

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора химических наук, профессора Гармонова Сергея Юрьевича на диссертацию Петрова Глеба Владимировича «Разработка метода контроля качества лекарственных препаратов, содержащих биологически активные наночастицы, на основе их собственного радиотеплового излучения», 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 диссертационной работы. Современная фармацевтическая промышленность активно использует наноматериалы при создании инновационных и оригинальных лекарственных препаратов. При этом применение наночастиц как действующих фармацевтических компонентов требует разработки высокоэффективных методов контроля их качества. Одним из таких подходов к оценке качества является описанный в диссертационной работе метод контроля собственного радиотеплового излучения лекарственных препаратов и лечебно-профилактического питания.

Применение наночастиц в фармацевтической разработке значительно повлияло на повышение эффективности лекарственных препаратов, обеспечивая высокие значения удельной площади поверхности наночастиц и реализацией на этой поверхности специфических физических процессов. В итоге достигается возможность целенаправленной доставки действующих веществ и значительного улучшения фармакокинетических свойств. В работе рассмотрены препараты на основе интерферонов, моноклональных антител, белковых вакцин и гуминово-фульвовых кислот, которые на фоне распространения социально значимых вирусных инфекций являются очень актуальными для изучения.

В настоящее время возможно лишь косвенно проводить контроль качества препаратов, содержащих наночастицы, не учитывая их сложную поверхность и форму. Диссертантом предложен новый подход к контролю качества препаратов на основе наночастиц с помощью выявленной их специфической особенности – способности к радиотепловому излучению в микроволновом диапазоне волн на порядок и более интенсивнее фона после их нагрева или облучения светом. При этом отличительной характеристикой диссертационной работы является проведение комплекса исследований по разработке экспресс-метода контроля качества вышеуказанных лекарственных препаратов с наночастицами, в том числе без вскрытия упаковки. Это открывает новые тренды в развитии как фармацевтической химии, так и фармацевтической промышленности в целом.

Диссертационная работа представляет собой логичное продолжение ряда научных исследований, выполняемых в ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» на кафедре фармацевтической и токсикологической химии под руководством профессора

Сыроешкина А.В. в русле развития современного фармацевтического анализа лекарственных препаратов нанометрового диапазона. Работа выполнена при поддержке в рамках программы «Приоритет 2030». Все это, как и поставленные проблемы, используемые подходы и объекты исследования не вызывают сомнения в *актуальности* научных задач, решаемых в диссертационной работе.

Новизна исследования и полученных результатов. Стержнем диссертационной работы Петрова Г.В. является установление и использование регистрации радиотеплового излучения лекарственных препаратов, содержащих несферические наночастицы сложной формы для разработки нового метода контроля их качества и его валидация. Автором в рамках представленного исследования впервые показана не только возможность детектирования эмиссионной активности от наночастиц неправильной формы, но также изучена зависимость данного феномена от природы происхождения наночастиц, временных параметров и их морфологических характеристик. Кроме того, важным и значимым является проведенный поиск оптимальных параметров измерений миллиметрового радиотеплового излучения наночастиц на основе широкополосного детектора, включая геометрию установки и кюветного отсека, при этом условия нагрева и светового облучения адаптированы для пользователя с точки зрения эргономики. Показано монотонное увеличение плотности потока миллиметрового излучения с увеличением массы, площади и объема образцов. Оригинальным является предложенный и технически обоснованный способ контроля качества лекарственных препаратов, в состав которых входят наночастицы, в том числе, без вскрытия их первичной упаковки. Примечательно, что разработанная методика, основанная на этом подходе, к анализу готовых лекарственных препаратов ранее не применялась. Одной из отличительных особенностей предложенного подхода стала возможность детектировать формирование иммунного ответа на введенную в организм вакцину в рамках доклинических исследований, что открывает новые возможности для гуманизации проведения испытаний лекарственных и иммунобиологических препаратов.

Полученные диссертантом результаты убедительно свидетельствуют о том, что поставленные задачи были полностью решены.

Значение результатов диссертационной работы для науки и практики. Выполненная диссертационная работа имеет несомненную практическую значимость и открывает новые возможности использования неинвазивных методов контроля качества лекарственных препаратов, обеспечивая быстрый и информативный подход для современного фармацевтического производства. Описанный в диссертации способ контроля качества лекарственных препаратов, содержащих биологически активные наночастицы, был включен в стандарт предприятия, как способ для экспресс-контроля качества нового поколения белковых вакцин на основе вирусоподобных частиц на этапах производства и в условиях хранения.

Предложенные в диссертации методические подходы могут быть использованы как в аналитическом приборостроении, так и фармацевтическом

анализе биологически активных наночастиц, а также рекомендованы в практику контрольно-аналитических лабораторий фармацевтического и биохимического профиля.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций. Диссертационная работа выполнена на высоком научном уровне с использованием современных экспериментальных методов. Достоверность полученных результатов может быть подтверждена использованием в работе современных валидированных методов, таких как динамическое светорассеяние, электронная микроскопия и иммунохимический анализ.

Высокая степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, подтверждается адекватностью и обоснованностью выбора методов анализа, грамотным планированием исследований, достаточным и достоверным экспериментальным материалом, наглядными иллюстрациями и табличными данными, проведенной статистической обработкой результатов экспериментов.

По материалам диссертации опубликовано 8 работ, в том числе 4 статьи в рецензируемых научных журналах, входящих в международные базы цитирования Scopus и Chemical Abstracts.

Основные результаты диссертационного исследования были представлены на следующих конференциях: 3-я Международная конференция «Modern Research in Biological, Pharmaceutical, Medical and Environmental Sciences» (Индия), 12-ая Всероссийская научная конференция студентов и аспирантов с международным участием «Молодая Фармация – потенциал будущего» (Россия); 3-я Международная конференция «Global issues in Multidisciplinary Academic Research» (Индия); 8-ая Международная конференция СНГ МГО по гуминовым инновационным технологиям (НПТ-2023) «Гуминовые вещества и фармация» (Россия), а также на научном семинаре кафедры фармацевтической и токсикологической химии Медицинского института РУДН, на плановом совещании в ФГБУ «НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи» МЗ РФ, на совещании с руководством Федерального государственного унитарного предприятия Специального конструкторского бюро Института радиотехники и электроники РАН.

Автореферат диссертации и опубликованные работы полностью отражают содержание проведенной работы.

Оценка содержания диссертации. Структура диссертации в целом традиционна. Представленная на отзыв диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, списка литературы, включающего 241 источник, иллюстрирована 37 рисунками и 6 таблицами.

В первой главе, представляющей собой литературный обзор, обобщены основные характеристики наноматериалов. При этом подробно представлены как классификация наночастиц, так и их физико-химические свойства, что взаимосвязано с тематикой диссертационного исследования и позволяет более детально представить особенности тематики исследований. Анализ публикаций зарубежной и отечественной литературы позволил диссертанту

обосновать актуальность разработки новых методов экспресс контроля качества современных фармацевтических препаратов при использовании их собственного радиотеплового излучения.

Последующие главы составляют описание, составленной автором библиотеки современных лекарственных препаратов, содержащих наночастицы, используемых в работе методов исследования и непосредственно полученных экспериментальных результатов. Представленный материал включает оптимизацию условий измерения, где описаны влияние различных физических факторов (температура и облучение светом в видимой области) на излучающую способность препаратов, эмиссионная активность наночастиц, имеющих сложную форму поверхности, релаксационные характеристики радиотеплового излучения от жидких лекарственных форм. Также в результатах автором описаны элементы валидации предложенного метода по показателям: специфичность, предел обнаружения, линейность и внутрилабораторная прецизионность. В разделе 3.3 автор описывает новые возможности при помощи детекции миллиметрового излучения для оценки фактов формирования иммунного ответа у лабораторных животных при доклинических исследованиях, что также находится в корреляции с показателями иммунобиологического теста – реакцией бласттрансформации лимфоцитов.

Описанные в диссертации результаты обсуждаются и проиллюстрированы в виде графиков и таблиц, что облегчает восприятие представленной информации.

Возражений принципиального характера к диссертационной работе у оппонента не имеется. Вместе с тем необходимо высказать ряд замечаний и пожеланий к рецензируемой работе:

1. Чем могут быть обусловлены отличия в изменениях собственного радиотеплового излучения иммунобиологических препаратов надлежащего срока годности, просроченных и искусственно состаренных препаратов без вскрытия фабричной упаковки в случае с ИФН- $\alpha 2b$ и вакциной Гам-VLP-мультивак?

2. В главе 2 не указано, с какой точностью осуществлялось термостатирование исследуемых порошков и растворов.

3. Какие особенности фармацевтико-технологических и других показателей качества жидких и мягких лекарственных форм могут оказывать влияние на формирование собственного радиотеплового излучения?

4. Желательно было представить уравнения регрессии и коэффициенты корреляции (с точностью до четвертого знака) для градуировочных зависимостей, приведенных на стр. 91, 92, 173-175 диссертации.

5. Встречаются некоторые опечатки и отклонения от правил оформления, так, например, степенные значения на стр. 175, 176 представлены не в надстрочном регистре.

Указанные замечания не снижают общей ценности диссертационной работы и не влияют на полученные важные теоретические и практические результаты диссертации.

Заключение. Диссертационное исследование Петрова Глеба Владимировича на тему: «Разработка метода контроля качества лекарственных препаратов, содержащих биологически активные наночастицы, на основе их собственного радиотеплового излучения» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение научной задачи по контролю качества указанных препаратов, имеющей важное значение для совершенствования и применения экспресс-методов контроля в фармацевтическом анализе. Работа 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 её автор, Петров Глеб Владимирович, несомненно заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2 Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Официальный оппонент

Профессор кафедры аналитической химии, сертификации и менеджмента качества ФГБОУ ВПО «Казанский национальный исследовательский технологический университет»,
доктор химических наук (15.00.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия), профессор

Гармонов Сергей Юрьевич

420015, г. Казань,
ул. Карла Маркса, д. 68
тел.: +7 (843) 231-89-10
Электронная почта: serggar@mail.ru

