

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**диссертационного совета ДСУ 208.002.01 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук**

аттестационное дело № 74.01-24/025-2022

решение диссертационного совета от «22» июня 2022 года, № 22

О присуждении Шпрах Зое Сергеевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени доктора фармацевтических наук.

Диссертация «Теоретические и экспериментальные основы создания лекарственных средств для лечения нейроэндокринных опухолей» в виде рукописи по специальностям 14.04.01 – Технология получения лекарств и 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия – принята к защите «11» апреля 2022 года (протокол заседания № 10/5) диссертационным советом 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) (далее – ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2 (Приказ ректора № 0454/Р от 28.05.2020 г.).

Соискатель Шпрах Зоя Сергеевна, 1961 года рождения, в 1983 году окончила фармацевтический факультет Первого Московского медицинского института имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения СССР по специальности «Фармация», квалификация «Провизор».

Диссертацию на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук на тему «Совершенствование методов стандартизации и контроля качества противоопухолевых препаратов, производных хлорэтиламина на основе аминокислот» по специальности

15.00.02 – Фармацевтическая химия и фармакогнозия защитила в 1996 году в диссертационном совете ДСУ Д.074.05.06 на базе Московской медицинской академии имени И.М. Сеченова.

Работает в должности ведущего научного сотрудника федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России).

Диссертация на соискание ученой степени доктора наук выполнена на кафедре фармацевтической технологии и фармакологии Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и лаборатории химико-фармацевтического анализа Научно-исследовательского института экспериментальной диагностики и терапии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

#### **Научные консультанты:**

Бунятян Наталья Дмитриевна – доктор фармацевтических наук, профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Институт профессионального образования, кафедра фармацевтической технологии и фармакологии, заведующий кафедрой;

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

#### **Официальные оппоненты:**

Егорова Светлана Николаевна, доктор фармацевтических наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный

медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Институт фармации, заместитель директора по образовательной деятельности

**Новиков Олег Олегович**, доктор фармацевтических наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский университет дружбы народов" Министерства науки и высшего образования, Научно-образовательный ресурсный центр «Фармация», заместитель директора по научно-образовательной работе

**Ремезова Ирина Петровна**, доктор фармацевтических наук, профессор, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра токсикологической и аналитической химии, профессор кафедры дали положительные отзывы на диссертацию.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (г. Воронеж) (ФГБОУ ВО «ВГУ» Минобрнауки России) в своем положительном отзыве, подписанном заведующим кафедрой фармацевтической химии и фармацевтической технологии, доктором фармацевтических наук, профессором Сливкиным Алексеем Ивановичем, указало, что диссертационная работа Шпрах Зои Сергеевны «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, имеющей важное народнохозяйственное значение – создание лекарственных средств для

лечения нейроэндокринных опухолей, что в полной мере соответствует требованиям пункта 15 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора № 0094/Р от 31.01.2020, 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.

**На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:**

Камаевой Светланы Сергеевны, доктора фармацевтических наук, доцента Института фармации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Казань; Хониной Татьяны Григорьевны, доктора химических наук, ведущего научного сотрудника федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург; Петрова Александра Юрьевича, доктора фармацевтических наук, профессора, заведующего кафедрой фармации и химии фармацевтического факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Екатеринбург; Степановой Элеоноры Федоровны, доктора фармацевтических наук, профессора, профессора кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Пятигорск; Бредневой Надежды Дмитриевны, доктора фармацевтических наук, профессора, заведующего

кафедрой фармации Института непрерывного профессионального развития федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Тюмень; Игидова Назима Мусабековича, доктора фармацевтических наук, профессора, профессора кафедры общей и органической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Пермь; Тюренкова Ивана Николаевича, доктора медицинских наук, профессора, члена-корреспондента РАН, заведующего кафедрой фармакологии и фармации Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Волгоград.

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что оппоненты являются известными специалистами в данных областях и имеют публикации в рецензируемых журналах.

ФГБОУ ВО «ВГУ» Минобрнауки России выбрано в качестве ведущей организации в связи с тем, что одно из научных направлений, разрабатываемых данным учреждением, соответствует профилю представленной диссертации.

По теме диссертации опубликовано 49 научных работ, из которых 28 – в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, 16 – тезисов докладов в сборниках материалов конференций, 17 – в журналах, цитируемых в международных базах данных (Scopus, WoS и др.).

#### **Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:**

1. **Шпрах З.С.** Основные принципы разработки проекта реконструкции с техническим перевооружением и организации производства

противоопухолевых лекарственных средств для инъекций в опытно-наработочной лаборатории ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН /З.С. Шпрах // **Российский биотерапевтический журнал**, 2005, 4 (3).–С. 14–19.

2. **Shprakh Z.** Pharmaceutical Development of Nitrosourea Compound for the treatment of Neuroendocrine Tumours/**Z. Shprakh// International Journal of Pharmaceutical Investigation**, 2020, 10 (4).–P. 466–470. DOI: 10.5530/ijpi.2020.4.82.

3. **Shprakh Z.** Formulation of Somatostatin Analogue Tablets using Quality by Design Approach/**Z. Shprakh//Journal of Applied Pharmaceutical Science**, 2021, 11 (4).–P. 96–105. DOI: 10.7324/JAPS.2021.110412.

Общий объем публикаций 15,25 печатных листа.

**Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:**

*разработано* оригинальное отечественное лекарственное средство – таблетки аналога соматостатина цифетрилина;

*предложены* оригинальные валидированные методики контроля качества лекарственных средств араноза и цифетрилин, в том числе методики количественного определения аранозы и цифетрилина в фармацевтических субстанциях и лекарственных формах;

*доказана* возможность трансфера технологии и аналитических методик лекарственного препарата араноза на промышленное производство;

*введен* подход Качество путем разработки (Quality by design) в процесс трансфера технологии производства аранозы и в процесс фармацевтической разработки цифетрилина;

*введены* рекомендации по использованию изоляторных систем в технологическом процессе производства готовой лекарственной формы производного нитрозоалкилмочевины аранозы.

**Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:**

*доказана* целесообразность применения системного подхода Качество путем разработки при создании нового оригинального лекарственного

средства аналога соматостатина цифетрилина и оптимизации производства производного нитрозоалкилмочевины аранозы;

*доказана* возможность использования методов влажного гранулирования и прямого прессования для получения таблеток цифетрилина 6 мг и 60 мг, соответственно;

*применительно к проблематике диссертации результативно использован* комплекс существующих базовых методов исследования, в том числе фармако-технологические методы получения лекарственных средств (таблеток и лиофилизатов); химико-фармацевтические методы (спектральные, хроматографические и другие) контроля качества субстанций и лекарственных форм аранозы и цифетрилина, иммуногистохимический метод определения экспрессии рецепторов к соматостатину; методы экспериментальной химиотерапии для определения специфической активности цифетрилина; методы экспертных оценок для разработки целевых профилей и определения критичных показателей для качества; статистические методы анализа и обработки результатов;

*изложены* результаты проведенного информационно-аналитического исследования, свидетельствующие о разнообразии лекарственных форм аналогов соматостатина и производных нитрозоалкилмочевины и их перспективности в качестве лекарственных средств для лечения нейроэндокринных опухолей;

*изложены* этапы фармацевтической разработки лекарственного средства – аналога соматостатина цифетрилина и технологии его получения, основанные на анализе комплекса показателей качества, результатов изучения стабильности и противоопухолевой активности полученного лекарственного средства на экспериментальных моделях, экспрессирующих рецепторы к соматостатину;

*раскрыты* перспективы разработки инновационных лекарственных средств на основе аналогов соматостатина и использования изоляторных систем в производстве высокотоксичных лекарственных средств;

*изучены* вспомогательные вещества для получения лекарственной формы цифетрилина и основные технологические параметры получения готовых лекарственных форм аранозы и цифетрилина;

*изучена* возможность использования разработанных методик для контроля качества и стандартизации фармацевтических субстанций и лекарственных форм аранозы и цифетрилина;

*теоретически обоснована и проведена модернизация* технологии получения инъекционной лекарственной формы аранозы с целью обеспечения безопасности производства.

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики** подтверждается тем, что:

*разработаны и внедрены* опытно-промышленные регламенты получения готовых лекарственных форм аранозы лиофилизата для приготовления раствора для инъекций и таблеток цифетрилина (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ООО «ГЛЕС» и ООО «КОМПАНИЯ «ДЕКО» (Акты внедрения от 14.09.2021 и 28.06.2021). Результаты исследования по созданию лекарственных средств для лечения нейроэндокринных опухолей в учебный процесс кафедры фармацевтической технологии и фармакологии Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Акт внедрения от 10.09.2021);

*определены* целевые профили качества лекарственных средств араноза и цифетрилин, использование которых обеспечивает методологически правильный подход к разработке лекарственных препаратов;

*определены* критерии и нормы качества субстанций и готовых лекарственных форм аранозы и цифетрилина;

*созданы* технологические и аппаратурные схемы получения лекарственных средств для лечения нейроэндокринных опухолей аранозы и цифетрилина;



*созданы* проекты нормативной документации по качеству фармацевтических субстанций и готовых лекарственных форм аранозы и цифетрилина;

*представлены* рекомендации по дальнейшему применению основных элементов подхода Качество путем разработки для фармацевтической разработки инновационных лекарственных средств; проектная концепция фармацевтического производства, разработанная для производного нитрозоалкилмочевины аранозы, может быть использована при создании современных производств лекарственных средств на основе высокотоксичных фармацевтических субстанций.

*Другие научные достижения, свидетельствующие о научной новизне и значимости полученных результатов:* получены патенты РФ на изобретение RU2254139 С1 от 20.06.2005 «Средство, обладающее противоопухолевым действием»; RU2601753 С1 от 10.11.2016 «Способ получения N $\delta$ -нитрозо-N $\delta$ -[(2-хлорэтил) карбомоил]-L-орнитина»; RU2703533 С1 от 21.10.2018 «Средство для лечения гормонозависимых опухолей и способ его получения»; RU2748989 С1 от 06.08.2020 «Противоопухолевое лекарственное средство для перорального применения».

**Оценка достоверности результатов исследования выявила:**

*для экспериментальных работ* использовано современное сертифицированное оборудование и информативные методы исследования лекарственных средств, которые позволили получить статистически значимые результаты, характеризующиеся воспроизводимостью, точностью и правильностью, что позволяет считать их достоверными;

*теория* построена на глубоком анализе данных отечественной и зарубежной научной литературы, анализе российского рынка лекарственных препаратов для лечения нейроэндокринных опухолей и согласуется с опубликованными к настоящему времени экспериментальными данными по теме диссертационной работы;

*идея* базируется на анализе состояния российского фармацевтического рынка и обобщении теоретического и практического опыта отечественных и зарубежных исследователей в области фармацевтической разработки и производства лекарственных средств для лечения нейроэндокринных опухолей;

*использованы* современные методы сбора и статистической обработки исходных данных, полученных на достаточном количестве объектов исследования; результаты исследования сопоставимы с данными отечественных и зарубежных авторов по изучаемой проблематике, аргументированы и научно обоснованы.

**Личный вклад** соискателя состоит в:

самостоятельном выборе научного направления диссертационных исследований, определении цели и задач диссертационной работы; ведущей роли автора в планировании и проведении экспериментальных исследований.

Вклад автора в разработку опытно-промышленных регламентов получения лекарственных форм цифетрилина и аранозы, нормативной документации по контролю качества фармацевтических субстанций и лекарственных средств; изучении экспрессии рецепторов к соматостатину в экспериментальных опухолях животных, определении противоопухолевой активности моделей лекарственной формы цифетрилина является определяющим.

Автором лично проведен анализ и обобщение и статистическая обработка полученных результатов. Автору принадлежит основная роль во внедрении результатов исследования, подготовке и оформлении научных публикаций и обсуждении результатов исследования на научно-практических конференциях, в том числе международных.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации, и 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.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 21 человека, присутствовавшего на заседании, из них по специальностям рассматриваемой диссертации: 14.04.01 – Технология получения лекарств 8 докторов наук; 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия – 8 докторов наук, участвовавших в заседании, из 26 человек, входящих в состав совета, утвержденного приказом ректора, проголосовали: «за» – 21, «против» – нет, «недействительных бюллетеней» – нет.

На заседании «22» июня 2022 года диссертационный совет принял решение присудить Шпрах Зое Сергеевне учёную степень доктора фармацевтических наук.

Зам. председателя

диссертационного совета



*Андрей Борисович Горячев*

Горячев Андрей Борисович

Ученый секретарь

диссертационного совета

*Наталья Борисовна Демина*

Демина Наталья Борисовна

« 22 » июня 2022 года