

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора фармацевтических наук, **Суслиной Светланы Николаевны**, на диссертацию **Бу Лугэнь «Разработка лекарственной формы противоопухолевого препарата на основе гликозидного производного индолокарбазола»**, представленную в диссертационный совет Д 208.002.01 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 - Технология получения лекарств

Актуальность темы исследования

Диссертационная работа Бу Лугэнь посвящена созданию лекарств нового поколения путем разработки лекарственных форм производных гликозидов индолокарбазола, противоопухолевого действия, с использованием инновационных технологий – липосомирования и лиофилизации.

Создание новых отечественных противоопухолевых препаратов, избирательно влияющих на опухолевую ткань, является актуальной задачей фармацевтической науки в России и других странах. Среди многочисленных веществ, обладающих противоопухолевой активностью особый интерес представляют препараты из группы производных индолокарбазола. N-Гликозиды замещенных индоло[2,3-а]карбазолов и родственных соединений. Значительные успехи в изучении механизма злокачественной трансформации клеток и процесса метастазирования новообразований позволили выявить новые мишени для потенциальных противоопухолевых средств. Производные индолокарбазола – это прогрессивная группа синтетических соединений, обладающих широким актуальным спектром активности (противоопухолевой, антибактериальной и иммуномодулирующей), что дает возможность взаимодействия с несколькими мишенями и индуцирует различные пути гибели опухолевых клеток. Известно, что мишенями для производных индолокарбазола являются топоизомеразы, ДНК и протеинкиназы, однако в клинической практике отечественные ингибиторы топоизомеразы I и/или II отсутствуют, что и обуславливает актуальность проводимого диссертантом исследования. Еще одним веским аргументом в пользу диссертационной работы Бу Лугэнь является

стратегическая необходимость создания отечественных аналогов зарубежным препаратам иринотекан, топотекан, этопозид и тенипозид – имеющих устойчивый спрос.

В лаборатории химического синтеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России осуществлен синтез ряда производных индолокарбазолов среди которых по результатам биологических исследований на различных моделях асцитных и солидных опухолей выбрана новая субстанция гликозидного производного индолокарбазола (ГПИ) - ЛХС-1269, для дальнейшего углубленного изучения и разработки ее адекватных лекарственных форм.

Субстанция ГПИ практически нерастворима в воде и большинстве органических растворителей, что является ключевой проблемой для разработки инъекционной лекарственной формы (ЛФ). В связи с этим для улучшения биологической и фармацевтической доступности изучаемой субстанции использованы инновационные технологические подходы липосомирование и лиофилизация.

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

Все представленные результаты научных исследований в диссертационной работе Бу Лугэнь обоснованы и подтверждены логикой обработки первичных экспериментальных данных. Достоверность полученных результатов обеспечена достаточным объемом и повторностью проведенных исследований, их воспроизводимостью, использованием статистических и технологических методов.

Результаты проведенных исследований представлены в виде докладов и тезисов научных мероприятий международного и всероссийского уровня.

Все экспериментальные исследования выполнены лично автором или при ее непосредственном участии.

По материалам данного исследования подготовлено и опубликовано 9 научных работ, в изданиях из Перечня Университета/Перечня ВАК при Минобрнауки России - 2 статьи, в журналах, включенных в международную базу данных Scopus - 1 статья, в иных изданиях - 6 статей.

Опубликованные научные работы полностью отражают основное содержание диссертационной работы.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

При выполнении научной работы в ходе осуществления экспериментов и анализов использованы соответствующие физико-химические методы исследования; сертифицированное, современное оборудование, имеющее действующее свидетельство о поверке.

Воспроизводимость и правильность полученных экспериментальных данных подтверждена методами статистики доказывает их достоверность.

Полученные, с помощью различных методов, данные, согласуются между собой и взаимно дополняют друг друга. Выводы и положения, выносимые на защиту, обоснованы и логичны.

В результате проведенных исследований впервые создана инъекционная липосомальная лекарственная форма оригинального отечественного противоопухолевого препарата на основе гликозидного производного индолокарбазола ЛХС-1269. Разработан оптимальный состав и способ получения инъекционной липосомальной лекарственной формы ЛХС-1269, которые имеют ряд особенностей, позволяющих преодолеть особенности, обусловленные гидрофобными свойствами у объекта.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

В ходе реализации задач исследования создана лиофилизированная липосомальная лекарственная форма гидрофобного производного индолокарбазола ЛХС-1269, рекомендованная для дальнейших доклинических исследований. На основании выбранных показателей качества проведена стандартизация и составлен проект нормативной документации лекарственной формы «ЛХС-1269 липосомальный, лиофилизат для приготовления дисперсии для инъекций 1,8 мг».

Результаты диссертационного исследования внедрены и используются в деятельности лаборатории разработки лекарственных форм федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту

специальности 14.04.01 – технология получения лекарств. Результаты проведенных исследований соответствуют пунктам 3 и 4 паспорта специальности.

Охарактеризовать кратко структуру и оценить содержания диссертации

Диссертационная работа Бу Лугэнь изложена на 138 страницах компьютерного текста. Работа имеет классическую структуру, состоит из оглавления, введения, обзора литературы, материалов и методов, двух глав экспериментальных исследований, общих выводов, списков сокращений и условных обозначений и литературы, а также приложений. Список цитируемой литературы содержит 161 источник, из них 71 на иностранных языках.

Во введении автором показана актуальность проведенного исследования и предшествующие достижения науки в этой области, сформулированы цель и задачи диссертационной работы, раскрыта её научная новизна, теоретическая и практическая значимость, полученные результаты - отражены в положениях, выносимых на защиту.

Основная часть диссертационной работы разделена на 4 главы.

Первая глава представляет собой обзор данных научной литературы по исследуемой теме. Приведено краткое, но исчерпывающее представление различных групп противоопухолевых препаратов, обобщены их лекарственные формы и способы введения. Заслуживает внимания, в частности таблица 1. Описаны виды фармакологической активности присущие производным индолокарбазола, особенности и преимущества их по сравнению с другими химиотерапевтическими препаратами. Отмечено, что противоопухолевая активность обусловлена различными механизмами действия, включая интеркаляцию ДНК, ингибирование ДНК-топоизомераз и протеинкиназ. Большая часть этих соединений характеризуется наличием индоло[2,3-а]пирроло[3,4-с] карбазолового ядра с присоединенным сахаром. Объект исследования - соединение ЛХС-1269 синтезировано в НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и на сегодняшний день, считается одним из наиболее перспективных представителей класса производных индолокарбазола, что подтверждено значительным ингибирующим влиянием на опухоли в исследованиях *in vivo*.

Ввиду низкой растворимости в воде соединения ЛХС-1269 и необходимости создания инъекционной лекарственной формы проведен обзор возможных систем доставки, в частности липосом, которые, благодаря своей универсальности считаются наиболее приемлемыми. Возможные для композиций наполнителей и химических модификаций, липосомы применяются для доставки различных типов ЛС и безопасно вводятся различными путями.

В главе 2. «Материалы и методы исследования» представлен дизайн исследования, а также описаны материалы и методы исследования.

Глава 3. «Разработка состава и технологии получения ЛЛЛФ ЛХС-1269» содержит экспериментальные данные, разработаны состав и технология получения лиофилизированной липосомальной лекарственной формы ЛХС-1269. В связи с низкой стабильностью ЛЛФ ЛХС-1269 разработана технология ее лиофилизации. Для обеспечения проведения биологических исследований по предложенной технологии получены 3 опытные серии ЛЛФ ЛХС-1269 в малых объемах. Также произведены экспериментальные серии препарата с целью стандартизации ЛЛЛФ ЛХС-1269 и отработки ее технологии получения в условиях масштабирования.

Глава 4 «Разработка методик контроля качества и стандартизация ЛЛЛФ ЛХС-1269» были разработаны методики качественного ТСХ-анализа компонентов препарата и количественного спектрофотометрического определения содержания ДВ. На основании таких показателей качества, как регидратируемость, подлинность, описание, однородность массы дозированных лекарственных форм, количественное определение, размер везикул, рН, ζ -потенциал везикул, вязкость и потеря в массе при высушивании была проведена стандартизация ЛЛЛФ ЛХС-1269.

Общие выводы сформулированы четко и соответствуют поставленным задачам.

В приложениях представлены спецификация на «ЛХС-1269 липосомальный, лиофилизат для приготовления дисперсии для инъекций 1,8 мг» ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, акты внедрения.

Содержание автореферата полностью соответствует основным

положениям и выводам диссертации.

Отметить достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работы Бу Лугэнь выполнена на высоком научном уровне с использованием необходимых современных методов исследования, Каждая глава резюмируется выводами, которые кратко описывают промежуточные результаты исследования. Общие выводы в диссертации и автореферате полностью отражают итоги научной работы соискателя научной степени.

Оппонируемая работа в целом заслуживает положительной оценки, однако имеется ряд вопросов и комментариев:

1. Какие еще методы, можно было бы использовать для получения растворимой формы исследуемого производного индолокарбазола? Что повлияло на окончательный выбор вспомогательных веществ для получения вашего препарата?
2. чем обусловлен выбор исходных соотношений исследуемой субстанции и липосомобразующих ингредиентов, каких показателей стабильности липосомальной формы в итоге удалось достичь?
3. В качестве дополнения, хотелось бы отметить, что желательно смоделировать профиль качества разрабатываемого препарата, а также отдельных полупродуктов на стадиях разработки, для однозначного толкования получаемых результатов.

Указанные замечания не носят принципиального характера и не снижают ценности проведенного исследования, достоверности и несомненных достоинств данной диссертационной работы.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Бу Лугэнь на тему: «Разработка лекарственной формы противоопухолевого препарата на основе гликозидного производного индолокарбазола» на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 - Технология получения лекарств является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научно-практической задачи в области фармацевтической технологии – получение липосомальной

лиофилизированной формы отечественной фармацевтической субстанции противоопухолевого действия, имеющей существенное значение для фармацевтической отрасли.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Бу Лугэнь 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 от 31.01.2020 г. № 0094/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Бу Лугэнь, заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности - 14.04.01 - Технология получения лекарств.

Официальный оппонент

доктор фармацевтических наук
(14.04.01-Технология получения лекарств), доцент
заведующий кафедрой общей фармацевтической
и биомедицинской технологии Федерального
государственного автономного образовательного
учреждения высшего образования «Российский
университет дружбы народов» (ФГАОУ ВО «РУДН»)
Министерства науки и высшего образования Российской Федерации,

Суслина Светлана Николаевна

Подпись Суслиной С.Н. заверяю:
Ученый секретарь Ученого совета медицинского института
ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»
Министерства науки и высшего образования Российской Федерации,

доцент, кандидат фармацевтических наук



Т.В.Максимова

Адрес: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, м 6. Федеральное
государственное автономное образовательное учреждение высшего
образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки
и высшего образования Российской Федерации, web-сайт: <https://www.rudn.ru/>
тел. +7 (499) 936-87-87, e-mail: information@rudn.ru

«28» апреля 2022 г.