

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора фармацевтических наук, профессора, заместителя директора по образовательной деятельности Института фармации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Егоровой Светланы Николаевны на диссертационную работу Бурдаева Николая Игоревича «**Разработка и исследование лекарственной формы гефитиниба 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

Рак легкого является одним из наиболее распространенных видов онкологических заболеваний на планете, ежегодно унося более 1,5 миллиона жизней. У пациентов с раком легкого часто наблюдаются изменения в ключевых клеточных сигнальных и регуляторных путях, которые вызываются гиперэкспрессией рецепторов или мутациями в генах. В связи с этим таргетные препараты, такие как ингибиторы тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), стали широко использоваться в онкологической практике. Одним из них является гефитиниб, ингибитор тирозинкиназы EGFR первого поколения, представленный в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, 250 мг под торговым наименованием Иресса® (держатель регистрационного удостоверения АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания). Однако использование этого препарата ограничивается его низкой растворимостью в водных растворах и замедленной абсорбцией в желудочно-кишечном тракте при пероральном применении. Таким образом, создание новой лекарственной формы гефитиниба, способной улучшить его фармацевтические характеристики, является актуальной задачей. В рамках диссертационной работы автор поставил цель разработать лиофилизированную липосомальную форму гефитиниба для парентерального введения и методы контроля ее качества.

Достоверность и новизна результатов диссертации

Успешно решена поставленная автором задача исследования: разработка и стандартизация липосомальной лекарственной формы гефитиниба с использованием современных технологий и методов анализа. Научные утверждения, выводы и заключения основаны на анализе экспериментальных данных и теоретических положений. Все эксперименты были проведены с достаточным числом повторений, результаты систематизированы в таблицах, рисунках и графиках. Достоверность результатов исследования подтверждается статистически обработанными данными, полученными в ходе экспериментов.

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

Диссертационное исследование Бурдаева Николая Игоревича представляет собой самостоятельное научное исследование. Автор изучил большое количество литературных источников, позволивших четко сформулировать цель и задачи, разработать дизайн исследования с получением достоверных результатов.

Работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, двух глав с изложением собственных результатов, а также заключения. Список литературы включает 224 источника. Текст диссертации проиллюстрирован 31 таблицей и 22 рисунками. Работа написана хорошим языком, с использованием научного стиля изложения материала.

Во введении логично обоснованы актуальность и целесообразность диссертационного исследования. Четко сформулированы цель и задачи работы.

Обзор литературы всесторонне характеризует современное состояние изучаемой в работе проблемы. Материал изложен логично и последовательно, что свидетельствует о глубоком осмыслении автором проанализированной литературы.

В тексте главы «Материалы и методы» детально представлена структура исследования, указаны используемые статистические критерии и методы.

Результаты диссертационного исследования представлены в двух главах.

В главе 3 изложена разработка технологии получения липосомальной лекарственной формы гефитиниба: представлены экспериментальные исследования по выбору оптимального состава липосом, обоснованию

технологии получения липосомальной дисперсии, технологии получения лиофилизата липосом, включая выбор криопротектора. Результаты фармацевтико-технологических исследований диссертанта явились основой для разработки лабораторного регламента получения липосомальной лекарственной формы гефитиниба.

Глава 4 посвящена разработке методов исследования и контроля качества липосомальной лекарственной формы гефитиниба. Автором разработана и валидирована спектрофотометрическая методика количественного определения гефитиниба в липосомальной лекарственной форме, проведена оценка эффективности включения гефитиниба в липосомы (как в мультислойные везикулы, так и малые однослойные везикулы) и содержания в лекарственной форме, исследована фармацевтическая доступность гефитиниба в лекарственном препарате путем оценки высвобождения методом мембранного диализа, проведена оценка однородности дозирования гефитиниба в лекарственном препарате. В данной главе представлены также результаты исследований по оценке цитотоксичности разработанной липосомальной лекарственной формы гефитиниба на опухолевые клетки рака легкого A549. Диссертантом обоснованы критерии стандартизации липосомальной лекарственной формы гефитиниба, такие как размер липосомальных везикул и индекс полидисперсности, ζ -потенциал и вязкость, остаточные органические растворители и др., составлен проект спецификации на разработанный лекарственный препарат и изучена стабильность наработанных образцов лекарственной формы.

Следует отметить значительный объем выполненных экспериментальных исследований, логичное и последовательное изложение результатов в соответствии с поставленными задачами.

Основные результаты диссертационного исследования сформулированы в выводах и практических рекомендациях, которые полностью соответствуют поставленным в работе цели и задачам и обосновывают выносимые на защиту научные положения.

Ценность для науки и практики результатов работы

Диссертационное исследование Н.И. Бурдаева направлено на решение актуальной задачи фармацевтической науки – разработку технологии получения

липосомальных лекарственных форм и соответствующих аналитических методик. Цель исследования – создание инструментов для контроля качества и проведения исследований липосомальных лекарственных средств, в том числе, оценки их стабильности.

В ходе исследования были получены экспериментальные данные, характеризующие биофармацевтические и технологические свойства gefitiniba и его липосомальной лекарственной формы. Проведена оценка стабильности полупродукта и готового лекарственного средства.

На основе полученных результатов предложены состав и технология получения липосомальной лекарственной формы gefitiniba. Данные исследования представляют собой начальный этап фармацевтической разработки и служат основой для дальнейшего масштабирования, оптимизации и изучения свойств полученной лекарственной формы.

Разработанные в ходе исследования аналитические методики могут быть использованы для контроля качества и стандартизации липосом gefitiniba, а также для исследований других наноформ gefitiniba и других противоопухолевых соединений.

Результаты диссертационного исследования внедрены в учебный процесс кафедры фармацевтической технологии и фармакологии Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Разработанные методики нашли применение и используются в работе в Научно-исследовательском институте экспериментальной диагностики и терапии опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России и лабораторий АО «МираксБиоФарма», соответствующие акты внедрения имеются в диссертации.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати

По результатам диссертационной работы опубликованы 6 научных работ, из них 3 статьи в изданиях, входящих в «Перечень ВАК» и перечень «РУДН», в том числе 2 статьи в «Химико-фармацевтическом журнале», входящем в международную базу SCOPUS.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации Н.И. Бурдаева полностью отражает основное содержание работы и научных публикаций, раскрывает научные положения, выносимые на защиту.

В ходе оппонирования работы к диссертанту возникли следующие вопросы и замечания:

1. Какова концепция использования гефитиниба в липосомальной форме? Что должно происходить с липосомами в организме человека?
2. Почему Вы отказались от липосом с соевым фосфатидилхолином?
3. Каким образом выбрали режим измельчения липосом?
4. В качестве криопротектора в лиофилизате липосом гефитиниба предложена сахароза. Возможно ли применение разработанного лекарственного препарата у больных сахарным диабетом?
5. При получении стерильной дисперсии малых одноламеллярных везикул (Блок-схема технологического процесса получения лиофилизированной липосомальной лекарственной формы гефитиниба, рисунок 9) следует предусмотреть контроль стерильности.

Указанные замечания имеют уточняющий характер и не влияют на положительную оценку диссертационного исследования в целом.

Заключение


Диссертационное исследование 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 ингибитора тирозинкиназы 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

Заместитель директора по образовательной деятельности Института фармации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор фармацевтических наук (15.00.01-Технология лекарств и организация фармацевтического дела), профессор по Егорова Светлана Николаевна кафедре технологии лекарств



Подпись <i>д.фарм.н., профессор</i> <i>Егорова С.Н.</i> заверяю.
Учёный секретарь Ученого Совета ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, д.м.н. <i>И.Г. Мустафин</i>
« 06 » 11 2024 г.

420012, Приволжский федеральный округ, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

E-mail: Svetlana.egorova@kazangmu.ru

Телефон: 8(843) 521-44-96