

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора фармацевтических наук Абрамович Риммы Александровны на диссертационную работу Колпаксиди Александра Павловича на тему «Разработка инъекционной лекарственной формы противоопухолевого препарата на основе производного индолокарбазола ЛХС-1269», представленную в диссертационный совет ДСУ 208.002.02 на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств

Актуальность темы исследования

Онкологические заболевания по-прежнему остаются одной из самых серьёзных медицинских угроз для человечества. При этом тревожная тенденция очевидна: год от года фиксируется все больше новых случаев выявления онкологий. Рост числа заболеваний создаёт значительную нагрузку на системы здравоохранения разных стран: лечение требует больших финансовых вложений, высокотехнологичного оборудования и квалифицированных специалистов. Кроме того, онкологические заболевания серьезно снижают качество и продолжительность жизни пациентов. Их многообразие и разная чувствительность опухолевых клеток к терапии требует создания новых противоопухолевых средств.

Одним из многообещающих классов противоопухолевых соединений являются производные индолокарбазола. Среди них — соединение ЛХС-1269. Оно привлекает внимание тем, что его механизм действия отличается от большинства других цитостатиков, что может быть особенно полезно в случаях, когда опухоль становится резистентной к стандартной терапии.

Однако у ЛХС-1269 есть серьёзное ограничение: оно практически нерастворимо в воде и других распространённых фармацевтических растворителях. Это создаёт значительные трудности при разработке

инъекционной лекарственной формы — а именно такой способ введения часто необходим для эффективной противоопухолевой терапии. Решение этой проблемы — важный шаг на пути к внедрению нового препарата в клиническую практику.

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

Результаты диссертационного исследования А.П. Колпаксиди отличаются высокой степенью достоверности и научной обоснованности.

Полученные результаты достоверны благодаря использованию современных фармакотехнологических и аналитических методов анализа: изменение рН, «удаление растворителя» для получения твердой дисперсии, лиофилизация, сорастворение, солюбилизация, стерилизующая фильтрация, определение растворимости, потенциометрия, вискозиметрия, спектрофотометрия в видимой и ультрафиолетовой области, и др.

Исследования проведены на сертифицированном оборудовании с применением соответствующих реактивов и в соответствии с нормативными требованиями. Выводы сделаны на основе статистически обработанного массива экспериментальных данных.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Достоверность результатов исследования обеспечена применением комплекса современных аналитических и технологических методов. Воспроизводимость данных гарантирована использованием аттестованного оборудования, сертифицированных реактивов и статистической обработкой результатов.

Впервые разработан концентрат для приготовления раствора для инъекции оригинального отечественного противоопухолевого препарата на

основе производного индолакарбазола ЛХС-1269. Созданы методики качественного и количественного анализа, а также определены показатели качества для ее стандартизации.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Теоретические наработки диссертационной работы могут использоваться при разработке лекарственных форм других соединений.

«ЛХС-1269, концентрат для приготовления раствора для инъекций 25 мг» проходит доклинические исследования.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Научные положения диссертации соответствуют пункту 2 паспорта специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств.

Полнота освещения результатов диссертации в печати

По теме диссертационного исследования автором опубликовано 8 печатных работ:

- 3 статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus;
- 1 обзорная статья (иная публикация);
- 4 работы опубликованы в сборниках материалов различных научных конференций.

Структура и содержание диссертации

Объём диссертационной работы — 128 листов машинописного текста. В ней содержатся:

- 27 таблиц (23 размещены в основном тексте, 4 — в приложениях);
- 17 рисунков;
- список литературы из 127 источников, среди которых 72 отечественных и 55 зарубежных публикаций.

Содержание разделов

Введение обосновывает актуальность исследования, раскрывает степень разработанности темы, формулирует цели и задачи работы. В нем также отражены:

- научная новизна;
- методология и методы исследования;
- личный вклад автора;
- положения, выносимые на защиту (в соответствии с паспортом специальности);
- основные результаты и их внедрение в практику;
- апробация результатов и степень их достоверности.

Глава 1 (обзор литературы) посвящена анализу данных о противоопухолевых препаратах, в том числе производных индолокарбазола и ЛХС-1269, а также методам создания инъекционных лекарственных форм с труднорастворимыми соединениями. В главе:

- рассмотрены виды противоопухолевых препаратов, их химическая структура и представители (включая ЛХС-1269);
- описаны подходы к разработке инъекционных форм: применение неводных растворителей, соразтворителей и солюбилизаторов, изменение pH, образование солевых форм, химическая модификация структуры, получение твёрдых дисперсных систем, комплексообразование с циклодекстринами, создание наноструктурированных форм;
- приведены примеры практического применения этих подходов в фармацевтике.

Глава 2 содержит описание материалов и вспомогательных веществ, используемого оборудования и методов исследования. Также дана характеристика активной фармацевтической субстанции ЛХС-1269.

Глава 3 представляет результаты поиска оптимальной технологии получения ИЛФ ЛХС-1269. Исследованы следующие подходы:

- изменение pH;
- использование твёрдых дисперсий;
- применение соразтворителей и солюбилизаторов.

По каждому направлению приведены данные исследований и характеристики экспериментальных серий. В итоге выбран конечный состав. Дополнительно изучено влияние фильтрации и разных типов фильтров на содержание ЛХС-1269 и разработана технологическая схема изготовления инъекционной лекарственной формы «ЛХС-1269, концентрат для приготовления раствора для инъекций 25 мг».

Глава 4 посвящена разработке методов качественного и количественного анализа активной фармацевтической субстанции в составе инъекционной лекарственной формы «ЛХС-1269, концентрат для приготовления раствора для инъекций 25 мг». Представлены результаты валидации методики количественного анализа.

Глава 5 содержит перечень показателей качества для стандартизации разработанной лекарственной формы, а также результаты изучения её стабильности.

Каждая глава имеет заключение, имеется общее заключение, общие выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список сокращений и условных обозначений, благодарности, список литературы и приложения.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат полностью отражает все научные положения и выводы диссертационного исследования.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работа Колпаксиди А. П. носит завершённый характер: в трёх сериях отработана технология её изготовления, разработаны методы анализа и выбраны показатели качества для стандартизации препарата.

Ключевым преимуществом исследования стал системный подход к разработке ИЛФ труднорастворимой активной фармацевтической субстанции ЛХС-1269. На начальном этапе были изучены и экспериментально проверены различные технологические подходы. Это позволило обоснованно выбрать оптимальный состав, а затем провести углублённые исследования именно с ним — последовательно решая возникающие задачи и преодолевая выявленные сложности.

Важным практическим преимуществом разработанной технологии является её масштабируемость: в случае успешного прохождения доклинических исследований предложенный подход может быть эффективно внедрён на этапе клинических испытаний.

Результаты исследования представлены в удобной и наглядной форме, а методы получения составов описаны детально, что обеспечивает прозрачность и воспроизводимость проведённой работы.

Однако к диссертационной работе есть ряд замечаний и вопросов:

1. Изучался ли электронный спектр поглощений (ЭСП) примесей: ЛХС-1269-Х и ЛХС-1269-У. Насколько они отличаются от ЭСП ЛХС-1269? Влияют ли они на результаты качественного и количественного спектрофотометрического анализа ИЛФ?

2. Использовался ли при фармацевтической разработке подход Quality by design?

3. В четвертой главе в показателе качество «описание» указано, что возможна слабая зеленая флуоресценция раствора. А в спецификации, которая приведена в Приложении А это упоминание отсутствует.

4. Вы использовали диметисульфоксид (ДМСО) квалификации чистый для анализа. А советует ли он требованиям ФС.2.1.0411 «Диметилсульфоксид»?

5. В литературный обзор был смысл добавить требования, предъявляемые для ИЛФ.

6. Текст диссертации содержит ряд неточностей: опечатки, орфографические и пунктуационные ошибки, а также стилистические погрешности.

Данные замечания и вопросы не являются критическими, не снижают практической и научной значимости диссертации А.П. Колпаксиди.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Колпаксиди Александра Павловича на тему: «Разработка инъекционной лекарственной формы противоопухолевого препарата на основе производного индолокарбазола ЛХС-1269» на соискание учёной степени кандидата фармацевтических наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи по разработке состава нового противоопухолевого средства, что соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении учёных степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утверждённого приказом ректора № 0692/Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утверждёнными: приказом №1179/Р от 29.08.2023 г., приказом №0787/Р от 24.05.2024 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор, Колпаксиди Александр Павлович, заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств.

Официальный оппонент:

Абрамович Римма Александровна
доктор фармацевтических наук, доцент
Начальник научно-производственного
участка Центра регенеративной медицины
Медицинского научно-образовательного института (МНОИ)
ФГБОУ ВО «Московский государственный университет
имени М. В. Ломоносова»

«20» март 2026 г.

 Абрамович Римма Александровна

Подпись Абрамович Р. А. заверяю
Учёный секретарь Университетской клиники
МНОИ ФГБОУ ВО
«Московский государственный университет
имени М. В. Ломоносова»

ФГБОУ ВО «Московский государственный
университет имени М. В. Ломоносова»
Адрес: 119991, Российская Федерация,
Москва, Ленинские горы, д. 1
Тел.: 8(916)694-50-49



 Орлова Я. А.