


УТВЕРЖДАЮ

проректор по науке, инновациям
и цифровизации федерального
государственного бюджетного
образовательного учреждения
высшего образования
«Воронежский государственный
университет», доктор химических наук
доцент



 Козадеров О.А.

«26» IV 2022 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный университет» на диссертационную работу Бу Лугэнь на тему **«Разработка лекарственной формы противоопухолевого препарата на основе гликозидного производного индолокарбазола»**, представленную на соискание степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 - Технология получения лекарств в диссертационный совет ДСУ 208.002.01 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).

Актуальность темы исследования

Несмотря на открытия в области молекулярной биологии опухолевых клеток, многообразие схем хирургического, радиационного и фармакологического воздействий на различные этапы и звенья опухолевого роста, проблема создания эффективных методов лечения до сих пор в основном не решена.

Повышение эффективности лекарственной терапии злокачественных новообразований продолжается по разным направлениям, среди которых главным остается поиск новых избирательно действующих на опухоли

лекарственных веществ (ЛВ) и их рациональных лекарственных форм (ЛФ), позволяющих в дальнейшем оптимизировать методики применения ЛВ, создавать схемы и режимы полихимиотерапии, совершенствовать методы комплексного и комбинированного лечения злокачественных новообразований.

Среди химических соединений природного и синтетического происхождения можно выделить класс производных N-гликозидов индоло[2,3-а]карбазолов, которые проявляют различные виды биологической активности, в том числе противоопухолевую.

Одним из перспективных представителей класса производных индолокарбазола является соединение ЛХС-1269, синтезированное в научно-исследовательском институте экспериментальной диагностики и терапии опухолей федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России. Исследования *in vivo* показали высокую противоопухолевую активность на моделях асцитных и солидных опухолей. В связи с этим соединение ЛХС-1269 было отобрано для проведения дальнейших исследований по созданию потенциального противоопухолевого препарата.

Поскольку ЛХС-1269 не растворим в воде, в качестве способа солюбилизации данного соединения предложено его включение в липосомы и разработка стерически стабилизированной липосомальной лекарственной формы (ЛЛФ) для внутривенного введения.

Связь работы с проблемным планом фармацевтической науки

Данное диссертационное исследование выполнено в соответствии с тематикой и планом научных исследований ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), комплексная тема: «Совершенствование образовательных технологий додипломного и последипломного медицинского и фармацевтического образования». Номер государственной регистрации 01.2.011.68237.

Новизна исследования и полученных результатов

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.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Значимость диссертационной работы заключается в обосновании выбора оптимального состава и способа получения стерически стабилизированной стабильной ЛЛФ ЛХС-1269, являющегося гидрофобным соединением. Доказано и экспериментально обосновано использование технологии лиофилизации для повышения стабильности при хранении ЛЛФ ЛХС-1269. Представленный в работе экспериментально-практический материал может служить теоретической базой для создания новых ЛЛФ гидрофобных субстанций.

Выполнение настоящего исследования позволило создать стабильную лиофилизированную ЛЛФ (ЛЛЛФ) ЛХС-1269 для проведения дальнейших доклинических исследований. На основании выбранных показателей качества проведена стандартизация препарата «ЛХС-1269 липосомальный, лиофилизат для приготовления дисперсии для инъекций 1,8 мг». Технология получения и методики анализа ЛЛЛФ ЛХС-1269 внедрены в работу лаборатории разработки лекарственных форм федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Рекомендации по практическому использованию результатов и выводов диссертационной работы

Целесообразна разработка и внедрение в практику лабораторного

регламента на препарат «ЛХС-1269 липосомальный, лиофилизат для приготовления дисперсии для инъекций 1,8 мг». Актуальным является масштабирование технологии получения препарата «ЛХС-1269 липосомальный, лиофилизат для приготовления дисперсии для инъекций 1,8 мг» с целью его дальнейшего внедрения в производственную практику.

Перспективой дальнейшей разработки темы является проведение биологических исследований *in vivo* липосомального ЛХС-1269 для оценки его противоопухолевой активности.

Личный вклад автора

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 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.

Публикации по теме исследования

По материалам данного исследования подготовлено и опубликовано 9 научных работ, в изданиях из Перечня Университета/Перечня ВАК при Минобрнауки России - 2 статьи, в журналах, включенных в международную базу данных Scopus - 1 статья, в иных изданиях - 6 статей.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 14.04.01 – Технология получения лекарств, конкретно пунктам 1, 3, 4, 6 .

Краткая структура и оценка содержания диссертации

Диссертационная работа Бу Лугэнь изложена на 138 страницах компьютерного текста. Работа состоит из оглавления, введения, обзора литературы, материалов и методов, четырех глав экспериментальной части, общих выводов, списков сокращений и условных обозначений и литературы, а также приложений. Список цитируемой литературы содержит 161 источник, из них 71 на иностранных языках.

Автором сформулированы цель и задачи диссертационной работы, раскрыта её научная новизна, теоретическая и практическая значимость, получены достоверные результаты, отраженные в положениях, выносимых на защиту.

Основная часть диссертационной работы разделена на 4 главы.

Первая глава представляет собой обзор литературы по исследуемой теме. Среди ряда химиотерапевтических препаратов особый интерес представляют производные индолокарбазола. Их противоопухолевая активность может быть вызвана различными механизмами действия, включая интеркаляцию ДНК, ингибирование ДНК-топоизомераз и протеинкиназ. Большая часть этих соединений характеризуется наличием индоло[2,3-а]пирроло[3,4-с]карбазолового ядра с присоединенным сахаром. Соединение ЛХС-1269 было синтезировано в НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и на сегодняшний день является одним из наиболее перспективных представителей класса производных индолокарбазола, обладая значительным ингибирующим эффектом на рост опухоли в исследованиях *in vivo*.

Липосомы вследствие их универсальной применимости представляют собой привлекательные системы доставки ЛВ. Возможные для композиций наполнителей и химических модификаций, липосомы применяются для доставки различных типов лекарственных средств и безопасно вводятся различными путями.

В главе 2 «Материалы и методы исследования» представлен дизайн исследования, а также описаны материалы и методы исследования.

Глава 3 «Разработка состава и технологии получения лиофилизированной липосомальной лекарственной формы ЛХС-1269» содержит экспериментальные данные, по разработке состава и технологии получения ЛЛЛФ ЛХС-1269. В связи с низкой стабильностью ЛЛФ ЛХС-1269 разработана технология ее лиофилизации. Для обеспечения проведения биологических исследований по предложенной технологии получены 3 опытные серии ЛЛФ ЛХС-1269 в малых объемах. Также произведены экспериментальные серии препарата с целью стандартизации ЛЛЛФ ЛХС-1269 и отработки ее технологии получения в условиях масштабирования.

Глава 4 «Разработка методик контроля качества и стандартизация ЛЛЛФ ЛХС-1269» посвящена разработке методики качественного анализа компонентов препарата методом ТСХ и количественного спектрофотометрического определения содержания ЛВ. На основании таких показателей качества, как редиспергируемость, подлинность, описание, однородность массы дозированных лекарственных форм, количественное определение, размер везикул, рН, ζ -потенциал везикул, вязкость и потеря в массе при высушивании была проведена стандартизация ЛЛЛФ ЛХС-1269.

Раздел **общие выводы** сформулированы четко и соответствуют поставленным задачам.

В **приложениях** представлены спецификация на «ЛХС-1269 липосомальный, лиофилизат для приготовления дисперсии для инъекций 1,8 мг» ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, акт внедрения.

Достоинства и недостатки по содержанию и оформлению работы

Представленный в диссертационной работе материал изложен последовательно и аргументировано.

Оппонируемая работа в целом заслуживает положительной оценки, однако имеется ряд вопросов и комментариев:

1. Каков механизм действия ЛХС-1269?

2. Почему использовали для определения размера везикул Nicomp 380 Submicron Particle Sizer? Ведь размер можно померить и с помощью дзетасайзера Nanoseries Nano-ZS 3600.

3. От каких факторов зависит эффективность экструзии липосом?

4. Каковы характеристики измельчения в гомогенизаторе по сравнению с экструзией?

Указанные замечания не носят принципиального характера и не снижают ценности проведенного исследования, достоверности и несомненных достоинств данной диссертационной работы.


Заключение

Таким образом, диссертационная работа Бу Лугэнь на тему: «Разработка лекарственной формы противоопухолевого препарата на основе гликозидного производного индолокарбазола» на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи в области фармацевтической технологии, состоящей в разработке новой, эффективной лекарственной формы для лечения онкологических заболеваний и имеющей существенное значение для фармацевтической отрасли. По актуальности, важности темы, глубине исследований, теоретической и практической значимости, аргументированности полученных выводов диссертационная работа соответствует 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 от 31.01.2020 г. № 0094/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Бу Лугэнь заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности - 14.04.01 - Технология получения лекарств.

Отзыв на диссертационную работу Бу Лугэнь заслушан и утверждён на заседании кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет», протокол № 1501/18 от «25» 04 2022 г.

Отзыв подготовил:

заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет», доктор фармацевтических наук (15.00.02 - Фармацевтическая химия и фармакогнозия), профессор


«25» 04 2022 г.

Сливкин Алексей Иванович

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный университет» 394006, Российская Федерация, г. Воронеж, улица Университетская площадь, д. 1
телефон: 8 (473) 220-75-21
e-mail:office@mail.vsu.ru

Подпись Сливкина Алексея Ивановича заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет», кандидат экономических наук, доцент



Васильева К.Н.