

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора фармацевтических наук, профессора Молоховой Елены Игоревны на диссертационную работу Биткиной Татьяны Александровны «Разработка состава и технологии комбинированного лекарственного средства на основе микросфер с доксорубицином гидрохлоридом и коеновой кислоты», представленную в диссертационный совет 21.2.063.01, созданный на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по научной специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств

Актуальность темы и ее связь с планами соответствующей отрасли науки

Перспективным направлением терапии злокачественных новообразований является химиоэмболизация, представляющая собой малоинвазивную внутрисосудистую комбинированную методику изоляции опухоли от системы кровоснабжения и локальной доставки в нее химиопрепарата. В России эту методику начали использовать с 1980 года, используя в качестве эмболизирующего материала масляные рентгеноконтрастные препараты, насыщенные цитостатиками. В дальнейшем в качестве носителей химиопрепаратов стали использовать микросферы. В 2010 году химиоэмболизация выделена в Российской Федерации в отдельный вид высокотехнологической медицинской помощи по профилю «Онкология».

Большая часть микросфер, представленная на отечественном рынке, поставляется иностранными компаниями и только одно из изделий для эмболизации производится в России, что можно объяснить сложным и многоэтапным процессом получения микросфер, насыщенных цитостатиками, в частности доксорубицином гидрохлоридом, относящимся к препаратам стандартной системной химиотерапии опухолей.

Поскольку онкологические заболевания зачастую сопровождаются выраженными болевыми синдромами, одной из наиболее острых проблем в их лечении является обезболивание. В качестве обезболивающего препарата в работе исследован инъекционный раствор коеновой кислоты, обладающий сильнодействующим ненаркотическим обезболивающим действием.

Таким образом, цель, которой посвящено диссертационное исследование Биткиной Татьяны Александровны, а именно: разработка

состава и технологии комбинированного лекарственного средства для парентерального введения, включающего лиофилизированные полимерные микросферы, насыщенные доксорубицином гидрохлоридом, и инъекционный раствор коеновой кислоты, актуальна для фармацевтической науки.

Достижение поставленной цели включает решение таких важных задач как стандартизация способа получения полимерных микросфер и изучение их свойств, связанных с сорбцией и высвобождением доксорубицина гидрохлорида, исследование физико-химических и технологических характеристик субстанции коеновой кислоты и разработка инъекционного раствора на ее основе, а также разработка комбинированного лекарственного препарата, сочетающего цитостатическое действие (доксорубицин гидрохлорид), эмболизацию кровеносных сосудов, питающих опухоль (полимерные микросферы) и эффективный анальгетик (коеновая кислота).

Исходя из изложенного, можно сделать заключение, что цель и задачи, поставленные в работе Биткиной Татьяны Александровны, соответствуют паспорту научной специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств.

Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтических наук

Исследование выполнено в соответствии с планом исследовательских работ ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России в рамках темы: «Разработка технологий производства, методов анализа, стандартизации и фармакологической оценки лекарственных растений, новых или модифицированных фармацевтических субстанций и препаратов» (государственная регистрация № 01201252028).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Анализ содержания и положений, выносимых на защиту, позволяет сделать вывод, что диссертация Биткиной Татьяны Александровны соответствует паспорту научной специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств, а именно: пункту 2 – Проектирование и разработка технологий получения фармацевтических субстанций и лекарственных форм, утилизация производственных отходов с учетом экологической направленности. Стандартизация и валидация процессов и методик, продуктов и материалов. Оптимизация организационных и технологических процессов при разработке и получении лекарственных средств; пункту 4 – Организация фармацевтической разработки. Трансфер (перенос) фармацевтических технологий и аналитических методик из научных лабораторий в промышленное производство.

Общая характеристика диссертационной работы, ее завершенность

Диссертационная работа изложена на 170 страницах компьютерного набора, иллюстрирована 40 рисунками и 24 таблицами, состоит из введения, обзора литературы, 6 глав экспериментальных исследований, заключения, списка сокращений, списка литературы, включающего 113 источников (из них 32 на иностранных языках) и приложений, подтверждающих практическую ценность работы. Это акты апробации предложенной технологии на базе ООО НПК «Сфера» и ООО «Фарма Ген» (акт от 17.08.2021 г. и акт от 15.10.2021) и внедрения результатов работы в учебный процесс ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России в рамках программы магистратуры по направлению подготовки 18.04.01 «Химическая технология. Промышленное производство и обеспечение качества лекарственных средств» (акт от 15.02.2022 г.).

Первая глава диссертации представляет собой обзор литературы, в котором приведена сравнительная характеристика эмболизирующих материалов для эндоваскулярной хирургии и перспектива использования микросфер в данной области. Представлена характеристика коеновой кислоты и направления ее фармакологической активности, в частности, доказанная анальгетическая эффективность.

Обзор литературы также содержит анализ современных технологических аспектов производства инъекционных лекарственных форм и особенности разработки парентеральных препаратов в рамках действующего предприятия с учетом концепции Quality-by-Design.

Во второй главе представлены сведения о материалах и методах экспериментальной части исследования. Приведены основные характеристики полимерных микросфер на основе этилакрилата и винилацетата, доксорубина гидрохлорида – цитостатического препарата, субстанции коеновой кислоты и вспомогательных веществ, используемых для разработки инъекционного раствора на ее основе.

В главе описаны методики качественного и количественного анализа характеристик полимерных микросфер, включая анализ степени насыщения микросфер активными фармацевтическими ингредиентами, сорбции и десорбции доксорубина гидрохлорида, и методы исследования субстанции коеновой кислоты и растворов на ее основе.

Полученные результаты исследования обработаны методами в соответствии с ОФС.1.1.0013.15 «Статистическая обработка результатов химического эксперимента».

В третьей главе диссертации Биткиной Татьяны Александровны изложены результаты стандартизации процесса получения полимерных

микросфер: представлена разработанная технологическая схема их производства, приведены контрольные критические точки основных стадий технологического процесса, разработан проект спецификации качества полимерных микросфер. Также изучены кинетика сорбции доксорубина гидрохлорида и динамика его десорбции из полимерных микросфер. Сделаны выводы о зависимости скорости насыщения полимерных микросфер доксорубина гидрохлоридом от их размера, а именно: чем меньше диаметр микросфер, тем быстрее они сорбируют лекарственное средство, и об отсутствии зависимости скорости высвобождения доксорубина гидрохлорида из полимерных микросфер от их размерного диапазона.

Следующий раздел работы (**четвертая глава**) посвящен изучению свойств субстанции коеновой кислоты. В ходе изучения физико-химических свойств субстанции коеновой кислоты установлено, что она мало растворима в большей части исследуемых растворителей, применяемых для получения парентеральных лекарственных средств. Обоснована целесообразность при разработке парентеральной лекарственной формы использовать перевод коеновой кислоты в соль с целью повышения ее растворимости. Обоснованы показатели качества и составлен проект спецификации качества на субстанцию коеновой кислоты.

В **пятой главе** диссертации представлены результаты технологических экспериментов по разработке состава и технологии растворов коеновой кислоты. Приведено сравнение способов нейтрализации растворов коеновой кислоты установлено, что более технологичным вспомогательным компонентом является 10% раствор натрия гидроксида. В результате исследований определен диапазон рН (4,0-6,0), в котором растворы коеновой кислоты наиболее стабильны при комнатной температуре хранения. Также было установлено, что наиболее стабильными являются растворы с концентрациями менее 25 мг/мл.

В **шестой главе** приведены результаты трансфера технологий производства растворов коеновой кислоты на опытно-промышленный участок. Разработана технологическая схема получения растворов коеновой кислоты с учетом особенностей их свойств и современных требований к производству парентеральных лекарственных форм. Проведен анализ рисков технологических процессов производства растворов коеновой кислоты. Определены потенциальные виды отказа, проведена их количественная оценка и разработаны корректирующие мероприятия, направленные на снижение рисков для качества продукции в ходе переноса технологии на опытно-промышленный участок.

Наработаны опытно-промышленные партии растворов коеновой кислоты. Изучена стабильность растворов коеновой кислоты, нейтрализованных натрия гидрокарбонатом и натрием гидрооксидом, с концентрациями от 10 мг/мл до 25 мг/мл при хранении в течении двенадцати месяцев при температурах +4-8°C, +8-15°C, +15-25°C. Установлено, что использование 10% раствора натрия гидроксида в качестве нейтрализатора более технологично по сравнению с нейтрализацией гидрокарбонатом натрия.

Определены показатели качества для растворов коеновой кислоты и разработан проект спецификации качества на инъекционный раствор коеновой кислоты.

В седьмой главе диссертации описаны результаты разработки комбинированного лекарственного средства, предназначенного для эмболизации в области рентгенохирургии, содержащее флакон с лиофилизатом полимерных микросфер, насыщенных доксорубицином гидрохлоридом, предназначенных для проведения химиоэмболизации и ампулу с раствором, содержащим 20 мг/мл коеновой кислоты, предназначенным для внутривенного введения с целью купирования болей.

Представлен проект спецификации на разработанное лекарственное средство.

Диссертация завершается заключением, в котором отражены основные результаты исследования, соответствующие поставленным задачам и целям.

Степень обоснованности и достоверности научных результатов, положений и выводов диссертации

Анализ диссертационной работы Биткиной Татьяны Александровны показывает, что все разделы выполнены на современном научном уровне, подтверждены экспериментальными данными. Достоверность полученных результатов и выводов определяется воспроизводимостью данных, использованием современных методов анализа, методов статистической обработки результатов, применением поверенного и аттестованного аналитического оборудования и средств измерений.

Рекомендации по использованию результатов для науки и практики

Теоретические положения и экспериментальные подходы, сформулированные в диссертационном исследовании Биткиной Татьяны Александровны, целесообразно использовать в исследованиях лабораторий R&D при разработке состава и технологии лекарственных средств на основе

микросфер для химиоэмболизации и в учебном процессе ВУЗов фармацевтического профиля.

Личный вклад автора

Биткина Т.А. принимала непосредственное участие в выборе темы и постановке цели исследования. Ею выполнен весь спектр исследований и проведена обработка и интерпретация полученных данных. На базе ООО «Фарма Ген» наработаны опытно-промышленные серии растворов коеновой кислоты и полимерных микросфер. Доля участия автора составляет не менее 90%.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 12 работ, из них 2 – в журналах, входящих в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК Минобрнауки России и индексируемых Scopus.

Научная новизна исследования и полученных результатов

1. Впервые изучена технология полимерных микросфер, получаемых путем сополимеризации винилацетата с метилакрилатом, и установлено влияние параметров технологического процесса на показатели процесса для анализа контрольных критических точек методом ХАССП.

2. Разработана и апробирована методика проведения десорбции доксорубина гидрохлорида из полимерных микросфер. Установлены оптимальные условия для высвобождения доксорубина гидрохлорида микросферами *in vitro* максимально приближенные к организму человека.

3. Впервые разработаны состав и технология раствора для инъекций коеновой кислоты.

4. Создано комбинированное лекарственное средство, предназначенное для применения в области рентгенохирургии, содержащее: флакон с лиофилизатом полимерных микросфер размерного ряда 55-70 мкм, 80-110 мкм, 125-145 мкм, 160-200 мкм, насыщенных доксорубином гидрохлоридом в соотношении 1:2, предназначенных для проведения химиоэмболизации и ампулу с раствором, содержащим 20 мг/мл коеновой кислоты, предназначенным для внутривенного введения с целью купирования болей.

Теоретическая и практическая значимость работы определяется комплексом исследований по разработке технологии комбинированного лекарственного средства на основе лиофилизированных микросфер с

доксорубицина гидрохлоридом и инъекционного раствора коеновой кислоты.

Предложенная технология апробирована в лабораторно-промышленных условиях ООО «НПК «СФЕРА» (г. Санкт-Петербург) и ООО «Фарма Ген» (г. Санкт-Петербург) с положительным результатом.

Результаты исследования внедрены в учебный процесс и научно-исследовательскую деятельность кафедры промышленной технологии лекарственных препаратов ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России.

Работа построена логично, выводы по главам и общие выводы полностью соответствуют проведенным исследованиям. Однако при рассмотрении работы возникли следующие **замечания и вопросы**:

1. В обзоре литературы на стр. 22 отсутствует ссылка на информационный источник представленных сведений.
2. В работе не указаны условия проведения лиофилизации при получении полимерных микросфер.
3. С какой целью при разработке технологии раствора для инъекций коеновой кислоты определены такие технологические свойства, как насыпная масса и сыпучесть ?
4. При изучении стабильности раствора коеновой кислоты в ампулах в качестве первичной упаковки использовались бесцветные и коричневые ампулы формы Д (закрытого типа) из стекла первого гидролитического класса. Какую упаковку вы рекомендуете для внедрения в производство?
5. Для чего в комбинированном лекарственном средстве в лиофилизате полимерных микросфер, насыщенных доксорубицином гидрохлоридом, предлагается использовать микросферы различного размерного ряда?

Указанные вопросы и замечания не носят принципиального характера, являются лишь уточняющими и не снижают ценности проведенного исследования. Работа легко читается, хорошо иллюстрирована. Результаты исследований статистически достоверны, убедительны и достаточно хорошо апробированы. Автореферат полностью отражает содержание диссертации Биткиной Т.А.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Биткиной Татьяны Александровны – «Разработка состава и технологии комбинированного лекарственного средства на основе микросфер с доксорубицина

гидрохлоридом и коеновой кислоты», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по научной специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств, является завершенным научным исследованием, в котором содержится решение научной задачи, имеющей существенное значение для развития фармацевтической технологии по разработке состава и технологии комбинированного лекарственного препарата, сочетающего цитостатическое действие (доксорубин гидрохлорид), эмболизацию кровеносных сосудов, питающих опухоль (полимерные микросферы) и эффективный анальгетик (коеновая кислота).

По актуальности, научной новизне, уровню и объему исследований, теоретической и практической значимости, степени обоснованности положений и выводов, диссертационная работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335, от 02.08.2016 г. № 748, от 29.05.2017 г. № 650, от 28.08.2017 г. № 1024, от 01.10.2018 г. № 1168, от 26.05.2020 г. № 751), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, **Биткина Татьяна Александровна**, заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по научной специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств.

Официальный оппонент,

профессор кафедры промышленной
технологии лекарств с курсом биотехнологии
ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России,
доктор фармацевтических наук
(14.04.01 – технология получения лекарств),
профессор

2 августа 2022 г.

Молохова Елена Игоревна

Контактные данные:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации
614990, Российская Федерация, Пермский край, г. Пермь, ул. Полевая, 2
Тел.: (342) 233-55-01, (342)2825842
E-mail: profmol17@gmail.com.

