

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора фармацевтических наук, доцента, профессора кафедры токсикологической и аналитической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации **Ремезовой Ирины Петровны** 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

В последние десятилетия в мировой фармацевтической отрасли наблюдается рост исследований и разработок особого сегмента – лекарственных препаратов для лечения редких заболеваний, к которым относятся нейроэндокринные опухоли (НЭО).

Лекарственная терапия НЭО активно развивается: современная системная терапия НЭО включает как цитотоксические лекарственные препараты и их комбинации, так и биотерапевтические лекарственные средства.

Производное нитрозомочевины стрептозотоцин [2-дезоксидезокси-2-(3-метил-3-нитрозомочевина)глюкозамин] – первый лекарственный препарат, продемонстрировавший эффективность при лечении НЭО. В настоящее время стандартная химиотерапия НЭО включает комбинации на основе стрептозотина с 5-фторурацилом или доксорубицином/адриамицином. В настоящее время стрептозотоцин в Российской Федерации не зарегистрирован.

Лекарственный препарат Араноза (3-(α -L-арабинопиранозил-1)-1-метил-1-нитрозомочевина), созданный в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, близок к стрептозотину по химической

структуре. Экспериментальные исследования и отдельные случаи клинического применения препарата продемонстрировали его эффективность при распространенных НЭО с различной локализацией первичного очага. При этом отмечали удовлетворительную субъективную переносимость и безопасность режимов на основе Аранозы.

Аналоги соматостатина, которые изначально предназначались для контроля карциноидного синдрома и других симптомов гиперпродукции гормонов, биоактивных пептидов и нейроаминов, в клинических исследованиях показывают значимое увеличение времени без прогрессирования у пациентов с неоперабельными или метастатическими НЭО и проявляют противоопухолевую активность.

Первый отечественный аналог соматостатина – пентапептид цифетрилин (Woc-Cys(Thp)-Phe-D-Trp-Lys(Z)-Thr-OMe) – разработан в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Поскольку оригинальные лекарственные препараты для лечения НЭО – производные нитрозоалкилмочевины и аналоги соматостатина – на отечественном фармацевтическом рынке отсутствуют, создание отечественных лекарственных препаратов различных фармакологических групп для лечения НЭО является чрезвычайно актуальной задачей.

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

Представленные в диссертационном исследовании выводы и рекомендации основаны на глубоком анализе научной литературы и достаточном объеме экспериментального материала.

Диссертация выполнена на современном научном уровне в соответствии требованиям действующих нормативных документов. В работе использованы современные официальные и оригинальные методики фармацевтического анализа, адекватное оборудование. Соискателем проделан достаточный объем экспериментальной работы, отвечающей целям и задачам исследования. Результаты исследований обобщены, статистически достоверны и не вызывают сомнений. Выводы по главам и общие выводы логично вытекают из полученных автором результатов.

Основные положения теоретических и экспериментальных исследований представлены и обсуждены на конференциях, в том числе международных. Подтверждением высокого научного уровня представленной работы также служит достаточное количество публикаций

по теме исследования в рецензируемых журналах, индексируемых в российской базе данных РИНЦ и международных базах данных Scopus и Web of Science.

Достоверность и новизна результатов исследования и научная новизна исследования

Высокая степень достоверности полученных автором результатов определяется использованием большого объема фактического материала, полученного с применением широкого спектра аналитических и технологических методов исследования и соответствующего оборудования.

Примененные методические подходы статистической обработки результатов, подтвержденные таблицами и рисунками, также демонстрируют достоверность результатов диссертационной работы.

Впервые показана возможность трансфера аналитических методик лекарственного препарата Араноза на промышленное производство. Проведен комплекс исследований по фармацевтической разработке аналога соматостатина цифетрилин, определены основные параметры технологического процесса. Впервые определены целевые профили качества лекарственных средств для лечения НЭО, определены критичные показатели качества и их приемлемые значения. Впервые предложены критерии и параметры качества оригинальных отечественных фармацевтических субстанций и лекарственных форм аранозы и цифетрилина. Впервые разработаны и валидированы методики стандартизации фармацевтических субстанций и готовых продуктов. Соискателем впервые получены данные об экспрессии рецепторов к соматостатину в моделях экспериментальных опухолей животных, подтверждающая адекватность их использования для изучения противоопухолевой активности цифетрилина и других аналогов соматостатина.

Научная новизна работы подтверждена получением 4 патентов на изобретения РФ ((RU2254139 C1 от 20.06.2005; RU2601753 C1 от 10.11.2016; RU2703533 C1 от 21.10.2018 и RU2748989 C1 от 06.08.2020).

Новизна достигнутых результатов и выводов не противоречит основным сведениям, полученным ранее другими авторами.

Значимость полученных результатов для науки и практики заключается в разработке теоретического и экспериментального подхода к фармацевтической разработке лекарственных средств для лечения НЭО с использованием концепции Качество путем разработки. Автором

предложены и валидированы аналитические методики контроля качества фармацевтических субстанций и лекарственных форм Аранозы и цифетрилина и проведена стандартизация полученных лекарственных средств, в том числе при определении сроков годности. По результатам проведенных исследований разработаны проекты нормативной документации по контролю качества фармацевтических субстанций араноза и цифетрилин и таблеток цифетрилина 6 мг и 60 мг.

Соискателем проведена фармацевтическая разработка таблеток аналога соматостатина цифетрилина с различным содержанием действующего вещества: выбран состав таблеток, разработана технология получения и проведена предварительная валидация технологического процесса. Автор подтвердил противоопухолевую активность получаемого лекарственного средства на экспериментальных моделях опухолей животных, для которых предварительно выявлена высокая экспрессия рецепторов к соматостатину.

Особое внимание в диссертационной работе уделено трансферу технологии получения высокотоксичного противоопухолевого средства - производного нитрозоалкилмочевины Аранозы на новую производственную площадку. При этом обосновано использование изоляторных технологий в основных технологических процессах, что исключает риск выброса препарата в технологическую среду и обеспечивают безопасную работу персонала. Проведенный трансфер технологии и аналитических методик производства лекарственного препарата Араноза позволил получить лекарственный препарат для клинических исследований.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертационной работы соответствуют 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 научных работ, в том числе 4 обзорных статьи, 11 научных статей в изданиях, включенных в Перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы научные результаты диссертации на соискание ученой степени доктора наук, 17 научных статей в рецензируемых научных журналах, индексируемых в международных базах данных Scopus и Web of Science.

Общая характеристика диссертационной работы

Диссертационная работа построена по классическому принципу и включает введение, обзор литературы, главы собственных исследований, заключение, выводы, список литературы и приложения. Диссертация представлена на 333 страницах машинописного текста, иллюстрирована 56 рисунками и 78 таблицами. Список литературы включает 422 источника, из которых 286 – публикации на иностранных языках.

Во введении диссертации описана актуальность темы исследования, степень разработанности темы исследования, цель и задачи исследования, научная новизна исследования, теоретическая и практическая значимость работы, методология и методы исследования, основные положения, выносимые на защиту, степень достоверности результатов, апробация результатов исследования, публикации, личный вклад автора, соответствие паспорту специальности, связь зада исследований с проблемным планом фармацевтической науки, объем и структура диссертации.

Глава 1 (обзор литературы) посвящена лекарственным препаратам, применяемым для лечения НЭО, и современным лекарственным формам производных нитрозоалкилмочевины и аналогов соматостатина. Автором проанализирован большой объем научных литературных данных. Обзор завершается выводами, в которых сформулированы нерешенные задачи изучаемой проблемы.

Глава 2 содержит информацию об объектах исследования – производном нитрозоалкилмочевины аранозе и аналоге соматостатина – цифетрилине, синтезированных в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Представлены сведения об используемых реагентах, материалах, изложены методические приемы, с помощью которых были решены поставленные задачи; приведено оборудование, использованное для проведения исследования.

Результаты собственных исследований изложены в 6 главах.

В **Главе 3** автором представлены результаты исследований по трансферу технологии лекарственного препарата Араноза лиофилизат для приготовления раствора для инъекций 0,5 г на производственную площадку. Системный подход, основанный на применении концепции Качество путем разработки, позволил сформулировать целевой профиль качества лекарственного препарата Араноза, выявить критичные показатели для качества и продемонстрировать их связь с конкретными технологическими процессами. Автором практически применена методология создания

производства высокотоксичных препаратов, которая представлена как совокупность принципов и методов, обеспечивающих безопасность персонала и технологической среды и защиту продукта от негативного воздействия человеческого фактора, исключение контаминации и кросс-контаминации. Валидация критических стадий производства лекарственного препарата Араноза продемонстрировала надежность технологического процесса и возможность достижения воспроизводимых характеристик качества получаемого продукта.

Глава 4 посвящена разработке и валидации методик контроля качества субстанции и лекарственной формы Аранозы: автором валидирована методика количественного определения аранозы в фармацевтической субстанции; обосновано использование метода прямой УФ-спектрометрии для количественного определения аранозы в лекарственном препарате и установлены валидационные характеристики методики.

В следующих главах диссертационной работы автором представлены результаты фармацевтической разработки оригинального лекарственного средства цифетрилин.

В **Главе 5** представлены результаты разработки методик контроля качества фармацевтической субстанции цифетрилин с применением различных физико-химических методов. Автором проведена валидация методики количественного определения цифетрилина в субстанции. Разработанные автором аналитические методики позволили определить стабильность фармацевтической субстанции и разработать проект нормативного документа по качеству субстанции цифетрилина.

Глава 6 посвящена фармацевтической разработке лекарственного средства цифетрилин. Предварительно автор показал, что модели экспериментальных опухолей животных экспрессируют рецепторы к соматостатину и, таким образом, могут быть использованы для доклинического исследования цифетрилина. Показано, что цифетрилин проявляет максимальную противоопухолевую активность при пероральном пути введения. Изучение фармацевтико-технологических характеристик позволило автору подобрать оптимальный состав таблеток и разработать способ их получения. Автором разработан целевой профиль качества таблеток цифетрилина 6 мг и определены критичные показатели качества таблеток. Автором установлены контрольные точки технологического процесса и проведена предварительная валидация отдельных стадий технологического процесса, которая подтвердила его надежность и

воспроизводимость. Автором подтверждена противоопухолевая активность полученных таблеток цифетрилина 6 мг.

В **Главе 7** изложены результаты разработки методик контроля качества таблеток ифетрилина 6 мг и валидации разработанных методик. Автором экспериментально подтверждена стабильность разработанных таблеток в течение двух лет в различных видах упаковки.

Глава 8 содержит данные экспериментальных исследований по разработке таблеток цифетрилина с увеличенным до 60 мг содержанием активного вещества. Использование нового состава вспомогательных веществ позволило получить таблетки методом прямого прессования. Автором показана возможность использования разработанных ранее методик для стандартизации таблеток цифетрилина 60 мг при изменении условий пробоподготовки. Установлено, что противоопухолевая активность таблеток нового состава не отличается от ранее изученных.

Выводы диссертационной работы полностью отражают цель, задачи и содержание исследования и соответствуют итогам выполненной работы. Практические рекомендации четко сформулированы и являются значимыми для использования в фармацевтической разработке противоопухолевых лекарственных средств.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат в полной мере отражает структуру, научные результаты и выводы, изложенные в диссертационной работе, и включает основные положения, этапы и результаты исследований, научную новизну, практическую значимость и сформулированные 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 представленного диссертационного исследования к работе имеются отдельные вопросы и замечания:

1. Чем обусловлен количественный состав модельных смесей при определении специфичности количественного определения аранозы (таблица 23)?

2. Использовались ли при определении специфичности методик образцы лекарственной субстанции аранозы, подвергнутые с целью накопления в них примесей, воздействию экстремальных условий (света, температуры, влажности) или химически модифицированные любым подходящим способом?

3. Поскольку предполагается трансфер аналитических методик изучалась ли при проведении валидации количественного определения аранозы и цифетрилина в субстанции и лекарственной форме внутрилабораторная прецизионность в разные дни и на разном оборудовании?

4. Устанавливался ли предел содержания возможной примеси 3-(1- α -L-арабинопиранозил)-1-метилмочевины в фармацевтической субстанции аранозы и лекарственной форме на ее основе?

5. Проводилось ли изучение стабильности субстанции цифетрилина более трех лет? Почему установлен срок годности субстанции именно 3 года?

6. Почему таблетки цифетрилина нового состава, полученные методом прямого прессования, имеют более короткий срок годности по сравнению с таблетками, полученными методом влажного гранулирования?

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 разработки лекарственных средств для лечения нейроэндокринных опухолей, 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 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), доцент, профессор кафедры токсикологической и аналитической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ремезова Ирина Петровна

12 мая 2022 г.



Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 357532, Ставропольский край, г. Пятигорск, пр. Калинина, д. 11
<https://www.pmedpharm.ru>; тел. +7 (8793) 32-92-67;
E-mail: i.p.remezova@pmedpharm.ru