

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу Казымовой Илахи Вагиф кызы на тему: «Стандартизация и контроль качества лекарственных средств разной степени дисперсности методами статического и динамического рассеяния света», представленной на соискание учёной степени *кандидата фармацевтических наук* по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия

Актуальность выполненного исследования

Диссертационная работа Казымовой Илахи Вагиф кызы посвящена контролю размера частиц порошков, жидких лекарственных форм, аэрозолей, что имеет решающее значение в проявлении фармакологической активности лекарственных средств. Размер частиц является важным параметром, определяющим механизм интернализации клеток: частицы вводятся в клетки посредством клатрин-опосредованного эндоцитоза, пиноцитоза или кавеоло-опосредованного эндоцитоза. Измерение размеров малых молекул в настоящее время представляет большой интерес в связи с активным введением в фармацию наночастиц в виде липосомальных препаратов природного и синтетического происхождения, векторных систем и других средств направленного транспорта активных фармацевтических ингредиентов (АФИ). Дисперсный анализ статического и динамического светорассеяния — это валидированные аналитические методы обратного определения размера частиц, не требующие калибровки, что является их преимуществом в сравнении со многими прямыми методами анализа. Несмотря на введение метода малоуглового рассеяния лазерного света (статическое светорассеяние, LALLS) в фармацевтический анализ и структуру фармакопей РФ, США и Евросоюза более 15 лет назад, его применение до сих пор не занимает лидирующих позиций в контроле дисперсности лекарственных средств, уступая прямым методам оптической микроскопии и ситового анализа. Поскольку проблема качества фармацевтических средств рассматривается как важнейшая составляющая качества жизни населения, то разработка подходов и методик анализа дисперсных систем методами статического и динамического рассеяния света позволит решить проблему стандартизации лекарственных средств различного происхождения — синтетических, природных и транспортных векторных.

Исходя из сказанного выше, цель диссертационного исследования – разработка новых подходов к стандартизации и контролю дисперсности лекарственных средств, биологически активных веществ и тестовых препаратов различной природы и фармакологического применения методами статического и динамического рассеяния лазерного света – является актуальной. Задачи работы – разработать и валидировать аналитическую методику определения скорости растворения синтетических антибактериальных ЛС на примере моксифлоксацина гидрохлорида $Mxf \cdot HCl$ методом статического рассеяния лазерного света (LALLS) для исследований *in vitro*, Оценить возможность применения оригинального способа модификации свойств и растворения малорастворимых лекарственных веществ на основании исследования *нормального* кинетического изотопного эффекта (нКИЭ) по растворителю методом LALLS, разработать подходы к стандартизации, контролю качества и биологической активности дисперсных полиэлектролитных систем природного происхождения на примере компонентов низкоминерализованных пелоидов – гуминовых и фульвовых кислот, как перспективных лекарственных средств, обосновать необходимость применения метода динамического светорассеяния (DLS) в контроле дисперсности и коллоидной стабильности частиц м-РНК и ДНК-содержащих иммунобиологических лекарственных препаратов (ИБЛП) – вакцин для человека и животных на основании изучения их электрофоретической подвижности.

Основные результаты, полученные при проведении диссертационного исследования, являются новыми. На защиту выносятся следующие:

1. Апробирована и валидирована оригинальная LALLS методика кинетической оценки растворения моксифлоксацина гидрохлорида в условиях повторяемости, внутрилабораторной воспроизводимости с определением линейности и аналитической области для применения в фармацевтическом анализе ЛС группы фторхинолонов по показателям «растворение», «подлинность».

2. Показано, что в воде, обедненной по изотопу H_1^2 (D) наблюдается нКИЭ по растворителю при исследовании растворения $Mxf \cdot HCl$ методом LALLS. Это

дает возможность модификации солубилизационных свойств малорастворимого вещества без изменения его структуры при решении проблемы приготовления водных растворов.

3. Разработаны подходы к стандартизации и контролю качества компонентов низкоминерализованных пелоидов – гуминовых и фульвовых кислот, основанные на определении сухого остатка, морфологических и структурных особенностей с использованием основных методов: LALLS, ИК-Фурье, УФ-СФ, СПФЛ, РФА, а также дополнительных: микроскопии СЭМ, ОМ, Digital-M. Проанализирована дисперсность и электрокинетическая стабильность частиц нанодиапазона методом DLS, биологическая активность - методом *Spirotox*.

4. Проведены DLS-исследования дисперсных и электрокинетических свойств частиц в м-РНК и ДНК-содержащих вакцин с целью стандартизации нанообъектов и определения иммуногенности/реактогенности ИБЛП.

Научная и практическая значимость результатов диссертации и возможные конкретные пути их использования, состоит в разработке шаблона, состоящего из новых положений и этапов контроля качества и стандартизации ЛС и БАВ разной природы; в выявлении эффекта в водных растворах, основанного на различиях в скорости растворения одного и того вещества в зависимости от изотопии воды; в обосновании необходимости контроля наночастиц в ИБЛП с целью определения их иммуногенности/реактогенности, в также в внедрении методик в лабораторный практикум учебного процесса кафедры фармацевтической и токсикологической химии медицинского института ФГАОУ ВО «РУДН».

Достоверность научных положений и выводов базируется на достаточном для статистической обработки количестве результатов, полученных с использованием современных методов исследования.

Соответствие паспорту специальности. Диссертационная работа соответствует формуле специальности 3.4.2. – Фармацевтическая химия, фармакогнозия (фармацевтические науки) и конкретно пунктам 3, 4 и 6 паспорта специальности: пункт 3 – Разработка новых, совершенствование, унификация и

валидация существующих методов контроля качества лекарственных средств на этапах их разработки, производства и потребления, пункт 4 – Разработка методов анализа лекарственных веществ и их метаболитов в биологических объектах для фармакокинетических исследований, эколого-фармацевтического мониторинга, судебно-химической и наркологической экспертизы, пункт 6 – Изучение химического состава лекарственного растительного сырья, установление строения, идентификация природных соединений, разработка методов выделения, стандартизации и контроля качества лекарственного растительного сырья и лекарственных форм на его основе.

Оценка содержания диссертации

Диссертация построена по традиционному принципу и состоит из введения, обзора литературы, 3-х глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, включающего 23 отечественных и 139 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 19 таблицами и 28 рисунками.

Введение диссертационной работы демонстрирует актуальность темы исследования, в нём описаны цель и задачи, продемонстрирована научная новизна, степень разработанности темы, теоретическая и практическая значимость исследования, её методология и подходы. Кроме того, во введении изложены положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробация результатов исследования, а также публикации и личный вклад автора.

Во **второй** главе представлено описание объектов, материалов и методов исследования, представлены метод «малоголового рассеяния лазерного света» (Low-angle laser light scattering, LALLS) с помощью которого было исследовано объёмное и численное распределение частиц по размеру с использованием лазерного малоуглового измерителя дисперсности.

В **третьей** главе апробирована и валидирована оригинальная LALLS методика кинетической оценки растворения моксифлоксацина гидрохлорида в условиях повторяемости, внутрилабораторной воспроизводимости с определением линейности и аналитической области для применения в

валидация существующих методов контроля качества лекарственных средств на этапах их разработки, производства и потребления, пункт 4 – Разработка методов анализа лекарственных веществ и их метаболитов в биологических объектах для фармакокинетических исследований, эколого-фармацевтического мониторинга, судебно-химической и наркологической экспертизы, пункт 6 – Изучение химического состава лекарственного растительного сырья, установление строения, идентификация природных соединений, разработка методов выделения, стандартизации и контроля качества лекарственного растительного сырья и лекарственных форм на его основе.

Оценка содержания диссертации

Диссертация построена по традиционному принципу и состоит из введения, обзора литературы, 3-х глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, включающего 23 отечественных и 139 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 19 таблицами и 28 рисунками.

Введение диссертационной работы демонстрирует актуальность темы исследования, в нём описаны цель и задачи, продемонстрирована научная новизна, степень разработанности темы, теоретическая и практическая значимость исследования, её методология и подходы. Кроме того, во введении изложены положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробация результатов исследования, а также публикации и личный вклад автора.

Во **второй** главе представлено описание объектов, материалов и методов исследования, представлены метод «малоголового рассеяния лазерного света» (Low-angle laser light scattering, LALLS) с помощью которого было исследовано объёмное и численное распределение частиц по размеру с использованием лазерного малоуглового измерителя дисперсности.

В **третьей** главе апробирована и валидирована оригинальная LALLS методика кинетической оценки растворения моксифлоксацина гидрохлорида в условиях повторяемости, внутрилабораторной воспроизводимости с определением линейности и аналитической области для применения в

фармацевтическом анализе ЛС группы фторхинолонов по показателям «растворение», «подлинность», показано, что в воде, обедненной по изотопу H_1^2 (D) наблюдается *n*КИЭ по растворителю при исследовании растворения $Mxf \cdot HCl$ методом LALLS, разработаны подходы к стандартизации и контролю качества компонентов низкоминерализованных пелоидов – гуминовых и фульвовых кислот, основанные на определении сухого остатка, морфологических и структурных особенностей с использованием основных методов: LALLS, ИК-Фурье, УФ-СФ, СПФЛ, РФА, а также дополнительных: микроскопии СЭМ, ОМ, Digital-M, проанализирована дисперсность и электрокинетическая стабильность частиц нанодиапазона методом DLS, биологическая активность - методом *Spirotox*, проведены DLS-исследования дисперсных и электрокинетических свойств частиц в м-РНК и ДНК-содержащих вакцин с целью стандартизации нанообъектов и определения иммуногенности/реактогенности ИБЛПВ

Заключении диссертационной работы содержит чёткие выводы, согласно, результатам проведённого исследования.

Выводы соответствуют поставленным задачам.

Текст диссертации написан с применением специальной терминологии, главы логически связаны.

Работа Казымовой Илахи Вагиф кызы является ценным научным трудом, однако, вместе с тем имеется ряд вопросов и **замечаний**. Считаю необходимым указать некоторые из них:

Вопросы:

1. В работе тщательно исследованы DLS-характеристики (ζ -потенциал, индекс PDI) стабильности частиц в дисперсных образцах гуминовых кислот (ГК) и фульвовых кислот (ФК) природного происхождения (таб. 11, стр. 75). Принимая во внимание физико-химические свойства и дисперсные характеристики ГК и ФК, каким, предположительно, должен быть химический состав рецептуры для выбора наиболее подходящих материалов для обеспечения стабильности препаратов?

фармацевтическом анализе ЛС группы фторхинолонов по показателям «растворение», «подлинность», показано, что в воде, обедненной по изотопу H_1^2 (D) наблюдается *n*КИЭ по растворителю при исследовании растворения $Mxf \cdot HCl$ методом LALLS, разработаны подходы к стандартизации и контролю качества компонентов низкоминерализованных пелоидов – гуминовых и фульвовых кислот, основанные на определении сухого остатка, морфологических и структурных особенностей с использованием основных методов: LALLS, ИК-Фурье, УФ-СФ, СПФЛ, РФА, а также дополнительных: микроскопии СЭМ, ОМ, Digital-M, проанализирована дисперсность и электрокинетическая стабильность частиц нанодиапазона методом DLS, биологическая активность - методом *Spirotox*, проведены DLS-исследования дисперсных и электрокинетических свойств частиц в м-РНК и ДНК-содержащих вакцин с целью стандартизации нанообъектов и определения иммуногенности/реактогенности ИБЛПВ

Заключении диссертационной работы содержит чёткие выводы, согласно, результатам проведённого исследования.

Выводы соответствуют поставленным задачам.

Текст диссертации написан с применением специальной терминологии, главы логически связаны.

Работа Казымовой Илахи Вагиф кызы является ценным научным трудом, однако, вместе с тем имеется ряд вопросов и **замечаний**. Считаю необходимым указать некоторые из них:

Вопросы:

1. В работе тщательно исследованы DLS-характеристики (ζ -потенциал, индекс PDI) стабильности частиц в дисперсных образцах гуминовых кислот (ГК) и фульвовых кислот (ФК) природного происхождения (таб. 11, стр. 75). Принимая во внимание физико-химические свойства и дисперсные характеристики ГК и ФК, каким, предположительно, должен быть химический состав рецептуры для выбора наиболее подходящих материалов для обеспечения стабильности препаратов?

2. Чем обосновано отсутствие результатов исследования оптической активности водных растворов ГК? (глава 3.5.6, стр. 82)

3. Чем обоснован выбор метода Spirotox с целью исследования токсичности образцов ГК и ФК? (глава 3.5.7, стр. 83)

4. Автор представляет дисперсные характеристики двухвекторной вакцины против SARS-CoV-2. Согласно полученным данным по определению величин ξ -потенциала наночастиц (таб. 17, стр.91), чем объясняется проявление меньшей устойчивости вектора 1, в сравнении с вектором 2?

5. Для оценки биологической активности образцов ДНК вакцин (Вакдерм F) и мРНК вакцин (двухвекторная вакцина против SARS-CoV-2), проанализирована температурная зависимость гибели *S. ambigua* где находили значение кажущейся энергии активации ($^{obs}E_a$) для исследуемых образцов соединений, исходя из арениусовских координат? Чем объяснить результаты, свидетельствующие о высокой биологической активности/токсичности двухвекторной мРНК вакцины в сравнении с SARS-CoV-2 (таб. 19 стр. 97)?

Замечания:

6. В тексте диссертации имеются стилистические неточности: «разработка синтеза» (д.б. «разработка метода/методики синтеза»; «количественного определения субстанции» (д.б. «количественного анализа субстанции или количественного определения действующего вещества).

Перечисленные вопросы, замечания, пожелания имеют уточняющий и дискуссионный характер и не снижают ценности диссертационной работы.

По теме диссертации опубликовано 11 публикаций, среди которых 9 статей в журналах, индексируемых в международных базах цитирования (Scopus, WoS и CAS), 2 статьи в изданиях, рекомендуемых ВАК, а также 6 тезисов докладов конференций: IX Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация - потенциал будущего» (Санкт-Петербург, 2019 г.); XXI Международном конгрессе " Здоровье и образование в XXI веке " (Москва, 2019 г); Третьей всероссийской конференции «Физика водных растворов» ИОФ им. А.М. Прохорова РАН (Москва, 2020 г); XVIII Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых

ученых “Ломоносов” (Москва, 2021 г.); Четвертой всероссийской конференции «Физика водных растворов» ИОФ им. А.М. Прохорова РАН (Москва, 2021); Пятой всероссийской конференции «Физика водных растворов» ИОФ им. А.М. Прохорова РАН (Москва, 2022).

Полученные автором результаты могут быть использованы для внедрения в фармацевтическую промышленность и в контроле качества лекарственных субстанций.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Содержание автореферата полностью согласуется с основными положениями и общими выводами диссертации и соответствует требованиям государственных стандартов. Научные положения, изложенные в диссертационной работе, соответствуют паспорту специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Заключение о соответствии диссертации требованиям «Положения о порядке присуждения учёных степеней».

Диссертационное исследование Казымовой Илахи Вагиф кызы на тему: «Стандартизация и контроль качества лекарственных средств разной степени дисперсности методами статического и динамического рассеяния света», представленной на соискание учёной степени *кандидата фармацевтических наук* по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия является завершённой научной квалификационной работой, в которой содержится решение важной задачи современной фармацевтической химии по контролю качества лекарственных средств.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа *Казымовой Илахи Вагиф кызы* соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата фармацевтических наук, согласно п.2.2 раздела II Положения о присуждении учёных степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов», утвержденного

Ученым советом РУДН протокол № 12 от 23.09.2019г., а её автор, Казымова Илаха Вагиф кызы, заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2 Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Официальный оппонент

Заведующий кафедрой
фармацевтической химии и
фармацевтической технологии
Воронежского государственного
университета,

Доктор фармацевтических наук
(14.04.02 Фармацевтическая химия,
фармакогнозия),

Профессор



Сливкин Алексей Иванович

Подпись д.ф.н., профессора Сливкина А.И. заверяю
Ученый секретарь ФГБОУ ВО «Воронежский
государственный университет»



Лопаева Мария Артуровна

«30» марта 2023

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный университет»

Адрес: 394018, г. Воронеж, Университетская площадь, 1

Тел.: +7 (473) 220-75-21

Адрес электронной почты : slivkin@pharm.vsu.ru

Ученым советом РУДН протокол № 12 от 23.09.2019г., а её автор, Казымова Илаха Вагиф кызы, заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2 Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Официальный оппонент

Заведующий кафедрой
фармацевтической химии и
фармацевтической технологии
Воронежского государственного
университета,

Доктор фармацевтических наук
(14.04.02 Фармацевтическая химия,
фармакогнозия),

Профессор



Сливкин Алексей Иванович

Подпись д.ф.н., профессора Сливкина А.И. заверяю
Ученый секретарь ФГБОУ ВО «Воронежский
государственный университет»



Лопаева Мария Артуровна

«30» марта 2023

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный университет»

Адрес: 394018, г. Воронеж, Университетская площадь, 1

Тел.: +7 (473) 220-75-21

Адрес электронной почты : slivkin@pharm.vsu.ru