

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 **Шпрах Зои Сергеевны** на тему «Теоретические и экспериментальные основы создания лекарственных средств для лечения нейроэндокринных опухолей», представленную в диссертационный совет ДСУ 208.002.01 на базе федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальностям 14.04.01 – Технология получения лекарств и 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия

Актуальность избранной темы

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) – редкое заболевание, которое характеризуется гиперпродукцией биологически активных веществ, способных вызывать гормональные синдромы. Для лечения НЭО используют химиотерапевтические препараты, оказывающие цитотоксическое и цитостатическое воздействие на опухолевый процесс, и биотерапевтические лекарственные средства для купирования гормональных симптомов.

Стандартом лечения НЭО за рубежом являются режимы комбинированной химиотерапии на основе стрептозотоцина [2-дезоксидезокси-2(3-метил-3-нитрозомочевины)глюкозамина]. В Российской Федерации стрептозотин в настоящее время не зарегистрирован.

В России разработан лекарственный препарат, близкий по химической структуре к стрептозотину - Араноза (3-(α -L-арабинопиранозил-1)-1-метил-1-нитрозомочевина). Отдельные случаи применения Аранозы для лечения больных с НЭО показали ее преимущества перед стрептозототином по эффективности и значительно большей широте терапевтического действия.

Особой категорией лекарственных препаратов для лечения НЭО являются аналоги соматостатина, которые не только являются стандартом контроля симптомов НЭО, но и демонстрируют противоопухолевый эффект и используются для лечения пациентов с неоперабельными НЭО. В ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России синтезирован и изучен первый оригинальный отечественный аналог соматостатина –

пентапептид цифетрилин (Boc-Cys(Thp)-Phe-D-Trp-Lys(Z)-Thr-OMe), проявивший высокую противоопухолевую активность в экспериментах *in vitro* и *in vivo*.

Исследования теоретического и экспериментального характера по разработке лекарственных средств различных химических классов для лечения НЭО, включающие технологические, биофармацевтические и другие методы исследования, в России не проводились.

Вышесказанное обуславливает актуальность предлагаемых соискателем исследований по созданию отечественных лекарственных препаратов различных фармакологических групп для лечения НЭО.

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

Научные положения диссертационной работы Шпрах Зои Сергеевны основаны на результатах проведенных экспериментов с использованием современных технологических и аналитических методов. Выводы диссертации вытекают из результатов исследования, подтверждены фактическим материалом, грамотно аргументированы.

Основные положения теоретических и экспериментальных исследований представлены и обсуждены на научных конференциях и форумах, в том числе международных.

Результаты работы опубликованы в журналах, включенных в Перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы научные результаты диссертации на соискание ученой степени доктора наук и в изданиях, индексируемых в международных базах данных Scopus и Web of Science.

Достоверность полученных результатов и научная новизна исследования

Диссертационная работа выполнена на высоком научном и профессиональном уровне с использованием современных объективных методов оценки.

Большой объём экспериментальных данных с применением адекватных методических подходов и современных методов исследования позволил автору решить поставленные задачи, а также обосновать положения, выводы и рекомендации. Основные положения диссертации, выносимые на защиту, нашли отражение в сделанных выводах.

В работе проанализирован достаточный объём литературных источников отечественных и зарубежных авторов. Возможность применения разработанных методик подтверждена их валидацией. Метрологическое обеспечение лабораторного оборудования подтверждено квалификацией

соответствующего уровня. Результаты экспериментальных исследований статистически обработаны в соответствии с требованиями действующего издания Государственной фармакопеи Российской Федерации и сопоставлены с данными научной литературы.

Представленные в диссертационной работе исследования выполнены в рамках тем НИР ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, а также в рамках федеральных целевых программ «Предупреждение и борьба с социально-значимыми заболеваниями» (2007–2012 гг.) и «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу» (2011–2020 гг.).

В диссертационной работе З.С. Шпрах теоретически и экспериментально обоснованы критерии создания безопасного производства высокотоксичных противоопухолевых препаратов для парентерального применения на примере производного нитрозоалкилмочевины аранозы и показана возможность трансфера технологии и аналитических методик аранозы на промышленное производство.

Проведена фармацевтическая разработка аналога соматостатина цифетрилин в лекарственной форме таблетки, определены основные параметры технологического процесса и проведена его предварительная валидация.

Разработаны целевые профили качества лекарственных средств для лечения НЭО, определены критичные показатели качества и их приемлемые значения. Определены и валидированы критические стадии технологических процессов и установлены критерии приемлемости их отдельных стадий.

Предложены критерии и параметры качества оригинальных отечественных фармацевтических субстанций и лекарственных форм аранозы и цифетрилина, разработаны и валидированы методики стандартизации фармацевтических субстанций и готовых продуктов.

Установлена экспрессия рецепторов к соматостатину на моделях экспериментальных опухолей животных (аденокарциноме молочной железы Ca755 и аденокарциноме толстой кишки АКАТОЛ), подтверждающая адекватность их использования для изучения противоопухолевой активности цифетрилина и других аналогов соматостатина.

Научная новизна проведенных исследований подтверждена получением четырех патентов РФ на изобретения.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Автором определены подходы к созданию современного безопасного асептического производства противоопухолевых лекарственных средств с применением изоляторных технологий, что позволило создать асептическое производство высокотоксичных противоопухолевых лекарственных средств в

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и провести трансфер технологии производства лекарственного препарата Араноза.

Разработан опытно-промышленный регламент (ОПР) производства лекарственного средства «Цифетрилин таблетки 6 мг».

По результатам проведенных исследований разработаны проекты нормативной документации по контролю качества фармацевтической субстанции цифетрилин и таблеток цифетрилина 6 мг и 60 мг.

По результатам доклинических исследований цифетрилина разработан пакет документов для получения разрешения на проведение клинических исследований по изучению безопасности и переносимости препарата Цифетрилин у пациентов с диссеминированными нейроэндокринными опухолями.

На основании экспериментальных данных разработаны разделы: фармацевтическая разработка, документы по качеству, обзор доклинических данных, включенные в регистрационное досье на лекарственное средство цифетрилин таблетки 6 мг, предназначенное для лечения НЭО.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертационной работы соответствуют паспорту специальностей 14.04.01 – Технология получения лекарств (пп. 1, 2, 3) и 14.04.02– Фармацевтическая химия, фармакогнозия (пп. 2, 3).

Полнота освещения результатов диссертации в печати

По теме диссертации опубликовано 49 научных работ, в том числе 4 патента на изобретения Российской Федерации; 28 статей в изданиях, включенных в Перечень Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки; в журналах, включенных в международную базу Scopus – 15 статей; Web of Science – 2 статьи; 4 обзорных статьи.

Общая характеристика диссертационной работы

Диссертация изложена на 333 страницах машинописного текста, включает введение, обзор литературы, 6 глав собственных исследований, заключение, выводы, список литературы и приложения, иллюстрирована 78 таблицами и 56 рисунками. Библиографический указатель включает 422 источника, в том числе 285 – на иностранных языках.

Во введении диссертации обоснована актуальность исследований с учетом современного состояния и степени разработанности выбранной темы, сформулированы цель и задачи, научная новизна и практическая значимость исследования.

Обзор литературы посвящен лекарственным препаратам, применяемым для лечения НЭО, и их лекарственным формам.

В главе «*Материалы и методы*» изложены методические приемы, с помощью которых были решены поставленные задачи; приведено оборудование, использованное для проведения исследования.

Объектами исследования служили фармацевтические субстанции араноза – 3-(α -L-арабинопиранозил-1)-1-метил-1-нитрозомочевина и цифетрилин – Вос-Cys(Thp)-Phe-D-Trp-Lys(Z)-Thr-OMe, синтезированные в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, и их лекарственные формы, разработанные в ходе исследования.

Для контроля качества фармацевтических субстанций и лекарственных средств использовали методики, разработанные в ходе собственных исследований, а также методы, описанные в соответствующих общих фармакопейных статьях (ОФС) ГФ России. Разработанные методики валидированы.

Для определения экспрессии рецепторов к соматостатину в экспериментальных опухолях животных разработана методика полуколичественного определения иммуногистохимическим методом.

Исследования эффективности разработанных лекарственных средств проводили в экспериментах *in vivo* с использованием лабораторных животных (мышей) и штаммов перевиваемых опухолей мышей из Банка опухолевых штаммов ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Разработку лекарственного средства цифетрилин и трансфер технологии производства Аранозы осуществляли, применяя основные элементы концепции Качество путем разработки (Quality by Design) и методы экспертных оценок.

Для определения воздействия отдельных операций технологического процесса на критичные показатели готового продукта и определения высокорисковых операций использовали Метод матрицы анализа и снижения рисков (The Risk Analysis and Mitigation Matrix – RAMM).

Результаты собственных исследований изложены в 6 главах.

В Главе 3 представлены исследования по трансферу технологии лекарственного препарата Араноза лиофилизат для приготовления раствора для инъекций 0,5 г: определены конкретные задачи для проведения трансфера технологии получения Аранозы; сформулирован целевой профиль качества и оценена критичность показателей качества лекарственного препарата Араноза. Показана связь между операциями технологического процесса и критичными показателями качества лекарственного препарата и проведена предварительная оценка рисков процесса производства Аранозы. Определены контрольные точки технологического процесса получения Аранозы, их параметры и критерии приемлемости, проведено масштабирование процесса и валидация основных технологических операций. Особое внимание в Главе 3 уделено организации производства лекарственного препарата на основе

высокотоксичной субстанции аранозы – продемонстрирована необходимость использования 100% изоляторов для безопасного ведения процесса.

Глава 4 посвящена трансферу аналитических методик для контроля качества лекарственного препарата Араноза, представлены результаты разработки и валидации методик контроля качества фармацевтической субстанции и готового продукта.

В главах 5-7 изложены результаты фармацевтической разработки первого отечественного аналога соматостатина цифетрилина.

В главе 5 автором обоснованы критерии и параметры качества фармацевтической субстанции цифетрилин, и представлены результаты разработки методик их контроля современными физико-химическими методами. Глава 5 также включает материалы по валидации методики количественного определения цифетрилина в субстанции. Показано, что цифетрилин стабилен в течение трех лет при хранении в холодильной камере.

В главе 6 представлены экспериментальные данные по фармацевтической разработке лекарственного средства цифетрилин – автором определен путь введения лекарственного средства и изучены фармацевтико-технологические свойства цифетрилина, выбран оптимальный состав таблеток цифетрилина и разработана технологическая схема их получения. Определены критичные показатели качества таблеток и оценены риски влияния на них отдельных стадий технологического процесса. Валидация основных стадий технологического процесса получения таблеток показала его воспроизводимость и соответствие полученных таблеток требованиям ГФ XIV и спецификации. Результаты исследований, представленные в Главе 6, показывают, что использованные перевиваемые опухоли мышей являются релевантными моделями для доклинического исследования цифетрилина.

Глава 7 содержит результаты исследований по разработке методик контроля качества таблеток цифетрилина 6 мг и результаты валидации разработанных методик. Автором показано, что таблетки цифетрилина 6 мг не изменяют своих свойств в течение двух лет при хранении в изученных условиях в разработанной упаковке.

В главе 8 представлены экспериментальные исследования по разработке таблеток цифетрилина нового состава (60 мг) – выбран новый состав таблеток и разработан метод их получения, определена их противоопухолевая активность и разработаны аналитические методики контроля качества, определены условия хранения таблеток цифетрилина 60 мг.

Одиннадцать выводов диссертации основываются на представленном экспериментальном материале, они аргументированы, являются логическим завершением проделанной работы и не вызывают сомнений в достоверности.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат включает все основные разделы и полностью соответствует содержанию диссертации.

В автореферате диссертационной работы З.С. Шпрах представлены положения, выносимые на защиту, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, личный вклад автора в проводимое исследование, степень достоверности и апробация работы, практические рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы, общие выводы.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работа построена логично, таблицы и рисунки, представленные в работе, не дублируют друг друга и соответствующим образом прокомментированы.

Несмотря на общее положительное впечатление от диссертационной работы, при ее рассмотрении возник ряд вопросов и замечаний:

1. Автору следовало привести результаты изучения стабильности раствора аранозы в процессе производства и после восстановления (в растворе для введения).

2. Было бы целесообразно привести в диссертации результаты исследований по выбору дозы цифетрилина в таблетке (6 мг).

3. Хотелось бы видеть в работе результаты исследований, продемонстрировавших соответствие противоопухолевой активности таблеток старого (6 мг) и нового составов (60 мг).

4. Таблицы данных по хранению субстанции и разработанных таблеток цифетрилина могли бы быть представлены в Приложении к диссертации.

5. Какие фармацевтические факторы влияют на биологическую доступность цифетрилина в таблетках?

6. Чем обусловлено количество таблеток цифетрилина в первичной упаковке (пластиковой банке/блистере)?

7. Где в настоящее время синтезируется субстанция аранозы, а также где производятся лекарственный препарат Араноза лиофилизат для приготовления раствора для инъекций, субстанция и таблетки цифетрилина?

Данные замечания и вопросы носят уточняющий характер и не влияют на положительную оценку диссертационной работы З.С. Шпрах.

Заключение

Диссертационная работа Шпрах Зои Сергеевны на тему «Теоретические и экспериментальные основы создания лекарственных средств для лечения нейроэндокринных опухолей» на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук является научно-квалификационной работой, в которой

на основании выполненных автором исследований осуществлено решение крупной научной проблемы – разработки технологии получения и методов контроля качества лекарственных средств для лечения нейроэндокринных опухолей, имеющей важное народнохозяйственное значение, что соответствует требованиям п. 15 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 докторским диссертациям, а ее автор Шпрах Зоя Сергеевна заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора фармацевтических наук по специальностям 14.04.01 – Технология получения лекарств и 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Официальный оппонент:

Доктор фармацевтических наук
(15.00.01 - Технология лекарств и организация фармацевтического дела), профессор,
заместитель директора по образовательной деятельности
Института фармации федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Казанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации



 Егорова Светлана Николаевна

Подпись <u>И. Г. Мустафин</u> , профессор
<u>Егорова С.Н.</u> заверяю.
Учёный секретарь Учёного Совета ФГБОУ
ВО Казанский ГМУ Минздрава России,
д.м.н. <u>И.Г. Мустафин</u>
- 26 - 05 2022 г.

Адрес: 420012, Приволжский федеральный округ, Республика Татарстан,
г.Казань, ул. Бутлерова, д.49 ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России
<https://kazangmu.ru>
тел. +7 (843) 236-06-52
E-mail: Svetlana.egorova@kazangmu.ru