

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора фармацевтических наук, профессора Саканян Елены Ивановны 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 исследования.** Решение проблемы своевременной профилактики и эффективного лечения онкологических заболеваний остается на сегодняшний день одной из актуальнейших задач современной медицины во всем мире.

К одному из наиболее перспективных направлений в области терапии злокачественных новообразований относится химиоэмболизация очага микросферами, заключающаяся в локальном закупоривании артерий опухоли сферическими частицами, насыщенными цитостатическим препаратом, что неизбежно влечет за собой отмирание раковых клеток.

Данный процесс нуждается в применении параллельной обезболивающей терапии, что сопряжено с необходимостью использования соответствующих лекарственных препаратов, предназначенных для снятия болевого синдрома.

В качестве перспективных с этой точки зрения компонентов было предложено использовать антибиотик доксорубицин гидрохлорид, обладающий выраженной цитостатической активностью, и коеновую кислоту, как эффективное болеутоляющее средство.

**Целью** диссертационного исследования, выполненного Биткиной Т. А., являлась разработка состава и технологии комбинированного лекарственного средства для парентерального применения, содержащего лиофилизированные полимерные микросферы, насыщенные доксорубицином гидрохлоридом и раствор коеновой кислоты для инъекций.

В соответствии с целью были сформулированы следующие **задачи** исследования:

1. Отработать и стандартизировать способ получения полимерных микросфер. Определить и обосновать контрольные критические точки их производства. Установить показатели качества полимерных микросфер.
2. Изучить кинетику сорбции и динамику высвобождения доксорубицина гидрохлорида полимерными микросферами.
3. Определить физико-химические и технологические характеристики субстанции коеновой кислоты, установить ее показатели качества.
4. Разработать технологию получения растворов коеновой кислоты и изучить их стабильность. Установить показатели качества для инъекционных растворов коеновой кислоты. Изучить возможность сорбции коеновой кислоты полимерными микросферами.
5. Разработать комбинированное лекарственное средство на основе лиофилизата полимерных микросфер с доксорубицином гидрохлоридом и инъекционного раствора коеновой кислоты.

**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**

Диссертация Биткиной Т. А. соответствуют паспорту научной специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств, а именно: п. 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; п. 4 – Организация фармацевтической разработки. Трансфер (перенос) фармацевтических технологий и аналитических методик из научных лабораторий в промышленное производство.

**Научная новизна исследования.** Впервые представлена технология получения полимерных микросфер с доксорубицина гидрохлоридом и определены и обоснованы контрольные критические точки их производства.

Впервые предложена методика проведения последующей десорбции доксорубицина гидрохлорида из полимерных микросфер.

Впервые предложены подходы к нейтрализации растворов коеновой кислоты с использованием натрия гидроксида или натрия гидрокарбоната. Проведен сравнительный анализ стабильности растворов коеновой кислоты, нейтрализованной гидрокарбонатом натрия, и растворов коеновой кислоты, нейтрализованной гидроксидом натрия, что позволило разработать состав и технологию получения инъекционного раствора коеновой кислоты, с использованием натрия гидроксида.

Впервые предложен и обоснован состав и технология получения комбинированного лекарственного средства на основе лиофилизированных микросфер с доксорубицина гидрохлоридом и инъекционного раствора коеновой кислоты.

**Теоретическая и практическая значимость.** Теоретически разработана и экспериментально обоснована технология получения микросфер с доксорубицином гидрохлоридом. Показана зависимость динамики высвобождения доксорубицина гидрохлорида от размера микросфер с использованием разработанной методики. Изучен профиль высвобождения доксорубицина гидрохлорида из полимерных микросфер в течение 30 дней.

Установлены параметры технологического процесса получения полимерных микросфер с учетом анализа рисков. Проведены исследования технологического процесса, позволяющие получать на каждой стадии производства полупродукт с заданными значениями показателей качества.

Также теоретически обоснован и экспериментально подтвержден состав и технология получения инъекционного раствора коеновой кислоты, предложены показатели его качества, их нормируемые значения и методы определения. С учетом выполненного анализа рисков проведен трансфер технологии растворов коеновой кислоты для инъекций на опытно-производственное производство.

Результаты исследования внедрены в учебный процесс и научно-исследовательскую деятельность кафедры промышленной технологии лекарственных препаратов ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России (акт о внедрении от 15.02.2022), деятельность фармацевтических компаний ООО «Фарма Ген» (акт апробации от 15.10.2021) и ООО «НПК «СФЕРА» (акт апробации от 17.08.2021).

**Степень достоверности результатов исследования.** Достоверность и обоснованность результатов исследования не вызывает сомнений, так как она подтверждена использованием современных методов статистической обработки, применением поверенного и аттестованного аналитического оборудования и средств измерений.

**Апробация результатов диссертационного исследования.** Основные результаты диссертационного исследования были представлены соискателем на IX, X, XI, XII Всероссийских научных конференциях студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего», (Санкт-Петербург, 2019, 2020, 2021, 2022); VI Всероссийской научно-практической конференции «Инновации в здоровье нации» (Санкт-Петербург, 2018 г.); Международной научно-практической конференции «Внедрение результатов инновационных разработок: проблемы и перспективы» (Екатеринбург, 2019 г.); 1-ом и 2-м Международном симпозиуме «Инновации в науках о жизни» (Белгород, 2019 г., 2022 г.); III Международной научно-практической конференции «Абу Али Ибн Сино и инновации в современной фармацевтике» (Ташкент, 2020 г.); XVI научно-практической конференции молодых ученых и студентов ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино «Новые проблемы медицинской науки и перспективы их решений» (Душанбе, 2021 г.); Международной выставке и форуме по фармацевтике и биотехнологиям IPhEB Russia 2022 (Санкт-Петербург, 2022 г.).

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 12 работ, из них 2 – в журналах, входящих в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК Минобрнауки России», 2 – в журналах, индексируемых SCOPUS и Web of Science.

**Личный вклад автора в проведенное исследование и получение научных результатов.** Автор принимал непосредственное участие в выборе темы и постановке цели исследования, лично планировал ход экспериментальной работы, выполнил весь спектр исследований и произвел обобщение полученных результатов. Автором самостоятельно проведена обработка и интерпретация полученных экспериментальных данных. На базе ООО «Фарма Ген» выполнены работы по получению опытно-промышленной партии растворов коеновой кислоты и полимерных микросфер. Доля

участия автора в написании научных статей и тезисов составляет не менее 90%.

### **Общая характеристика диссертационной работы.**

Диссертационная работа изложена на 170 страницах компьютерного текста, 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.

**Введение** (12 стр.) содержит краткую характеристику проблемы исследования, дано обоснование актуальности и степени разработанности темы, сформулированы цель и задачи исследования, представлена научная новизна и практическая значимость работы, степень апробации полученных результатов исследования.

**Первая глава** представляет собой обзор отечественных и зарубежных литературных источников, содержащих сведения об эмболизирующих материалах для эндоваскулярной хирургии и перспективах использования микросфер в данной области. Дана характеристика доксорубицина гидрохлорида, как современного и эффективного цитостатического лекарственного средства и коеновой кислоты, включая сведения о её фармакологической активности, в частности, доказанной анальгетической эффективности.

**Во второй главе** (15 стр.) дана характеристика объектов исследования, отобранных для проведения экспериментальной части работы, включающих как активные фармацевтические субстанции, так и вспомогательные вещества.

Эта глава также содержит описание используемых методов и методик, материалов и оборудования, методов обработки и интерпретации получения результатов.

**Третья глава** (25 стр.) содержит результаты экспериментальных исследований по разработке технологии получения полимерных микросфер и

изучения их функциональных свойств – кинетики сорбции и динамики десорбции действующих веществ. Показано, что чем меньше диаметр микросфер, тем активнее они сорбируют цитостатический препарат (доксорубин гидрохлорид). При этом выявлено отсутствие зависимости скорости высвобождения лекарственного вещества от размера микросфер.

**Четвертая глава** диссертации (8 стр.) содержит экспериментальные данные по изучению свойств субстанции коеновой кислоты. В данной главе обосновано использование вспомогательных веществ для разработки инъекционного раствора на основе коеновой кислоты и установлены технологические характеристики субстанции. Данная глава завершается разработкой нормативной документации на субстанцию коеновой кислоты.

Исследования, описанные в **пятой главе** диссертации (9 стр.), посвящены разработке технологии водных растворов коеновой кислоты с учетом физико-химических свойств субстанции, описанных в предыдущей главе, что подчеркивает связность и целостность работы. Приведена сравнительная оценка стабильности растворов коеновой кислоты, полученных в лабораторных условиях, с учетом: способа нейтрализации, pH раствора, концентрации действующего вещества.

В **шестой главе** (26 стр.) приведены результаты трансфера технологий получения растворов коеновой кислоты с лабораторных условий на опытно-промышленный участок с учетом анализа рисков технологических процессов производства.

В результате долгосрочных испытаний стабильности опытно-промышленных партий растворов коеновой кислоты на основе выявленных закономерностей были сделаны выводы о влиянии на стабильность растворов: концентрации коеновой кислоты, способа нейтрализации, условий хранения.

Глава завершается представленным проектом спецификации качества на инъекционный раствор коеновой кислоты.

Заключительная (**седьмая**) глава диссертации (10 стр.) посвящена

разработке комбинированного лекарственного средства, предназначенного для эмболизации в области рентгенохирургии. Данное средство представлено флаконом с лиофилизатом полимерных микросфер, насыщенных доксорубицина гидрохлоридом, предназначенных для проведения химиоэмболизации, и ампулой с инъекционным раствором, содержащим коеновую кислоту, предназначенным для внутривенного введения с целью купирования болей.

Диссертация завершается заключением, в котором кратко и содержательно излагаются основные полученные результаты.

Рукопись и автореферат диссертационной работы Биткиной Т. А. написаны современным и доступным научным языком, выводы отражают полученные результаты.

В целом, положительно оценивая полученные результаты диссертационного исследования, хотелось отметить некоторые вопросы, возникшие при ознакомлении с представленными в автореферате и рукописи диссертации материалами.

1. Не совсем понятен статус фармацевтической субстанции коеновой кислоты: согласно данным литературного обзора она зарегистрирована как активная фармацевтическая субстанция и входит в состав лекарственных препаратов, тогда с какой целью была составлена спецификация её качества? При этом никаких результатов экспериментальных исследований в диссертации по этому поводу не приведено.

2. В задачах исследования не указано, что они должны проходить в рамках промышленной фармацевтической разработки. В связи с чем непонятен материал, представленный в главе 6 и связанный с производством препарата на опытно-промышленном участке.

3. Вызывает вопросы предложенная спецификация и технология получения раствора коеновой кислоты для инъекций. Почему предложена стерилизующая фильтрация, если это не биологический препарат, а просто легкоокисляющийся и требующий введения антиоксидантов для



предотвращения окисления. Аналогичные процессы протекают в растворах аскорбиновой кислоты. Не обоснованы режимы хранения и упаковки, как и других показателей качества.

4. Непонятен глубокий анализ рисков производства, если речь идет просто о начальной разработке, судя по задачам исследования.

5. В рукописи диссертации встречаются опечатки, искажения терминов, например, вместо лекарственный препарат- готовая лекарственная форма, вместо для парентерального применения – инъекционное введение и др.

6. Главы диссертации разделены неравномерно и ряд из них можно было объединить, например, 5 и 6. Глава 3 вызывает сомнения по своей сути, так как она посвящена стандартизации уже стандартизированной субстанции коеновой кислоты.

Необходимо отметить, что высказанные вопросы и замечания не снижают общей весьма положительной оценки диссертационной работы.

### **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Биткиной Татьяны Александровны – «Разработка состава и технологии комбинированного лекарственного средства на основе микросфер с доксорубицином гидрохлоридом и коеновой кислотой», 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 важной научной задачи, имеющей существенное значение для развития фармацевтической технологии, которая состоит в разработке состава и технологии комбинированного лекарственного препарата, сочетающего цитостатическое действие (доксорубицин 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,**

директор по науке АО «НПО «МИКРОГЕН»,

доктор фармацевтических наук

(14.04.02- фармацевтическая

химия, фармакогнозия),

профессор

Саканян Елена Ивановна

19 августа 2022 г.

Контактные данные:

Акционерное общество «Научно-производственное объединение по иммунобиологическим препаратам» «Микроген»

127473, г. Москва, 2-й Волконский пер., дом 10

Тел.: +79268213449

E-mail: sakanjan@mail.ru.

Степанов

Е. И. Саканян  
заверено

Хакима Ч. Ч.