

**В диссертационный совет ДСУ 208.002.01
ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский Университет)**

ОТЗЫВ

На автореферат диссертационной работы Ковшовой Татьяны Сергеевны на тему «Биофармацевтический анализ наносомальной формы доксорубина на основе сополимера молочной и гликолевой кислот», представленной в диссертационный совет ДСУ 208.002.01 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Актуальность темы диссертационной работы Ковшовой Т.С. определяется несколькими аспектами. Так, в настоящее время лечение опухолей мозга является одной из наиболее сложных задач современной медицины, что объясняется, в первую очередь, неспособностью большинства фармакологических агентов преодолеть гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). В то же время использование полимерных наночастиц (НЧ) в качестве носителей лекарственных веществ, которые потенциально обладают противоопухолевой активностью в отношении клеток злокачественных глиом (в частности, доксорубина), является многообещающей стратегией. Тем не менее, существует множество проблем при разработке таких сложных лекарственных форм, а именно необходимость использования малотоксичных биodeградируемых и биосовместимых носителей, высокая стоимость и трудоемкость процесса получения, необходимость особых методов для определения физико-химических и количественных параметров и поиск подходящих стратегий контроля во время разработки продукта. Кроме того, при разработке наночастиц для биомедицинского применения, в том числе, для лечения опухолей, необходимо подробное изучение взаимодействия наночастиц с биологическими объектами. Именно недостаточное понимание взаимодействия нано- и биообъектов является основной причиной ограниченного биомедицинского применения наночастиц.

В диссертационном исследовании Ковшовой Татьяны Сергеевны продемонстрирована взаимосвязь между фармакокинетикой наносомальной формы

и профилем высвобождения лекарственного вещества из наночастиц в модельные среды *in vitro* на примере наносомальной формы антрациклинового антибиотика доксорубицина на основе наночастиц PLGA (сополимер молочной и гликолевой кислот), модифицированных полоксамером 188 (Dox-PLGA). Выбор объекта исследования обоснован автором в полной мере. Так, полилактиды (PLGA) являются примерами относительно безопасных (малотоксичных) синтетических полимеров, подходящих для создания наносомальных лекарственных форм вследствие их биосовместимости и способности к деградации в организме. Доксорубин, в свою очередь, в свободном виде не проникает через ГЭБ, однако проявляет цитотоксичность в отношении клеток глиобластомы *in vitro*, поэтому его доставка через ГЭБ является целесообразной. Кроме того, ранее было показано, что наносомальная форма доксорубицина (Dox-PLGA) проявляет высокую противоопухолевую активность в отношении экспериментальной интракраниальной глиобластомы 101.8. Тем не менее, изучение профиля высвобождения доксорубицина из различных составов данной лекарственной формы в модельные среды различными методами и анализ корреляции с фармакокинетическими параметрами *in vivo* ранее не проводились, но представляются крайне интересным. Этой проблеме и посвящена диссертационная работа Ковшовой Т.С.

В результате проведенных исследований, автором впервые выявлены факторы, обеспечивающие возможность получения наночастиц на основе PLGA с заданными физико-химическими параметрами и профилем высвобождения доксорубицина. Установлены основные параметры, определяющие качество разработанных форм PLGA-Dox. Впервые определены параметры распределения доксорубицина в составе наносомальной формы между плазмой и эритроцитами крови в эксперименте *in vitro*, а также изучена фармакокинетика наносомальных форм с различным профилем высвобождения доксорубицина. Полученные результаты свидетельствуют о влиянии лекарственной формы на биораспределение доксорубицина. Впервые исследована возможность прогнозирования профиля высвобождения доксорубицина из PLGA-Dox наночастиц *in vivo* на основании экспериментально полученных фармакокинетических данных зависимости «концентрация в плазме – время» с использованием физиологически обоснованной

биофармацевтической модели. При этом была выявлена большая нацеливающая способность формы с более высокой степенью включения и более медленным высвобождением доксорубина *in vitro*.

Результаты работы неоспоримое научно-практическое значение, например, позволят в дальнейшем построить модель IVIVC для прогнозирования фармакокинетики наносомальной формы доксорубина на основании профиля высвобождения *in vitro*. Таким образом, полученные результаты позволяют наметить пути для оптимизации нанотехнологических препаратов и прогнозирования их эффективности на ранних стадиях разработки.

Исследование проведено с использованием современных методов физико-химического анализа, соответствующих мировому уровню. Научные выводы диссертационной работы логично сформулированы и обоснованы на основании полученных результатов исследования.

Практическая значимость результатов работы не вызывает сомнений. Принципиальных замечаний по автореферату не имеется. Однако имеются некоторые вопросы, требующие уточнения, не умаляющие благоприятное общее впечатление от работы:

1. В автореферате (стр. 13) упомянуто, что использование метода диализа лимитировано присутствием в профиле высвобождения «lag-фазы», обусловленной ограниченной диффузией доксорубина через мембрану. Какой тип мембраны использовали? Пробовали ли использовать мембраны из разных материалов, с разным пределом отсечения молекулярной массы?
2. Чем можно объяснить положительное действие полксамера 188 на эффективность наносомальной формы доксорубина на основе PLGA? Поясните роль полксамера 188 в преодолении ГЭБ.
3. В литературе описаны примеры построения моделей IVIVC для инъекционных форм пролонгированного действия (депо-форм), в том числе для микросфер на основе полилактидов. Применима ли концепция IVIVC к инъекционным нано-формам для внутривенного введения и есть ли исследования в этом направлении?

Полученные результаты исследования отражены в 7 публикациях, среди которых 4 статьи в журналах, индексируемых в базах данных Scopus и/или Web of

Science, 3 статьи в издании, рекомендованных ВАК, а также 9 тезисов докладов, представленных на международных и всероссийских научно-практических конференциях.

Заключение

На основании выполненных автором экспериментальных исследований, научных положений и выводов, изложенных в автореферате, диссертационная работа Ковшовой Татьяны Сергеевны на тему «Биофармацевтический анализ наносомальной формы доксорубина на основе сополимера молочной и гликолевой кислот», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальных научно-практических задач в области фармацевтической химии. Диссертация полностью соответствует требованиям пункта 16 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первом МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), утвержденного приказом ректора № 0094/Р от 31.01.2020, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор – Ковшова Т.С. - заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 - фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Главный научный сотрудник лаборатории психофармакологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова»

Доктор биологических наук (шифр специальности – 14.00.25 – фармакология), профессор

Золотов Николай Николаевич

Подпись профессора Н.Н.Золотова заверяю

Начальник отдела кадров



3.09.2021

С.М.Качалова

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт фармакологии им. В.В. Закусова"

125315, Москва, ул. Балтийская, д.8 т:+7 (499) 151 18 81, ф:+7 (499) 151 12 61