

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА,

доктора фармацевтических наук, профессора, заведующего кафедрой фармацевтической химии и организации фармацевтического дела федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» Калениковой Елены Игоревны на диссертационную работу Бурдаева Николая Игоревича «**Разработка и исследование лекарственной формы gefitiniba для парентерального применения**», представленную 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

Актуальность темы

До недавнего времени классическая химиотерапия, базирующаяся на применении цитостатиков в самостоятельном или адъювантом режиме, являлась одним из основных способов лечения рака. Однако в последние годы фокус поиска противоопухолевой терапии сместился от цитотоксических средств к препаратам, направленным на те или иные биологические пути метаболизма. Такие препараты перспективны как более эффективные и менее токсичные в сравнении с препаратами стандартной химиотерапии. Но, несмотря на таргетное действие, современные препараты обладают недостаточно высоким сродством к клеткам опухоли, кроме того, большинство из них применяется перорально и имеют низкую биодоступность. Поэтому проведение исследований в области создания направленных систем доставки таргетных препаратов с контролируемым высвобождением несомненно актуально и перспективно.

Гефитиниб – пероральный противоопухолевый низкомолекулярный ингибитор рецептора эпидермального фактора роста, который широко применяется при местнораспространенном или немелкоклеточном метастатическом раке легкого с наличием активирующих мутаций тирозинкиназного домена рецептора эпидермального фактора роста в 1-й линии терапии. Успешный опыт зарубежных коллег в области разработки

наносистем с гефитинибом показал возможность разработки отечественной липосомальной формы гефитиниба. Выбор липосомальной лекарственной формы (ЛЛФ) в качестве системы доставки для данного препарата обусловлен такими их положительными характеристиками, как повышение биодоступности, увеличение терапевтической эффективности и модификация высвобождения. В связи с этим, в рамках диссертационной работы автор поставил цель разработать лиофилизированную липосомальную форму (ЛЛФ) гефитиниба для парентерального введения и методы контроля ее качества.

Достоверность и новизна результатов диссертации

Автором подобран оптимальный состав стерически стабилизированной липосомальной лекарственной формы гефитиниба и разработана технология ее получения. Диссертантом также разработаны и валидированы аналитические методики для исследований и контроля качества липосом гефитиниба. Проведение большого объема экспериментальных исследований было осуществлено автором лично.

В исследованиях использовали современные технологические методы получения ЛЛФ (метод Бэнгхема для получения липосом, лиофилизация), аналитические и физико-химические методы. При выполнении работы использованы методы документального анализа; статистические методы анализа и обработки результатов.

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

Диссертационная работа Бурдаева Николая Игоревича изложена на 158 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав (обзор литературы; объекты и методы исследований; 2 глав, содержащих результаты собственных экспериментальных исследований), заключения, приложений, списка сокращений и списка литературы. Работа

проиллюстрирована 21 рисунком и 31 таблицей. Список литературы включает 224 источника, из них 24 на русском языке и 200 – на иностранных. В главе 1 приведен обзор литературных источников по поиску перспективных ЛЛФ, представлены методы контроля качества липосом. Вторая глава описывает объекты, материалы и методы, используемые при проведении научного исследования. Третья глава посвящена разработке технологии получения ЛЛФ гефитиниба, подбору оптимального состава липосом. Приведена методика получения ЛЛФ гефитиниба. В четвертой главе описана разработка методов исследований и контроля качества липосомальной формы гефитиниба. Представлена валидация методик и стандартизация ЛЛФ гефитиниба. Текст диссертации оканчивается заключением, после чего приведен список сокращений и перечень используемых литературных источников. Общие выводы отражают полученные результаты исследований и соответствуют поставленным цели и задачам.

Ценность для науки и практики результатов работы

Диссертационное исследование Н.И. Бурдаева направлено на решение актуальной задачи фармацевтической науки – получение ЛЛФ и аналитических методик, которые могут применяться как для их изучения и контроля качества, включая оценку стабильности.

В ходе исследования автором были получены практические данные о биофармацевтических и технологических свойствах гефитиниба и его липосомальной формы. Была проведена оценка стабильности промежуточного продукта и установлен срок годности готового лекарственного средства.

Н.И. Бурдаевым предложена рецептура и технология получения ЛЛФ гефитиниба. Результаты исследования представляют собой данные ранней фармацевтической разработки и служат основой для дальнейшего масштабирования, оптимизации и изучения свойств полученного

лекарственного средства.

Аналитические методики, разработанные в ходе исследования, могут быть использованы для контроля качества и стандартизации как липосом гефитиниба, так и других наноформ гефитиниба.

Достоверность и объективность результатов диссертационной работы подтверждается большим объемом экспериментальных исследований, проведенных на современном поверенном оборудовании с использованием высокочувствительных методов и программного обеспечения. Достоверность полученных результатов подтверждена статистической обработкой данных.

Результаты полученных экспериментальных исследований внедрены в деятельность контрольно-аналитической лаборатории ООО «ИИХР», Научно-исследовательского института экспериментальной диагностики и терапии опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России; в учебный процесс кафедры фармацевтической технологии и фармакологии Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Соответствующие акты внедрения представлены в диссертации.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати

По результатам научных исследований автором опубликовано 6 работ, в том числе 4 научные статьи в журналах, включенных в Перечень ВАК Минобрнауки России, в том числе 2 статьи в издании, индексируемом в международной базе Scopus и 2 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации Бурдаева Николая Игоревича «Разработка и

исследование лекарственной формы гефитиниба для парентерального применения» оформлен в соответствии с требованиями ГОСТ, отражает основное содержание работы и научных публикаций, раскрывает основные положения выносимые на защиту.

К достоинствам представленной к защите диссертации безусловно относятся научная обоснованность поставленной цели, четкость планирования этапов выполнения, очень большой объем экспериментальных исследований, проведенных с соблюдением всех нормативных требований. Принципиальных замечаний к работе не возникло; отдельные нечастые поправки в виде грамматических ошибок не влияют на положительное впечатление от диссертационного исследования в целом.

Однако, при прочтении диссертационной работы Н.И. Бурдаева возник ряд вопросов:

1. На чем основан выбор режима замораживания?
2. Каковы, по Вашему мнению, фармакокинетические преимущества разработанной липосомальной лекарственной формы гефитиниба?
3. Есть ли у нее недостатки?

Следует отметить, что приведенные вопросы имеют дискуссионный характер.

Заключение

Диссертация Бурдаева Николая Игоревича на тему: «Разработка и исследование лекарственной формы гефитиниба для парентерального применения», является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научно-практическая задача разработки и химико-фармацевтической характеристики лиофилизированной липосомальной лекарственной формы гефитиниба.

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», утвержденного ученым советом РУДН протокол № УС-1 от 22.01.2024 г., а её автор, Бурдаев Николай Игоревич, заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальностям 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств и 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия

Официальный оппонент:

Заведующая кафедрой фармацевтической химии и организации фармацевтического дела факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова,
доктор фармацевтических наук
(14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия, 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология),
профессор



Каленикова Елена Игоревна

05.11.2024

Адрес: 119991, Российская Федерация,
г. Москва, Ленинские горы, д. 1
Телефон: +79164650251 e-mail: eikaleni@yandex.ru

Подпись проф. Е. И. Калениковой подтверждаю
Директор МНОИ ФГБОУ ВО Московский
государственный университет имени М.В. Ломоносова,
академик РАН




Б.А. Ткачук