

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

Создание систем доставки трудно растворимых лекарств относится к числу актуальных задач современной медицинской химии. Повышение растворимости гидрофобных лекарств позволяет не только улучшить профиль их биораспределения, повысить эффективность и безопасность, но и расширить возможное применения. Антибиотики рифамицинового ряда, применяемые в настоящее время при лечении туберкулеза, одного из наиболее опасных заболеваний, смертность от которого по данным ВОЗ нарастает ежегодно, являются трудно растворимыми гидрофобными веществами, что определяет ограничение по способам их введения, низкую биодоступность, вследствие длительного всасывание из желудочно-кишечного тракта. Диссертационная работа Островского К.П. посвящена решению актуальной задачи создания новых водосовместимых форм антибиотиков рифамицинового ряда пригодных для внутривенного введения, превосходящих по эффективности традиционные формы. Предложенный автором подход - солубилизации антибиотиков с использованием белков позволяет получать водосовместимые формы с концентрациями антибиотиков, существенно превышающими их растворимость. Так, содержание рифапентина, в зависимости от использованного для солубилизации белка, метода получения, наличия и концентрации специальных добавок, составляло 5 – 10 мг/мл. Для рифаксимины, удалось получить формы с общим содержанием, превышающим его растворимость более чем в 1000 раз, что создает возможность применения рифаксимины для терапии туберкулеза. Низкая растворимость антибиотиков рифамицинового ряда накладывает существенные ограничения и на технологические процессы получения соответствующих препаратов. Инъекционное введение подобных препаратов невозможно без добавления соразтворителей или эмульгаторов, которые часто оказывают неблагоприятное влияние на организм пациента. Технология получения водосовместимых форм антибиотиков рифапентина и рифаксимины, разработанная автором позволяет избегать введения в композицию нежелательных добавок.

О **научной новизне** исследования свидетельствует то, что водосовместимые формы рифапентина и рифаксимины, пригодные для внутривенного введения получены впервые. Исследование взаимодействия рифапентина и рифаксимины с белками: человеческим сывороточным альбумином, сукцинированным желатином и казеинатом натрия так же выполнено впервые. К достоинствам работы Островского К.П., несомненно,

относится исследованное на примере внутривенной формы рифапентина на основе человеческого сывороточного альбумина влияние изменения пути введения на эффективность действия и безопасность антибиотика. Большое значение имеет заключение о снижении неблагоприятного действия рифапентина на желудочно-кишечный тракт, которое характерно для всех современных традиционных препаратов рифамицинов.

Значимость исследования заключается в том, что в работе решается прикладная задача обеспечения возможности будущего промышленного выпуска препарата, превосходящего по комплексу свойств (эффективности и пониженной токсичности) традиционные формы. Предложенный автором подход получения водосовместимых форм может быть применен для антибиотиков других классов и прочих лекарственных веществ, имеющих низкую растворимость в воде.

Достоверность научных данных подтверждается грамотной обработкой результатов экспериментов, апробацией на научно-практических конференциях, а также публикациями в рецензируемых журналах по соответствующим специальностям.

Структура работы и ее объем судя по автореферату отвечают действующим требованиям, предъявляемыми к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук.

По реферату имеются замечания:

- В автореферате нет обоснования выбора белков, использованных для солюбилизации антибиотиков. Вероятно, эта информация приведена в диссертации.

- Из приведенных в автореферате данных не ясно как оценивали устойчивость суспензий, а также что подразумевается под стабильностью белков и антибиотиков в водосовместимых формах - неизменность структуры? что служило критерием при оценке стабильности?

- Исходя из соотношений между содержанием антибиотиков в водной фазе и общим содержанием антибиотиков, автор полагает, что образование водосовместимой формы обусловлено преимущественно коллоидной стабилизацией антибиотиков белками. Но, как следует из данных таблицы 1, при этом увеличивается и содержание антибиотиков в водной фазе, чем это объясняется? Как разделяли фазы перед определением содержание антибиотиков?

- В автореферате следовало бы хотя бы кратко описать условия получения разрабатываемых лекарственных форм, не только обозначив сам метод получения.

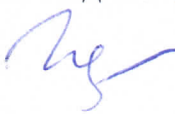
- Таблица 2, стр. 10. В отличие от таблицы 1, не содержит в пояснении условий статистической обработки данных (P, n).

Сделанные замечания не снижают общей положительной оценки автореферата и исследования в целом.

Диссертация Островского К.П., судя по автореферату, является законченной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком экспериментальном и теоретическом уровне.

Материал, изложенный в автореферате позволяет 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 и антибиотики», в части п.п. 6, 7 «создание прогрессивных лекарственных форм химиотерапевтических средств», «изучение токсикологических свойств химиотерапевтических препаратов в эксперименте».

Работа 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 антибиотики.

ведущий научный сотрудник лаборатории
«Химии полиэлектролитов и медико-биологических полимеров»,
кандидат химических наук  Марина Юрьевна Горшкова

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Ордена Трудового Красного Знамени
Институт нефтехимического синтеза им. А.В.Топчиева
Российской академии наук
e-mail mgor@ips.ac.ru
тел. 8 (495) 6475927 доб. 331

27 марта 2019 г.

Подпись к.х.н., М.Ю. Горшковой заверяю
ученый секретарь ИНХС РАН,
к.х.н., доцент



Ю.В. Костина

Ю.В. Костина