

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Бурдаева Николая Игоревича на тему: «Разработка и исследование лекарственной формы гефитиниба для парентерального применения», представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальностям 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств и 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия в постоянно действующий диссертационный совет ПДС 0300.020 на базе федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»

Несмотря на значительные успехи в разработке новых эффективных лекарственных средств, онкологические заболевания по-прежнему лидируют в мире по числу летальных исходов. При этом, одним из самых распространенных онкологических заболеваний является рак легких. В связи с этим, актуальность диссертационного исследования, представленного в автореферате диссертации Н.И. Бурдаева, не вызывает сомнений.

Экспериментальные исследования, изложенные в автореферате, посвящены созданию новой лекарственной формы известного противоопухолевого препарата гефитиниба, выпускаемого в настоящее время в виде пероральных таблеток. Существующие лекарственные формы гефитиниба обладают рядом недостатков, обусловленных их биофармацевтическими свойствами, что вызывает множество неблагоприятных побочных реакций в организме пациента. Цель данной работы состояла в разработке липосомальной лекарственной формы (ЛЛФ) гефитиниба для парентерального применения. На основании лабораторных исследований, автором был предложен оптимальный состав ЛЛФ гефитиниба, разработана технология получения, разработаны и валидированы аналитические методики контроля полученных липосом на различных стадиях технологического процесса, доказано, что полученные липосомы соответствуют основным требованиям, предъявляемым к лиофилизированным ЛС для парентерального применения. Изучена скорость высвобождения гефитиниба из липосом, проведена стандартизация разработанной ЛЛФ и подтверждена стабильность в процессе хранения как липосом, так и ЛЛФ. На основании проведенных исследований разработан лабораторный регламент получения лиофилизированной ЛЛФ (ЛЛФ-лио) гефитиниба.

Результаты диссертационной работы апробированы и внедрены в фармацевтическую практику: получен Акт апробации и внедрения аналитических методик «Гефитиниб, лиофилизат для приготовления дисперсии для инъекций, 2 мг» на производственной площадке ООО «ИИХР». Материалы исследования апробированы и используются при разработке лабораторной технологии получения ЛЛФ противоопухолевых субстанций и методик их аналитических исследований в НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей ФГБУ «НМИЦ

онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Основные научные положения и рекомендации внедрены в учебный процесс кафедры фармацевтической технологии и фармакологии ИПО ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

По результатам исследования опубликовано 6 работ, в том числе 2 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий РУДН/Перечень ВАК, в которых должны быть опубликованы научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 2 статьи в издании, индексируемом в базе Scopus.

Автореферат построен традиционно. Основные положения и выводы полностью обоснованы, достоверность результатов обеспечена достаточным объемом экспериментальных исследований, адекватностью использованных методов исследования и статистической обработкой полученных данных.

Таким образом, на основании автореферата диссертационная работа Бурдаева Николая Игоревича на тему: «Разработка и исследование лекарственной формы гефитиниба для парентерального применения» по своей актуальности, научной новизне, практической значимости, степени обоснованности научных положений и выводов является законченной научно-квалификационной работой, выполненной по актуальной теме современной фармацевтической науки, 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 ее автор, Бурдаев Николай Игоревич, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальностям 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств и 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Доктор фармацевтических наук (3.4.2 – фармацевтическая химия, фармакогнозия, 3.3.6 – фармакология, клиническая фармакология), профессор

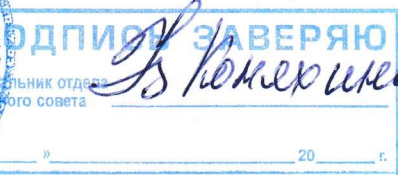
Директор Института фармации им. А.П. Нелюбина

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)

119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Тел. 8-495-609-14-00

E-mail: ramenskaya_g_v@staff.sechenov.ru



Раменская Галина Владиславовна

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Бурдаева Николая Игоревича на тему: «Разработка и исследование лекарственной формы гефитиниба для парентерального применения», представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальностям 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств и 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия в постоянно действующий диссертационный совет ПДС 0300.020 на базе федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»

Рак легкого – один из самых распространенных видов злокачественных новообразований, вызывающий высокую смертность в России, ежегодно уносящий жизни около 60 тысяч человек. Более 85% случаев составляет немелкоклеточный рак легкого. В онкологии применяются таблетки гефитиниба 250 мг (торговое название Иресса, АстраЗенека), ограниченные низкой растворимостью в воде и медленной абсорбцией в ЖКТ. Биодоступность препарата не превышает 60%, а высокие дозы вызывают множественные побочные эффекты.

Таким образом, разработка новой лекарственной формы гефитиниба, способной улучшить биофармацевтические характеристики и повысить его востребованность, является актуальной задачей.

Целью работы является разработка лиофилизированной липосомальной лекарственной формы гефитиниба для парентерального применения и методов ее контроля качества.

Научная новизна диссертационного исследования заключается в выборе оптимального состава стерически стабилизированной липосомальной лекарственной формы гефитиниба; разработке технологии получения инъекционной липосомальной лекарственной формы гефитиниба, стабильной при хранении, с использованием лиофилизации; валидации методики для исследований и контроля качества липосом гефитиниба, стандартизации и подтверждения стабильности полученной лекарственной формы гефитиниба; обоснования и разработке лабораторного регламента и нормативного документа по качеству.

Достоверность и обоснованность результатов и выводов, обеспечивается достаточным объемом проведенных исследований и использованием современных методов. Выводы логически вытекают из результатов диссертационной работы, а их практическая значимость подтверждается представленными актами внедрения.

Материалы научного исследования опубликованы в 6 печатных работах, в том числе 2 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий РУДН/Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 2 статьи в издании, индексируемом в международной базе Scopus. Материалы публикаций отражают методики и основные результаты выполненной диссертационной работы.

На основании ознакомления с текстом автореферата, считаю, что диссертационная работа Бурдаева Николая Игоревича на тему: «Разработка и исследование лекарственной формы гефитиниба для парентерального применения» является законченной научно-квалификационной работой, выполненной по актуальной теме современной фармацевтической науки и практики, 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 ее автор, Бурдаев Николай Игоревич, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальностям 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств и 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Доктор фармацевтических наук,
(15.00.01 - технология лекарств
и организация фармацевтического дела),
профессор, заведующий кафедрой фармацевтической
технологии института фармации, химии и биологии
ФГАОУ ВО «Белгородский государственный
национальный исследовательский университет»
Минобрнауки России,
Адрес: 308015, г. Белгород, ул. Победы 85,
Телефон: (4722) 30 14 27; +79103663892
Эл.почта: EZhilyakova@bsu.edu.ru

Жиликова

Жиликова Елена Геордовна

Личную подпись удостоверяю Специалист отдела кадрового обеспечения Департамента организационного развития и кадровой политики	<i>Жиликова Е.Г.</i>
	<i>Ермишова Т.А.</i>
« 25 » октября 2024 г.	



Отзыв

на автореферат диссертационной работы Бурдаева Николая Игоревича на тему: «Разработка и исследование лекарственной формы гефитиниба для парентерального применения», представленной на соискания учёной степени кандидата фармацевтических наук по специальностям 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств и 3.4.2 Фармацевтическая химия, фармакогнозия в постоянно действующий диссертационный совет ПДС 0300.020 на базе федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»

Онкологические патологии по прежнему доминируют среди всех самых серьёзных заболеваний века, поэтому борьба с ними в любой форме – это не просто актуальная медицинская проблема, а одно из важнейших медико-социальных направлений современной фармацевтической и медицинской науки.

«Внутри» классификации онкологических заболеваний, пожалуй, максимум опасности принадлежит раку лёгкого, который, к сожалению, характеризуется расширением своего диапазона и причиной значительной смертности пациентов. Его лечение – это, прежде всего, хирургический аспект, и, конечно, фармакотерапия, в осуществлении которой у нас пока есть ряд нерешенных биофармацевтических и фармако-технологических вопросов.

Поэтому выбор автора в отношении совершенствования конкретного вопроса-лечения рака лёгкого с помощью такого известного лекарственного средства как гефитиниб – низкомолекулярный трансмембранный белок, способный успешно блокировать фосфорилирование и активацию опухолевых клеток, следует одобрить. Гефитиниб используется в онкологии достаточно давно в виде таблеток, покрытых оболочкой. Однако эти годы использования гефитиниба перорально выявили ряд побочных эффектов.

В связи с этим, разработка усовершенствованного с биофармацевтических позиций такого востребованного лекарственного препарата как гефитиниб, усиливает общую актуальность работы. Что касается научной новизны исследования, то она перекликается с актуальностью, т.к. предложен впервые оптимальный состав липосомальной формы гефитиниба и разработан её инъекционный вариант, также впервые при этом применена лиофилизация. Новизна прослеживается не только в технологическом направлении исследования, но и при разработке соответствующих аналитических методик контроля качества липосом на различных стадиях технологического процесса. Что касается научно-практической значимости выполненных исследований, то она очевидна: составлен лабораторный регламент, установлены нормы качества для предложенной оригинальной лекарственной формы.

В практическом ключе эти материалы апробированы и используются на производстве и в учебном процессе фармацевтических вузов. В работе использованы современные технологические и аналитические методы. Широко представлена статистическая обработка результатов.

Все экспериментальные исследования выполнены на сертифицированном оборудовании, что позволяет признать высокий научный уровень проведённых исследований. Апробация работы выглядит достаточно солидно: материалы исследований докладывались на научных конференциях различного уровня. Опубликованность результатов также достаточная. Автореферат сконструирован традиционно.

Таким образом, по актуальности, научной новизне, степени обоснованности научных положений и выводов, практической значимости диссертация Бурдаева Николая Игоревича на тему: «Разработка и исследование лекарственной формы гефитиниба для парентерального применения» является законченной научно-квалификационной работой, выполненной по актуальной теме современной фармацевтической науки, 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 имени Патриса Лумумбы», утверждённого учёным советом РУДН, протокол НУС-1 от 22.01.2024 г., а её автор Бурдаев Николай Игоревич заслуживает присуждения искомой учёной степени кандидата фармацевтических наук по специальностям 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств и 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Доктор фармацевтических наук (15.00.01-технология лекарств и организация фармацевтического дела),
профессор кафедры фармацевтической технологии
с курсом медицинской биотехнологии
Пятигорского медико-фармацевтического
Института – филиала ФГБОУ ВО
«Волгоградский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации
Россия, 357532, Ставропольский край, г. Пятигорск,
пр. Калинина, 11.
Тел.: +7(8793)391086
E-mail: e.f.stepanova@mail.ru
профессор

Э.Ф. Степанова

08.11.2024 г.



Подпись(и) _____
Ивановой З.Ф.
Заверяю: _____
Иванова И.Ф.
Заместитель начальника отдела правового и кадрового обеспечения Пятигорского медико-фармацевтического института - филиала ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы **Бурдаева Николая Игоревича** на тему: «Разработка и исследование лекарственной формы гефитиниба для парентерального применения», представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальностям 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств и 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия в постоянно действующий диссертационный совет ПДС 0300.020 на базе федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»

Рак легкого – одно из наиболее часто диагностируемых онкологических заболеваний в мире, которое ежегодно уносит жизни более 1,5 млн. человек. При раке легкого часто выявляют изменения основных клеточных сигнальных и регуляторных путей вследствие гиперэкспрессии рецепторов или генных мутаций. Поэтому широкое распространение в практической онкологии получили таргетные препараты, в том числе ингибиторы тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR). Ингибитором тирозинкиназы EGFR первого поколения является гефитиниб, который выпускается в виде таблеток, покрытых оболочкой, 250 мг под торговым наименованием Иресса. (АстраЗенека, Великобритания). Однако применение данного препарата ограничено низкой растворимостью гефитиниба в водных средах и его медленной абсорбцией в желудочно-кишечном тракте при пероральном применении. Таким образом, разработка лекарственной формы гефитиниба, способной улучшить биофармацевтические характеристики лекарственного препарата, имеет высокую актуальность.

Автором диссертационной работы поставлена конкретная цель – разработать лиофилизированную липосомальную лекарственную форму гефитиниба для парентерального применения и методы контроля качества полученной лекарственной формы.

Научные положения, выводы и практические результаты, приведённые в диссертационной работе Н.И. Бурдаева, аргументированы, обоснованы, достоверны и подтверждены большим объемом экспериментальных данных, полученных с использованием современных методов фармакопейного анализа. Все методы, примененные в рамках диссертационного исследования, соответствуют поставленным задачам. Результаты экспериментальной работы наглядно представлены в виде таблиц и рисунков. Выводы логически вытекают из содержания работы и результатов, полученных в ходе исследования.

В результате выполненной работы впервые выбран оптимальный состав стерически стабилизированной липосомальной лекарственной формы гефитиниба и разработана технология ее получения. Использование лиофилизации, предложенное автором, позволило получить лекарственную форму гефитиниба, стабильную при хранении. Автором впервые изучены характеристики полученной липосомальной лекарственной формы гефитиниба и определены критичные показатели для качества лекарственного средства. Разработанные аналитические методики для исследований и контроля качества липосом гефитиниба валидированы. Проведена стандартизация разработанного лекарственного средства и впервые оценена стабильность лиофилизированных липосом гефитиниба.

Диссертационная работа Н.И. Бурдаева вносит вклад в решение важной для фармации задачи – разработку технологии получения липосомальных лекарственных форм и аналитических методик, которые могут использоваться как для контроля качества, так и для исследований липосомальных лекарственных средств, в том числе, их стабильности. В ходе исследования

получены практические данные о биофармацевтических и технологических свойствах гефитиниба и его липосомальной лекарственной формы, оценена стабильность полупродукта и готового лекарственного ЛС.

Предложена рецептура и технология получения липосомальной лекарственной формы гефитиниба. Результаты представляют собой данные ранней фармацевтической разработки и являются основой для дальнейшего масштабирования, оптимизации и изучения свойств лекарственного средства. Разработанные в ходе исследования аналитические методики могут использоваться для контроля качества и стандартизации как липосом гефитиниба, так и в исследованиях других наноформ гефитиниба и других противоопухолевых соединений.

Результаты диссертационного исследования используются в учебном процессе кафедры фармацевтической технологии и фармакологии Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Кроме того, разработанные методики нашли практическое применение и внедрены в работу лабораторий АО «МираксБиоФарма», о чем в диссертации имеются соответствующие акты внедрения.

Обоснованность полученных автором результатов подтверждается экспериментальными данными. Диссертационная работа выполнена на современном методическом уровне. Экспериментальные исследования проведены на сертифицированном оборудовании в достаточном количестве повторностей, а разработанные методики валидированы. Выводы работы соответствуют поставленной цели и задачам.

Основные результаты доложены на научно-практических конференциях, в том числе с международным участием. Опубликованные работы, из них 2 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ, 2 – в Химико-фармацевтическом журнале, входящем

в международную базу SCOPUS, полностью отражают содержание диссертации.

Поставленная автором цель исследования – разработка липосомальной лекарственной формы гефитиниба и аналитических методик для ее изучения – решена на высоком научном уровне с использованием современных методов анализа. Все экспериментальные исследования выполнены автором лично.

Научные положения, выводы и заключения вытекают из полученных экспериментальных данных и теоретических положений. Все эксперименты проведены в достаточном количестве повторностей, документированы таблицами, рисунками, графиками, статистически обработаны. Достоверность результатов исследований подтверждена статистически обработанными экспериментальными данными.

Автореферат построен традиционно. Основные положения и выводы полностью обоснованы, достоверность результатов обеспечена достаточным объемом экспериментальных исследований, адекватностью использованных методов исследования и статистической обработкой полученных данных.

Таким образом, по своей актуальности, научной новизне, практической значимости, степени обоснованности научных положений и выводов диссертационная работа Бурдаева Николая Игоревича на тему: «Разработка и исследование лекарственной формы гефитиниба для парентерального применения» является законченной научно-квалификационной работой, выполненной по актуальной теме современной фармацевтической науки, 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 ее автор, Бурдаев Николай Игоревич, заслуживает присуждения искомой ученой степени

кандидата фармацевтических наук по специальностям 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств и 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Доктор фармацевтических наук

(3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия),

профессор

Заведующая кафедрой химии

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

(Сеченовский Университет)

119048, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

8(499)248-53-83

nesterova_o_v@staff.sechenov.ru

О.В. Нестерова

Подпись доктора фарм. наук,

профессора Нестеровой О.В. «заверяю»:

Ученый секретарь

профессор, д.м.н.



Воскресенская О.Н.