

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора фармацевтических наук, доцента Джавахян Марины Аркадьевны на диссертационную работу Перес Гусман Баирон Альберто «Разработка состава и технологии комбинированного препарата гепатотропной терапии», представленную в диссертационный совет 21.2.063.01, созданный на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по научной специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств (фармацевтические науки)

Актуальность темы исследования

Заболевания гепатобилиарной системы в настоящее время являются распространенными среди населения. Это обусловлено прежде всего несбалансированным и нерегулярным режимом питания, неблагоприятными экологическими факторами, стрессом, а также бесконтрольным приемом медикаментов. В Российской Федерации (РФ) острые медикаментозные поражения печени регистрируются у 2,7% госпитализированных пациентов. Как правило, они связаны с применением противотуберкулезных, антибактериальных препаратов, анальгетиков, гормональных, противоопухолевых, антигипертензивных средств и антиаритмических препаратов. Также зарегистрированы случаи гепатотоксичности растений, входящих в состав различных биологически активных добавок – чистотела, цимицифуги, дубровника, блоховника, составляющих Гербалайфа и других.

Терапия заболеваний гепатобилиарной системы в зависимости от тяжести течения проводится препаратами синтетического и растительного происхождения. Среди них урсодезоксихолевая кислота (УДХК), адеметионин, орнитин, а также лекарственные растения - расторопша пятнистая, солянка холмовая, артишок.

Объектом исследования автора являются – расторопша пятнистая, фармакологическая активность которой обусловлена наличием флаволигнанов и урсодезоксихолевой кислоты, применяемой при различных нарушениях работы печени: в лечении холестатического и смешанного вариантов ЛПП, развившихся вследствие приема некоторых антиандрогенных противоопухолевых средств, при цитолитическом синдроме, развившемся на фоне приема статинов и др.

Учитывая вышеизложенное поиск перспективных с точки зрения безопасности комплексов и разработка лекарственных препаратов гепатопротекторного действия, включающих различные по природе субстанции с клинически доказанной эффективностью является актуальным направлением фармацевтической науки.

Целью исследования является разработка технологии комбинированного препарата, содержащего сухой экстракт расторопши пятнистой плодов и урсодезоксихолевую кислоту

Научная новизна исследования заключается в том, что автором впервые предложена технология ТДС сухого экстракта расторопши методом удаления растворителя

с учетом анализа рисков; разработана диаграмма Исикавы, учитывающая риски, возникающие при получении ТДС СЭР и определены критические параметры процесса; применены методы микронизации расторопши пятнистой экстракта сухого с целью повышения биодоступности; продемонстрировано влияние сополимера поливинилпирролидон винилацетат – ПВП ВА-64 в составе ТДС СЭР на степень высвобождения силибина из ТДС экстракта в 3 раза по сравнению с контрольным образцом СЭР; проведена стандартизация ТДС СЭР по основным показателям качества, регламентируемым ГФ XV издания и теоретически и экспериментально обоснован состав гепатопротекторного средств на основе ТДС сухого экстракта и урсодезоксихолевой кислоты (УДХК).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств (фармацевтические науки), а именно: пункту 2 «Проектирование и разработка технологий получения фармацевтических субстанций и лекарственных форм, утилизация производственных отходов с учетом экологической направленности. Стандартизация и валидация процессов и методик, продуктов и материалов. Оптимизация организационных и технологических процессов при разработке и получении лекарственных средств» и пункту 3 «Исследование биофармацевтических аспектов в технологии получения лекарственных средств, их дизайн и изучение фармацевтических факторов, влияющих на биодоступность. Разработка и валидация бионалитических методик. Исследование стабильности лекарственных средств».

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическая значимость работы заключается в том, что Перес Гусман Баирон Альберто выявлены закономерности и разработаны режимы экстрагирования расторопши пятнистой плодов, обеспечивающие максимальный выход БАВ – метод мацерации с обратным холодильником на кипящей водяной бане с последующей очисткой от балластных веществ белковой природы отстаиванием при пониженной температуре, далее отделение липофильных балластных веществ гексаном методом жидкостной экстракции. Установлены показатели качества полученного сухого экстракта: описание, потеря в массе при высушивании, подлинность, количественное определение суммы флаволигнанов в пересчете на силибин, насыпная плотность, степень сыпучести, остаточные органические растворители и гигроскопичность. Оформлены процессуальная и технологическая схемы производства СЭР.

Проведена стандартизация ТДС СЭР по таким показателям качества, как, подлинность, содержание суммы флаволигнанов в пересчете на силибин, остаточная влажность, насыпная плотность, гигроскопичность. ТДС СЭР проанализирована с помощью ИК-Фурье спектроскопии. Показана совместимость между СЭР и полимером-носителем поливинилпирролидоном винилацетатом. Установлено, что получение ТДС СЭР позволило увеличить долю частиц размером от 0.3 до 5 мкм и уменьшить долю частиц размером от 10 до 50 мкм более чем на 20 % по сравнению с контрольным образцом СЭР. Разработана процессуальная схема получения ТДС СЭР. Разработана технология комбинированного гепатопротекторного средства в твердых желатиновых капсулах с

гранулами ТДС СЭР и УДХК. Предложены показатели качества и составлен проект спецификации на готовый продукт. Оформлена технологическая схема производства твердых желатиновых капсул с гранулами ТДС СЭР и УДХК.

Практическая значимость работы заключается во внедрении результатов исследования в научно-исследовательскую деятельность кафедры промышленной технологии лекарственных препаратов им. Ю.К. Сандера ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России в рамках выполнения темы «Инновационные технологии в разработке фитопрепаратов» (Акт внедрения от 25.03.2025) и в учебный процесс дисциплин «Технология фитопрепаратов» и «Технология твердых лекарственных форм» для магистрантов 2 курса направления подготовки 18.04.01 Химическая технология и дисциплины «Фармацевтическая технология. Промышленное производство» обучающихся по специальности 33.05.01. Фармация на кафедре фармацевтической технологии института фармации, химии и биологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Минобрнауки России (акт о внедрении от 06.03.2025).

Рекомендации по использованию результатов для науки и практики

Диссертационная работа Перес Гусман Баирон Альберто содержит результаты экспериментов, выводы и положения, разносторонние подходы, которые целесообразно внедрить в исследовательские лаборатории, занимающиеся разработкой технологий получения растительных экстрактов. В частности, предложенная автором технология ТДС сухого экстракта расторопши методом удаления растворителя для повышения биодоступности экстракта может быть апробирована на труднорастворимых субстанциях как растительного, так и синтетического происхождения.

Личный вклад автора

Все этапы исследовательской работы по планированию и проведению экспериментов, сбору и обработке данных, анализу полученных результатов, оформлению диссертационной работы проведены автором лично. Автором внесен решающий вклад в формулирование и интерпретацию основных научных результатов. Степень личного участия автора в выполнении совместных работ составила не менее 90%.

Степень обоснованности научных положений, выводов, и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научные положения, выводы и рекомендации, изложенные в работе, подтверждены и обоснованы полученными в ходе работы экспериментальными данными, использованием современных методов исследования, аттестованных и поверенных приборов и оборудования, корреляцией полученных данных с информацией в доступной научно-технической литературе.

Обоснованность и достоверность полученных результатов обеспечивается однородной и представительной выборкой результатов экспериментов, позволяющей судить о сходимости и воспроизводимости представленных данных.

Публикации

По теме диссертационной работы опубликовано 10 научных работ, в том числе 2 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России и индексируемых в международной базе данных Scopus.

Общая характеристика диссертационной работы

Работа состоит из введения, актуальности исследования, 5 взаимосвязанных глав, заключения, списка сокращений, списка литературы и приложений

Работа изложена на 144 страницах машинописного текста и приложений. Содержит 30 рисунков, 24 таблицы, 4 приложения. Библиографический список включает 130 источников, из них 89 иностранные.

Введение содержит сведения об актуальности и степени разработанности темы исследования, научной новизне, теоретической и практической значимости работы, методологии и методах исследования. Описанные сведения позволяют оценить целесообразность поставленных цели и задач, а также научную и практическую значимость результатов работы для современной фармацевтической науки и практики.

В **обзоре литературы** (глава 1) представлен анализ научной литературы, посвященной теме исследования. Приведены сведения о применении урсодезоксихолевой кислоты в составе гепатотропных лекарственных средств. Проанализированы области использования растительных экстрактов в лечении заболеваний печени. Дана характеристика ЛРС – расторопши пятнистой плоды, состав действующих веществ.

Освещены вопросы технологии и стандартизации сухих растительных экстрактов. Показана перспективность создания ТДС экстрактов как метода повышения растворимости и, как, следствие, их биодоступности.

Описаны методы гранулирования в технологии твердых лекарственных форм. Обоснован выбор готовой лекарственной формы - твердые желатиновые капсулы.

Вторая глава описывает используемые в работе объект, реактивы, оборудование, методы физико-химического анализа. В главе описаны методы, методики и приборы, использованные для анализа растительного сырья, разработки технологии и стандартизации извлечений, сухого экстракта расторопши (СЭР), ТДС СЭР, гранул и твердых желатиновых капсул с гранулами ТДС СЭР и урсодезоксихолевой кислотой. Объекты исследования – плоды расторопши пятнистой (*Silybum marianum* (L.) Gaertn.) от производителей ООО Фирма «Биокор» (Пенза, Россия), и ООО «Сампо» (Тверская область, Россия), и урсодезоксихолевая кислота (Чжуншань Беллинг Биотекнолоджи Ко. Лтд. Китай).

Для определения основных групп БАВ использовали СО силибина и урсодезоксихолевой кислоты. Количественное определение БАВ проводили методом УФ-спектрометрии с использованием спектрофотометра «Shimadzu» UV 1240 mini (Япония) и методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с использованием жидкостного хроматографа Shimadzu LC-20, SPD-M20A (Япония). В работе использованы анализатор инфракрасного спектра ИК-Фурье спектрометре Spectrum 3 PerkinElmer, США, хроматограф газовый с пламенно-ионизационным детектором Clarus 680, PerkinElmer, США, Климатическая камера гигроскопичности HPP 110, Memmert, Германия.

Растворители и вспомогательные вещества, использованные в исследованиях, по показателям качества отвечали требованиям соответствующей нормативной документации (НД). Статистическая обработка результатов проводилась в соответствии с требованиями Государственной Фармакопеи (ГФ) XV издания.

Третья глава посвящена разработке технологии расторопши пятнистой экстракта сухого. Проведена сравнительная оценка образцов расторопши пятнистой в результате которой установлено соответствие показателей качества сырья требованиям ГФ XV по ФС.2.5.0035.15 и высокое содержание суммы флаволигнанов производителя ООО «Сампо». Автором проведено изучение степени измельченности сырья, влияние концентрации спирта, соотношения сырье: экстрагент. Рассмотрены различные методы экстрагирования ЛРС, из которых выбран метод – мацерация с обратным холодильником на кипящей водяной бане при соотношении сырье: экстрагент (1:30) в течении 30 минут. Автором предложена двухступенчатая очистка спирто-водного извлечения от балластных веществ белковой природы отстаиванием при пониженной температуре и последующим отделением липофильных балластных веществ гексаном методом жидкостной экстракции в соотношении 1:1 (спирто-водное извлечение: гексан). Проведена стандартизация полученного сухого экстракта расторопши пятнистой плодов согласно с ГФ XV изд. по ОФС. «Экстракты» по показателям качества: описание, потеря в массе при высушивании, подлинность, количественное определение суммы флаволигнанов в пересчете на силибин, насыпная плотность, сыпучесть, остаточные органические растворители и гигроскопичность. Определен срок годности – 2 года. Разработаны процессуальная и технологические схемы производства сухого экстракта расторопши пятнистой плодов.

Четвертая глава включает описание эксперимента по изучению физической микронизации сухого экстракта расторопши методами измельчения и трения, в результате которых не удалось получить равномерное распределение частиц по размеру. Разработана технология ТДС сухого экстракта методом удаления растворителя. Использованы комплексы полимеров в различных соотношениях. Определено, что наилучший вариант – ТДС сухого экстракта на основе ПВПВА 64 по соотношению 1:10 (СЭР : полимер), поскольку увеличилась доля размера частиц от 3 до 5 мкм и уменьшилась доля частиц размером от 10 до 50 мкм на 20 % по сравнению с контрольным образцом СЭР. Для разработанной ТДС были определены показатели качества такие как, подлинность, содержание суммы флаволигнанов в пересчете на силибин, влажность, насыпная плотность, сыпучесть, индекс Карра, коэффициент Хауснера и гигроскопичность. Сравнительное изучение ТДС сухого экстракта и сухого экстракта показало значительное увеличение степени высвобождения силибина их ТДС в 3 раза по сравнению с контрольным образцом СЭР.

Пятая глава содержит результаты экспериментальных исследований по обоснованию выбора вспомогательных веществ для разработки составов гранулятов и методов их получения. Разработаны составы гранулятов с ТДС сухого экстракта расторопши, УДХК и микрокристаллической целлюлозой методом классической влажной грануляции с 5% водным раствором картофельного крахмала в качестве связующего вещества. Стандартизованы и сравнены составы гранулятов по показателям качества и по технологическим свойствам и установлено что гранулят, содержащий дополнительно МКЦ, имеет лучшие технологические свойства: потеря в массе при высушивании, степень гигроскопичности, насыпная плотность, Индекс Карра, коэффициент Хауснера, сыпучесть. Проведена проверка распадаемости кишечнорастворимых капсул в среде pH 1,0; 6,8; 8,4 и

установлено, что капсулы полностью распадаются в буферной среде pH 6,8 (как и в тонком кишечнике). Разработана технология кишечнорастворимых капсул, с гранулами ДС СЭР и УДХК. Установлены показатели качества капсул в соответствии с ОФС «Капсулы». Разработан проект спецификации на кишечнорастворимые капсулы с гранулами ТДС СЭР и УДХК. Изучены профили высвобождения АФС из кишечнорастворимых капсул и установлено, что к 45 мин высвободилось $89 \pm 0,5\%$ суммы флаволигнанов в пересчете на силибин и $97 \pm 0,3\%$ УДХК соответственно, что соответствует требованиям ГФ.

В **заключении** представлены общие выводы к работе, которые соответствуют цели и задачам исследования.

В **приложениях** представлены результаты по изучению стабильности разработанных лекарственных средств и акты внедрения в учебный процесс.

Содержание опубликованных работ и автореферата соответствует содержанию диссертации.

Достоинства и недостатки по содержанию, оформлению, общая оценка диссертации

Диссертация Перес Гусман Баирон Альберто в целом заслуживает положительной оценки, отличается логичной и четкой структурой и последовательностью изложения материала. Исследование написано научным языком, его легко читать и понимать благодаря грамотному изложению и наличию графиков и таблиц.

Вместе с тем, при изучении автореферата и рукописи диссертации возникли следующие вопросы и замечания:

1. Чем объяснить увеличение содержания флаволигнанов в извлечении при экстрагировании 80% спиртом, таблица 3.2 диссертации?
2. Некоторые рисунки целесообразно было бы объединить, рис 3.6 и 3.7.
3. Какой экстрагент использовали при проведении ультразвуковой экстракции, рисунок 3.1 столбцы 2 и 4?
4. Каким образом было установлено, что получение ТДС СЭР повышает биодоступность СЭР?
5. Какой стандартный образец использовали при стандартизации используемой субстанции УДХК?
6. При какой температуре проводили растворение СЭР на стадии получения ТДС на магнитной мешалке и каком соотношении СЭР: полимер объединяли?
7. Чем обусловлен выбор метанола в качестве растворителя при разработке ТДС СЭР?

Вопросы и замечания носят уточняющий характер и не влияют на общую положительную оценку исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

Учитывая все вышеизложенное, можно сделать заключение, что диссертационная работа Перес Гусман Баирон Альберто на тему: **«Разработка состава и технологии комбинированного препарата гепатотропной терапии»** является законченным научным исследованием, имеющим существенное значение для развития фармацевтической науки и практики. В диссертации решена важная научная задача, состоящая в разработке

технологии комплексного препарата, содержащего флаволигнаны ТДС сухого экстракта расторопши пятнистой и урсодезоксихолевую кислоту.

По актуальности и важности темы, объему и глубине исследования, теоретической и практической значимости, обоснованности и достоверности результатов и выводов диссертационная работа Перес Гусман Баирон Альберто соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335, от 02.08.2016 г. № 748, от 29.05.2017 г. № 650, от 28.08.2017 г. № 1024, от 01.10.2018 г. № 1168, от 20.03.2021 г. № 426, от 11.09.2021 г. № 1539, от 26.09.2022 г. № 1690, от 26.01.2023 г. № 101, от 18.03.2023 г. № 415, от 26.10.2023 г. № 1786, от 25.01.2024 г. № 62, 16.10.2024 г. № 1382), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Перес Гусман Баирон Альберто, заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по научной специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств.

ОФИЦИАЛЬНЫЙ ОППОНЕНТ

Заместитель директора по разработке и внедрению
научно-образовательного института
фармации имени К.М. Лакина
ФГБОУ ВО «Российский университет
медицины» Минздрава России,
доктор фармацевтических наук
(14.04.01 – технология получения лекарств),
доцент



Джавахан Марина Аркадьевна

Подпись Джавахян М.А. заверяю
Ученый секретарь
ФГБОУ ВО «Российский университет
медицины» Минздрава России



Васюк Юрий Александрович

27.08.2025 г.

Почтовый адрес: 127473, Российская Федерация, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1
Телефон: +7 (926) 011-69-71
e-mail: akorovamarina13@mail.ru