

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научно-исследовательской
работе ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М.Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
кандидат медицинских наук, доцент



Бутнару Д.В.

2021 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

на основании решения заседания кафедры фармацевтической технологии Института фармации имени. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Диссертация «Разработка лекарственной формы противоопухолевого препарата на основе гликозидного производного индолокарбазола» выполнена на кафедре фармацевтической технологии Института фармации имени. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и научно-исследовательском институте экспериментальной диагностики и терапии опухолей федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Бу Лугэнь, 1989 года рождения, гражданство КНР, окончила магистратуру в Китайском Синьцзянском Медицинском Университете в 2017 году по специальности «фармацевтика».

В 2018 году зачислена в число аспирантов 1-ого курса на очную форму обучения по основной профессиональной образовательной программе высшего образования программе подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре по специальности 14.04.01 – технология получения лекарств. Отчислена из аспирантуры в 2021 году в связи с окончанием обучения.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов выдана в 2021 г. № 1324/Ао в ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Научный руководитель:

Краснюк Иван Иванович, доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедры фармацевтической технологии Института фармации имени А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Разработка лекарственной формы противоопухолевого препарата на основе гликозидного производного индолокарбазола», представленного на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – технология получения лекарств, принято следующее заключение:

- **Оценка выполненной соискателем работы**

Диссертационная работа Бу Лугэнь на тему «Разработка лекарственной формы противоопухолевого препарата на основе гликозидного производного индолокарбазола» соответствует специальности 14.04.01 – технология получения лекарств, является законченной научно-квалификационной работой и полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

Рак – вторая по значимости причина смертности во всем мире. Страны с низким и средним уровнем дохода являются очагом смертности от злокачественных новообразований – на их долю приходится примерно 70% смертей. Рак возникает в результате измененной физиологии клетки, приводящей к самодостаточному потенциалу роста, потере контроля клеточного цикла, расширенному ангиогенезу, задержке репликативного старения, нерегулируемому апоптозу, инвазии и метастазированию.

В настоящее время базовым методом лечения злокачественных опухолей является химиотерапия. Следовательно, создание новых противоопухолевых препаратов, действие которых направлено на избирательное разрушение опухолевой ткани, представляет актуальную задачу современной науки по всему миру.

Традиционно открытие и разработка лекарственных препаратов от рака включает идентификацию и оптимизацию основных соединений с последующими доклиническими и клиническими исследованиями с целью всестороннего тестирования и характеристики их фармакологических свойств, противоопухолевых эффектов и токсичности.

В ходе клинических исследований производных индолакарбазола был определен перечень потенциальных показаний к их применению, в том числе и в сочетании с традиционными препаратами. Высокой противоопухолевой активностью, обусловленной способностью ингибировать фермент топоизомеразу I и/или II обладают соединения, в состав которых входят такие компоненты, как индоло[2,3-а]пирроло[3,4-с]карбазольный хромофор с одной N-гликозидной связью, в частности, ребеккамицин и его аналоги.

В результате биологических исследований в рамках скрининга новых гликозидных производных индолакарбазола, синтезированных в научно-исследовательском институте экспериментальной диагностики и терапии опухолей федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, для дальнейшего углубленного изучения отобрано

соединение ЛХС-1269, которое показало высокую противоопухолевую активность на моделях асцитных (Эрлиха, лимфолейкозе Р388) и солидных (меланоме В16, эпидермоидной карциноме легкого Льюис, аденокарциноме молочной железы Са755, раке шейки матки и раке толстого кишечника АКАТОЛ) опухолей. Отличительной особенностью механизма действия ЛХС-1269 является способность блокировать васкулогенную мимикрию, то есть оказывать антиангиогенное действие.

Исследуемая субстанция ЛХС-1269 практически нерастворима в воде и большинстве органических растворителей, что является существенной проблемой для разработки ее инъекционной лекарственной формы. В связи с этим для улучшения биологической и фармацевтической доступности данного ГПИ предложено использование современного технологического подхода – включение гидрофобной субстанции в липидные наночастицы – липосомы.

- **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации**

Вклад автора данного диссертационного исследования заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования и является определяющим. В частности, автором осуществлен выбор направления исследований, определены его цель и задачи с их последующей экспериментально-теоретической реализацией, вплоть до обсуждения их репрезентации в профильной научной литературе, а также внедрения в практику. Автору также принадлежит ведущая роль в реализации технологических и химико-фармацевтических экспериментальных исследований по разработке состава, технологии получения и методик анализа для контроля качества, аналитической и статистической обработке полученных результатов.

- **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

При проведении экспериментальных исследований использовано современное специализированное оборудование, имеющее действительные свидетельства о поверке. Посредством методов статистической обработки установлена точность и достоверность результатов проведенных исследований.

Научные положения и выводы диссертационной работы, выносимые на защиту, логичны и обоснованы.

- **Научная новизна результатов проведенных исследований**

В результате проведенных исследований впервые создана инъекционная липосомальная лекарственная форма оригинального отечественного противоопухолевого препарата на основе гликозидного производного индолокарбазола ЛХС-1269. Разработан оптимальный состав и способ получения инъекционной липосомальной лекарственной формы ЛХС-1269, которые имеют ряд особенностей, обусловленных наличием гидрофобных свойств у объекта исследования.

- **Практическая значимость проведенных исследований**

В ходе реализации задач исследования создана лиофилизированная липосомальная лекарственная форма гидрофобного производного индолокарбазола ЛХС-1269, рекомендованная для дальнейших доклинических исследований. На основании выбранных показателей качества проведена стандартизация и составлен проект нормативной документации лекарственной формы «ЛХС-1269 липосомальный, лиофилизат для приготовления дисперсии для инъекций 1,8 мг».

Результаты диссертационного исследования внедрены в деятельность лаборатории разработки лекарственных форм федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России.

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

Проведенные исследования позволили разработать технологию получения лекарственной формы – ЛХС-1269 липосомальный, лиофилизат для приготовления дисперсии для инъекций, которая может быть масштабирована для промышленного производства с дальнейшей подачей документов на государственную регистрацию в качестве лекарственного препарата для лечения опухолей.

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Результаты исследований по разработке технологии получения и методик анализа ЛЛФ ЛХС-1269 успешно внедрены в работу лаборатории разработки лекарственных форм федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, а также кафедры фармацевтической технологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

- **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 14.04.01 – технология получения лекарств. Результаты проведенных исследований соответствуют пунктам 3 и 4 паспорта специальности.

- **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

По результатам исследования автором опубликовано 9 работ, в том числе 3 статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук (из них 1 статья в зарубежных научных изданиях, индексируемом Scopus, WoS и др.), 6 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 1 зарубежных конференций).

Статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России:

- 1) Лугэнь Б., Дмитриева М.В., Орлова О.Л., Краснюк И.И., Краснюк И.И. (мл.), Боков Д.О., Степанова О.И., Беляцкая А.В. Разработка состава липосомальной лекарственной формы гидрофобного производного индолокарбазола // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2020, 9(3):21–26. DOI: 10.33380/2305-2066-2020-9-3-21-26 (Scopus).
- 2) Дмитриева М.В., Лугэнь Бу, Полозкова А.П., Орлова О.Л., Краснюк И.И., Краснюк И.И. (мл.). Выбор криопротектора для получения лиофилизированной липосомальной лекарственной формы производного

индолокарбазола ЛХС-1269 // Российский биотерапевтический журнал. 2021, 20(1):74–9. DOI: 10.17650/1726-9784-2021-20-1-74-79 (ВАК).

- 3) Дмитриева М.В., Лугэнь Бу, Оборотова Н.А., Краснюк И.И., Краснюк И.И. (мл.), Беляцкая А.В., Степанова О.И., Боков Д.О., Нарышкин С.Р., Мазяркин Е.В. Метод экструзии в технологии получения липосом // Вестник ВГУ, Серия: Химия. Биология. Фармация. 2020, № 3: 88–97. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44142071> (ВАК).

в иных изданиях:

- 1) Дмитриева М.В., Лугэнь Бу, Колпаксиди А.П., Орлова О.Л., Краснюк И.И. Оценка растворимости фармацевтической субстанции производного индолокарбазола в различных растворителях // Сборник материалов XXVII Российского национального конгресса «Человек и лекарство», 6–9 апреля 2020 г., Москва. С. 56.
- 2) Лугэнь Бу, Дмитриева М.В., Орлова О.Л., Игнатъева Е.В., Краснюк И.И. Стандартизация лиофилизированной липосомальной лекарственной формы производного индолокарбазола // Сборник материалов XXVII Российского национального конгресса «Человек и лекарство», 6–9 апреля 2020 г., Москва. С. 64.
- 3) Лугэнь Бу, Дмитриева М.В., Краснюк И.И. Контроль качества лиофилизированной липосомальной лекарственной формы производного индолокарбазола ЛХС-1269 // Вестник ЮКМА. 2020. № 4(91), Т. IV.141–2.
- 4) Дмитриева М.В., Лугэнь Бу, Краснюк И.И. Получение экспериментальных серий липосомальной лекарственной формы производного индолокарбазола с использованием полупромышленного оборудования // Сборник материалов III международного симпозиума. 2021(1). 166–8.
- 5) Lugen B., Dmitrieva M.V., Timofeeva T.A., Polozkova A.P., Orlova O.L., Oborotova N.A. and Krasniuk I.I. The determination of optimal cryoprotectant for lyophilization of liposomal forms derived indolocarbazole // 4th Russian Conference on Medicinal Chemistry with international participants. MedChem

Russia 2019. Abstract book – Ekaterinburg: Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 2019. P. 373.

- 6) Dmitrieva M.V., Timofeeva T.A., Lugen B., Orlova O.L., Oborotova N.A., Krasniuk I.I. Hydration of the lipid film under normal and low-pressure in the technology of liposomal preparations // 4th Russian Conference on Medicinal Chemistry with international participants. MedChem Russia 2019. Abstract book – Ekaterinburg: Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 2019. P. 339.

• **Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:**

- 1) Сборник материалов XXVII Российского национального конгресса «Человек и лекарство», 6–9 апреля 2020 г., Москва, Россия.
- 2) 4th Russian Conference on Medicinal Chemistry with international participants. MedChem Russia 2019. Abstract book – Ekaterinburg: Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, June 10–14, 2019, Ekaterinburg, Russia.
- 3) VII международной научной конференции молодых ученых и студентов «Перспективы развития биологии, медицины и фармации», организованный советом по науке при Фонде Нурсултана Назарбаева и Южно-Казахстанской медицинской академией, 10–11 декабря 2020 г., Шымкент, Казахстан.
- 4) Министерство науки и высшего образования Российской Федерации Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования, «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», III Международном симпозиуме «Innovations in Life Sciences» 27–28 мая 2021 г. Белгород, Россия.

Диссертация соответствует требованиям п. 19 Положения о присуждении ученых степеней ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от 31.01.2020 г. № 0094/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Заключение

Диссертационная работа Бу Лугэнь «Разработка лекарственной формы противоопухолевого препарата на основе гликозидного производного индолокарбазола» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – технология получения лекарств.

Заключение принято на заседании кафедры фармацевтической технологии Института фармации имени. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Присутствовало на заседании 20 чел.

Результаты голосования: «за» – 20 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 4 от 19 ноября 2021 г.

Председательствующий на заседании

Кандидат фармацевтических наук, доцент
кафедры фармацевтическая технология
Института Фармации им А.П.Нелюбина
заместитель директора, руководитель
Образовательного департамента
Института Фармации им А.П.Нелюбина
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова
Минздрава России (Сеченовский университет)



Л.А.Король