

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора фармацевтических наук Блынской Евгении Викторовны на диссертационную работу Оборотова Григория Александровича на тему: «Разработка липосомальной лекарственной формы противоопухолевого препарата гемцитабин», представленную в диссертационный совет ДСУ 208.002.02 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств.

Актуальность темы исследования

Тема диссертационного исследования является, безусловно, актуальной. Гемцитабин относится к числу широко применяемых противоопухолевых препаратов, используемых при лечении ряда солидных новообразований, однако его клиническое применение ограничено коротким периодом полувыведения, быстрой инактивацией в плазме крови и необходимостью повторных введений, что повышает системную нагрузку на организм и риск развития нежелательных реакций.

В этих условиях разработка липосомальной лекарственной формы гемцитабина представляет значительный научный и практический интерес, поскольку липосомальная инкапсуляция позволяет повысить стабильность действующего вещества, замедлить его выведение, обеспечить более длительное циркулирование и повысить адресность доставки в опухолевую ткань. Актуальность исследования дополнительно определяется тем, что, несмотря на многолетнее изучение липосомальных форм гемцитабина, проблема достижения высокой эффективности инкапсуляции и стабильности подобных систем сохраняет свою научную значимость.

В связи с этим разработка отечественной устойчивой при хранении липосомальной формы гемцитабина для инъекционного введения следует рассматривать как своевременную и значимую задачу в области промышленной фармации.

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

Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, представляются в достаточной степени обоснованными. Обоснованность работы определяется логичной структурой исследования и последовательным решением поставленных задач: от изучения физико-химических свойств гемцитабина и сравнительной оценки методов его загрузки в липосомы до выбора оптимальной липидной композиции, разработки технологии получения и лиофилизации, создания методик анализа, стандартизации и изучения биологической активности.

Автором использован комплекс современных технологических, химико-фармацевтических и математико-статистических методов исследования, что позволило всесторонне оценить критические параметры качества разработанной липосомальной системы.

Представленные в диссертации выводы непосредственно вытекают из полученных экспериментальных данных, являются внутренне согласованными и соответствуют цели и задачам проведенного исследования.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Достоверность полученных результатов обеспечивается применением воспроизводимых методов получения липосомальных дисперсий, использованием современного оборудования, а также контролем ключевых

показателей качества разработанной системы, включая размер частиц, индекс полидисперсности, ζ -потенциал и эффективность инкапсуляции.

Количественное определение гемцитабина проводилось спектрофотометрическим методом, отделение невключившегося вещества - методом гель-фильтрации, а обработка результатов выполнялась с применением методов математической статистики.

Существенным подтверждением достоверности представленных данных являются результаты исследования стабильности, показавшие сохранение оптимальных физико-химических характеристик разработанной формы в течение шести месяцев хранения, а также результаты *in vitro* на клеточной линии A549, где липосомальный гемцитабин продемонстрировал значительно более высокую цитотоксическую активность по сравнению со свободным препаратом. Научная новизна работы заключается в том, что впервые разработана отечественная инъекционная липосомальная лекарственная форма гемцитабина, обладающая устойчивостью при хранении; подобран оптимальный состав стерически стабилизированных липосом, разработан технологический процесс получения, предложены методики качественного и количественного анализа и определены показатели, положенные в основу стандартизации препарата.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Полученные автором результаты имеют существенную значимость для фармацевтической науки и практики. Теоретическая значимость исследования заключается в научном обосновании подходов к созданию липосомальной системы доставки для гидрофильной активной фармацевтической субстанции, инкапсуляция которой традиционно представляет значительные технологические трудности. Важным результатом работы является также обоснование применения лиофилизации как способа повышения стабильности липосомальной формы гемцитабина. Практическая значимость диссертации

определяется разработкой оригинальной отечественной лекарственной формы «Гемцитабин липосомальный лиофилизат для приготовления дисперсии для инъекций 5 мг», созданием проекта нормативной документации и спецификации, подтверждением воспроизводимости разработанной технологии и установлением стабильности препарата при хранении. Полученные результаты формируют научно-технологическую основу для дальнейшей доклинической и клинической разработки препарата, а также могут быть использованы при создании липосомальных форм других гидрофильных противоопухолевых средств.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертационная работа полностью соответствует паспорту научной специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств по пунктам 2, 3, 4.

Полнота освещения результатов диссертации в печати

По результатам исследования автором опубликовано 5 работ, в том числе 3 научные статьи в журналах, включённых в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 1 иная публикация по результатам исследования, 1 публикация в сборнике материалов всероссийской научной конференции.

Материалы проведённых исследований по теме диссертации были представлены и обсуждены на научной конференции межинституциональной XVIII Всероссийской научно-практической конференции им. А.Ю. Барышникова «Новые перспективные противоопухолевые препараты и медицинские технологии: проблемы, достижения, перспективы» памяти А. Ю. Барышникова,

проведённой с участием сотрудников ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России (Москва, 24-25 апреля 2025 г.).

Структура и содержание диссертации

Структура и содержание диссертации имеют логичное и последовательное изложение, что позволяет четко проследить процесс исследования. В **первой главе** представлена обширная литература по гемцитабину, его химическим свойствам и механизму действия, а также рассмотрены исследования, связанные с липосомальными препаратами. Эта глава обосновывает актуальность работы, подчеркивая необходимость разработки липосомальной формы гемцитабина для повышения его терапевтической эффективности и снижения токсичности.

Во второй главе подробно описаны материалы и методы, использованные в исследовании. Особое внимание уделено процессу получения липосом, а также различным методам их анализа и контроля. Это важно для обеспечения точности и достоверности полученных результатов.

Третья глава посвящена разработке состава и технологии получения липосомальной лекарственной формы гемцитабина. В ней описаны этапы создания липосом, начиная от гидратации липидной пленки и до методов загрузки активного вещества. Описание этих этапов позволяет понять, как были решены ключевые технологические задачи, такие как повышение эффективности инкапсуляции.

Четвертая глава представлена методиками качественного и количественного анализа липосомальной формы гемцитабина, а также обсуждаются вопросы стабилизации препарата и его биологической активности. В этой главе приведены результаты опытов *in vitro*, которые показали более высокую цитотоксическую активность липосомального гемцитабина по сравнению с его свободной формой на клеточной линии рака легких A549.

Использование спектрофотометрии и других методов анализа позволило оценить физико-химические характеристики препарата и его стабильность при хранении.

Таким образом, структура работы соответствует требованиям, предъявляемым к научным исследованиям в области фармацевтики, и логично подводит к выводам, которые подтверждают научную новизну и практическую значимость исследования.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям и выводам диссертации. В автореферате кратко и точно изложены цель исследования, задачи, научная новизна и ключевые результаты, подтверждающие высокую эффективность разработанной липосомальной формы гемцитабина. Все основные положения работы, включая методы и результаты экспериментов, нашли свое отражение в автореферате, что подтверждает его соответствие тексту диссертации.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Следует отметить, что диссертационная работа выполнена в логике современной фармацевтической разработки с опорой на принципы QbD (Quality by Design): последовательно сформирован целевой профиль качества продукта, определены критические показатели качества и параметры процесса/материала, показана причинно-следственная структура факторов, что соответствует тематике специальности 3.4.1 «Промышленная фармация и технология получения лекарств».

Существенным достоинством является комплексность экспериментального блока: помимо фармакопейных испытаний липосомальной лекарственной формы (включая оценку эффективности инкапсуляции,

определение размера липосом, дзета-потенциала и стабильности при хранении), проведены исследования липосомальной пленки после нанесения (распыления) по биофармацевтическим и физико-механическим характеристикам, включая паропроницаемость и высвобождение *in vitro*.

При общей положительной оценке диссертационной работы в процессе ее рассмотрения возникли следующие вопросы и замечания:

- 1) Заявленная форма «лиофилизат для приготовления дисперсии для инъекций» требует уточнения на соответствие терминологии ОФС.1.4.1.0007 «Лекарственные формы для парентерального применения»: целесообразно обосновать выбор термина «дисперсия» либо заменить его на «суспензия»;
- 2) Формулировка о «высокой растворимости воды в октаноле» требует контекста. Следует уточнить, что взаимное насыщение растворителей проводили для установления равновесия между фазами с целью повышения воспроизводимости определения коэффициента распределения;
- 3) Необходима оценка результатов исследования сорбционных свойств гемцитабина, полученных на растворах, применительно к стерилизующей фильтрации липосомальных дисперсий. Поскольку стерилизующая фильтрация лекарственной формы проводится не для раствора свободного гемцитабина, а для липосомальной системы, целесообразно обосновать применимость полученных данных к липосомам, либо представить дополнительные результаты, подтверждающие отсутствие значимой сорбции в условиях, приближенных к реальной технологии;
- 4) Подход к выбору температурных и временных параметров первичной и вторичной сушки описан недостаточно подробно. Целесообразно раскрыть связь выбранных параметров с критическими температурами системы, структурной сохранностью липосом и остаточной влажностью лиофилизата, включая обоснование ступенчатого подъема температуры полки;

5) На ряде графиков и в таблицах отсутствуют доверительные интервалы, стандартные отклонения или другие показатели, характеризующие разброс данных. Данное обстоятельство затрудняет оценку воспроизводимости результатов и может указывать на недостаточную статистическую обоснованность представленных выводов.

Вышеуказанные вопросы и замечания не являются критическими, не снижают научной и практической значимости диссертационного исследования Оборотова Г.А.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диссертационная работа Оборотова Григория Александровича на тему: «Разработка липосомальной лекарственной формы противоопухолевого препарата гемцитабин» на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи по разработке и комплексному исследованию липосомальной лекарственной формы противоопухолевого препарата гемцитабина, направленной на повышение эффективности доставки действующего вещества и улучшение его фармакокинетических характеристик, что имеет существенное значение для фармацевтической отрасли и медицинской практики, что соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора № 0692/Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утвержденными приказом №1179/Р от 29.08.2023г., приказом №0787/Р от 24.05.2024г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Оборотов Григорий Александрович

заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности — 3.4.1.

Промышленная фармация и технология получения лекарств.

Официальный оппонент:

Доктор фармацевтических наук (3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств), заведующий лабораторией технологии лекарственных препаратов, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»

Блынская Евгения Викторовна

«12» мая 2026г.

Подпись Блынской Е.В. заверяю
Ученый секретарь ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»,
кандидат биологических наук



/Васильева Е.В.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» (125315, Российская Федерация, г. Москва, Балтийская ул. д.8, Тел.: (499) 151-18-81, e-mail: blynskaya_ev@academpharm.ru)