



ПЯТИГОРСКИЙ МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ
– ФИЛИАЛ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО
УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ВОЛГОГРАДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

357532, Россия, Ставропольский край, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11
ОКПО 01962942 ИНН/КПП 3444048472/263243001 тел. (8793) 32-44-74, 32-92-66, факс 32-92-67

«29» ноябрь 2019 г. № 01/4121
на № _____ от _____

УТВЕРЖДАЮ
Директор Пятигорского
медицинко-фармацевтического
института – филиала ФГБОУ ВО
ВолгГМУ Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор
Аджиенко Всеволод Леонидович

2019 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

О научно-практической значимости диссертационной работы Власова Сергея
Сергеевича на тему «Синтез и контроль качества системы доставки доксорубицина
на основе микрочастиц Fe(0)», представленной на соискание ученой степени канди-
дата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия,
фармакогнозия в диссертационный совет Д 208.068.02, созданный на базе федераль-
ного государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образо-
вания «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здра-
воохранения Российской Федерации

Актуальность темы исследования

Диссертационная работа Власова Сергея Сергеевича посвящена решению акту-
альной научно-практической задачи – разработке терапевтической системы достав-
ки доксорубицина, а также методик ее стандартизации.

Существующие на сегодняшний день химиотерапевтические средства обладают
большим числом побочных эффектов, возникающих вследствие их неизбирательно-

го воздействия как на здоровые, так и на опухолевые клетки организма, что существенно ограничивает эффективность проводимого лечения. Более того, для успешного проведения химиотерапии, требуется мониторинг индивидуального терапевтического отклика, оценка которого осуществляется с использованием современных методов диагностики. В связи с этим, использование тераностических систем, способных одновременно выступать в качестве контрастного агента и носителя химиотерапевтических соединений, является одним из наиболее эффективных способов решения данной проблемы.

Актуальность проведенных исследований обусловлена необходимостью разработки эффективных способов синтеза тераностических систем доставки химиотерапевтических средств на основе микрочастиц Fe(0), с мономодальным распределением размеров. Более того, разработка методик стандартизации многокомпонентных систем, с целью обеспечения их безопасного и эффективного применения в медицинской практике так же является нетривиальной задачей, требующей глубокого научного анализа.

В рамках сформулированной проблемы диссертантом поставлены и успешно решены задачи, включающие установление степени влияния параметров синтеза микрочастиц железа и определение их оптимальных значений; установление степени влияния параметров синтеза конъюгата с химиотерапевтическим агентом (Fe-CS-ДОКС) и определение их оптимальных значений; изучение высвобождения доксорубицина (*in vitro*) из Fe-CS-ДОКС при воздействии стимулирующих факторов; изучение контрастных свойств (*in vivo*) полученного носителя (Fe-CS) в МРТ исследовании; разработку и валидацию методик стандартизации для включения в проект НД на лиофилизат для приготовления суспензии для внутривенного введения «Конъюгат Fe-CS-ДОКС».

Соответствие работы паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту специальности 14.04.02 Фармацевтическая химия, фармакогнозия, а именно, области исследований, соответствующей п. 2 – Формулирование и развитие принципов стандартизации и установление нормативов качества, обеспечивающих терапевтическую активность и безопасность лекарственных средств и п. 3 – Разработка новых, совершенствование, унификация и ва-

лидация существующих методов контроля качества лекарственных средств на этапах их разработки, производства и потребления.

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов

К основным достижениям, определяющим научную новизну диссертационной работы, относятся: методика однореакторного синтеза носителя на основе микрочастиц Fe(0) с мономодальным распределением и возможностью контроля размеров; результаты оценки влияния параметров синтеза на размер микрочастиц Fe-COOH при восстановлении Fe^{3+} боргидридом натрия, с последующей стабилизацией 4-карбоксибензилдиазония тозилатом; результаты изучения высвобождения доксорубицина из коньюгата Fe-CS-ДОКС под воздействием внешних и внутренних факторов; результаты исследования МРТ-контрастных свойств полученного носителя Fe-CS (*in vivo*); результаты определения показателей качества лиофилизата микрочастиц Fe-CS-ДОКС.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Диссертационная работа Власова Сергея Сергеевича выполнена на высоком научном и техническом уровне.

Достоверность результатов диссертационного исследования основывается на значительном объеме экспериментальных данных, полученных с применением адекватных поставленным задачам методик на основе современных методов анализа. Полученные результаты обработаны соответствующими статистическими методами и представлены в виде рисунков и таблиц в тексте диссертации и в приложениях.

План работы и последовательность выполнения ее отдельных этапов весьма логичны, обоснованы и ориентированы на достижение поставленной цели.

Задачи, поставленные диссидентом, полностью согласуются с выводами и подтверждаются результатами проведенных исследований.

Результаты диссертационной работы представлены на Всероссийских и международных научных конференциях.

По теме диссертации опубликовано 12 работ, в том числе 3-и статьи в журналах из перечня ВАК, 1-ин патент Российской Федерации и 8 тезисов докладов на международных и всероссийских конференциях.

Автореферат диссертации оформлен надлежащим образом и отражает основное содержание работы. Диссертационная работа выполнена на высоком научном уровне, материал изложен последовательно и логично.

Оценка содержания диссертации, её выводов и заключений

Диссертационная работа Власова С.С. выполнена на 166 страницах, содержит 28 таблиц и 34 рисунка. Список литературы состоит из 198 работ, 172 из них на иностранном языке. Работа включает в себя введение, литературный обзор (глава 1), материалы и методы исследования (глава 2), обсуждение собственных исследований (глава 3), изучение терапевтических свойств разработанной системы (глава 4), заключение, список литературы, приложения.

Во **Введении** диссертации раскрыта актуальность выбранной темы исследования, определена цель и задачи для ее достижения, дана характеристика научной новизны, практической значимости, сформулированы положения, выносимые на защиту, отражена степень разработанности темы. Приведены сведения о соответствии диссертации паспорту научной специальности, личном вкладе соискателя, благодарности коллегам, а также представлена степень достоверности и апробация диссертации на конференциях, ее структура и публикации, в которых изложены основные полученные результаты.

Глава 1 (Обзор литературы) представлен обзор имеющихся классов химиотерапевтических средств, применяемых для лечения онкологических заболеваний, представлены основные типы систем доставки химиотерапевтических агентов, основные физические и химические способы получения микро- и наноразмерных частиц Fe(0) с их преимуществами и недостатками, а также приведено описание компонентов, входящих в состав разрабатываемой СДЛС и методик их количественного определения. На основании проведенного обзора литературы сформулированы цели и задачи исследования.

Во **2 главе** приведены методики анализа микрочастиц, а также перечень используемых реагентов и аппаратуры. Представлены методики определения емкости загрузки доксорубицина, изучения его высвобождения при различных значениях pH среды, а также определения оптимальных параметров синтеза носителя и получения

конъюгата. Описана методика изучения контрастных свойств разработанного носителя.

Глава 3 диссертационного исследования посвящена изучению влияния параметров синтеза на размер микрочастиц Fe-СООН, а также разработке однореакторного метода получения носителя лекарственных средств и его конъюгата с доксорубицином. В главе также приводится разработка методик количественного определения натрия трифосфата, бензойной кислоты, хитозана и доксорубицина, и их валидация.

В главе 4 представлены результаты изучения высвобождение доксорубицина из конъюгата Fe-CS-ДОКС под воздействием ультразвукового излучения и различных значений pH среды, а также проведена оценка контрастных свойств носителя Fe-CS в МРТ-исследовании.

В «Заключении и основных выводах» обобщены основные результаты работы, которые соответствуют поставленной цели и задачам исследования. Сформулированные выводы логичны, обоснованы и следуют из представленных данных. Оценивая диссертационную работу С.С. Власова в целом, следует отметить, что она является завершенным научным исследованием, в котором автор продемонстрировал умение использовать широкий спектр современных методов анализа и грамотно интерпретировать полученные результаты.

Оформление диссертации и списка литературы соответствует действующим стандартам ГОСТ 7.0.11-2011.

Значимость полученных результатов для науки и практики

В ходе проведенных исследований разработан однореакторный метод получения носителя Fe-CS на основе микрочастиц ноль-валентного железа и его конъюгата с доксорубицином Fe-CS-ДОКС. Изучено влияние внешних и внутренних стимулирующих факторов (pH среды и ультразвукового излучения) на скорость и степень высвобождения доксорубицина из системы Fe-CS-ДОКС.

Разработан алгоритм подготовки проб для количественного определения натрия трифосфата методом спектрофотометрии, а также доксорубицина, бензойной кислоты и хитозана методом ВЭЖХ-УФ при их совместном присутствии.

Проведено изучение контрастных свойств носителя Fe-CS в МРТ-исследовании, в ходе которого установлено его избирательное накопление в печени, селезенке и по периферии опухоли, что подтверждается выраженным усилением изображения в области данных органов в Т1 и подавлением в Т2 взвешенных режимах.

Подготовлен проект нормативной документации на лекарственную форму «Конъюгат Fe-CS-ДОКС» для внутривенного введения, необходимый для организации производства фармацевтической субстанции.

Результаты проведенных исследований внедрены в учебную работу кафедры фармацевтического анализа ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, кафедры фармацевтической химии ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России и кафедры фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

Рекомендации по использованию результатов и выводов

Считаем целесообразным рекомендовать проведение исследований по разработке однореакторной методики синтеза конъюгатов на основе носителя Fe-CS с другими группами химиотерапевтических средств, такими как антиметаболиты (фторурацил), алкилирующие средства (циклофосфан) и т.д.

Рекомендуем продолжить изучение контрастных свойств разработанной системы с использованием методов ультразвуковой визуализации (УЗИ) и компьютерной томографии (КТ).

Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании целесообразно использовать в учебном процессе фармацевтических и медицинских учебных заведений.

К вопросам, возникшим при анализе диссертации считаем необходимым отнести следующие:

1. Каков предполагаемый механизм доставки и накопления микрочастиц на основе железа(0) в опухоли?
2. Можно ли для активации карбоксильных групп микрочастиц Fe-COOH использовать тионилхлорид вместо N-гидроксисукцинимида и 1-этил-3-(3-диметиламинопропил) карбодииимида гидрохлоридом? Если да, то почему не приведены результаты с применением этого активатора?

3. Проводилось ли изучение стабильности конъюгата при приготовлении суспензии для внутривенного введения и какова стабильность данной суспензии?
4. Возможно ли применение другого терапевтического агента с использованием предложенного носителя Fe-CS? Требует ли это проведения дополнительных исследований или носитель является универсальным?
5. Как может влиять размер частиц Fe(0) на фармакокинетику и фармакодинамику конъюгата?
6. Какова погрешность определения размера частиц методом лазерной дифракции, примененного автором в работе? Использовались ли другие фармакопейные методы определения размера частиц? На сколько обоснован выбор метода математической обработки результатов лазерной дифракции?
7. Что означает термин «single-tube», введенный автором?
8. К замечаниям по данной работе следует отнести грамматические ошибки, стилистически неудачные фразы и формулировки, а также опечатки в тексте диссертации.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автор принимал участие в планировании, получении экспериментальных данных, их обработке и систематизации, обобщении и обсуждении результатов диссертационной работы, а также написании всех опубликованных по тематике проведенного исследования материалов.

Заключение

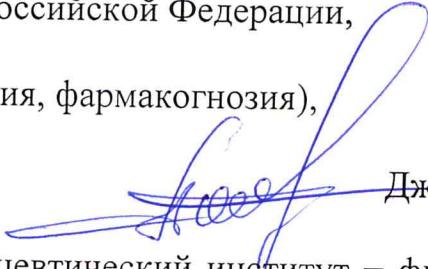
Диссертационная работа Власова Сергея Сергеевича «Синтез и контроль качества системы доставки доксорубицина на основе микрочастиц Fe(0)» является завершенной научно-квалификационной работой, в которой поставлена и решена важная научно-практическая задача, заключающаяся в создании экологичного и экономичного способа синтеза носителя лекарственных средств для терапии и диагностики онкозаболеваний.

По актуальности, научной новизне, уровню и объему проведенных исследований, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов диссертация соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о порядке прису-

ждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842 (с учетом изменений, внесенных в соответствии с Постановлением Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Власов Сергей Сергеевич, заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Отзыв рассмотрен и утвержден на заседании кафедры фармацевтической и токсикологической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России «22» ноября 2019 г., протокол № 6. На заседании присутствовало 18 человек, решение принято единогласно.

Заведующий кафедрой фармацевтической и токсикологической химии
Пятигорского медико-фармацевтического института –
филиала федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор фармацевтических наук
(15.00.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия),
профессор

 Джон Седракович Лазарян

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
357532, г. Пятигорск, пр. Калинина, д. 11; Телефон: (8793) 32-44-74; e-mail:
director@pmedpharm.ru; <https://www.pmedpharm.ru/>
«29» ноября 2019 г

