

УТВЕРЖДАЮ

И.о. генерального директора
ФГБУ «НЦЭСМП»
Минздрава России
кандидат фармацевтических наук



В.В. Косенко
«31» мая 2024 г.

УТВЕРЖДАЮ

Первый проректор
ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук, профессор



А.А. Свистунов
«26» мая 2024 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)**

**Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр
экспертизы средств медицинского применения»**

**Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России)**

на основании решения объединенной научно-методической конференции кафедр фармации, фармацевтической и токсикологической химии имени А.П. Арзамасцева, химии, фармацевтической технологии, промышленной фармации, фармакологии Института фармации имени А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и сотрудников федерального государственного бюджетного учреждения «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация «Разработка и исследование лекарственной формы гефитиниба для парентерального применения» на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук выполнена на кафедре фармацевтической технологии и фармакологии Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и в лаборатории химико-фармацевтических субстанций Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств федерального государственного бюджетного учреждения «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Тема диссертационной работы утверждена на заседании кафедры фармацевтической технологии и фармакологии Института профессионального образования 21 апреля 2021 года протокол №4 и на заседании междисциплинарного ученого совета 28 апреля 2021 года, протокол №4.

Бурдаев Николай Игоревич, 1994 года рождения, гражданство Российской Федерации, в 2016 г. окончил Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Первый московский государственный университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) по специальности «Фармация».

В 2016 году зачислен в число аспирантов 1-го курса на очную форму обучения по основной профессиональной образовательной программе подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре по направлению 33.06.01 Фармация. Отчислен из аспирантуры в 2019 году в связи с окончанием обучения.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 130 от 27 марта 2023 выдана Пятигорским медико-фармацевтическим институтом - филиалом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

С 2021 года по настоящее время работает в должности эксперта 2 категории лаборатории химико-фармацевтических субстанций Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств федерального государственного бюджетного учреждения «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России).

Научные руководители:

Бунятян Наталья Дмитриевна, доктор фармацевтических наук, профессор, профессор кафедры фармации Института фармации имени А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Шпрах Зоя Сергеевна, доктор фармацевтических наук, профессор кафедры фармации Института фармации имени А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Разработка и исследование лекарственной формы гефитиниба для парентерального применения», представленного на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальностям 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств, 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия, принято следующее заключение:

- **Оценка выполненной соискателем работы**

Диссертационная работа Бурдаева Н.И. «Разработка и исследование лекарственной формы гефитиниба для парентерального применения» по специальностям 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств и 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия является законченным научно-квалификационным трудом и полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям. Диссертационная

работа содержит актуальные предложения по разработке липосомальной лекарственной формы гефитиниба, в том числе лиофилизированной. В работе представлены результаты разработки и валидации аналитических методик для контроля качества и стандартизации липосом гефитиниба. Кроме того, работа содержит данные по изучению высвобождения действующего вещества из липосом и результаты изучения стабильности липосомальной лекарственной формы.

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

Рак легкого является одним из самых распространенных злокачественных новообразований – ежегодно в мире регистрируют до 1,8 млн новых случаев. Кроме того, рак легкого является ведущей причиной смертности: в России от этого онкологического заболевания ежегодно умирает около 60 тысяч пациентов. Около 85-90% всех случаев рака легкого составляет немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ). Лекарственное лечение НМРЛ на сегодняшний день остается серьезной проблемой, особенно для пациентов с запущенными формами заболевания и пациентов старшего возраста.

При раке легкого часто выявляют изменения основных клеточных сигнальных и регуляторных путей вследствие гиперэкспрессии или генных мутаций. Поэтому для лечения рака легкого в настоящее время широко применяются таргетные препараты, прежде всего ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), который гиперэкспрессируется у 40-80% пациентов с НМРЛ. Ингибиторы тирозинкиназы EGFR блокируют пути передачи сигнала, участвующие в пролиферации и дифференцировке опухолевых клеток.

Первым представителем класса лекарственных средств, действующих на тирозинкиназу EGFR, стал гефитиниб – низкомолекулярный селективный обратимый ингибитор тирозинкиназы EGFR, который блокирует фосфорилирование и активацию EGFR опухолевых клеток. Гефитиниб применяют при распространенном или метастатическом НМРЛ.

В практической онкологии используют таблетки гефитиниба, покрытые оболочкой, 250 мг под торговым наименованием Иресса (АстраЗенека, Великобритания). Однако применение препарата ограничено низкой растворимостью гефитиниба в воде и его медленной абсорбцией в желудочно-кишечном тракте при пероральном применении. Биодоступность препарата не превышает 60%, зависит от pH желудочно-кишечного тракта и характеризуется большой индивидуальной изменчивостью. Высокое сродство гефитиниба к белкам плазмы человека лимитирует его концентрацию в опухолевых тканях и, соответственно, терапевтическую эффективность. Кроме того, необходимость перорального приема высоких доз препарата вызывает выраженные побочные эффекты.

Таким образом, разработка лекарственной формы гефитиниба, способной улучшить биофармацевтические характеристики лекарственного препарата, востребованного на фармацевтическом рынке, имеет высокую актуальность.

• **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации**

Автором самостоятельно осуществлен выбор актуального научного направления исследований, поставлены цели и определены задачи диссертационного исследования; разработан дизайн исследования, определены необходимые экспериментальные исследования в рамках выполнения поставленных задач. Основные результаты эксперимента, приведенные в диссертационной работе, получены самим автором, либо при его непосредственном участии. Диссертантом лично проведен выбор состава и разработана технология получения инновационной липосомальной лекарственной формы гефитиниба, разработаны и валидированы аналитические методики и проведены исследования химико-фармацевтических и фармацевтико-технологических характеристик полученного лекарственного средства. Автором проведен анализ и статистическая обработка полученных результатов, сформулированы основные выводы научного исследования и рекомендации по

его дальнейшему развитию. Полученные автором научные результаты изложены и обобщены в виде научных статей, диссертации и автореферата.

- **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Достоверность и объективность результатов работы подтверждается большим объемом экспериментальных исследований по изучению физико-химических свойств фармацевтической субстанции, по выбору состава липосомальной дисперсии, по определению стабильности липосомальной дисперсии и режима ее лиофилизации; по исследованию физико-химических и фармацевтико-технологических свойств полупродукта (липосомальной дисперсии) и готового продукта (лиофилизата); изучению высвобождения гевитиниба из полученных липосом и их действию на клеточную культуру *in vitro*. Исследования проведены на современном поверенном оборудовании с использованием высокочувствительных методов и методик и программного обеспечения. Достоверность полученных результатов подтверждена статистической обработкой данных. Разработанные методики валидированы в соответствии с требованиями Государственной Фармакопеи РФ XV издания. Проведен анализ достаточного объема отечественных и зарубежных литературных источников. Общие выводы отражают полученные результаты исследований и соответствуют поставленной цели и задачам.

- **Научная новизна результатов проведенных исследований**

Выбран оптимальный состав стерически стабилизированной липосомальной лекарственной формы гевитиниба и разработана технология ее получения. Разработана технология получения инъекционной лекарственной формы гевитиниба, стабильной при хранении, с использованием лиофилизации. Изучены характеристики полученного липосомального лекарственного средства и определены критичные показатели для его качества. Разработаны и валидированы аналитические методики для исследований и контроля качества липосом гевитиниба и проведена

стандартизация разработанного лекарственного средства. Оценена стабильность лиофилизированной липосомальной лекарственной формы gefitinib.

- **Практическая значимость проведенных исследований**

Получены практические данные по биофармацевтическим и технологическим свойствам gefitinib и липосомальной лекарственной формы, оценена стабильность полупродукта и готового лекарственного средства. Предложена рецептура и технология получения липосомальной лекарственной формы gefitinib, Разработаны и валидированы аналитические методики для контроля качества и стандартизации лекарственного средства. Предложенные методики могут использоваться в исследованиях липосомальных лекарственных форм других противоопухолевых соединений. Экспериментально обоснованы критические показатели качества липосомальной лекарственной формы gefitinib. Показано, что полученные липосомы gefitinib соответствуют основным требованиям, предъявляемым к лекарственным средствам для парентерального применения. Разработана спецификация нормативного документа по качеству лиофилизированной липосомальной лекарственной формы gefitinib.

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

Проведенные исследования позволили разработать состав и технологию получения лиофилизированной липосомальной лекарственной формы gefitinib. Результаты представляют собой данные ранней фармацевтической разработки и являются основой для дальнейшего масштабирования, оптимизации и изучения свойств лиофилизированной лекарственной формы. Разработанные в ходе исследования аналитические методики могут использоваться для контроля качества и стандартизации как липосомальной лекарственной формы gefitinib, так и в исследованиях других наноформ противоопухолевых соединений. Научные работы соискателя опубликованы в

рецензируемых изданиях, входящих в перечни ВАК, Сеченовского Университета и Scopus.

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации Бурдаева Николая Игоревича на тему «Разработка и исследование лекарственной формы гефитиниба для парентерального применения» внедрены в учебный процесс кафедры фармацевтической технологии и фармакологии Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Акт внедрения № 325 от 10.11.2023 г.

Получен Акт апробации и внедрения аналитических методик контроля качества лекарственного средства «Гефитиниб, лиофилизат для приготовления дисперсии для инъекций, 2 мг» на производственной площадке Общества с ограниченной ответственностью «Исследовательский институт химического разнообразия». Акт внедрения № б/н от 16.11.2023 г.

Материалы исследования апробированы и используются при разработке лабораторной технологии получения липосомальных лекарственных форм противоопухолевых субстанций и методик их аналитических исследований в Научно-исследовательском институте экспериментальной диагностики и терапии опухолей федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России). Акт внедрения № б/н от 24.11.2023 г.

- **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств, пунктам 2, 3; паспорту специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия, пунктам 2, 3.

• **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных автором**

По результатам исследования автором опубликовано 6 работ, в том числе 1 научная статья в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 2 статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus; 1 иная публикация по результатам диссертационного исследования, 2 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России

1. Разработка модельного состава липосомальной формы гефитиниба / **Н.И. Бурдаев**, Л.Л. Николаева, З.С. Шпрах, Н.Д. Бунятян, А.В. Ланцова, Е.В. Санарова, В.В. Косенко // **Фармация**. – 2023. – Т. 72, № 2. – С. 17-21.

Оригинальные научные статьи в научных изданиях, включённых в международную, индексируемую базу данных Scopus:

1. Разработка и валидация методики количественного определения гефитиниба в липосомальной лекарственной форме / **Н.И. Бурдаев**, З.С. Шпрах, Л.Л. Николаева, Е.В. Игнатьева, В.В. Косенко, Н.Д. Бунятян // **Химико-фармацевтический журнал**. – 2023. – Т. 57, № 5. – С. 50-54.

2. Липосомальные лекарственные средства: методы аналитических исследований и контроля качества. / З.С. Шпрах, **Н.И. Бурдаев**, Л.Л. Николаева, Н.Д. Бунятян // **Химико-фармацевтический журнал**. – 2023. – Т. 57, № 11. – С. 45-52.

Иные публикации по теме диссертационного исследования:

1. Липосомы как носители лекарственных средств: классификация, методы получения и применение / **Н.И. Бурдаев**, Л.Л. Николаева, В.В. Косенко, З.С. Шпрах, Н.Д. Бунятян // **Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.** – 2023. – Т. 13, № 2-1. – С. 316-322.

Материалы конференции по теме диссертационного исследования:

1. Л.Л. Николаева, З.С. Шпрах, **Н.И. Бурдаев**, В.В. Косенко, Е.В. Санарова, А.В. Ланцова, Е.В. Игнатьева, Н.Д. Бунятян / Выбор криопротектора для липосомальной формы gefitinib // XXX Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: Сборник тезисов, Москва, 2023. – С. 88.

2. **Бурдаев Н.И.**, Шпрах З.С., Николаева Л.Л., Игнатьева Е.В., Косенко В.В., Бунятян Н.Д. / Разработка и валидация методики количественного определения gefitinib в липосомах // Материалы XVII Всероссийской научно-практической конференции имени А.Ю. Барышникова с международным участием «Новые перспективные противоопухолевые препараты и медицинские технологии: проблемы, достижения, перспективы», Москва, 2023. – С. 19-20.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:

XXX Российский национальный конгресс «Человек и лекарство», Москва, 2023; XVII Всероссийская научно-практическая конференция имени А.Ю. Барышникова с международным участием «Новые перспективные противоопухолевые препараты и медицинские технологии: проблемы, достижения, перспективы», Москва, 2023.

Заключение

Диссертация соответствует требованиям п. 21 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения

Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от 06.06.2022 г. №069/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на автора(ов).

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Бурдаева Н.И. на тему «Разработка и исследование лекарственной формы гефитиниба для парентерального применения» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальностям 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств и 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Заключение принято на объединенной научно-методической конференции кафедр фармации, фармации, фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева, химии, фармацевтической технологии, промышленной фармации, фармакологии Института фармации имени А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и сотрудников федерального государственного бюджетного учреждения «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Присутствовало на заседании 18 чел.

Результаты голосования: «за» – 18 чел.; «против» – нет; «воздержалось» – нет. Протокол № 4 от 19 апреля 2024 г.

Председательствующий на заседании:

доктор биологических наук, доцент,

профессор кафедры фармакологии

Института фармации имени А.П. Нелюбина

ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова

Минздрава России (Сеченовский Университет)

 С.А. Лебедева

