. Проводя оценку комбинированной биологической активности компонентов настоек на основе аррениусовской кинетики (*Spirotox-test*), автору удалось дополнить корреляционные диаграммы «Энергия активации – LD₅₀, крысы, *per os*», разработанные ранее для химиотерапевтических средств. Таким образом, в рамках данного исследования диссертационная работа отвечает критериям *актуальности и практической значимости*.

По материалам диссертации имеется 8 публикаций в научных журналах, индексируемых международными информационными базами.

Считаю, что работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, согласно п. 2.2. раздела II (кандидатская) положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», утвержденного Учёным советом РУДН протокол № УС-1 от 22.01.2024 г., а её автор, Галкина Дарья Александровна, заслуживает присуждения учёной степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Генеральный директор ООО "КоАЛ Фармализ"
кандидат биологических наук
(14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия)

Елизарова Татьяна Евгеньевна

«05» 12 2024

Адрес организации: 127282, Москва, Чермянская ул., 2,

Контактный номер телефона: 8 (495) 363-08-12

Адрес электронной почты: t_elizarova@farmanaliz.ru



ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Галкиной Дарьи Александровны на тему
«Комплексное исследование вакцин и галеновых препаратов физико-химическими и
хеометрическими методами», представленную в диссертационный совет ПДС 0300.021
на базе ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»
(РУДН) на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по
специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия

Актуальность темы. Диссертационное исследование Галкиной Дарьи Александровны посвящено одной из чрезвычайно важных задач фармацевтической химии и фармакогнозии – контролю качества ультрамикроретерогенных и нанодисперсных систем, составляющих большую группу лекарственных средств. К ним относятся различные вакцины, настойки, экстракты галеновых препаратов, суспензии антибиотиков и противовоспалительных веществ.

Контроль качества этих препаратов осложняется нестабильностью этих ультрамикроретерогенных и нанодисперсных систем, зависимостью качества лекарственных средств от размера частиц, дзета-потенциала, стереохимией природных веществ, разнообразием состава природных веществ, а также протеканием возможных механо-трансдукционных процессов, приводящих к изменению дисперсности системы. В связи с этим, в настоящее время контроль качества таких сложных нанодисперсных систем затруднен, нет полного понимания физико-химических механизмов различных процессов, сопровождающихся контролем дисперсности, а также отсутствием надежных методик контроля дисперсности и определения подлинности этих препаратов.

В связи с вышеизложенным, цель, поставленная в работе Галкиной Дарьей Александровной, по совершенствованию подходов контролю качества некоторых противовирусных вакцин и антибактериальных фитопрепаратов на основе комплекса физико-химических, хеометрических и биологических методов, является актуальной.

Новизна работы Галкиной Дарьи Александровны заключается в следующем:

1) Разработана методика контроля качества вакцин нового поколения на примере вирусоподобных частиц VLP-вакцин, используя зависимость распределения размера частиц по интенсивности и объему рассеивания света от их размера методом DLS, а также величины дзета-потенциала. Использование этих зависимостей и фармакокинетических исследований позволило **впервые** сформулировать требования к стабильности вакцин и методику их оценки. Эта методика легла в основу Стандарта предприятия (СТП) 01897357-002-2023 «Метод контроля стабильности VLP-вакцин» и внедрена в практику предприятия-разработчика.

2) **Впервые** комплексными исследованиями, включающими физико-химические методы - поляриметрия, кондуктометрия, потенциометрия, газовая хроматография с селективным масс-детектированием - ГХ-МС, а также хеометрическими методами МГК, разработаны методики установления подлинности фитопрепаратов – календулы цветки, эвкалипта листья, кора дуба, чабреца трава. Эти исследования имеют особую ценность, поскольку позволяют определить подлинность в отсутствии стандартного образца.

3) **Впервые**, для оптимизации изучения токсических свойств настоек календулы и эвкалипта предложен метод прогнозирования *Spirotox-тест* по кажущейся энергией активации лиганд-рецепторных взаимодействий и диаграммы “энергии активации – LD₅₀”.

Все это убедительно обуславливает научную новизну и практическую значимость работы.

Апробация результатов исследования диссертационной работы проведена на заседании кафедры фармацевтической и токсикологической химии Медицинского института РУДН (протокол № 0300–35–04/13 от 30.09.2024).

Основные результаты диссертационной работы представлены в 8 публикациях, среди которых 6 статей в журналах, индексируемых в международных базах цитирования (Scopus), 2 статьи в изданиях перечня РУДН, а также в тезисах и устных докладах: XII и XIII Всероссийская научная конференция студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего» (Санкт-Петербург, Россия, 2023, 2024); XIII межвузовская научно-практическая конференция студентов и молодых ученых с международным участием «Научная весна 2023» (Самара, Москва, Саратов, Санкт-Петербург, Россия, 2023); XVII Международная Пироговская научная медицинская конференция студентов и молодых ученых (Москва, Россия, 2022).

Автореферат оформлен в соответствии с требованиями, содержание отражает основные положения работы.

Принципиальных замечаний к работе нет.

Диссертационное исследование Галкиной Дарьи Александровны является законченной научно-квалификационной работой, которая соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, согласно п.2.2 раздела II (кандидатская) Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», утвержденного Ученым советом РУДН протокол № УС-1 от 22.01.2024 г., а её автор, Галкина Дарья Александровна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Профессор кафедры аналитической и медицинской химии
федерального государственного автономного
образовательного учреждения высшего образования
«Национальный исследовательский Нижегородский
государственный университет им. Н.И. Лобачевского»
Министерства науки и высшего образования Российской Федерации,
доктор химических наук

(02.00.11 – коллоидная химия), профессор Н. Мельникова Нина Борисовна Мельникова

Подпись профессора Мельниковой Н.Б. заверяю:

Ученый секретарь

Ученого совета ННГУ им. Н.И. Лобачевского



Лариса Юрьевна Черноморская

«01» декабрь 2024 г.

603950, Российская Федерация, Нижегородская область, г. Нижний Новгород, пр. Гагарина, д. 23,
Телефон: +7-902-309-22-98
e-mail: melnikovanb@gmail.com