


«УТВЕРЖДАЮ»

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



 О.А. Козадёров
«24» 05 2022 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный университет» 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 темы выполненной работы

Современные эпидемиологические исследования показывают, что нейроэндокринные опухоли (НЭО) являются редким заболеванием, однако анализ имеющихся данных свидетельствует об увеличении распространенности НЭО всех локализаций в ближайшие 2-3 года. Спектр эффективных химиотерапевтических препаратов для лечения злокачественных НЭО ограничен.

Стандартами лечения НЭО различных локализаций являются режимы химиотерапии на основе стрептозотоцина. В РФ стрептозотоцин не зарегистрирован.

Наиболее близким по химической структуре к стрептозотоцину является оригинальное лекарственное средство Араноза. Араноза разработана и изучена в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и в настоящее время применяется для лечения меланомы кожи. Отдельные случаи применения Аранозы для лечения больных с НЭО показали ее существенные терапевтические преимущества перед стрептозотоцином как по эффективности, так и по более благоприятному профилю токсичности и значительно бóльшей широте терапевтического действия.

Действующим стандартом безопасного и эффективного контроля симптомов НЭО в настоящее время является биотерапия аналогами природного соматостатина, которые также демонстрируют противоопухолевый эффект. Согласно литературным данным российским пациентам наиболее доступен аналог соматостатина первого поколения Октреотид, имеющий ряд недостатков, делающий его малоприменимым для длительного лечения НЭО. Первый оригинальный отечественный аналог соматостатина цифетрилин – нециклический пентапептид синтезирован и изучен в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

В России комплексные исследования по разработке лекарственных средств различных химических классов для лечения НЭО до настоящего времени не проводились.

Таким исследованием, посвященным созданию лекарственных средств для лечения НЭО на основе производного нитрозометилмочевины (Араноза, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций) и аналога соматостатина (цифетрилин, таблетки) и включающим технологические, химико-фармацевтические, биофармацевтические и другие методы, является диссертационная работа Шпрах Зои Сергеевны. Это определяет актуальность представленной работы.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа выполнена в соответствии с государственным заданием и планом научно-исследовательских работ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; а также в рамках федеральных целевых программ «Предупреждение и борьба с социально-значимыми заболеваниями» (2007–2012 гг.) и «Развитие фармацевтической и медицинской

промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу» (2011–2020 гг.).

Новизна исследования и полученных результатов

Диссертационная работа З.С. Шпрах является самостоятельным исследованием, научные положения, результаты и выводы представляются логичными и обоснованными.

В соответствии с поставленной целью и задачами автором теоретически и экспериментально обоснованы критерии создания безопасного производства высокотоксичных противоопухолевых лекарственных средств для парентерального применения на примере производного нитрозометилмочевины – аранозы. Экспериментально установлено, что использование 100% изоляторов исключает риск выброса токсичного продукта, обеспечивая безопасность работы персонала.

Впервые показана возможность трансфера технологии и аналитических методик контроля качества Аранозы в промышленное производство.

Соискателем проведена фармацевтическая разработка аналога соматостатина - цифетрилина на в лекарственной форме таблетки, определены основные параметры технологического процесса, установлены допустимые пределы контролируемых параметров технологического процесса и проведена его предварительная валидация, которая показала воспроизводимость этого процесса.

К достоинствам работы следует отнести впервые разработанные автором целевые профили качества лекарственных средств для лечения НЭО, выявленные критичные показатели качества и их приемлемые значения. Так, показано, что для таблеток цифетрилина 6 мг наиболее критичными являются показатели «Количественное определение», «Однородность дозирования», а наибольшее влияние на качество таблеток оказывают стадии производства «Получение массы для прессования» и «Прессование».

Логичным продолжением исследований было проведенное впервые определение и валидация критических стадий технологических процессов и установление критериев приемлемости отдельных стадий технологических процессов получения лекарственных форм аранозы и цифетрилина.

Автор впервые предложил критерии и параметры качества оригинальных отечественных фармацевтических субстанций и лекарственных форм аранозы и цифетрилина, а также разработал и валидировал методики их стандартизации.

Впервые установлена экспрессия рецепторов к соматостатину в моделях экспериментальных опухолей животных (аденокарциноме молочной железы Ca755 и аденокарциноме толстой кишки АКАТОЛ), подтверждающая адекватность использования данных моделей для изучения противоопухолевой активности как цифетрилина, так и других аналогов соматостатина.

Научная новизна работы и приоритеты проведенных исследований подтверждены четырьмя патентами на изобретения РФ – от 2005 г., 2016г., 2018 г., 2020 г.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Автором разработан инновационный проект организации современного безопасного асептического производства противоопухолевых лекарственных средств, предусматривающего применение изоляторных технологий на основных стадиях производства.

Предложенные соискателем технологические решения позволили успешно провести трансфер технологии производства лекарственного препарата Араноза и получить его в количествах, необходимых для проведения клинических исследований.

Автором разработаны и валидированы методики контроля качества фармацевтической субстанции и лекарственного препарата Араноза.

Основные технологические стадии производства и аналитические методики контроля качества Аранозы апробированы в Научно-производственном филиале «Наукопрофи» ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ООО Фирма «ГЛЕС» и ООО «КОМПАНИЯ «ДЕКО».

Автор провел фармацевтическую разработку лекарственного средства цифетрилин в таблетках, по результатам проведенных исследований разработан опытно-промышленный регламент производства таблеток цифетрилина. Основные технологические стадии производства цифетрилина апробированы в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Логичным продолжением проведенных исследований стала разработка проектов нормативной документации по контролю качества активной

фармацевтической субстанции цифетрилин и лекарственных средств «Цифетрилин таблетки 6 мг» и «Цифетрилин таблетки 60 мг».

На основании экспериментальных данных автор разработал пакет документов для получения разрешения на проведение клинических исследований по изучению безопасности и переносимости цифетрилина у пациентов с диссеминированными нейроэндокринными опухолями и разделы регистрационного досье на таблетки цифетрилин 6 мг.

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль при выборе научного направления диссертационных исследований, определении цели и задач работы. Автором самостоятельно проведены экспериментальные исследования, сделан анализ и обобщение полученных результатов, разработана нормативная документация по контролю качества фармацевтических субстанций и ЛС. Автору принадлежит основная роль во внедрении результатов исследования, подготовке научных публикаций и докладов. Личный вклад автора является определяющим и состоит в непосредственном участии на всех этапах выполнения исследования и оформления автореферата и диссертационной работы.

Рекомендации по использованию результатов работы и выводов диссертационной работы

Проектная концепция фармацевтического производства с использованием изолирующих технологий, разработанная для производного нитрозоалкилмочевины Аранозы, результаты успешного трансфера технологии и аналитических методик контроля качества Аранозы на промышленное производство могут быть использованы при создании современных производств лекарственных средств на основе высокотоксичных фармацевтических субстанций.

Результаты фармацевтической разработки аналога соматостатина – цифетрилина с использованием подхода Качество путем разработки могут быть использованы как в исследованиях новых отечественных противоопухолевых препаратов, так и в курсах технологии лекарств и фармацевтической химии в профильных учебных заведениях.

Результаты диссертационного исследования используются в учебном процессе кафедры фармацевтической технологии и фармакологии Института

профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Полученные З.С. Шпрах результаты могут быть использованы для дополнительной профессиональной подготовки сотрудников фармацевтических компаний и реализации научно-практических задач.

Характеристики публикаций по теме диссертации

По результатам исследования опубликовано 49 работ, в том числе 28 научных статей, из них 11 статей – в изданиях из Перечня Университета/Перечня ВАК при Минобрнауки; 17 статей в журналах, включенных в международные базы (15 статей – в Scopus; 2 статьи – в Web of Science); 4 обзорных статьи; 4 патента на изобретение.

Содержание диссертации и ее завершенность

Диссертационная работа З.С. Шпрах построена традиционно. Диссертация изложена на 333 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, экспериментальной части (материалы и методы, 6 глав собственных исследований), заключения, выводов, списка литературы и приложений. Работа иллюстрирована 78 таблицами и 56 рисунками. Библиографический указатель включает 422 источника, в том числе 285 – на иностранных языках.

Во введении автором обоснована актуальность темы, четко сформулированы цель и задачи исследования, показана научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, методология и методы исследования.

В первой главе (обзор литературы) представлен анализ данных литературы по лекарственным формам химиотерапевтических и биотерапевтических лекарственных средств для лечения НЭО. Глава завершена выводами, подтверждающими научно-практическую значимость и актуальность работы. Автор отмечает, что оригинальные лекарственные препараты для лечения НЭО – производные нитрозоалкилмочевины и аналоги соматостатина на отечественном фармацевтическом рынке отсутствуют.

На основании анализа данных литературы автором объективно спланированы направления собственных исследований.

Обзор литературы изложен со знанием изучаемой проблемы на современном уровне с соблюдением логики рассуждений и соответствует теме

исследований. Ссылки на источники литературы достоверны, научная информация по изучаемой теме представлена современными данными.

Во второй главе «Материалы и методы» диссертант приводит характеристику активных фармацевтических субстанций, вспомогательных веществ и реактивов, оборудования и методов исследования (аналитические методы, валидация аналитических методик, методы оценки фармацевтико-технологических характеристик).

В этой же главе описано иммуногистохимическое исследование экспрессии рецепторов к стоматостатину в экспериментальных опухолях животных и методы исследований на лабораторных животных; приведены основные элементы концепции Качества путем разработки, определение индексов воспроизводимости процессов, метод матрицы анализа и снижения рисков, а также статистическая обработка результатов.

В третьей главе представлены результаты исследований по трансферу технологии лекарственного препарата Араноза. Автором установлен целевой профиль качества и определены критичные показатели качества препарата; для трансфера технологии производства лекарственного препарата, проведено масштабирование технологического процесса в пилотных условиях в масштабе 1:10, валидация критических стадий производства и показано, что процесс получения Аранозы является статистически управляемым и надежным.

Автором разработаны подходы к организации производства высокотоксичного производного нитрозоалкилмочевины Аранозы. Показано, что при использовании 100% изоляторов исключается риск выброса препарата в технологическую среду и обеспечивается безопасная работа персонала.

Четвертая глава посвящена исследованиям по разработке, валидации и трансферу аналитических методик для контроля качества лекарственного средства Араноза. Автором проведена валидация методики волуметрического количественного определения аранозы в фармацевтической субстанции.

Соискателем разработаны методики определения подлинности аранозы в лекарственной форме и установлена их специфичность. Разработанная автором методика определения родственных примесей в лекарственном препарате позволяет полуколичественно определять наличие допустимой примеси (АПММ) в присутствии вспомогательных веществ.

Валидация разработанной диссертантом методики количественного определения аранозы в лекарственном препарате методом УФ-спектрометрии показала ее специфичность, линейность и правильность.

В пятой главе представлены результаты разработки методов контроля качества фармацевтической субстанции цифетрилин. Для определения подлинности разработана оригинальная методика с использованием мультаядерной ЯМР-спектроскопии, а также спектрофотометрическая и хроматографические (ТСХ и ВЭЖХ) методики. Установлена приемлемость методик по критериям специфичность и предел обнаружения.

Для определения родственных примесей в фармацевтической субстанции разработана методика ВЭЖХ. Пределы контроля, идентификации и квалификации примесей установлены в соответствии с требованиями, предъявляемыми к синтетическим пептидам. Экспериментально выбраны условия для количественного определения цифетрилина в АФС и проведена валидация разработанной методики; показана специфичность методики, приемлемость (линейность, сходимость результатов), правильность.

Изучена стабильность фармацевтической субстанции цифетрилина и показано, что при хранении в сухом защищенном от света месте при температуре от 2°C до 8°C качество цифетрилина не меняется в течение 3-х лет.

Шестая глава посвящена разработке лекарственного средства – аналога соматостатина цифетрилина для лечения нейроэндокринных опухолей.

Предварительно автором определен уровень экспрессии рецепторов к соматостатину в клетках экспериментальных опухолей животных – аденокарциномы молочной железы Ca755 и аденокарциномы толстой кишки АКАТОЛ. Полученные диссертантом данные позволяют считать указанные перевиваемые опухоли мышей релевантными моделями для доклинического исследования цифетрилина и других аналогов соматостатина.

Автор установил, что противоопухолевая активность цифетрилина наиболее полно проявляется при пероральном введении экспериментальным животным.

Диссертантом проведена фармацевтическая разработка цифетрилина с использованием подхода «Качество путем разработки»:

- установлен целевой профиль качества таблеток цифетрилина 6 мг;
- определены фармацевтико-технологические свойства цифетрилина;

– показана необходимость использования влажного гранулирования для получения таблеток и выбран состав вспомогательных веществ;

– разработана технологическая схема получения таблеток цифетрилина.

Оценка рисков влияния отдельных стадий технологического процесса показала наибольшее влияние на качество стадий «Получение массы для прессования» и «Прессование». Валидация основных стадий технологического процесса получения таблеток доказала его воспроизводимость.

Изучена противоопухолевая активность таблеток цифетрилина при ежедневном пероральном введении препарата.

В седьмой главе – Разработка методов контроля качества лекарственного средства цифетрилин таблетки 6 мг – автором показана возможность определения подлинности цифетрилина методами УФ-спектрофотометрии и хроматографии (ТСХ и ВЭЖХ); установлена приемлемость разработанных методик.

Количественное определение предложено проводить методом спектрофотометрии. Установлено, что валидированная методика может быть использована и для теста «Однородность дозирования».

Изучены условия хранения и стабильность таблеток цифетрилина в двух видах упаковки.

Восьмая глава посвящена разработке таблеток цифетрилина нового состава. Автор отмечает, что клинические исследования безопасности и переносимости таблеток цифетрилина показали, что количество активного вещества в одной таблетке слишком мало и для достижения необходимой разовой дозы препарата требуется прием большего количества таблеток.

В связи с этим разработаны таблетки цифетрилина нового состава: количество цифетрилина увеличено в 10 раз (до 60 мг/табл.), в состав таблеток введены новые ВВ – магнезия карбонат, лимонная кислота и незначительное количество лактозы, что позволило достичь оптимального соотношения распадаемости таблеток и их прочности на раздавливание.

Показано, что разработанные ранее методики контроля качества таблеток цифетрилина могут быть использованы и для стандартизации таблеток нового состава при изменении условий пробоподготовки.

Изучены условия хранения и стабильности таблеток цифетрилина нового состава. Показано, что противоопухолевая активность не отличается от эффективности разработанных и изученных ранее таблеток цифетрилина 6 мг.

Обзор литературы и экспериментальные главы работы завершаются выводами, которые полностью отражают содержание главы.

Заключение соответствует основным результатам проведенных автором исследований и раскрывает поставленные в диссертационной работе цель и задачи.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работа посвящена актуальной и значимой теме – созданию отечественных лекарственных средств для лечения нейроэндокринных опухолей.

Следует отметить, что цель исследования достигнута благодаря применению современного подхода Качество путем разработки, направленного на реализацию принципов планируемого качества.

Диссертантом выполнена значительная по объему работа с использованием современных подходов к созданию лекарственных средств, предполагающих системные исследования от определения области использования до получения лекарственного препарата, в том числе понимание процесса его получения и стратегию контроля качества. В работе были использованы современные оборудование и методы анализа (физико-химические, химико-технологические, фармакологические).

Представленная З.С. Шпрах работа является научным трудом, который характеризуется высоким методическим уровнем проведенных исследований и тщательностью проработки, написана грамотно, литературным языком. Материал изложен последовательно, все результаты научно обоснованы, выводы и заключения логичны.

При прочтении диссертационной работы З.С. Шпрах возникли следующие замечания и вопросы:

- в обзоре литературы следовало больше внимания уделить методам контроля качества лекарственных средств, используемых для лечения НЭО;
- при характеристике получения аранозы с использованием изоляторных систем следовало продемонстрировать устойчивость полупродуктов производства лекарственного препарата (растворов аранозы);
- из работы неясно, изменяются ли токсические свойства аранозы при хранении;

- в обзоре литературы автор указывает, что пероральное применение аналогов соматостатина характеризуется изменчивой системной биодоступностью, которая обусловлена возможностью их ферментативного расщепления в желудочно-кишечном тракте. В связи с этим возникает вопрос, изучали ли устойчивость цифетрилина в релевантных средах, например в кислой среде;

- следовало сформулировать целевой профиль качества не только для таблеток цифетрилина 6 мг, но и таблеток с повышенным содержанием активного вещества (60 мг).

В тексте диссертации присутствуют некоторые стилистически неудачные выражения, отдельные грамматические и пунктуационные ошибки.

Указанные замечания и вопросы не касаются научной идеи диссертации, ее основных положений и выводов и поэтому не носят принципиального характера, не снижают ценность проделанной работы и не оказывают существенного влияния на представленные результаты исследований и положительную оценку диссертационной работы.

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, имеющей важное народнохозяйственное значение – создание лекарственных средств для лечения нейроэндокринных опухолей.

По актуальности, степени научной новизны, теоретической и практической значимости, диссертационная работа 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/P, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор, Шпрах Зоя Сергеевна, заслуживает присуждения ученой степени доктора фармацевтических наук по специальностям 14.04.01 – Технология получения лекарств и 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Отзыв на диссертационную работу Шпрах Зои Сергеевны заслушан и обсужден на заседании кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный университет» (ФГБОУ ВО «ВГУ»), протокол № 1501-12 от 24.05.2022г

Отзыв подготовил:

Заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармацевтической технологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный университет», доктор фармацевтических наук (15.00.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия), профессор

Сливкин Алексей Иванович

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный университет», 394018, г. Воронеж, Университетская площадь, д.1, тел. +7 (473) 220-75-21, e-mail: office@main.vsu.ru, web-сайт: http://www.vsu.ru

Подпись Сливкина Алексея Ивановича заверяю:

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



К.Н. Васильева