

В Диссертационный совет
ДСУ 208.002.01
МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России
(Сеченовский Университет)

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Шпрах Зои Сергеевны на тему «Теоретические и экспериментальные основы создания лекарственных средств для лечения нейроэндокринных опухолей», представленной 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 темы диссертационного исследования не вызывает сомнений, поскольку заболеваемость нейроэндокринными опухолями (НЭО) за последние 30 лет выросла более, чем в шесть раз, а перечень эффективных лекарственных средств для их лечения весьма ограничен. При этом стандарт химиотерапевтического лечения НЭО – производное нитрозоалкилмочевины стрептозотин в настоящее время в Российской Федерации не зарегистрирован, а наиболее доступный российским пациентам аналог соматостатина Октреотид малопригоден для длительного лечения НЭО ввиду ряда существенных недостатков лекарственной формы. Следует также отметить, что в России комплексные исследования по разработке лекарственных средств различных химических классов для лечения НЭО, которые включали бы технологические, биофармацевтические и другие методы исследования до настоящего времени не проводились.

В качестве объектов исследования выбраны два лекарственных средства, синтезированных в ФГБУ «НМИЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России: араноза – производное нитрозоалкилмочевины, чрезвычайно близкое к стрептозотину по химической структуре, и первый оригинальный отечественный аналог соматостатина цифетрилин.

Работа характеризуется очевидной **научной новизной**, поскольку на примере производного нитрозоалкилмочевины аранозы автором впервые обоснованы критерии

создания безопасного производства высокотоксичных противоопухолевых лекарственных средств для парентерального применения с использованием изоляторных технологий, а также показана возможность трансфера технологии и аналитических методик лекарственного препарата Араноза на промышленное производство.

Автором впервые проведена фармацевтическая разработка лекарственного средства цифетрилин в рамках сформированного целевого профиля качества готовой лекарственной формы таблетки и определены критичные показатели качества и их приемлемые значения; выбран состав лекарственной формы, разработан технологический процесс ее получения, определены основные параметры технологического процесса и проведена его предварительная валидация.

Автором впервые установлена экспрессия рецепторов к соматостатину в моделях экспериментальных опухолей животных (аденокарциноме молочной железы Ca755 и аденокарциноме толстой кишки АКАТОЛ), что подтверждает адекватность их использования для изучения противоопухолевой активности цифетрилина и других аналогов соматостатина. Автором выбран оптимальный путь введения цифетрилина, доказана противоопухолевая активность разработанной лекарственной формы и показана перспективность ее использования для лечения НЭО.

Научная новизна работы и приоритеты проведенных исследований подтверждена получением 4 патентов на изобретения РФ.

Несомненным достоинством представленной диссертационной работы является ее практическая направленность. В результате проведенных исследований разработан инновационный проект реконструкции с техническим перевооружением лаборатории ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и создано современное безопасное асептическое производство противоопухолевых цитотоксических лекарственных средств в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Это позволило провести трансфер технологии и аналитических методик и получить необходимое количество препарата для клинических исследований.

Практическая значимость также заключается в успешном решении ряда других задач прикладного характера – определении критериев и параметров качества, разработке и валидации методик для стандартизации оригинальных фармацевтических субстанций и лекарственных форм аранозы и цифетрилина. По результатам проведенных исследований разработаны опытно-промышленные регламенты производства лекарственных средств; нормативная документация по контролю качества субстанций и готовых продуктов.

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

Высокой оценки заслуживает методический уровень диссертационной работы: автором использованы современные технологические методы получения ЛФ (лиофилизация, гранулирование, прессование), физико-химические методы контроля качества (ЯМР-спектроскопия, высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), УФ-спектрометрия и др.), фармакологические методы определения специфической активности лекарственных средств, статистические методы анализа и обработки результатов.

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов подтверждается достаточным объемом экспериментальных данных, глубоким анализом достаточного объема литературных источников отечественных и зарубежных авторов. Все полученные результаты экспериментальных исследований статистически обработаны и сопоставлены с данными научной литературы. Возможность применения разработанных методик подтверждена их валидацией.

По результатам проведенного исследования опубликовано 49 работ, в том числе 28 научных статей в изданиях из Перечня Университета/Перечня ВАК при Минобрнауки и/или в журналах, включенных в международные базы Scopus и Web of Science.

Автореферат написан литературным языком и надлежащим образом оформлен, изложен последовательно, проиллюстрирован рисунками и таблицами.

Принципиальных замечаний к содержанию автореферата нет.

В качестве технических замечаний по автореферату считаю возможным отметить отдельные стилистические погрешности и опечатки.

Анализ автореферата показал, что диссертационная работа Шпрах Зои Сергеевны на тему «Теоретические и экспериментальные основы создания лекарственных средств для лечения нейроэндокринных опухолей» является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований осуществлено решение крупной научной проблемы – фармацевтической разработки лекарственных средств для лечения нейроэндокринных опухолей, имеющей важное народнохозяйственное значение, что полностью 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.

Заведующий кафедрой фармации и химии фармацевтического факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор фармацевтических наук (15.00.01 – Технология лекарств и организация фармацевтического дела), профессор

 Петров Александр Юрьевич

«04» мая 2022 г

626028 г. Екатеринбург, ул. Репина, 3.

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»

Министерство здравоохранения Российской Федерации

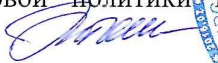
Телефон: +7343-214-85-20 E-mail: uniitmp@yandex.ru

Подпись профессора, д.ф.н. Петрова А.Ю.

заверяю

Начальник Управления кадровой политики и

правового обеспечения



Поляк Наталья Александровна

