

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора фармацевтических наук, профессора, заместителя директора научно-образовательного ресурсного центра «Фармация» по научно-образовательной работе федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (РУДН) **Новикова Олега Олеговича** 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

Несмотря на то, что нейроэндокринные опухоли (НЭО) по-прежнему относятся к категории редких заболеваний, частота выявляемости данной патологии за последние тридцать лет увеличилась в шесть раз – до 7 случаев на 100000 населения – и продолжает неуклонно расти. При этом в Российской Федерации не только не ведется статистика заболеваемости НЭО, но и отсутствуют оригинальные и эффективные лекарственные средства для их лечения. То есть, разработка отечественных лекарственных средств для лечения НЭО, безусловно, является актуальной задачей.

Для лекарственного лечения НЭО применяют препараты двух фармакологических групп – цитотоксические (например, производное нитрозоалкилмочевины стрептозотин) и биотерапевтические лекарственные средства, к которым относятся, прежде всего, аналоги соматостатина.

В ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России разработан лекарственный препарат Араноза лиофилизат для приготовления раствора для инъекций, который применяется для лечения меланомы кожи. Близость химической структуры Аранозы и стрептозотина и результаты исследований на опухолевых моделях, в том числе ксенографтах, позволили предположить эффективность Аранозы для лечения НЭО.

Также в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России синтезирован оригинальный отечественный аналог соматостатина, для которого предложено название цифетрилин. В исследованиях *in vitro*

установлена способность цифетрилина подавлять рост клеток рака молочной железы и карциномы простаты человека, а *in vivo* показано, что цифетрилин обладает высокой противоопухолевой активностью на перевиваемых экспериментальных опухолях животных и ксенографтах.

Вышеизложенное позволяет утверждать, что работа Шпрах Зои Сергеевны, в которой представлены комплексные исследования, включающие технологические, биофармацевтические и другие методы исследования по созданию оригинальных лекарственных средств для лечения НЭО является своевременной и актуальной.

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

Оценка обоснованности полученных результатов, выводов и рекомендаций показала, что диссертационная работа З.С. Шпрах выполнена на высоком научном уровне. Для получения научных результатов автор корректно использовала современные методы исследования и поверенное оборудование.

Выводы и рекомендации доказательны, обоснованы и достоверны и логично вытекают из полученных автором результатов.

Основные результаты, полученные при выполнении диссертационной работы, представлены в публикациях в рецензируемых журналах, индексируемых в российской базе данных РИНЦ и международных базах данных Scopus и Web of Science и обсуждены на конференциях, в том числе международных.

### **Достоверность и новизна результатов исследования и научная новизна исследования**

Достоверность полученных результатов подтверждается применением комплекса современных методов исследования и основывается на достаточном объеме экспериментальных данных, обработанных с использованием статистических методов.

В соответствии с поставленной целью и задачами на примере аранозы автором впервые теоретически и экспериментально обосновано применение изоляторных технологий для создания безопасного производства высокотоксичных лекарственных для парентерального применения и показана возможность трансфера технологии и аналитических методик контроля качества аранозы на промышленное производство.

Автором впервые проведена фармацевтическая разработка аналога соматостатина цифетрилина: определены физико-химические и фармацевтико-технологические характеристики субстанции, выбран состав лекарственной формы, разработана технология получения таблеток цифетрилина и проведена ее предварительная валидация. Эффективность разработанной лекарственной формы подтверждена на экспериментальных опухолевых моделях.

Для лекарственных средств для лечения НЭО – аранозы и цифетрилина – впервые определены целевые профили качества и критичные показатели для качества и их приемлемые значения.

Разработаны и валидированы методики контроля качества фармацевтических субстанций и лекарственных форм аранозы и цифетрилина.

Представлены результаты впервые проведенных исследований экспрессии рецепторов к соматостатину в экспериментальных опухолях животных.

Новизна исследования подтверждена 4 патентами Российской Федерации на изобретения.

### **Значимость полученных результатов для науки и практики**

Автором впервые проведен цикл фармацевтической разработки нового противоопухолевого лекарственного средства аналога соматостатина цифетрилина: от изучения фармацевтико-технологических характеристик субстанции и обоснования состава таблеток и разработки технологии их получения до предварительной валидации технологического процесса и наработки лекарственного средства для клинических исследований. Противоопухолевая активность разработанного лекарственного средства подтверждена на экспериментальных опухолевых моделях. Автором разработаны методики контроля качества субстанции и лекарственной формы цифетрилина и определены их валидационные характеристики.

Следует отметить практическую направленность представленной работы – на примере производного нитрозоалкилмочевины Аранозы автором теоретически обоснована и экспериментально подтверждена необходимость использования изоляторных технологий в производстве лекарственных средств на основе высокотоксичных фармацевтических субстанций. Автором проведен трансфер технологии получения Аранозы на производственную площадку и валидация основных технологических процессов, показавшая их стабильность и воспроизводимость. Трансфер разработанных автором аналитических методик контроля качества субстанции аранозы и готового продукта автор сопровождает валидацией.

Проведенные исследования позволили разработать технологические регламенты производства и нормативную документацию по качеству разработанных лекарственных средств.

Результаты диссертационного исследования Шпрах З.С. внедрены в учебный процесс кафедры фармацевтической технологии и фармакологии Сеченовского Университета и в производство противоопухолевых препаратов в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и ООО «Компания «ДЕКО», что подтверждено соответствующими актами.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертационная работы З.С. Шпрах соответствует паспорту специальностей 14.04.01 – Технология получения лекарств (п. 1, 2, 3) и 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия (п. 2, 3).

### **Полнота освещения результатов диссертации в печати**

По теме диссертации опубликовано 49 работ, в том числе 28 научных статей в изданиях, включенных в Перечень рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы научные результаты диссертации на соискание ученой степени доктора наук, из них 17 статей в научных журналах, входящих в международные базы данных и системы цитирования Scopus и Web of Science, 16 публикаций в сборниках и материалах научных конференций, глава в книге «Рациональная фармакотерапия в онкологии».

### **Общая характеристика диссертационной работы**

Диссертационная работа изложена на 333 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, шести глав собственных исследований, заключение, списка литературы, включающего 422 источника, в том числе 285 – на иностранных языках, выводы и приложения.

*Во введении* обоснована актуальность диссертационной работы, сформулированы цели и задачи исследования, отражена степень разработанности темы, научная новизна, практическая и теоретическая значимость исследования, методология исследования, представлены положения, выносимые на защиту, приведены данные о публикациях, апробации и внедрении результатов исследования, структуре и объеме диссертации.

*Первая глава* (обзор литературы) включает данные отечественных и зарубежных исследователей о лекарственных средствах, используемых для терапии НЭО. Основное внимание автор уделила лекарственным средствам химических классов, к которым относятся объекты исследования диссертационной работы – производным нитрозоалкилмочевины и аналогам соматостатина – и их современным лекарственным формам. Проведенный автором анализ показал, что в России отсутствуют оригинальные отечественные препараты для лечения НЭО, что подтверждает актуальность предложенной темы исследования.

*Во второй главе* представлено описание объектов и методов исследования, используемом оборудовании и материалах. В данной главе также изложены методика определения экспрессии рецепторов к соматостатину в экспериментальных опухолях животных и методы, использованные в исследованиях противоопухолевой активности объектов исследования. Также автор представила основные элементы концепции Качество путем разработки и методические подходы к оценке рисков технологических процессов и их валидации. Завершает данную главу схема – дизайн диссертационного исследования.

*В третьей главе* представлены результаты собственных исследований по разработке подходов к организации безопасного производства высокотоксичного лекарственного препарата производного нитрозоалкилмочевины аранозы с использованием изоляторных технологий. Применение концепции Качество путем разработки при трансфере технологии получения Аранозы лиофилизата для приготовления раствора для инъекций позволило автору определить критичные показатели для качества лекарственного препарата, выявить критичные технологические процессы и провести их валидацию.

*В четвертой главе* представлены результаты разработки и валидации основных методик контроля качества субстанции (количественного волнометрического определения) и лекарственной формы Аранозы (количественного определения методом УФ-спектрометрии).

Фармацевтической разработке оригинального лекарственного средства – аналога соматостатина цифетрилина посвящены следующие главы диссертации.

*Пятая глава* посвящена разработке методик контроля качества фармацевтической субстанции цифетрилин с применением различных физико-химических методов: ЯМР-спектроскопии, ВЭЖХ и др. Установлена приемлемость разработанной методики количественного определения

цифетрилина в субстанции по основным валидационным параметрам, показана стабильность цифетрилина в течение трех лет.

*В шестой главе* представлены результаты собственных исследований по фармацевтической разработке лекарственного средства цифетрилин с использованием концепции Качество путем разработки. Изучение специфической активности цифетрилина на опухолевых моделях, экспрессирующих рецепторы к соматостатину, позволило выбрать пероральный путь введения как наиболее эффективный. Автором определен состав таблетированной лекарственной формы цифетрилина и разработана технологическая схема получения таблеток методом влажного гранулирования. Определение критичных показателей для качества таблеток цифетрилина и их связи с отдельными стадиями технологического процесса позволило определить контрольные точки технологического процесса и допустимые пределы контролируемых параметров. Предварительная валидация подтвердила воспроизводимость основных стадий технологического процесса и соответствие получаемых таблеток требованиям ГФ XIV и спецификации.

*Глава седьмая* посвящена разработке методик контроля качества таблеток цифетрилина 6 мг и их валидации. Автор экспериментально подтверждает неизменность качества полученных таблеток в течение двух лет.

*Восьмая глава* содержит результаты, полученные при разработке таблеток цифетрилина нового состава с увеличенной дозой активного вещества. Автор показывает, что таблетки, содержащие 60 мг цифетрилина, можно получить, применяя прямое прессование, а методики контроля качества можно использовать, изменив пробоподготовку. Полученные таблетки нового состава сохраняют свои свойства в течение 18 месяцев, а их специфическая активность не уступает разработанным ранее.

*В Заключении* автор подводит итоги выполненных исследований и предлагает практические рекомендации по дальнейшей разработке темы.

Представленные *Выводы* соответствуют поставленным задачам и полученным результатам.

*В Приложении* приведены акты внедрения, данные полученных патентов на изобретения, титульные листы разработанных опытно-промышленных регламентов и нормативных документов по качеству объектов исследования, а также разрешения на клинические исследования разработанных лекарственных средств для лечения НЭО.

#### **Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации**

Автореферат полностью соответствует диссертационной работе и отражает ее основные положения и выводы.

## Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертация и автореферат оформлены стилистически грамотно, хорошим языком и в соответствии с действующими требованиями. Диссертационная работа хорошо иллюстрирована, материал приведен логично и структурировано.

При общей положительной оценке диссертации Шпрах Зои Сергеевны к работе имеется ряд вопросов и замечаний:

1. Литературный обзор представляется немного перегруженным в части описания информацией фармакологического плана.

2. В диссертационной работе следовало пояснить отсутствие теста «Растворение» для таблеток цифетрилина и привести информацию о биофармацевтической классификации цифетрилина.

3. Следовало привести более подробную характеристику цифетрилина, как объекта исследования.

4. В главе, посвященной трансферу технологии и аналитических методик контроля качества аранозы на промышленное производство аранозы, необходимо было указать критерии, по которым оценивали успешность такого трансфера;

5. Для количественного определения аранозы в субстанции автор валидирует метод волюметрического определения. Использовали ли для контроля качества субстанции аранозы физико-химические методы анализа?

6. В диссертации отсутствует ссылка на ОФС.1.4.1.0031.18 Лиофилизаты. Соответствует ли лекарственная форма аранозы требованиям данной общей фармакопейной статьи?

6. В работе встречаются опечатки и отдельные неточности.

Следует отметить, что указанные вопросы и замечания носят уточняющий характер и не снижают общей положительной оценки диссертационной работы З.С. Шпрах.

## Заключение

Таким образом, 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 создания новых эффективных и безопасных лекарственных средств с противоопухолевой активностью,

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 (14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия), профессор, заместитель директора Научно-образовательного ресурсного центра «Фармация» по научно-образовательной работе федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (РУДН)

 **Новиков Олег Олегович**

«01» 06 2022 г.

Контактные данные:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (РУДН), 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.

Тел.: +7 (495) 787-38-03, доп. 1443.

Эл. почта: novikov-oo@rudn.ru

Подпись Новикова Олега Олеговича заверяю:

Ученый секретарь Ученого Совета РУДН,  
профессор



 **Савчин Владимир Михайлович**