

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора фармацевтических наук, профессора, главного научного сотрудника лаборатории технологии лекарственных препаратов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» **Алексеева Константина Викторовича** на диссертационную работу Приходько Юлии Сергеевны «Комплексная фармацевтическая разработка ингаляционной лекарственной формы на основе риамиловира», представленную в постоянно действующий диссертационный совет ПДС 0300.020 при ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» на соискание учёной степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств и 3.4.3. Организация фармацевтического дела

Актуальность темы

Согласно Стратегии развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2030 года (утверждена распоряжением Правительства Российской Федерации от 7 июня 2023 г. № 1495-р), основной из целей государственной политики в сфере охраны здоровья граждан является внедрение в практику новых медицинских технологий и инновационных лекарственных средств, обладающих улучшенными характеристиками.

К таким лекарственным средствам, безусловно, следует отнести противовирусный лекарственный препарат Риамиловир (Триазавирин[®]), который выпускается с использованием активной фармацевтической субстанции (АФС) отечественного производства в виде капсул для перорального применения 250 мг (регистрационный № ЛП-002604). Препарат хорошо проявил себя при борьбе с вирусными инфекциями, а также рекомендован для профилактики и лечения COVID-19.

В результате проведения маркетинговых исследований рынка противовирусных лекарственных препаратов (включая риамиловир), их ассортиментной и ценовой доступности автором сделано заключение о необходимости создания ингаляционной лекарственной формы (ЛФ).

Разработка концентрата для приготовления жидкой лекарственной формы для ингаляций риамиловира из фармацевтической субстанции отечественного производства является актуальной задачей, решение которой позволит расширить ассортимент противовирусных лекарственных препаратов (ЛП).

Достоверность и новизна результатов диссертации

Достоверность полученных результатов подтверждена применением современных методов планирования эксперимента и оптимизации параметров технологического процесса, соответствующих им методов статистической обработки данных и корректно составленного комплекса методов анализа, а также объёмом проведённых исследований.

Научная новизна исследования заключается в том, что впервые получены следующие результаты:

- разработана программа комплексного фармацевтического исследования для разработки концентрата для приготовления жидкой лекарственной формы риамиловира для ингаляций;
- предложены способы повышения растворимости фармацевтической субстанции риамиловира путем получения NH-кислоты и меглюминовой соли риамиловира; доказана структура фармакофорного фрагмента риамиловира;
- экспериментально обоснованы вид и концентрация меглюминовой соли риамиловира для получения лекарственной формы для ингаляций;
- на основе маркетингового анализа рынка противовирусных лекарственных препаратов и медицинских изделий, предназначенных для лечения и профилактики ОРВИ, гриппа и COVID-19, обоснован выбор ингаляторов, небулайзеров для амбулаторного применения.

Приоритет исследований подтверждают патенты «Способ повышения растворимости Триазавирина» № 2810504 от 27.12.2023 г. и «Способ

получения высококонцентрированного раствора риамиловира» № 2830367 от 18.11.2024 г.

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

Научные положения, выводы и практические рекомендации, представленные в диссертации, обоснованы и подтверждены достаточным объемом проведенных испытаний, а также применением высокотехнологичных методов анализа и современного оборудования.

Научные положения и выводы диссертационной работы полностью соответствуют поставленным цели и задачам, четко аргументированы и логично следуют из полученных автором результатов.

Диссертационная работа состоит из введения, пяти глав, общих выводов, списка сокращений, списка литературы, приложений. Изложена на 208 страницах компьютерного набора, содержит 38 таблиц, 58 рисунков и 9 приложений. Библиографический список включает 191 источник, в т.ч. 32 на иностранных языках.

Во введении дано обоснование актуальности темы исследования, описана степень разработанности данной темы, сформулированы его цель, задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость и методология, а также содержатся положения, выносимые на защиту, отражена информация о достоверности результатов и их апробации, личном вкладе автора, соответствии паспорту научной специальности, количестве публикаций, освещающих результаты исследования, объеме и структуре диссертации.

В первой главе «Современное состояние исследований в области разработки противовирусных лекарственных препаратов и их лекарственных форм в России и за рубежом» представлен анализ отечественных и зарубежных источников, содержащих данные о современных механизмах

передачи, патогенезе и диагностике таких распространенных вирусных инфекций как ОРВИ, грипп и COVID-19.

Анализ рынка ингаляторов, небулайзеров в РФ, применяемых для аэрозольной терапии при вирусных инфекциях, выявил ключевые преимущества и возможность их применения для разрабатываемого лекарственного препарата для ингаляций.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» приведена методология диссертационного исследования, включающая в себя: определение предметной области исследования и разработку терминологического комплекса; разработку программы исследования; выбор и характеристику методов проведения исследования. Определены и охарактеризованы термины и концепции, используемые в контексте диссертационного исследования. Программа диссертационного исследования включает пять последовательных этапов, касающихся комплексных фармацевтических исследований по разработке ЛФ для ингаляций. Представлены основные объекты и материалы исследований, рассмотрены свойства АФС и вспомогательных веществ, методы исследования, используемые для анализа и разработки ЛФ для ингаляций, которые позволяют систематизировать данные, выявить закономерности и взаимосвязи, провести анализ результатов и сделать обоснованные выводы.

В третьей главе «Маркетинговые исследования рынка противовирусных лекарственных препаратов Российской Федерации и Тюменской области» представлены результаты анализа заболеваемости ОРВИ и гриппом в РФ и ТО с 2012 по 2023 гг..

Выявлено, что ведущую позицию на рынке ЛП, входящих в АТХ группу «J05A Противовирусные препараты прямого действия» (а это - 80 МНН и более 500 ТН) занимают таблетированные ЛФ - 61%, 39% приходится на остальные ЛФ, в том числе: капсулы - 15%, мази - 7%, растворы - 6%. Ингаляционные ЛФ составляют всего 1%. Анализ оптового сегмента рынка, проведенный на территории ТО, показал, что оптовая

составляющая рынка противовирусных ЛП достаточно развита и представляют до 80% ЛП от зарегистрированных в ГРЛС РФ. Исследование розничного сегмента рынка противовирусных ЛП выявило, что на территории г. Тюмени и ТО функционирует огромное количество АО, имеющих лицензию на фармацевтическую деятельность. АО реализуют только половину позиций от имеющегося ассортимента противовирусных ЛП исследуемой группы в оптовых организациях региона. В ходе анализа ассортимента ТОП10 позиций противовирусных ЛП и Триазавирина® коэффициент глубины анализируемых позиций на внутривидовом уровне в большинстве случаев равен 1,0, что свидетельствует о достаточном количестве разновидностей исследуемых позиций. Однако максимальный коэффициент полноты ассортимента имеет всего 4 позиции противовирусных ЛП. У остальных исследуемых ЛП Кп варьирует от 0,05 до 0,44, что говорит о недостаточном удовлетворении спроса. Анализ физической и экономической доступности противовирусных ЛП позволил выявить недостаточную экономическую доступность для населения ТО, что требует оптимизации фармацевтической помощи населению ТО при лечении ОРВИ, гриппа и COVID-19. Социологический опрос, проведенный для изучения предпочтений потребителей при выборе противовирусных ЛП выявил, что сотрудники АО г. Тюмени и ТО и потребители ЛП, считают группу противовирусных ЛП востребованной среди населения, а также актуальной и нужной на фармацевтическом рынке. Определено, что ОРВИ и гриппом респонденты болеют 2-3 раза в год и предпочитают самолечение. Сумма, которую готовы потратить потребители противовирусных ЛП для лечения ОРВИ и гриппа варьирует от одной до трех тысяч рублей. В первую очередь, при выборе ЛП респонденты обращают внимание на побочные действия, стоимость препарата, а также отдают предпочтения терапевтической эффективности ЛП.

В четвёртой главе «Разработка концентрата для приготовления жидкой лекарственной формы для ингаляций» на основе научного

обоснования и определения направления разработки автор предлагает две методики по созданию концентрата для приготовления жидкой ЛФ для ингаляций.

Результатом анализа растворов, в состав которых входили органические амины (предположительно пригодные для создания комплексных соединений с АФС риамилловир), стала методика, позволяющая увеличить концентрацию АФС риамилловира до 8% с помощью водного раствора меглюмина.

Предложена технология выделения NH-кислотной формы риамилловира для повышения растворимости и создания более стабильных комплексных соединений. Изучена растворимость NH-кислотной формы риамилловира с органическими аминами и выявлено, что более устойчивым соединением и наиболее подходящим для разработки концентрата является меглюминовая соль риамилловира.

На основании ряда измерений, проведенных с помощью диффузионного спектрометра аэрозолей DSA-M, предназначенного для измерения дисперсного состава и концентрации высокодисперсных аэрозолей, определена максимально подходящая концентрация исследуемого раствора (15 - 20%), которая давала оптимальное распределение аэрозольных частиц по размерам на выходе из генератора.

Разработан и обоснован оптимальный состав стабильного концентрата для приготовления жидкой ЛФ для ингаляций. Проведены исследования по изучению процесса растворения и образования меглюминовой соли риамилловира, изучены процессы фильтрации и тепловой стерилизации, которые позволили разработать лабораторную технологию получения концентрата.

Разработаны методики количественного определения меглюминовой соли риамилловира с использованием метода спектрофотометрического анализа и метода ВЭЖХ. Доказано соответствие заданным требованиям по валидационным показателям: линейность, прецизионность и правильность.

Определено, что в процессе хранения концентрат для приготовления жидкой ЛФ для ингаляций стабилен в течение 24 месяцев.

В пятой главе «Разработка опытно-промышленной технологии производства концентрата для приготовления жидкой лекарственной формы для ингаляций» Изучен процесс трансфера лабораторной технологии концентрата для приготовления жидкой ЛФ для ингаляций на опытно-промышленную схему производства. При масштабировании в соотношении 1:10 критичных изменений показателей качества не выявлено.

Определен наиболее оптимальный технологический процесс на основании которого разработана аппаратурно-технологическая схема получения концентрата меглюминовой соли риамилвира для приготовления жидкой ЛФ для ингаляций. Определены методы контроля для каждой из критических стадий производственного процесса.

Оценены потенциальные риски, которые могут возникнуть при производстве концентрата для приготовления жидкой ЛФ для ингаляций, разработаны рекомендации, регулирующие процесс производства, а также мероприятия для сокращения потерь готовой продукции и экономии денежных средств.

Идентифицированы наиболее критические переходные и контрольные точки при производстве концентрата для приготовления жидкой ЛФ для ингаляций, на основании которых проведены дальнейшие валидационные мероприятия для обеспечения высокого качества получаемого продукта.

Разработан проект спецификации концентрата меглюминовой соли риамилвира для приготовления жидкой ЛФ для ингаляций.

Изучена цитотоксичность и противовирусная активность концентрата меглюминовой соли риамилвира для приготовления жидкой ЛФ для ингаляций. При изучении токсического действия на культуру клеток ЛЭЧ-4(81) среднетоксическая концентрация составила 18,75 мМ/л. Выявлена противовирусная активность в отношении вируса гриппа А (штамм A/Singapore/INFIMN-16-0019/2016), которая составила 5,87 [5,70-6,03] мМ/л.

Общие выводы диссертационной работы соответствуют задачам исследования и отражают выполнение поставленной цели.

Ценность для науки и практики результатов работы

Достоинством диссертационной работы Приходько Ю. С. является обоснование научных и практических решений при разработке технологии фармацевтических субстанций, ингаляционной лекарственной формы риамиловира и управлению рисками технологических процессов. Практический вклад работы составляют разработки лабораторной и опытно-промышленной технологии производства концентрата меглюминовой соли риамиловира для приготовления жидкой ЛФ для ингаляций; методики стандартизации и нормативные показатели, проведено масштабирование процесса получения концентрата и превалидационные исследования в опытно-промышленных условиях; представлены результаты оценки стабильности концентрата меглюминовой соли риамиловира для установления срока годности.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати

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

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат Приходько Ю.С. подготовлен в соответствии со структурой диссертации и отражает содержание работы, включая актуальность, степень разработанности темы, научную новизну,

теоретическую и практическую значимость, основные результаты и их обсуждение, общие выводы.

Замечания по работе

Диссертационное исследование Приходько Юлии Сергеевны имеет теоретическую и практическую значимость. В то же время, в процессе ознакомления с результатами работы возникли следующие замечания и вопросы.

Рекомендации и замечания:

1. В главе 1. «Современное состояние исследований в области разработки противовирусных лекарственных препаратов и их лекарственных форм в России и за рубежом» недостаточно освещены вопросы специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств. Не приведен анализ разработки лекарственных форм. На наш взгляд, материалы подглавы 4.1. «Научное обоснование и направления разработки концентрата для приготовления жидкой ЛФ для ингаляций», освещающие виды ЛФ ингаляционных ЛП (рисунок 39), надо было привести в обзоре литературы.

2. Формулы для расчетов «Эффективность хроматографической системы» формуле 7, «Фактор асимметрии (фактор симметрии) пика», «Разрешение между пиками двух веществ смеси элюирующимися друг за другом» надо было привести в разделе 2.3. Методы, объекты и материалы.

3. Методику «Оценки цитотоксичности и противовирусной активности ЛФ...» надо было привести в разделе 2.3. Методы, объекты и материалы.

4. Не следовало приводить в списке литературы ссылки на учебники (ссылки 27 и 143).

Вопросы:

1. Соискателем получена новая фармацевтическая субстанция (2-метил-6-нитро-4,7-дигидро-1,2,4-триазоло[5,1-с]-1,2,4-триазин-7(4Н)-он),

являющаяся NH-кислотной формой риамиловира (рисунок 6). В тексте диссертационной работы и на рисунках 56 – «Технологическая схема производства концентрата» и 57 – «Производственная блок-схема концентрата для приготовления жидкой ЛФ для ингаляций» соискатель указывает, что в производстве концентрата используется субстанция NH-формы риамиловира.

- проводилась ли стандартизация субстанции NH-формы риамиловира АФС?

- планируется ли подготовка проекта НД на субстанцию?

2. Почему по результатам выполненного диссертационного исследования не подготовлен «Отчет о фармацевтической разработке»?

3. Поясните, зачем в списке литературы приведены публикации 87, 113, 156.

В тексте диссертации встречаются стилистические ошибки и опечатки.

Вышеперечисленные замечания, несущие дискуссионный характер, и неточности не умаляют значимость практических результатов и научную новизну работы.

Заключение

Диссертационная работа Приходько Юлия Сергеевны на тему «Комплексная фармацевтическая разработка ингаляционной лекарственной формы на основе риамиловира» является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании разработанного алгоритма комплексного фармацевтического исследования реализовано новое решение научной задачи по разработке концентрата для приготовления жидкой лекарственной формы риамиловира с противовирусной активностью. Работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, согласно п.2.2 раздела II Положения о присуждении ученых степеней в 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 её 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
(15.00.01 Технология лекарств и
организация фармацевтического
дела), профессор, главный научный
сотрудник лаборатории технологии
лекарственных препаратов ФГБНУ
«Федеральный исследовательский
центр оригинальных и
перспективных биомедицинских и
фармацевтических технологий»



Алексеев Константин Викторович

Подпись Алексеева Константина Викторовича «заверяю»

Ученый секретарь ФГБНУ «ФИЦ
оригинальных и перспективных
биомедицинских и
фармацевтических технологий»,
кандидат биологических наук



Васильева Екатерина Валерьевна

«5» февраля 2025 г.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»

Адрес: 125315, Россия, г. Москва, ул. Балтийская, д. 8

Тел.: +7(499)151-18-81

Факс: +7(499) 1511261

e-mail: info@academpharm.ru