



"УТВЕРЖДАЮ"

Проректор по науке

ФХТУ им. Д. И. Менделеева

доктор химических наук, доцент

А.А. Щербина

20 21 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева»
на основании решения, принятого на расширенном заседании кафедры Химии и технологии биомедицинских препаратов с участием сотрудников Инжинирингового центра «Продукты и технологии органического синтеза»

Диссертация «Биофармацевтический анализ наносомальной формы доксорубина на основе сополимера молочной и гликолевой кислот» выполнена на кафедре фармацевтической химии, фармакогнозии и организации фармацевтического дела факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ имени М. В. Ломоносова» и на базе Инжинирингового центра «Продукты и технологии органического синтеза» ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева» в соответствии с договором о сотрудничестве между этими университетами (от 25 октября 2019 года).

Ковшова Татьяна Сергеевна, 1993 г. рождения (05.08.1993), гражданка России, в 2017 году окончила с отличием факультет фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ имени М. В. Ломоносова» по специальности 33.06.01. «Фармация» (Диплом ААН 2505023).

С 2017 по 2020 гг. обучалась в очной аспирантуре факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ имени М. В. Ломоносова» по программе подготовки научно-педагогических кадров по направлению 33.06.01. «Фармация», направленность программы подготовки – 14.04.02. «Фармацевтическая химия, фармакогнозия» (Диплом АА 002865).

В период подготовки диссертации с 2017 по 2019 гг. работала в Лаборатории систем доставки ООО «Технология лекарств» (старший лаборант, затем – младший научный сотрудник), а также с 2018 по 2019 гг. в Инжиниринговом центре «Продукты и технологии органического синтеза» ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева» (внешнее совместительство, инженер I категории), в котором в 2020 году продолжила работу на должности инженера I категории (основное место работы) и младшего научного сотрудника (внутреннее совместительство). С 1 февраля 2021 года и по настоящее время является младшим научным сотрудником Научно-образовательной лаборатории систем доставки лекарственных веществ, ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева» под руководством д.х.н. Гельпериной Светланы Эммануиловны.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 157/1 выдана 7 октября 2020 года в ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова».

Научный руководитель – Балабаньян Вадим Юрьевич, доктор фармацевтических наук (14.03.06 - Фармакология и клиническая фармакология), доцент, доцент кафедры фармацевтической технологии (08.02.2017 – 09.02.2020 гг.), с 10.02.2020 ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории трансляционной медицины факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ имени М. В. Ломоносова».

Научный консультант – Гельперина Светлана Эммануиловна, доктор химических наук (03.01.06 - Биотехнология (в том числе бионанотехнологии)), начальник лаборатории систем доставки ООО «Технология лекарств», профессор кафедры химии и технологии биомедицинских препаратов и заведующая лабораторией систем доставки лекарственных веществ факультета химико-фармацевтических технологий и биомедицинских препаратов ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева».

Тема диссертационного исследования была утверждена на заседании ученого совета факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ имени М. В. Ломоносова» (Протокол № 6 от 22 ноября года 2017).

По итогам обсуждения было принято следующее **заключение:**

Диссертационная работа Ковшовой Татьяны Сергеевны посвящена исследованию влияния физико-химических параметров наносомальной формы доксорубицина на основе PLGA на профиль высвобождения доксорубицина *in vitro* и фармакокинетику *in vivo*. Работа состоит из введения, трех глав и заключения. Цель работы – биофармацевтический анализ наносомальной формы доксорубицина на основе сополимера молочной и гликолевой кислот (PLGA).

Диссертационная работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований в рамках научных проектов № 20-015-00276 «Поиск *in vitro* / *in vivo* корреляций для прогнозирования фармакокинетики и противоопухолевой активности наносомальной формы доксорубицина» и №19-015-00155 «Изучение зависимости релиза активного компонента из полилактидных нано- и микроразмерных лекарственных форм от профиля их гидролитической деградации».

В работе изучены подходы к получению нагруженных доксорубицином наночастиц на основе PLGA с различным профилем высвобождения доксорубицина и установлена значимость влияния отдельных параметров наносомальной формы (средний размер, PDI, заряд поверхности, степень включения доксорубицина) на профиль высвобождения доксорубицина *in vitro* в модельные среды и плазму. Проведен большой объем практической работы по разработке и оптимизации методов анализа особых параметров данных наносомальных форм, в том числе биоаналитических методик определения содержания свободного и общего (свободный и связанный с наночастицами) доксорубицина в плазме крови человека и крыс. Проведено исследование фармакокинетики в плазме крови крыс для двух наносомальных форм с различными свойствами в сравнении с субстанцией доксорубицина и установлена зависимость фармакокинетических параметров от кинетики высвобождения доксорубицина *in vitro*. Анализ фармакокинетических данных проведен внемоделным методом и с использованием физиологически обоснованной биофармацевтической модели, с помощью которой исследована возможность прогнозирования профиля высвобождения *in vivo*.

В докладе обоснована необходимость комплексного подхода к проведению фармацевтического и биофармацевтического анализа наносомальной формы доксорубицина на основе сополимера молочной и гликолевой кислот.

Ковшова Т.С. принимала непосредственное личное участие в получении основных результатов диссертационной работы. С 2019 по 2020 гг. выступала с устными и стендовыми докладами на следующих международных и российских конференциях: II Международная научно-практическая конференция «Гармонизация подходов к фармацевтической разработке» (Москва, Россия, ноябрь 2019); CRS 2020 Virtual Annual Meeting (США, июль 2020); Юбилейная V Междисциплинарная конференция «Молекулярные и биологические аспекты химии, фармацевтики и фармакологии» (МОБИ-ХимФарма2019) (Судак, Россия, сентябрь 2019); Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2020» (Москва, Россия, сентябрь 2020); XI Международная конференция (онлайн-конгресс) «BIONANOTOX – 2020» (Греция, сентябрь 2020), VI Междисциплинарная конференция "Молекулярные и биологические аспекты химии, фармацевтики и фармакологии" МОБИ-

ХИМФАРМА 2020 (Нижний Новгород, Россия, сентябрь 2020), III Международная научно-практическая конференция «Гармонизация подходов к фармацевтической разработке» (Москва, Россия, ноябрь 2020). Опубликовано 9 тезисов докладов в сборниках материалов конференций.

Личное участие автора в получении изложенных в диссертации результатов подтверждено соавторами и отображено в совместных публикациях. По материалам диссертационного исследования опубликовано 7 статей, среди которых 4 статьи в журналах, индексируемых в международных базах цитирования (Scopus и Web of Science), 3 статьи в журналах, в изданиях, рекомендуемых ВАК.

Достоверность научных положений и выводов базируется на достаточных по своему объему данных и количеству материала, современных методах исследования и статистической обработки данных. Выносимые на защиту положения диссертации опубликованы в рецензируемых журналах и доложены на конференциях.

Научная новизна результатов проведенных исследований. Впервые выявлены физико-химические параметры, обеспечивающие возможность получения наночастиц на основе PLGA с заданным профилем высвобождения доксорубина. Впервые изучена фармакокинетика наносомальных форм с различным профилем высвобождения доксорубина. Впервые изучено влияние параметров наносомальной формы доксорубина на распределение между плазмой и эритроцитами крови человека. Впервые исследована возможность прогнозирования профиля высвобождения доксорубина из наносомальных форм НЧ *in vivo* на основании экспериментально полученных фармакокинетических данных зависимости «концентрация в плазме – время» с использованием физиологически обоснованной биофармацевтической модели.

Научная и практическая значимость работы. Разработанные в данном исследовании подходы к получению и анализу наноразмерных форм на основе PLGA с заданным профилем высвобождения доксорубина в дальнейшем могут быть использованы для прогнозирования фармакокинетики и противоопухолевой активности наносомальной формы доксорубина *in vivo* путем установления *in vitro* / *in vivo* корреляций (IVIVC). Полученные результаты могут послужить основой для конструирования и разработки наносомальных форм на основе PLGA.

Ценность научных работ Ковшовой Т.С. состоит в том, что рассмотренные в работе и публикациях вопросы имеют в настоящее время большое практическое значение. В работе представлен комплексный подход к анализу, в том числе, биофармацевтическому анализу наносомальной формы доксорубина, в то время как в настоящее время актуальной задачей фармацевтической нанотехнологии является гармонизация требований к проведению контролю качества таких сложных систем, как нагруженные лекарственными веществами наночастицы, липосомы и мицеллы. Представленные результаты отражают возможность внедрения их в практику.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных работах и полностью соответствует требованиям п. 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335), предъявленным к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук.

Материалы диссертации соответствуют паспорту специальности **14.04.02 – «Фармацевтическая химия, фармакогнозия»** (фармацевтические науки) и конкретно пунктам 2, 3 и 4 паспорта специальности:

2. Формулирование и развитие принципов стандартизации и установление нормативов качества, обеспечивающих терапевтическую активность и безопасность лекарственных средств.
3. Разработка новых, совершенствование, унификация и валидация существующих методов контроля качества лекарственных средств на этапах их разработки, производства и потребления.

4. Разработка методов анализа лекарственных веществ и их метаболитов в биологических объектах для фармакокинетических исследований, эколого-фармацевтического мониторинга, судебно-химической и наркологической экспертизы.

Диссертационная работа Ковшовой Татьяны Сергеевны «Биофармацевтический анализ наносомальной формы доксорубина на основе сополимера молочной и гликолевой кислот» рекомендована к публичной защите на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности **14.04.02** – «Фармацевтическая химия, фармакогнозия».

Заключение принято на расширенном заседании кафедры Химии и технологии биомедицинских препаратов с участием сотрудников Инжинирингового центра «Продукты и технологии органического синтеза».

Присутствовало на заседании 13 человек.

Результаты голосования: «за» – 13 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел.
протокол № 5 от 10.02.2021 г.

Председательствующий на заседании:

Заведующий кафедрой
Химии и технологии
биомедицинских препаратов
доктор химических наук, профессор

Коваленко Леонид Владимирович

Подпись Коваленко Л. В. удостоверяю.

Ученый Секретарь
ФГБУ ВО РХТУ им. Д. И. Менделеева
к.т.н. доцент



Калинина Нина Константиновна



"УТВЕРЖДАЮ"

Проректор по науке

ФГБОУ им. Д. И. Менделеева

доктор химических наук, доцент

А.А. Щербина

« 02 » 20 21 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева»
на основании решения, принятого на расширенном заседании
кафедры Химии и технологии биомедицинских препаратов с участием
сотрудников Инжинирингового центра «Продукты и технологии органического синтеза»

Диссертация «Биофармацевтический анализ наносомальной формы доксорубина на основе сополимера молочной и гликолевой кислот» выполнена на кафедре фармацевтической химии, фармакогнозии и организации фармацевтического дела факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ имени М. В. Ломоносова» и на базе Инжинирингового центра «Продукты и технологии органического синтеза» ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева» в соответствии с договором о сотрудничестве между этими университетами (от 25 октября 2019 года).

Ковшова Татьяна Сергеевна, 1993 г. рождения (05.08.1993), гражданка России, в 2017 году окончила с отличием факультет фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ имени М. В. Ломоносова» по специальности 33.06.01. «Фармация» (Диплом ААН 2505023).

С 2017 по 2020 гг. обучалась в очной аспирантуре факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ имени М. В. Ломоносова» по программе подготовки научно-педагогических кадров по направлению 33.06.01. «Фармация», направленность программы подготовки – 14.04.02. «Фармацевтическая химия, фармакогнозия» (Диплом АА 002865).

В период подготовки диссертации с 2017 по 2019 гг. работала в Лаборатории систем доставки ООО «Технология лекарств» (старший лаборант, затем – младший научный сотрудник), а также с 2018 по 2019 гг. в Инжиниринговом центре «Продукты и технологии органического синтеза» ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева» (внешнее совместительство, инженер I категории), в котором в 2020 году продолжила работу на должности инженера I категории (основное место работы) и младшего научного сотрудника (внутреннее совместительство). С 1 февраля 2021 года и по настоящее время является младшим научным сотрудником Научно-образовательной лаборатории систем доставки лекарственных веществ, ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева» под руководством д.х.н. Гельпериной Светланы Эммануиловны.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 157/1 выдана 7 октября 2020 года в ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова».

Научный руководитель – Балабаньян Вадим Юрьевич, доктор фармацевтических наук (14.03.06 - Фармакология и клиническая фармакология), доцент, доцент кафедры фармацевтической технологии (08.02.2017 – 09.02.2020 гг.), с 10.02.2020 ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории трансляционной медицины факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ имени М. В. Ломоносова».

Научный консультант – Гельперина Светлана Эммануиловна, доктор химических наук (03.01.06 - Биотехнология (в том числе бионанотехнологии)), начальник лаборатории систем доставки ООО «Технология лекарств», профессор кафедры химии и технологии биомедицинских препаратов и заведующая лабораторией систем доставки лекарственных веществ факультета химико-фармацевтических технологий и биомедицинских препаратов ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева».

Тема диссертационного исследования была утверждена на заседании ученого совета факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ имени М. В. Ломоносова» (Протокол № 6 от 22 ноября года 2017).

По итогам обсуждения было принято следующее **заключение**:

Диссертационная работа Ковшовой Татьяны Сергеевны посвящена исследованию влияния физико-химических параметров наносомальной формы доксорубицина на основе PLGA на профиль высвобождения доксорубицина *in vitro* и фармакокинетику *in vivo*. Работа состоит из введения, трех глав и заключения. Цель работы – биофармацевтический анализ наносомальной формы доксорубицина на основе сополимера молочной и гликолевой кислот (PLGA).

Диссертационная работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований в рамках научных проектов № 20-015-00276 «Поиск *in vitro* / *in vivo* корреляций для прогнозирования фармакокинетики и противоопухолевой активности наносомальной формы доксорубицина» и №19-015-00155 «Изучение зависимости релиза активного компонента из полилактидных нано- и микроразмерных лекарственных форм от профиля их гидролитической деградации».

В работе изучены подходы к получению нагруженных доксорубицином наночастиц на основе PLGA с различным профилем высвобождения доксорубицина и установлена значимость влияния отдельных параметров наносомальной формы (средний размер, PDI, заряд поверхности, степень включения доксорубицина) на профиль высвобождения доксорубицина *in vitro* в модельные среды и плазму. Проведен большой объем практической работы по разработке и оптимизации методов анализа особых параметров данных наносомальных форм, в том числе биоаналитических методик определения содержания свободного и общего (свободный и связанный с наночастицами) доксорубицина в плазме крови человека и крыс. Проведено исследование фармакокинетики в плазме крови крыс для двух наносомальных форм с различными свойствами в сравнении с субстанцией доксорубицина и установлена зависимость фармакокинетических параметров от кинетики высвобождения доксорубицина *in vitro*. Анализ фармакокинетических данных проведен внемоделным методом и с использованием физиологически обоснованной биофармацевтической модели, с помощью которой исследована возможность прогнозирования профиля высвобождения *in vivo*.

В докладе обоснована необходимость комплексного подхода к проведению фармацевтического и биофармацевтического анализа наносомальной формы доксорубицина на основе сополимера молочной и гликолевой кислот.

Ковшова Т.С. принимала непосредственное личное участие в получении основных результатов диссертационной работы. С 2019 по 2020 гг. выступала с устными и стендовыми докладами на следующих международных и российских конференциях: II Международная научно-практическая конференция «Гармонизация подходов к фармацевтической разработке» (Москва, Россия, ноябрь 2019); CRS 2020 Virtual Annual Meeting (США, июль 2020); Юбилейная V Междисциплинарная конференция «Молекулярные и биологические аспекты химии, фармацевтики и фармакологии» (МОБИ-ХимФарма2019) (Судак, Россия, сентябрь 2019); Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2020» (Москва, Россия, сентябрь 2020); XI Международная конференция (онлайн-конгресс) «BIONANOTOX – 2020» (Греция, сентябрь 2020), VI Междисциплинарная конференция "Молекулярные и биологические аспекты химии, фармацевтики и фармакологии" МОБИ-

ХИМФАРМА 2020 (Нижний Новгород, Россия, сентябрь 2020), III Международная научно-практическая конференция «Гармонизация подходов к фармацевтической разработке» (Москва, Россия, ноябрь 2020). Опубликовано 9 тезисов докладов в сборниках материалов конференций.

Личное участие автора в получении изложенных в диссертации результатов подтверждено соавторами и отображено в совместных публикациях. По материалам диссертационного исследования опубликовано 7 статей, среди которых 4 статьи в журналах, индексируемых в международных базах цитирования (Scopus и Web of Science), 3 статьи в журналах, в изданиях, рекомендуемых ВАК.

Достоверность научных положений и выводов базируется на достаточных по своему объему данных и количеству материала, современных методах исследования и статистической обработки данных. Выносимые на защиту положения диссертации опубликованы в рецензируемых журналах и доложены на конференциях.

Научная новизна результатов проведенных исследований. Впервые выявлены физико-химические параметры, обеспечивающие возможность получения наночастиц на основе PLGA с заданным профилем высвобождения доксорубина. Впервые изучена фармакокинетика наносомальных форм с различным профилем высвобождения доксорубина. Впервые изучено влияние параметров наносомальной формы доксорубина на распределение между плазмой и эритроцитами крови человека. Впервые исследована возможность прогнозирования профиля высвобождения доксорубина из наносомальных форм НЧ *in vivo* на основании экспериментально полученных фармакокинетических данных зависимости «концентрация в плазме – время» с использованием физиологически обоснованной биофармацевтической модели.

Научная и практическая значимость работы. Разработанные в данном исследовании подходы к получению и анализу наноразмерных форм на основе PLGA с заданным профилем высвобождения доксорубина в дальнейшем могут быть использованы для прогнозирования фармакокинетики и противоопухолевой активности наносомальной формы доксорубина *in vivo* путем установления *in vitro* / *in vivo* корреляций (IVIVC). Полученные результаты могут послужить основой для конструирования и разработки наносомальных форм на основе PLGA.

Ценность научных работ Ковшовой Т.С. состоит в том, что рассмотренные в работе и публикациях вопросы имеют в настоящее время большое практическое значение. В работе представлен комплексный подход к анализу, в том числе, биофармацевтическому анализу наносомальной формы доксорубина, в то время как в настоящее время актуальной задачей фармацевтической нанотехнологии является гармонизация требований к проведению контролю качества таких сложных систем, как нагруженные лекарственными веществами наночастицы, липосомы и мицеллы. Представленные результаты отражают возможность внедрения их в практику.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных работах и полностью соответствует требованиям п. 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335), предъявленным к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук.

Материалы диссертации соответствуют паспорту специальности **14.04.02 – «Фармацевтическая химия, фармакогнозия»** (фармацевтические науки) и конкретно пунктам **2, 3 и 4** паспорта специальности:

2. Формулирование и развитие принципов стандартизации и установление нормативов качества, обеспечивающих терапевтическую активность и безопасность лекарственных средств.
3. Разработка новых, совершенствование, унификация и валидация существующих методов контроля качества лекарственных средств на этапах их разработки, производства и потребления.

4. Разработка методов анализа лекарственных веществ и их метаболитов в биологических объектах для фармакокинетических исследований, эколого-фармацевтического мониторинга, судебно-химической и наркологической экспертизы.

Диссертационная работа Ковшовой Татьяны Сергеевны «Биофармацевтический анализ наносомальной формы доксорубина на основе сополимера молочной и гликолевой кислот» рекомендована к публичной защите на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности **14.04.02** – «Фармацевтическая химия, фармакогнозия».

Заключение принято на расширенном заседании кафедры Химии и технологии биомедицинских препаратов с участием сотрудников Инжинирингового центра «Продукты и технологии органического синтеза».

Присутствовало на заседании 13 человек.

Результаты голосования: «за» – 13 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел.
протокол № 5 от 10.02.2021 г.

Председательствующий на заседании:

Заведующий кафедрой
Химии и технологии
биомедицинских препаратов
доктор химических наук, профессор

Коваленко Леонид Владимирович

Подпись Коваленко Л. В. удостоверяю.

Ученый Секретарь
ФГБУ ВО РХТУ им. Д. И. Менделеева
к.т.н. доцент



Калинина Нина Константиновна