

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Островского Константина Петровича на тему: «Разработка водосовместимых форм антибиотиков рифамицинового ряда и исследование их биологических свойств», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 03.01.06 – Биотехнология (в том числе бионанотехнологии) и 14.03.07 – Химиотерапия и антибиотики

Актуальность темы исследования

Современная фармацевтическая разработка уделяет большое внимание таким свойствам лекарственного вещества, как его растворимость и скорость растворения из лекарственной формы, поскольку они оказывают существенное влияние на его фармакокинетику, фармакодинамику, биодоступность и терапевтический индекс.

Однако множество из используемых в настоящее время в фармацевтической технологии субстанций малорастворимы в воде. Это накладывает существенные ограничения на производство соответствующих лекарственных форм и их применение, в особенности, если речь идет о парентеральном введении. При этом, при получении новых лекарственных форм, предпочтительно отказаться от использования органических растворителей и синтетических поверхностно-активных веществ.

В рассматриваемом автореферате диссертационной работы описана разработка водосовместимых форм антибиотиков рифапентина и рифаксимины. При этом в качестве солюбилизаторов в них выступают белки, что позволяет осуществлять введение в физиологическом растворе без использования нежелательных со-растворителей. Диссертантом применяются подходы, аналогичные методам получения наночастиц, связыванием гидрофобной активной субстанции с альбумином «технология *nanoparticle albumin-bound*», которая используется, например, для получения инновационной формы паклитаксела *AbraXane®*.

Ввиду вышесказанного, проведенное диссертантом исследование решает весьма актуальные задачи.

Научная новизна исследований

Автором получены внутривенные формы малорастворимых антибиотиков рифапентина и рифаксимины, которые не существовали ранее. При этом «технология *nan*» была впервые применена автором относительно рифамициновых антибиотиков. Кроме этого, автор применяет метод тушения флуоресценции для оценки силы взаимодействия между рассматриваемыми антибиотиками и белками, выступавшими в роли солюбилизаторов, – что также было сделано впервые именно для этих антибиотиков.

Важно, что следом за разработкой были проведены биологические исследования, по крайней мере, для одного антибиотика, и их результаты представлены автором: по настоящий момент эти сведения на случай внутривенного введения рифапентина отсутствовали.

Научно-практическая значимость

На мой взгляд, работа имеет преимущественно прикладной характер: основной задачей являлось получение инновационного препарата, который был бы пригоден для внутривенного введения, при этом, не уступая имеющимся

пероральным формам с точки зрения эффективности и безопасности, – и она была решена.

Имеется, однако, и теоретическая ценность работы: например, исследование взаимодействий между белками и антибиотиками. С получением новых препаратов по «технологии *nan*» открываются новые возможности для теоретических изысканий в этой сфере: сопоставление эффективности белка как комплексообразователя и солюбилизатора для разных типов соединений, исследование структур полученных препаратов, объяснение их различий с точки зрения химической природы лекарственных веществ различных классов и т.д.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность проведенных исследований подтверждается результатами статистической обработки всех экспериментальных данных, публикацией результатов работы в научных изданиях из списка ВАК, а также апробацией работы на международных и всероссийских конференциях.

Структура и объем работы

Структура и объем автореферата и, судя по нему, самой диссертации, полностью соответствуют требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук.

В качестве замечаний к автореферату и работе можно отметить следующие вопросы:

- В автореферате указано, что размеры получаемых различными методами частиц и распределение этих частиц по размерам определяли методом фотонно-корреляционной спектроскопии. Стоило бы привести результаты этих измерений, особенно касаясь распределения частиц по размерам, так как полидисперсность является важной характеристикой лекарственной формы для инъекционного введения; кроме того, не лишним было бы провести визуализацию получаемых частиц методами электронной микроскопии (например, крио-ТЭМ), чтобы показать морфологию частиц.

- Автором указано, что ресуспендируемость полученных лиофилизатов оценивали визуально. В данном случае, с точки зрения технологии, уместнее было бы провести оценку размеров частиц и их распределения по размерам до и после ресуспендирования, методом фотонно-корреляционной спектроскопии.

- Проводилось ли исследование поверхностного заряда получаемых коллоидных систем, так как это важный показатель, определяющий как их стабильность, так и их судьбу в организме, взаимодействие с компонентами крови, а также производимый токсический эффект?

- В качестве методов получения комплексов антибиотиков с белками использовались наноосаждение и различные способы гомогенизации с удалением растворителя. При этом для одного из белков наиболее эффективным оказался метод ультразвуковой гомогенизации. Как известно, УЗ-обработка может привести к разрушению молекул белка. Проводилась ли оценка воздействия УЗ на структуру образующихся комплексов?

- При проведении исследований острой и хронической токсичности, использовались разные виды экспериментальных животных. Для более достоверных результатов следовало использовать одинаковых животных, или оба

вида животных во всех экспериментах для определения видовой чувствительности к препарату.

- На с. 12 в последнем абзаце говорится о повышенных уровнях ряда биохимических показателей после окончания курса препаратов, – возможно, следовало бы привести численные значения, чтобы читателю было ясно, какова норма.

Сделанные замечания не затрагивают принципиальных положений, развиваемых автором в автореферате диссертации, и не снижают общей положительной оценки рецензируемой работы.

Судя по содержанию автореферата, можно заключить, что диссертационная работа соответствует паспорту специальности научных работников 03.01.06 – Биотехнология (в том числе бионанотехнологии) в части п. 3 «...создание эффективных композиций биопрепаратов и разработка способов их применения» и 14.03.07 – Химиотерапия антибиотиками в части п.п. 6, 7 «создание прогрессивных лекарственных форм химиотерапевтических средств», «изучение токсикологических свойств химиотерапевтических препаратов в эксперименте»; соответствует п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842, а соискатель Островский Константин Петрович достоин присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 03.01.06 – Биотехнология (в том числе бионанотехнологии) и 14.03.07 – Химиотерапия и антибиотиками.

Доктор химических наук,
и.о. зав. кафедрой технологии химико-
фармацевтических и косметических средств
РХТУ им. Д.И. Менделеева



А.Н. Кусков

125480, г. Москва, ул. Героев панфиловцев, д. 20
8-495-495-24-06
ankuskov@muctr.ru

15.04.2019.

Подпись *А.Н. Кусков*

УДОСТОВЕРЕН
УЧЕНЫМ СЕКРЕТАРЕМ
РХТУ им. Д.И. Менделеева



(Н.К. Камышев)