

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора фармацевтических наук Облучинской Екатерины Дмитриевны
на диссертационную работу Перес Гусман Баирон Альберто
на тему: «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

Современным направлением в фармацевтической индустрии является разработка препаратов, основанных на сочетании субстанций природного происхождения, что способствует повышению их эффективности за счет синергетического взаимодействия. Для развития фармацевтических технологий особое значение приобретает разработка эффективных и безопасных лекарственных средств для лечения заболеваний печени. Основная цель фармакотерапии неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) состоит в нормализации биохимических показателей, характеризующих воспаление и цитолиз, замедление и блокаду фиброгенеза в печени, улучшению морфологической картины печени. Препараты, предложенные в качестве средств для патогенетической терапии НАЖБП включают глюкокортикостероиды (ГКС), инфликсимаб, пентоксифиллин, урсодезоксихолевую кислоту (УДХК), эссенциальные фосфолипиды и другие. Среди средств патогенетического лечения НАЖБП значимое место занимают и суммарные извлечения расторопши, в частности силимарин и силибин.

В этом контексте комбинированная терапия, основанная на использовании урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) и компонентов сухого экстракта из расторопши пятнистой (СЭР), представляет собой перспективное направление. Такой подход обеспечивает комплексный гепатотропный эффект за счет синергического взаимодействия активных компонентов, позволяя воздействовать на различные патогенетические механизмы поражения печени и повышая эффективность терапии.

Технологические инновации играют важную роль в совершенствовании лекарственных форм. В частности, твердые дисперсионные системы (ТДС)

эффективны и универсальны для повышения растворимости плохо растворимых фармацевтических субстанций растительного происхождения, а в форме кишечнорастворимых капсул являются одним из наиболее перспективных направлений, поскольку обеспечивают повышенную биодоступность активных веществ, улучшают фармакокинетические характеристики препарата и гарантируют целенаправленную доставку компонентов в нужные отделы кишечника.

Актуальность разработки новой лекарственной формы на основе комбинации УДХК и СЭР обусловлена необходимостью создания инновационных гепатопротекторных средств, оптимизации терапевтического эффекта, повышения безопасности применения и расширения возможностей персонализированной терапии. Практическая ценность такого подхода заключается в широком спектре терапевтических действий: УДХК обладает холелитолитическим и гепатопротективным эффектами, а компоненты СЭР, в частности, силибин, обеспечивают антиоксидантную и мембраностабилизирующую защиту. Использование кишечнорастворимой формы позволяет эффективно защищать активные компоненты, что способствует максимальной эффективности терапии.

Исходя из вышесказанного становится очевидным, что создание комбинированного препарата на основе УДХК и твердых дисперсионных систем СЭР в форме кишечнорастворимых капсул представляет собой актуальное направление исследований, имеющее важное значение для развития современной фармацевтической науки и практики. Следовательно, тема диссертационного исследования Перес Гусман Баирон Альберто несомненно актуальна.

Оценка новизны, достоверность и ценность полученных автором результатов. При оценке новизны диссертационной работы Перес Гусман Баирон Альберто хочется особенно подчеркнуть, что автором впервые в технологии сухого экстракта расторопши применены методы микронизации для повышения биодоступности, разработана технология ТДС сухого экстракта расторопши методом удаления растворителя с учетом анализа рисков с помощью диаграмма Исикавы, определены критические параметры процесса.

В диссертации Перес Гусман Баирон Альберто при создании ТДС СЭР значительно повысилась биодоступность фитосубстанции за счет увеличения степени высвобождения силибина из ТДС экстракта в 3 раза по сравнению с контрольным образцом СЭР. Впервые проведена стандартизация ТДС СЭР по показателям качества.

Новизна исследований Перес Гусман Баирон Альберто заключается в теоретическом и экспериментальном обосновании состав гепатопротекторного средств на основе ТДС сухого экстракта расторопши пятнистой и урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). Достоверность результатов исследования основана на воспроизводимости данных, использованием современных методов анализа, методов статистической обработки данных, применением аттестованного технологического и аналитического оборудования, поверенных средств измерений.

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».

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

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций подтверждена значительным объемом экспериментально полученных результатов, обработанных статистически, опубликованных в виде статей в журналах перечня ВАК Минобрнауки России, международных баз данных, патентов на изобретение.

Теоретическая и практическая значимость, внедрение результатов исследования

В диссертации Перес Гусман Баирон Альберто выявлены закономерности и разработаны режимы экстрагирования расторопши пятнистой плодов, обеспечивающие максимальный выход БАВ. Показано, что в технологии сухого экстракта наиболее эффективен 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.

Проведена стандартизация полученного сухого экстракта расторопши по показателям качества: описание, потеря в массе при высушивании, подлинность, количественное определение суммы флаволигнанов в пересчете на силибин, насыпная плотность, степень сыпучести, остаточные органические растворители и гигроскопичность. Составлены 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. Составлена технологическая схема производства твердых желатиновых капсулах с гранулами ТДС СЭР и УДХК.

Результаты исследования внедрены в ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России в научно-исследовательскую деятельность кафедры промышленной технологии лекарственных препаратов им. Ю.К. Сандера 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

Результаты диссертационной работы Перес Гусман Баирон Альберто рекомендуется использовать при фармацевтической разработке новых

фитопрепаратов. Положения по применению риск-ориентированного подхода к разработке ТДС сухого экстракта расторопши методом удаления растворителя могут способствовать внедрению концепции QbD для препаратов природного происхождения. С учетом развития применения ТДС результаты исследования могут составить основу для учебного пособия для химико-фармацевтических и смежных специальностей ВУЗов.

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%.

Публикации

По теме диссертации 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

Диссертация Перес Гусман Баирон Альберто имеет традиционную структуру и 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, 89 из них иностранные.

Введение обосновывает актуальность темы исследования, включает степень разработанности тематики, цель и задачи исследования, научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы, защищаемые положения, методологию и методы исследования, степень достоверности полученных результатов и их апробацию, связь задач исследования с проблемным планом фармацевтических наук, личный вклад автора, соответствие диссертации паспорту научной специальности.

Глава 1 **«Обзор литературы»** включает современную информацию о разработке комбинированных средств для гепатотропной терапии, в состав которых включают эссенциальные фосфолипиды, глицирризиновую кислоту, УДХК, витамин Е и другие активные субстанции. Приведена классификация гепатотропных препаратов. Более подробно 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.

В главе 2 **«Материалы и методы»** представлена информация об объектах исследования, о реактивах и материалах, а также о методах исследования. Объекты исследования - плоды расторопши пятнистой (*Silybum marianum* (L.) Gaertn.) и урсодезоксихолевая кислота. Растворители и вспомогательные вещества, использованные в исследованиях, по показателям качества отвечали требованиям соответствующей нормативной документации (НД).

В диссертационном исследовании применяли современные методы и оборудование: метод УФ-спектрометрии, метод высокоэффективной жидкостной хроматографии, анализатор инфракрасного спектра ИК-Фурье спектрометре, хроматограф газовый с пламенно-ионизационным детектором, климатическая камера гигроскопичности. Статистическая обработка результатов проводилась в соответствии с требованиями Государственной Фармакопеи (ГФ) XV издания.

В главе 3 **«Разработка технологии сухого экстракта расторопши»** представлены результаты по разработке технологии СЭР, содержащего силибин, проведено сравнительное изучение условий экстрагирования плодов расторопши пятнистой. Рассмотрены различные методы экстрагирования ЛРС, из которых выбран метод, позволяющий получить наибольший выход как по БАВ, так и по сухому экстракту – мацерация с обратным холодильником на кипящей водяной бане. Определено оптимальное соотношение сырье к экстрагенту (1:30), время экстракции – 30 минут. Предложен способ очистки спирто-водного извлечения плодов расторопши после стадии экстракции от балластных веществ белковой природы и отделения липофильных балластных веществ гексаном методом жидкостной экстракции.

В главе также представлены результаты по стандартизации полученного СЭР 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. Представлены процессуальная и технологические схемы производства сухого экстракта плодов расторопши пятнистой, изложение технологического процесса производства СЭР.

Глава 4 **«Разработка ТДС сухого экстракта расторопши пятнистой плодов»** посвящена решению задачи исследования по разработке технологии СЭР в виде ТДС улучшенной растворимости. В главе диссертации представлены результаты по нескольким важным аспектам разработки ТДС на основе сухого экстракта расторопши. Вначале была проведена физическая микронизация СЭР с помощью методов измельчения и трения. Однако полученные данные показали, что эти методы не позволяют добиться значительных изменений в распределении размеров частиц по сравнению с контрольным образцом, что указывает на необходимость поиска более эффективных подходов к уменьшению размера частиц.

Разработана технология получения ТДС сухого экстракта методом удаления растворителя. В ходе исследования были использованы различные полимеры, применяемые в различных комбинациях и соотношениях. Наиболее удачным вариантом оказалась ТДС на основе поливинилпирролидона винилацетата (ПВПВА) 64 по соотношению 1:10 (сухой экстракт: полимер). Этот состав позволил увеличить долю частиц размером от 3 до 5 мкм и снизить количество частиц размером от 10 до 50 мкм на 20 % по сравнению с контрольной формой, что свидетельствует о повышении однородности системы.

Создание ТДС СЭР значительно повысило биодоступность фитосубстанции, поскольку степень высвобождения силибина увеличилась в три раза по сравнению с исходным сухим экстрактом. Взаимодействие компонентов системы было подтверждено с помощью ИК-Фурье спектроскопии, что свидетельствует о наличии взаимодействий между сухим экстрактом и полимером-носителем.

Для оценки качества разработанной ТДС были проведены комплексные исследования с применением инструментов QbD, а также включающие определение подлинности, содержания суммы флаволигнанов (в пересчете на силибин), влажности, насыпной плотности, сыпучести, индекса Карра, коэффициента Хауснера и гигроскопичности. Эти показатели подтвердили соответствие полученной ТДС требованиям качества и ее потенциал для дальнейшего использования в фармацевтической практике.

Глава 5 **«Разработка технологии комбинированного препарата гепатопротекторного действия»** содержит результаты исследований,

подтверждающие разработку составов гранулятов с ТДС сухого экстракта расторопши, УДХК и микрокристаллической целлюлозой методом классической влажной грануляции с 5% водным раствором картофельного крахмала в качестве связующего вещества.

В главе также представлены результаты, по стандартизации и сравнению составов гранулятов по показателям качества и по технологическим свойствам и показано, что гранулят, содержащий дополнительно МКЦ, имеет лучшие технологические свойства: потеря в массе при высушивании, степень гигроскопичности, насыпная плотность, Индекс Карра, коэффициент Хауснера, сыпучесть. Таким образом, доказано, что этот состав гранулята может быть использован в технологии создания нового комбинированного лекарственного средства для гепатотропной терапии.

Автором 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, наполненных гранулами, содержащем ТДС СЭР и УДХК. Составлена технологическая схема с изложением технологических стадий.

Определены показатели качества и стандартизованы по ОФС «Капсулы» по показателям качества: описанию, подлинности, количественному содержанию суммы флавоноидов в пересчете на силибин (методом УФ спектроскопии) количественному содержанию УДХК (методом ВЭЖХ), однородность массы дозированных лекарственных форм, распадаемость, растворение, микробиологическая чистота. 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 завершении диссертационной работы представлено заключение, обобщающее основные результаты исследования, приведен список литературы, приложение. В приложении представлены результаты изучения стабильности сухого экстракта расторопши плодов, акты внедрения.

Автореферат отражает основное содержание и результаты диссертации Перес Гусман Баирон Альберто.

Достоинства и недостатки по содержанию, оформлению, общая оценка диссертации

Диссертация Перес Гусман Баирон Альберто выполнена на высоком научном квалификационном уровне с применением современных методов и подходов. Рукопись оформлена в соответствии с необходимыми требованиями, хорошо структурирована, имеет смысловое единство. Диссертационное исследование соответствует критериям полноты и завершенности, обоснованности и достоверности. Однако при общей высокой положительной оценке к диссертанту имеются следующие вопросы и замечания:

1. На рис. 3.1 и 3.2 текста диссертации (стр. 75-76) по оси ординат указан показатель: сумма флаволигнанов, по которому оценивали эффективность экстракции. Следует пояснить, как определялся этот показатель в извлечении.

2. В разделе 4.2.3. Описано получение ТДС сухого экстракта расторопши путем растворения экстракта в спирте или метаноле и добавления водного раствора полимера. Затем сушка в сушильном шкафу. Вопрос: как измельчали ТДС для определения размера частиц на рис. 4.2?

3. На чем основан выбор дозы УДХК и СЭР при разработке комбинированного препарата? Какой препарат был выбран в качестве аналога?

4. Обоснуйте выбор кишечнорастворимой формы для лекарственного комбинированного препарата.

Вопросы и замечания носят уточняющий характер, не снижают значимость выполненной работы, не влияют на общую положительную оценку.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

Диссертация Перес Гусман Баирон Альберто на тему: «Разработка состава и технологии комбинированного препарата гепатотропной терапии» является завершенной научно-квалификационной работой, вносящей существенный вклад в развитие фармацевтической науки и практики. На основании выполненных автором исследований решена важная научная задача по созданию комбинированного препарата гепатотропной терапии из субстанций природного происхождения с применением метода твердых дисперсионных систем.

По актуальности, методическому уровню, объему выполненных исследований, научной новизне, 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

Главный научный сотрудник
лаборатории зообентоса и руководитель
научно-исследовательской группы
биохимии и технологии (гидробионтов)
водорослей и беспозвоночных
федерального государственного
бюджетного учреждения науки
Мурманского морского биологического
института Российской академии наук,
доктор фармацевтических наук (3.4.1.
Промышленная фармация и технология
получения лекарств (фармацевтические
науки))

Подпись Е.Д. Облучинской заверяю

«31» июля 2025 г.

Почтовый адрес: 183038, Российская
Федерация, Мурманская область, г.
Мурманск, ул. Владимирская, д. 17,
ФГБУН Мурманский морской
биологический институт Российской
академии наук

Телефон: +7(921)159-19-09

e-mail: okaterine@yandex.ru



Е.Д. Облучинская