

**В І Д Г У К**  
**ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА**

**на дисертаційну роботу Стадніченка Олександра Вікторовича на тему  
«Наукове обґрунтування та розробка ліпосомальних протипухлинних  
лікарських засобів на основі іринотекану і оксалиплатину», представлену до  
спеціалізованої вченої ради Д 64.605.02 при Національному фармацевтичному  
університеті на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за  
спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи  
та судова фармація**

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** Сучасна фармацевтична промисловість досягла високих результатів у розробці та виробництві лікарських препаратів для лікування онкологічних захворювань. Проте, через неконтрольований розподіл лікарських речовин в організмі та, як наслідок, їх недостатньої концентрації, ефективність лікування даними препаратами є незадовільною. Оскільки хіміотерапевтичні препарати є високотоксичними, викликають затримку росту і деструкцію клітин, застосування їх високих доз для досягнення бажаного лікувального ефекту є неможливим.

Унаслідок гострої та кардіотоксичності при підвищенні дози цих ліків можуть виникати побічні ефекти, які призводитимуть до серцевих патологій, негативно впливатимуть на стан всього організму. Велике значення у лікуванні онкологічних захворювань має розробка мікроносіїв, за допомогою яких можна забезпечувати доставку лікарських речовин із більшою точністю, меншою токсичністю та високою ефективністю. Одним із способів вирішення даної проблеми є розробка ліпосомальних форм цитостатиків. Актуальною також є проблема набуття стійкості новоутворень до хіміотерапії, яку можна вирішити за допомогою ліпосомальних форм ліків.

Інкапсуляція діючої речовини у наночастки дозволяє попередити руйнівну дію хіміотерапевтичних препаратів при їх введенні. Завдяки зменшенню токсичності є можливим збільшення дози і, як наслідок, посилення пригнічення

клітин пухлин при прийнятному рівні небезпеки для пацієнтів.

Лікарські препарати, до складу яких входять іринотекану гідрохлорид й оксаліплатин, показали свою ефективність у лікуванні колоректальних новоутворень. Оскільки їх ліпосомальні лікарські форми та повний цикл вітчизняного виробництва відсутні, розробка ліпосомальних форм іринотекану гідрохлориду й оксаліплатину є актуальним і перспективним напрямком фармацевтичної промисловості України.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами.**

Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт НФаУ «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини» (№ 0114U000945), тему дисертаційної роботи затверджено і уточнено на засіданнях вченої ради Національного фармацевтичного університету МОЗ України (протокол № 4 від 21.12.2015 р. та протокол № 4 від 26.12.2016 р.).

**Наукова новизна отриманих результатів.** Дисертантом запропоновано науково-методичній підхід (планування експерименту, розробка і оптимізація складу, методів отримання ліпосом, методик контролю якості) до створення нових ліпосомальних лікарських форм іринотекану гідрохлориду й оксаліплатину.

Здобувачем розроблено методичні рекомендації «Методологія розробки технології ліпосомальних цитостатиків», «Методологія трансферу та масштабування технології промислового виробництва ліпосомальних цитостатиків» та монографію «Липосомальные противоопухолевые препараты», які мають наукову новизну і складають методичну основу розробок у галузі створення ліпосомальних хіміотерапевтичних лікарських засобів.

Уперше сучасними методами фізико-хімічних досліджень обґрунтовано склад і розроблено технологію виготовлення ліпосом із іринотекану гідрохлоридом й оксаліплатином.

Уперше науково обґрунтовано технологію «пасивного захоплення» у

поєднанні із методом «іонної сорбції», а саме: систему та методологію отримання максимальної інкапсуляції, склад і концентрацію ліпідів, тип і концентрацію кріопротектора, режим гомогенізації. У застосуванні до розроблених технологій досліджено хімічну стабільність іринотекану гідрохлориду в буферних розчинах із рН 1,9-5,0 та оксаліплатину у водному розчині.

Уперше проведено дослідження критичних параметрів технологічних процесів при виробництві моноламільярних ліпосом із запропонованим складом допоміжних речовин методами екструзії, ультрафільтрації, ліофільної сушки. Вивчення стабільності розроблених ліпосомальних форм іринотекану гідрохлориду та оксаліплатину показало, що вони залишаються стабільними протягом року з моменту виготовлення.

Уперше на ліпосомальні форми іринотекану гідрохлориду й оксаліплатину розроблено методики контролю якості (МКЯ), валідовано ВЕРХ методики контролю ступеню інкапсуляції активної речовини у препаратах, кількісного визначення АФІ у готових лікарських формах.

Новизна досліджень захищена Євразійським патентом № 023079 В1 «Спосіб получения липосомальной формы иринотекана (варианты)» від 29.04.2016 р. та патентом України на корисну модель «Спосіб отримання ліпосомального лікарського засобу з оксаліплатином» від 11.08.2016 р.

**Практичне значення одержаних результатів** полягає у створенні методологічного підходу до розробки та запропонуванні для практичної фармації і медицини двох нових препаратів – «Іринотекан ліпосомальний, ліофілізат для приготування емульсії для інфузій» (ЛЛФІ) і «Оксаліплатин ліпосомальний, ліофілізат для приготування емульсії для інфузій» (ЛЛФО) для лікування онкологічних захворювань.

Розроблено нормативно-технологічну документацію, апробовано технологію (акт апробації від 16.05.2012 р.) та виготовлено зразки ліпосомальних препаратів у лабораторних і дослідно-промислових умовах ТОВ «Технологія ліків» ГК

«ХімРар» (м. Химки). Проведено доклінічні дослідження препаратів на базі ЗАТ «Санкт-Петербургский Институт Фармации». Погоджено проведення клінічних випробувань ЛЛФІ та ЛЛФО (МЗ РФ, Рада з Етики, нак. № 76 від 21.01.2014 р.).

Для препарату «Іринотекан ліпосомальний, ліофілізат для приготування емульсії для інфузій» (внутрішній номер ЄК-45939) і для препарату «Оксаліплатин ліпосомальний, ліофілізат для приготування емульсії для інфузій» (внутрішній номер ЄК-45940) погоджено проведення відкритого дослідження по визначенню безпеки, переносимості, токсичності та фармакокінетичних параметрів (№ нак. МА/0713-4 та МА/1113-8 відповідно).

Для препарату «Іринотекан ліпосомальний, ліофілізат для приготування емульсії для інфузій» успішно проведено I фазу клінічних випробувань у пацієнтів із пухлинами шлунково-кишкового тракту (дозвіл на клінічні дослідження № 481 від 22.08.2014 р.).

Проведено масштабування і трансфер технології запропонованих ліпосомальних препаратів в умовах ПАТ «Наномедтех» (м. Київ). Розроблено та затверджено технологічні регламенти і МКЯ на виробництво ЛЛФІ і ЛЛФО (акт апробації від 28.09.2018 р.). Препарати включено до перспективного плану виробництва ПАТ «Наномедтех» на 2018-2020 роки (лист вх. № 1248 від 24.10.2018 р.).

Результати дисертаційної роботи впроваджені у навчальний процес ряду вищих фармацевтичних і медичних закладів освіти України, а саме: Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського (акт впровадження від 30.08.2018 р.); Української військово-медичної академії (кафедра військової фармації, акт впровадження від 10.09.2018 р.); Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова (кафедра фармації, акт впровадження від 19.09.2018 р.); Запорізького державного медичного університету (кафедра технології ліків, акт впровадження від 03.10.2018 р.); Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (кафедра аптечної і промислової технології

ліків, акт впровадження від 08.10.2018 р.); Національного фармацевтичного університету (кафедри заводської технології ліків і біотехнології, акти впровадження від 15.10.2018 р. та 23.10.2018 р. відповідно); Національного технічного університету «Харківський політехнічний інститут» (3 акти впровадження від 19.11.2018 р.).

**Повнота викладення матеріалів в опублікованих роботах і авторефераті, а також їх апробація.** За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 42 наукових праці, з яких: 1 Євразійський патент, 1 патент України на корисну модель, 24 статті у наукових фахових виданнях (з котрих 9 опубліковано у закордонних виданнях, 3 цитуються наукометричною базою даних SCOPUS), 2 методичних рекомендацій, 1 монографія, 11 тез доповідей.

Основні положення дисертаційної роботи обговорені на 11-ти міжнародних науково-практичних конференціях.

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, що сформульовані у дисертації та їх достовірність.** Наукові положення, висновки та рекомендації, викладені у дисертаційній роботі, базуються на достатньому фактичному матеріалі. Проведення досліджень виконано сучасними методами на високому науковому рівні зі статистичним аналізом одержаних результатів та їх об'єктивною обробкою. Достовірність результатів не викликає сумнівів.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертаційна робота представлена на 366 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, огляду літератури (розділ 1), експериментальних досліджень (розділи 2-5), загальних висновків, списку використаних джерел, додатків. Обсяг основного тексту складає 282 сторінки. Робота проілюстрована 55 рисунками та 42 таблицями. Список джерел інформації налічує 352 найменувань.

**Розділ 1 «Сучасні принципи фармакотерапії онкологічних захворювань. Роль хіміотерапевтичних препаратів в терапії – реалії та перспективи**

**створення»** присвячений проведенню огляду сучасної літератури, в якому знайшли відображення такі питання: сучасні хіміотерапевтичні агенти для лікування онкологічних хвороб; препарати-цитостатики у терапії пухлинних захворювань; характеристика ліофілізованих ліпосомальних препаратів; порівняльний аналіз технологій отримання ліпосомальних форм; досвід створення препаратів іринотекану гідрохлориду та оксаліплатину для лікування колоректальних новоутворень.

На основі теоретичного аналізу обґрунтовано доцільність і актуальність створення вітчизняних ліпосомальних препаратів на основі іринотекану гідрохлориду й оксаліплатину для більш повного розкриття їх терапевтичної дії.

**Розділ 2 «Обґрунтування загальної методології досліджень. Об'єкти і методи»** присвячений визначенню загальної методології досліджень, вибору об'єктів і методів досліджень.

**Розділ 3 «Наукове обґрунтування складу і технології лікарського препарату «Іринотекан ліпосомальний, ліофілізат для приготування емульсії для інфузій»»** присвячений теоретичним та експериментальним дослідженням із обґрунтування і розробки складу, технології, методик контролю якості ЛЛФІ, а також створенню технологічної й аналітичної документації на виробництво запропонованого препарату.

Дослідження цього розділу проведено на достатній кількості експериментів із використанням сучасних методів, які дозволили автору обґрунтувати концентрацію іринотекану гідрохлориду у ліпосомальних препаратах, довести його стабільність у різних буферних системах при варіації рН та обрати технологію отримання ліпосом методом «градієнту рН».

Дисертантом коректно відпрацьовано параметри ліофільної сушки запропонованого препарату, визначені його фізико-хімічні, фармако-технологічні показники, розроблено проект МКЯ та доведено стабільність препарату впродовж 12 місяців.

**Розділ 4 «Наукове обґрунтування складу і технології лікарського препарату «Оксаліплатин ліпосомальний, ліофілізат для приготування емульсії для інфузій»»** присвячений теоретичному й експериментальному обґрунтуванню складу, розробки технології ЛЛФО, МКЯ та технологічного регламенту на його виробництво.

Заслуговують уваги дослідження щодо вибору складу фосфоліпідів, процесу екструзії при отриманні ліпосом із оксаліплатином, експериментального підбору умов ультрафільтрації для оптимального завантаження ліпосом.

Дисертантом логічно проведено вивчення термодинамічної стійкості ліпосом із оксаліплатином під час технологічного процесу. Досить скрупульозно відпрацьовано технологію ліофільної сушки, здійснено підбір ємності флакону та об'єму наповнення. Достовірно обґрунтовано критерії та розроблено методики контролю якості готового препарату.

**Розділ 5 «Масштабування виробництва та технологічні аспекти виготовлення ліпосомальних препаратів іринотекану гідрохлориду і оксаліплатину на одній технологічній лінії»** присвячений дослідженню процесу масштабування виробництва препаратів та визначенню методу видалення залишків попередніх продуктів при виготовленні запропонованих засобів на одній ділянці.

Дисертантом проведено трансфер технології ліпосомальних препаратів та її масштабування з різних об'ємів, обґрунтовано критерії прийнятності при очищенні технологічного обладнання. Вказані дослідження дозволили оптимізувати час технологічного процесу при виготовленні ліпосомальних препаратів.

**Розділ 6 «Дослідження критичних параметрів технології виробництва ліпосомальних препаратів іринотекану гідрохлориду та оксаліплатину»** присвячений вивченню внутрішнього об'єму ліпосом, дослідженню кінетики інкапсуляції оксаліплатину у ЛЛФІ, вивченню індексу окисленості ліпосом та впливу матеріалу фільтроелементів на характеристики технологічного процесу.

Дисертантом визначено критичні стадії виробництва та встановлено їх

оптимальні параметри.

Розділ 7 «Вивчення фармакологічних властивостей препаратів «Іринотекан ліпосомальний, ліофілізат для приготування емульсії для інфузій» та «Оксаліплатин ліпосомальний, ліофілізат для приготування емульсії для інфузій»» присвячений узагальненню фармакологічних досліджень ЛЛФІ та ЛЛФО в умовах доклінічного експерименту.

Дисертантом наведено результати вивчення протипухлинної активності ліпосомальних препаратів, їх токсичності, місцевоподразнювальної дії, канцерогенної та мутагенної активності. На підставі комплексу фармакологічних досліджень отримано дозвіл на проведення клінічних досліджень запропонованих препаратів та успішно проведено першу фазу клінічних випробувань для препарату «Іринотекан ліпосомальний, ліофілізат для приготування емульсії для інфузій» у пацієнтів із пухлинами шлунково-кишкового тракту.

**Рекомендації щодо використання одержаних результатів.** Результати дисертаційної роботи Стадніченка О. В. можуть бути використані аспірантами, здобувачами та магістрантами при розробці складу, технології і впровадженні у промислове виробництво ліпосомальних лікарських засобів.

Автореферат, висновки та основні положення дисертації співпадають. Робота має наукову і практичну значимість. Новизна, достовірність наукових теоретичних і практичних результатів не викликають сумнівів.

На підставі зазначеного вище, слід вважати, що сформульовані наукові положення, висновки і рекомендації дисертаційної роботи Стадніченка Олександра Вікторовича є достовірними та цілком обґрунтованими.

У той же час, при рецензуванні даної дисертаційної роботи, виникли деякі зауваження та побажання щодо змісту і оформлення дисертації:

1. Доцільно було б навести пояснення стосовно того, чи проводилося вивчення потенціалу масштабування більш ніж 5 л препарату? Яке обладнання у даному випадку доцільно використовувати?

2. На мою думку, корисним було б пояснення щодо проведення оцінки можливості використання синтетичних ліпідів із відомим стандартизованим складом.

3. Не зовсім зрозуміло, при створенні ЛЛФІ, чи досліджувалися інші температури, крім 15 °С і 20 °С?

4. Чи була проведена кваліфікація промислового обладнання при виробництві дослідно-промислових партій ЛЛФІ для клінічних досліджень?

5. Чим можна пояснити не досягнення значень ЛД<sub>50</sub> при фармакологічних дослідженнях ЛЛФІ і ЛЛФО у порівнянні з неліпосомальною формою препаратів?

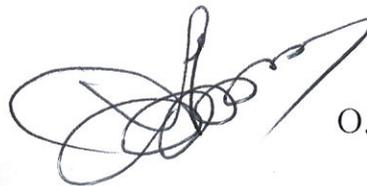
6. За текстом дисертації є деякі орфографічні та стилістичні помилки.

Указані зауваження не суттєві та не принципові.

Таким чином, дисертаційна робота *Стадніченка Олександра Вікторовича* на тему «*Наукове обґрунтування та розробка ліпосомальних протипухлинних лікарських засобів на основі іринотекану і оксаліплатину*» є завершеною науковою працею, має наукове і практичне значення для фармації та медицини. Дисертація за актуальністю, науковою новизною, практичним значенням і кількістю публікацій у фахових виданнях відповідає п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів», а її автор, Стадніченко Олександр Вікторович, заслуговує присудження наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація.

### Офіційний опонент

доктор фармацевтичних наук професор,  
Начальник кафедри військової фармації  
Української військово-медичної академії



О.П. ШМАТЕНКО



О.В. ПРУТ