

## ОТЗЫВ

На автореферат диссертационной работы **Ковшовой Татьяны Сергеевны** на тему **««Биофармацевтический анализ наносомальной формы доксорубицина 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.

Диссертационная работа Ковшовой Т.С. относится к категории исследований, направленных на разработку и комплексное исследование систем доставки известных фармакологических агентов в составе наноразмерной лекарственной (наночастицы, липосомы, мицеллы и др.) в органы-мишени посредством изменения биораспределения (пассивная доставка). Наиболее значительная часть работ, посвящённых исследованиям в области наноразмерных систем доставки лекарств, относится к химиотерапии злокачественных новообразований. Ко всему прочему мозг является одним из наименее доступных объектов фармакотерапии из-за наличия гематоэнцефалического барьера, поэтому разработка подходов к доставке в мозг фармакологических агентов, потенциально активных в отношении опухолей мозга (в частности, глиобластомы), с помощью наночастиц, является многообещающей и перспективной стратегией. Возможность доставки противоопухолевого антибиотика доксорубицина в составе наночастиц на основе сополимера молочной и гликолевой кислотой (PLGA), модифицированных полоксамером 188, была продемонстрирована ранее в экспериментах *in vivo* на модели экспериментальной интракраниальной глиобластомы у крыс 101/8. Тем не менее, некоторые аспекты, касающиеся фармацевтической разработки, не были изучены в достаточной степени.

В рамках диссертационного исследования Ковшовой Татьяны Сергеевны были получены наносомальные формы доксорубицина на основе биodeградируемых и биосовместимых сополимеров молочной и гликолевой кислот (PLGA-Dox) с различными физико-химическими свойствами и различным профилем высвобождения доксорубицина *in vitro* в модельные среды и плазму крови. Автором выполнено комплексное исследование физико-химических параметров PLGA-Dox наночастиц с использованием разработанных и оптимизированных методик. Были установлены количественные параметры сорбции полоксамера 188 на поверхности наночастиц при модификации поверхности для исследований *in vitro/in vivo*. Была исследована кинетика высвобождения доксорубицина из PLGA-Dox наночастиц в различных модельных средах и плазме, проведен математический

анализ экспериментальных кинетических кривых *in vitro*. На основании полученных данных, были установлены факторы, влияющие на параметры PLGA-Dox наночастиц. Далее автором была изучена взаимосвязь между профилем высвобождения доксорубина из PLGA-Dox *in vitro* и фармакокинетическими параметрами в плазме крови крыс при однократном внутривенном введении и прогнозирование профиля высвобождения *in vivo* на основании фармакокинетических данных с использованием физиологически обоснованной биофармацевтической модели (PBNB). Кроме того, изучено взаимодействие наносомальных форм с эритроцитами крови.

Таким образом, работа Ковшовой Т.С. представляет комплексное исследование, охватывающее вопросы получения, фармацевтического и биофармацевтического анализа наносомальной формы доксорубина с различными свойствами. Подробное описание методологии исследования и анализ полученных результатов открывает перспективу практической реализации результатов исследования. Выводы адекватны, экспериментально и теоретически обоснованы; работа выполнена с привлечением современного комплекса физико-химических методов анализа и по своей направленности в полной мере соответствует паспорту специальности 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Автореферат диссертации отличается последовательностью, логичностью и завершенностью изложенного материала. Работа прекрасно проиллюстрирована. Принципиальных замечаний по автореферату не имеется, однако имеется несколько вопросов:

- В качестве стабилизатора эмульсии при получении наночастиц использовали поливиниловый спирт (ПВС). Согласно приведенным в автореферате данным (стр. 11), содержание ПВС в образцах PLGA-Dox наночастиц составляло примерно 1:1,6 – 1,62 по отношению к PLGA. В то же время ПВС – не биodeградируемый полимер, а отмывка наночастиц не проводилась. Не будет ли он накапливаться в организме и вызывать побочные эффекты? Чем обусловлен выбор стабилизатора?
- По данным таблицы 1 (стр. 12) размеры PLGA-Dox/6,4 НЧ, измеренные методом DLS несколько больше, чем PLGA-Dox/7,4. Может ли это объясняться различной величиной гидратной оболочки, обусловленной различным содержанием доксорубина на поверхности? Было бы не лишним привести распределение по объему (Vol) и интенсивности (Int).
- В автореферате не указано, какой криопротектор и в какой концентрации был использован при лиофилизации наночастиц? Проводилась ли оптимизация данного параметра?

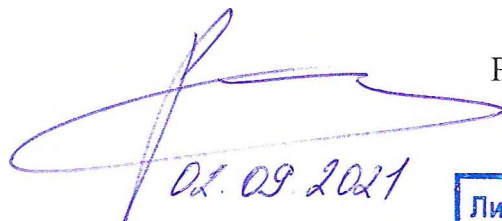
Данные замечания не уменьшают высокой оценки проведенных автором исследований.

Изложенное выше позволяет сделать вывод, что 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 по специальности 14.04.02 - фармацевтическая химия, фармакогнозия, является законченной научно-квалификационной работой,

выполненной автором самостоятельно, в которой содержится решение научно-практических задач в области фармацевтической химии, в частности разработки и оптимизации методов фармацевтического и биофармацевтического анализа лекарственных форм на основе наночастиц с учетом особых свойств, присущих коллоидным системам, что 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.

Ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией масс-спектрометрии кафедры аналитической химии химического факультета ФГБОУ ВО МГУ имени М.В. Ломоносова

Доктор химических наук (шифр специальности – 02.00.02 – аналитическая химия)



02.09.2021

Родин Игорь Александрович



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова»  
119991, Российская Федерация, г. Москва, Ленинские горы, д. 1, МГУ имени М. В. Ломоносова

**Email: igorrodin@yandex.ru**