

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора фармацевтических наук, профессора, руководителя биофармацевтического направления автономной некоммерческой организации дополнительного профессионального образования «Евразийская академия надлежащих практик» **Сысуева Бориса Борисовича** на диссертационную работу Приходько Юлии Сергеевны на тему «Комплексная фармацевтическая разработка ингаляционной лекарственной формы на основе Риамиловира», представленную в ПДС 0300.020 при ФГАОУ ВО «РУДН имени Патриса Лумумбы» на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств и 3.4.3. Организация фармацевтического дела

Актуальность темы

Рост заболеваемости различными вирусными инфекциями, включая ОРВИ, грипп и COVID-19, продолжает оставаться серьезной проблемой для здравоохранения, что требует постоянного совершенствования подходов к методам лечения. В этой связи, высока потребность в разработке новых ЛП и их ЛФ для борьбы с данными вирусами. Разработка и внедрение новых ЛП в различных ЛФ и дозировках становится ключевым направлением в современной медицине, поскольку необходимо решать такие актуальные проблемы, как риск развития резистентности к препаратам и проявление нежелательных побочных эффектов. Научные исследования в области фармации, биофармации, фармакологии, вирусологии и токсикологии являются неотъемлемой частью в развитии эффективной и безопасной фармакотерапии населения.

Для срочной профилактики и лечения ОРВИ, гриппа и COVID-19, передаваемых воздушно-капельным путем, ЛП в ингаляционных ЛФ являются наиболее эффективными, благодаря ряду преимуществ по сравнению с другими ЛФ. Прежде всего, ингаляционные ЛФ способствуют быстрому наступлению лечебного эффекта, за счет прямого попадания активного вещества в дыхательные пути, минуя систему пищеварения, что уменьшает общую системную нагрузку и риск побочных эффектов. Кроме того, такие ЛФ удобны в применении, особенно для детей и гериатрических больных.

В связи с этим, разработка ингаляционных ЛФ является актуальной и своевременной задачей, решение которой позволит расширить ассортимент противовирусных ЛП для лечения ОРВИ, гриппа и COVID-19. Диссертационная работа Ю.С. Приходько представляет собой важный вклад в развитие фармацевтической науки.

Достоверность и новизна результатов диссертации

Применение современных методов, сертифицированного оборудования, АФС и ВВ соответствующего качества, а также выполнение достаточного объема исследований, представленных в работе, подтверждает достоверность полученных результатов.

Впервые на основе маркетингового анализа рынка противовирусных ЛП и медицинских изделий (ингаляторов, небулайзеров), изучения доступности для населения ЛП с противовирусным эффектом и анализа потребительских предпочтений обоснован выбор ЛФ для лечения и профилактики ОРВИ, гриппа и COVID-19. Впервые изучена возможность стабилизации АФС – Риамилловир с помощью основных биогенных аминов, разработана технология получения NH-кислотной формы Риамилловира и меглюминовой соли Риамилловира для создания оптимального состава и технологии получения концентрата для приготовления жидкой ЛФ для ингаляций. Впервые на основе экспериментальных исследований обоснованы вид и концентрация АФС и ВВ, разработаны и валидированы аналитические методики для исследований и контроля качества полученного концентрата. Впервые проведен перенос получения концентрата меглюминовой соли Риамилловира с лабораторных условий на опытно-промышленную схему производства. Впервые оценены риски при производстве концентрата и проведены превалидационные исследования в опытно-промышленных условиях, на основе которых предложены предупреждающие и регулирующие мероприятия для получения стабильного и качественного готового продукта. Впервые изучена безопасность (цитотоксичность и противовирусная активность) концентрата меллюминовой соли Риамилловира.

Научная новизна подтверждена публикацией двух патентов на изобретение: «Способ повышения растворимости Триазавирина» № 2810504 от 27.12.2023 г. и «Способ получения высококонцентрированного раствора риамилловира» № 2830367 от 18.11.2024 г.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Обоснованность выводов, представленных в работе, обеспечивается ее дизайном, использованием современных методов исследования и статистической обработкой результатов.

Диссертация Ю.С. Приходько построена стандартно, включает в себя введение, 5 глав, общие выводы, список сокращений, список литературы и 9 приложений. Работа изложена на 208 страницах компьютерного набора, содержит 38 таблиц, 58 рисунков. Библиографический список включает 191 источник, из которых 32 на иностранных языках.

Во введении раскрывается актуальность исследования, сформулированы цель и задачи, обоснована научная новизна, описана теоретическая и практическая значимость работы. Указаны методология и основные положения, выносимые на защиту. Приведены доказательства достоверности полученных результатов и личного вклада автора, также представлены соответствия паспорту научной специальности и информация о публикациях по данной работе.

В первой главе содержится информация о современном состоянии исследований в области разработки противовирусных ЛП и их ЛФ. Кроме того, в главе рассматриваются сходства и различия в механизмах передачи, патогенезе и диагностике ОРВИ, гриппа и COVID-19. Особое внимание уделяется фармакотерапии вирусных инфекций и исследованию противовирусной активности препарата Риамиловир (Триазавирин®). Также, проведен детальный анализ рынка ингаляторов и небулайзеров в России, используемых для аэрозольной терапии при вирусных инфекциях. В заключение главы представлены выводы обобщающего характера, отражающие ключевые направления исследования.

Вторая глава посвящена материалам, объектам и методам исследования. В главе представлен терминологический комплекс, а также охарактеризованы АФС, ВВ и используемое оборудование. Кроме того, изложена разработанная программа, в которой схематично представлен алгоритм проведения исследования.

В третьей главе был осуществлён регрессионный анализ, направленный на выявление тенденций заболеваемости ОРВИ и гриппом в России и ТО. Также проведён анализ заболеваемости детей ОРВИ и COVID-19 на основе данных амбулаторно-поликлинического звена г. Тюмени. В рамках исследования автором были рассмотрены маркетинговые аспекты рынка противовирусных ЛП в РФ и ТО, включая анализ фармацевтических организаций оптовой торговли и анализ розничного сегмента, основанного на данных АО. Кроме того, проанализированы два вида доступности (физическая и экономическая) ЛП оказывающих противовирусный эффект, а также выявлены потребительские предпочтения при выборе данной группы препаратов.

Четвертая глава посвящена научному обоснованию ключевых направлений разработки концентрата для получения жидкой ЛФ для ингаляций. В ходе проведенных автором исследований была изучена возможность повышения растворимости АФС - Риамиловир с использованием органических аминов. Разработана технология выделения фармакофорного фрагмента Риамиловира — NH-кислоты Риамиловира,

подтверждена его структура и обоснован оптимальный состав для создания стабильного концентрата, включающего субстанции NH-кислоты Риамиловира и Меглюмина. Также были осуществлены аэрозольные исследования, в ходе которых оценивалась способность к получению мелкодисперсного аэрозоля меглюминовой соли Риамиловира. В лабораторных условиях изучены физико-химические и технологические характеристики АФС и ВВ, разработана и исследована методика растворения и получения высококонцентрированного раствора меглюминовой соли Риамиловира. У полученного концентрата изучены такие параметры, как вязкость, рН, процессы фильтрации и тепловой стерилизации. Кроме того, определены сроки годности, разработаны методики количественного анализа с использованием спектрофотометрии и высокоэффективной жидкостной хроматографии.

В пятой главе исследуется возможность адаптации лабораторной технологии производства концентрата меглюминовой соли Риамиловира к опытно-промышленной схеме. Автором предложена соответствующая аппаратурно-технологическая схема и разработана технологическая схема для получения концентрата, предназначенного для приготовления жидкой ЛФ для ингаляций. Также определены методы контроля на каждой из критических стадий производственного процесса. Проведена первоначальная оценка рисков, связанных с технологией получения концентрата, и предложены меры по их минимизации. Выполнена валидация критических этапов производства и разработан проект спецификации. Приведены данные по оценке цитотоксичности и противовирусной активности концентрата меглюминовой соли Риамиловира.

Ценность для науки и практики результатов работы

В результате диссертационного исследования Ю.С. Приходько были разработаны и внедрены в учебный процесс, а также в практическую деятельность фармацевтических организаций методические рекомендации и информационные пособия.

Теоретическая ценность данной работы заключается в разработке новых подходов, направленных на увеличение растворимости малорастворимой АФС – Риамиловир и создании высококонцентрированных растворов.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати

По теме диссертации опубликовано 14 печатных работ, в том числе 4 - в рецензируемых журналах, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации, 2

патента на изобретение - «Способ повышения растворимости Триазавирина» № 2810504 от 27.12.2023 г. и «Способ получения высококонцентрированного раствора риамиловира» № 2830367 от 18.11.2024 г.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Структура и основные разделы автореферата Ю.С. Приходько полностью соответствует разделам и содержанию диссертационной работы. Общие выводы, изложенные в диссертации и автореферате, совпадают.

Замечания по работе

В ходе оппонирования работы к диссертанту возникли следующие вопросы и замечания:

1. Каковы, на Ваш взгляд, фармакокинетические преимущества разработанного концентрата для получения жидкой ЛФ для ингаляций по сравнению с уже существующими на фармацевтическом рынке капсулами Риамиловира?

2. Почему при изучении влияние тепловой стерилизации концентрата меглюминовой соли Риамиловира не изучался показатель стерильности? Какое значение для эксперимента несет это исследование?

3. Почему в дальнейшем была выбрана стерилизующая фильтрация, как итоговый технологический процесс для достижения стерильности?

4. На основе каких экспериментальных данных был предложен режим хранения «в защищенном от света месте»? Ведь при изучении стабильности этот показатель не оценивали.

Также в работе встречаются редкие опечатки и стилистические погрешности, которые нельзя считать значимыми и которые не снижают ценность работы.

Указанные выше вопросы и замечания не изменяют общей положительной оценки проведенного Приходько Ю.С. диссертационного исследования и несут дискуссионный характер.

Заключение

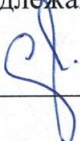
Диссертация Приходько Юлии Сергеевны на тему «Комплексная фармацевтическая разработка ингаляционной лекарственной формы на основе Риамиловира», представляет собой завершённую научно-квалификационную работу. Проведённые в ней исследования направлены на решение актуальной научной задачи в сфере фармации, связанной с разработкой стабильной и эффективной ингаляционной ЛФ.

Работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, согласно п.2.2 раздела II Положения о присуждении ученых степеней ф федеральном

государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», утвержденного Ученым советом РУДН протокол № УС-1 от 22.01.2024 г., а ее автор Приходько Юлия Сергеевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств и 3.4.3. Организация фармацевтического дела.

Официальный оппонент

Доктор фармацевтических наук (14.04.01. - технология получения лекарств, 14.03.06. - фармакология), профессор, руководитель биофармацевтического направления, Автономная некоммерческая организация дополнительного профессионального образования «Евразийская академия надлежащих практик»


Сысуев Борис Борисович

Подпись доктора фармацевтических наук, профессора Сысуева
Б.Б. заверяю:

Исполнительный директор АНО «Евразийская академия
надлежащих практик»


Спицач Ирина Владимировна

«04» февраля 2025 г.



Автономная некоммерческая организация дополнительного профессионального образования «Евразийская академия надлежащих практик»

Адрес: 119049, г. Москва, вн. тер. г. Муниципальный Округ Якиманка, пр-кт Ленинский, д.9

эл. почта: info@gxp-academy.org тел.: 8 (495) 676-43-12