

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора фармацевтических наук, профессора Шпрах Зои Сергеевны на диссертацию **Колябиной Екатерины Сергеевны «Разработка экспресс-методов контроля качества лекарственных и парафармацевтических средств, содержащих наночастицы на основе соединений серебра»**, 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 диссертационного исследования. Содержащие серебро лекарственные и парафармацевтические средства представлены на фармацевтическом рынке в различных лекарственных формах, среди которых особое место занимают наночастицы на основе серебра (AgNP). Такие частицы широко используются в биологии, микроэлектронике, биологической визуализации, катализе, создании фотоэлементов, струйной печати, окрашивании стекла и керамики, спектроскопических исследованиях и многих других сферах. Практическое применение подтверждает антимикробный эффект частиц с серебром и доказывают их противовирусную активность, а исследования последних лет свидетельствуют о том, что AgNP оказывают цитотоксическое, генотоксическое и антипролиферативное действие. Кроме того, AgNP могут использоваться для направленного транспорта противоопухолевых лекарственных препаратов, повышая их биодоступность и снижая побочные эффекты.

По некоторым оценкам, ежегодно производится около 320 тонн наночастиц серебра. В процессе синтеза возможна агломерация мелких частиц в крупные. Биологическая активность AgNPs зависит от их размера, морфологии, структуры, заряда, химического состава и других характеристик. Поэтому для оценки биологического действия синтезированных частиц очень важной задачей является разработка и стандартизация методов оценки их физико-химических характеристик.

Достоверность и новизна результатов диссертации. Е.С. Колябина разработала комбинированный экспресс-метод, основанный на комплексе инструментальных физико-химических и хемометрических подходов. Его

внедрение в фармацевтическую практику позволит проводить идентификацию и количественное определение серебра в различных лекарственных формах, в том числе в непрозрачных средах, с одновременным контролем размеров серебросодержащих частиц.

Достоверность результатов, полученных при выполнении диссертационной работы, достигнута благодаря адекватной постановке задач, необходимому объему исходной информации, использованию современных компьютеризированных и автоматизированных методов анализа.

Результаты исследований обработаны с использованием программного обеспечения соответствующего оборудования и методами статистического анализа с помощью пакета программ OriginPro 2021 (OriginLab Corporation, США). Представленные диссертантом выводы сформулированы четко и логично.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Обоснованность научных положений и выводов, сформулированных автором в диссертации, подтверждается использованием поверенного современного высокотехнологичного оборудования и автоматизированных методов анализа: рентгенофлуоресцентная спектрометрия, метод лазерного рассеяния света, а также метод диффузного отражения света от поверхности. Все проведенные исследования прошли проверку на повторяемость и внутрилабораторную воспроизводимость и достоверность полученных результатов. Положения и выводы в диссертации Колябиной Е.С. базируются на достаточном объеме экспериментальных данных. Основные результаты диссертационного исследования обсуждены на научно-практических конференциях.

Ценность для науки и практики результатов работы. По результатам исследования сформирована многомерная калибровочная модель, позволяющая определить размер частиц в нанодиапазоне с применением математической мультискрипторной обработки данных, полученных методом диффузного отражения света. Комбинирование рентгенофлуоресцентного и лазерных методов позволит проводить комплексную оценку металлсодержащих препаратов по основным показателям их качества (размер частиц, подлинность, количественное определение, чистота).

Практическая значимость работы заключается в разработке методов контроля качества серебросодержащих лекарственных препаратов и парафармацевтической продукции в твердой, жидкой и мягкой лекарственной форме без длительной пробоподготовки и без минерализации агрессивными реактивами. Предлагаемые методы пригодны для анализа образцов, содержащих катионы серебра в соединениях с органическими и неорганическими анионами.

Новая автоматизированная методика определения размера наночастиц с использованием разработанной калибровочной 3D-модели применяется при выполнении научно-исследовательской работ «Определение физико-химических показателей соединений пептидной природы в рамках исследований нового соединения с вирулицидной активностью» (НИР № 033318-3-000) и «Разработка комплекса методов в целях стандартизации и контроля качества потенциальной лекарственной субстанции – ингибитора специфических вирусных ферментов» (НИР № 033319-3-000). Принцип вычисления математических дескрипторов по числовым данным метода диффузного отражения света (ДСО) внедрен в работу кафедры фармацевтической и токсикологической химии медицинского института РУДН им. Патриса Лумумбы. Разработанный метод определения размеров наночастиц в порошкообразных субстанциях и растворах без вскрытия упаковки внедрен для опытного фармацевтического производства (ОФФ) по договору №85/21/НАК от 25 декабря 2022 года.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати. Основные результаты диссертационного исследования представлены в 5 публикациях, среди которых 1 статья в журнале, индексируемом в международных базах цитирования (Scopus), 2 статьи в изданиях перечня РУДН, 1 – в зарубежном рецензируемом журнале, входящем в международную базу данных CAS, 1 – в зарубежном журнале, входящем в иные базы цитирования, а также в тезисах и устных докладах: X и XIII Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего» (Санкт-Петербург, 2020 и Санкт-Петербург, 2023 год).

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации. Содержание автореферата полностью соответствует диссертации и отражает ее основные положения и выводы. Автореферат

диссертации и диссертация Колябиной Екатерины Сергеевны соответствуют паспорту специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия, а именно п.2 Формулирование и развитие принципов стандартизации и установление нормативов качества, обеспечивающих терапевтическую активность и безопасность лекарственных средств и п.3. Разработка новых, совершенствование, унификация и валидация существующих методов контроля качества лекарственных средств на этапах их разработки, производства и потребления

Диссертация выполнена на современном уровне, работа хорошо оформлена, практически не содержит опечаток.

Замечания по содержанию и оформлению работы. При изучении диссертационной работы Колябиной Е.С. возникли следующие вопросы и замечания:

1) Поясните, можно ли применять экспресс-методику рентгенофлуоресцентного анализа (РФА) для количественного определения серебра не только в серебра нитрате и серебра протеинате, как это показано в диссертационной работе, но и других серебросодержащих лекарственных средствах и БАДах?

2) Какой физический смысл имеют коэффициенты пересчета в формулах (1) и (2) при РФА-определении и как их рассчитывали?

3) Поясните, каким образом рассчитывали индексы полидисперсности образцов? Какое значение ИПД (PDI) можно считать критерием монодисперсности?

4) Следует ли определять характеристики дисперсности при изучении стабильности Ag-содержащих лекарственных средств, а не только при разработке технологического процесса?

5) Необходимо отметить, что в диссертационной работе отсутствуют акты внедрения разработанных методик.

Указанные вопросы и замечания носят уточняющий характер и не влияют на общую положительную оценку диссертационной работы.

Заключение. Диссертационное исследование Колябиной Екатерины Сергеевны является законченной научно-квалификационной работой, которая содержит новое решение научных задач современной фармацевтической химии по стандартизации методов оценки физико-химических характеристик

