

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора фармацевтических наук, доцента Балабаньяна В.Ю.

на диссертацию Мирошкиной Анастасии Максимовны на тему «Получение наноструктурированных частиц для управляемой доставки и высвобождения действующего вещества для фотодинамической терапии», представленную к защите в диссертационный совет ДСУ 208.002.01 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – Технология получения лекарств

Актуальность темы исследования

Поиск новых терапевтических стратегий, способных эффективно подавлять злокачественный тканевой рост, составляет одно из важнейших направлений фундаментальной и клинической фармакологии. Сравнительно новым направлением в лечении злокачественных новообразований (по сравнению с химио – и радиотерапией) является фотодинамическая терапия. В РФ первый препарат для противоопухолевой фотодинамической терапии – фотогем, представляющий собой натриевую соль производного гематопорфирина, был зарегистрирован в 1996 г. В 2003 г в медицинскую практику был внедрен фотосенс, в качестве субстанции содержащий гидроксид алюминия трисульфоталоцианин.

В данном конкретном случае речь идет об использовании подхода, предполагающего введение в организм фотосенсибилизирующего агента, включенного в матрицу из биосовместимых и биodeградируемых полимеров, с последующим облучением светом с длиной волны, соответствующей или близкой к максимуму поглощения фотосенсибилизатора – радахлорина. Следует отметить, что применение микрочастиц и наночастиц для доставки противоопухолевых препаратов является достаточно перспективной

стратегией, нашедшей подтверждение в клинической практике. Очевидно, что инкапсуляция фотосенсибилизатора в матрицу микрочастиц позволит повысить избирательность накопления фармакологического агента в зоне опухолевого роста, обеспечить определенный профиль высвобождения, а также снизить системные побочные эффекты, присущие противоопухолевой химиотерапии. Следует отметить тот факт, что разработка микрочастиц является достаточно не простой задачей в фармацевтической технологии. Это обусловлено рядом факторов – необходимостью адекватного выбора полимера - носителя и условий технологического процесса, позволяющих обеспечить оптимальную загрузку микрочастиц действующим веществом; подбором оптимальной кинетики высвобождения фармацевтической субстанции из полимерного матрикса посредством варьирования параметрами технологического процесса; необходимостью установления *in vitro* и *in vivo* корреляций между профилем высвобождения действующего вещества из микрочастиц и фармакологической активностью. Именно изучением этих вопросов на примере создания оригинальных микрочастиц для фотодинамической терапии злокачественных новообразований посвящено диссертационное исследование А.М. Мирошкиной.

Очевидно, что проведенное исследование актуально как для развития направления фотодинамической терапии, так и для фармацевтической технологии, поскольку в значительной степени расширяет представления о фармацевтической разработке подобных препаратов.

Обоснованность основных научных положений, выводов и практических рекомендаций

Целью исследования диссертанта была разработка, а также изучение физико-химических и фармакологических свойств микрочастиц для фотодинамической терапии злокачественных новообразований. На основании цели сформулированы конкретные задачи исследования (их 5). Для их решения автор использовал фармакопейные методы анализа, различные виды

микроскопии, а также методы, применяемые в технологии получения микро – и наночастиц. Постановка цели и задач работы конкретны и логичны. Примененные методы исследования, а также характер и количество полученного материала адекватны задачам диссертации. Значительный объем данных, их статистическая обработка и высокий уровень анализа позволяют считать результаты диссертационной работы достоверными, а положения и выводы – обоснованными.

Научная новизна полученных результатов

Диссертант описывает в работе оригинальные данные о составе и технологии получения полимерных микрочастиц на основе сополимера молочной и гликолевой кислоты, содержащих радахлорин, для потенциального применения в качестве фотосенсибилизатора. Автором разработаны три метода получения микрочастиц с фотосенсибилизирующим агентом, изучены физико- химические параметры и профиль высвобождения радахлорина из полимерного матрикса. Установлено, что выбранный для получения микрочастиц полимер – носитель и вспомогательные вещества позволяют, с одной стороны, обеспечить оптимальную загрузку действующего вещества, достаточную для проявления фармакологической активности, а с другой – не препятствует высвобождению радахлорина и обеспечивают пролонгированный профиль высвобождения. Наконец, на культурах опухолевых клеток подтверждено наличие цитостатического эффекта разрабатываемых микрочастиц, что свидетельствует о перспективности дальнейшей разработки данной тематики.

Научно-практическая значимость полученных результатов

Теоретическое значение диссертационной работы А. М. Мирошкиной следует оценить как высокое, поскольку предложены достаточно новые подходы к повышению эффективности фотодинамической терапии,

основанные на создании систем доставки фотосенсибилизаторов. Кроме этого, работа ориентирована на практическую применимость результатов. В частности, автором представлены и обоснованы параметры технологических процессов, а также разработаны проекты спецификации на микрочастицы, полученные разными способами.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности – 14.04.01 – Технология получения лекарств (пункты 1, 3 и 4 паспорта специальности).

Достоверность результатов и обоснованность основных положений, выводов и рекомендаций

Диссертантом получен достаточный объем экспериментальных данных, проведена их статистическая обработка, дано четкое представление в виде рисунков, таблиц и обстоятельного описания, а также достаточный анализ позволяет квалифицировать результаты диссертационной работы как достоверные, а основные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации как вполне обоснованные.

Основные положения диссертационного исследования были представлены как на отечественных, так и на международных конференциях. По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, в том числе 1 статья в журнале, индексируемом в SCOPUS, и 2 статьи в журналах, включенных в перечень изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

Общая характеристика работы

Работа изложена на 132 страницах машинописного текста, иллюстрирована 27 рисунками и 10 таблицами. Построение диссертации традиционное и соответствует ГОСТу РФ. Диссертация включает введение,

обзор литературы, главу с описанием материалов и методов исследования, главы собственных исследований с обсуждением полученных результатов, выводы, практические рекомендации и приложения. Литературный указатель содержит 171 ссылку на работы, опубликованные в основном за последние 10 лет.

В обзоре литературы представлены данные преимущественно зарубежных литературных источников, описывающих фотосенсибилизаторы, фотодинамическую терапию, механизмы действия фотосенсибилизаторов. Значительная часть литературного обзора посвящена методам получения микро – и наночастиц, применяемым в фармацевтической технологии.

В главе 2 «Материалы и методы» изложены ход эксперимента, представлены дизайны исследования, методы с их подробным описанием и статистический аппарат, использованный при обработке первичных данных.

В третьей главе представлены результаты изучения микроскопии полученных микрочастиц и представлены профили высвобождения действующего вещества из микрочастиц.

В четвертой главе описываются результаты оценке фотодинамических свойств разработанных микрочастиц.

Пятая глава посвящена изучению цитотоксических свойств микрочастиц с радахлорином, полученных различными технологиями.

Основные положения автореферата диссертации полностью соответствуют разделам и содержанию диссертационной работы.

Замечания и вопросы к работе.

Принципиальных замечаний и возражений по диссертационной работе нет. Вместе с тем, в ходе рецензирования диссертационной работы возникли следующие вопросы, требующие дополнительного пояснения и уточнения:

1. Поясните выбор полимера «сополимер молочной и гликолевой кислот (65:35) с концевыми карбоксильными группами для получения микрочастиц».
2. Каким образом определялось содержание радахлорина, связанного с микрочастицами?
3. При изучении фотодинамических свойств Вами установлено значительное увеличение образования синглетного кислорода у микрочастиц с радахлорином, в состав которых дополнительно были введены магнитные наночастицы. По вашему мнению, чем обусловлен этот феномен.
4. Какие лекарственные формы и для какого пути введения планируется в перспективе разрабатывать?
5. Реалистичны ли предлагаемые технологии для опытно-промышленного масштабирования?

Все приведенные вопросы не затрагивают существа работы и сформулированы в плане дискуссии.

Заключение

Диссертация Мирошкиной Анастасии Максимовны на тему «Получение наноструктурированных частиц для управляемой доставки и высвобождения действующего вещества для фотодинамической терапии» на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук является законченной, самостоятельно выполненной научной квалификационной работой, посвященной решению актуальной научной задачи в области фармацевтической технологии, состоящей в разработке нового поколения фотосенсибилизаторов на основе микрочастиц для фотодинамической терапии злокачественных новообразований. По объему проведенных экспериментальных исследований, новизне, научно-практической значимости работа А.М. Мирошкиной отвечает требованиям п. 16 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 Сеченовского университета от 31.01.2020 г. № 0094/Р, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор А.М. Мирошкина заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – Технология получения лекарств.

Официальный оппонент

доктор фармацевтических наук по специальности

14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология,

доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории трансляционной медицины факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»

03 июня 2022 г.



Балабаньян Вадим Юрьевич

Подпись доктора фармацевтических наук, доцента

Балабаньяна Вадима Юрьевича подтверждаю

Декан факультета фундаментальной медицины Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, академик РАН



Качук Всеволод Арсеньевич

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»

119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, 27, корп.1

Тел.: +7 (495) 9328814, e-mail: info@fbm.msu.ru