

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА ПДС 0300.020
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО АВТОНОМНОГО
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ ИМЕНИ ПАТРИСА
ЛУМУМБЫ» ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА НАУК**

аттестационное дело № _____
решение диссертационного совета от 24 февраля 2025г., протокол № 23-3

О присуждении **Приходько Юлии Сергеевне**, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата фармацевтических наук.

Диссертация «Комплексная фармацевтическая разработка ингаляционной лекарственной формы на основе Риамиловира» по специальностям 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств, 3.4.3. Организация фармацевтического дела в виде рукописи принята к защите 20 января 2025г., протокол № 23-ПЗ, диссертационным советом 0300.020 федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН) Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; приказ от 19 июля 2022 года № 455).

Соискатель Приходько Юлия Сергеевна, 1998 года рождения, в 2021 году окончила федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «фармация», квалификация «провизор».

С 01.10.2021 по 30.09.2024 гг. обучалась в аспирантуре ФГБОУ ВО Тюменского ГМУ Минздрава России по программе подготовки научно-педагогических кадров по направлению, соответствующему научной специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств.

В период подготовки диссертации являлась ассистентом кафедры фармацевтических дисциплин Института фармации и специалистом отдела интеллектуальной собственности и трансфера технологий ФГБОУ ВО Тюменского ГМУ Минздрава России, где и работает по настоящее время.

Диссертационная работа выполнена на кафедре фармацевтических дисциплин Института фармации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители: **Петров Александр Юрьевич**, доктор фармацевтических наук, профессор, профессор кафедры фармацевтических дисциплин Института фармации ФГБОУ ВО Тюменского ГМУ Минздрава России. **Кныш Ольга Ивановна**, доктор фармацевтических наук, профессор, заведующая кафедрой фармацевтических дисциплин Института фармации ФГБОУ ВО Тюменского ГМУ Минздрава России.

Официальные оппоненты:

Алексеев Константин Викторович – гражданин РФ, доктор фармацевтических наук (15.00.01 – Технология лекарств и организация фармацевтического дела), профессор, главный научный сотрудник лаборатории технологии лекарственных препаратов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий».

Сысуев Борис Борисович – гражданин РФ, доктор фармацевтических наук (14.04.01 – Технология получения лекарств; 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология), профессор, руководитель биофармацевтического направления Автономной некоммерческой организации дополнительного профессионального образования «Евразийская академия надлежащих практик»;

Лаврентьева Лариса Ивановна – гражданка РФ, доктор фармацевтических наук (14.04.03 – Организация фармацевтического дела), профессор, заведующая кафедрой управления и экономики фармации федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Дали положительные отзывы о диссертации.

В заключение отзывов оппонентов указано, что диссертационная работа соответствует требованиям 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 22.01.2024 г., протокол № УС-1, а ее автор, Приходько Юлия Сергеевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук.

Соискатель имеет 14 опубликованных работ, все по теме диссертации, из них 4 – в рецензируемых журналах и изданиях, рекомендуемых ВАК РФ, 2 патента на изобретение. Общий объем публикаций 77 стр. Авторский вклад - 80%.

Наиболее значимые публикации:

1. Кинев, М.Ю. Медицинская техника, используемая в Российской Федерации для создания аэрозолей лекарственных препаратов /М.Ю.Кинев, А.Ю.Петров, А.У. Сабитов, Ю.С.Приходько [и др.] // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2022. – №5. – С.11 – 27.
2. Приходько, Ю.С. Маркетинговый анализ современного состояния рынка противовирусных лекарственных препаратов в Российской Федерации и Тюменской области /Ю.С. Приходько, О.И. Кныш, А.Ю. Петров // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2024. – №1. – С. 99 – 113.
3. Приходько, Ю.С. Управление рисками и их оценка в технологии получения раствора для ингаляционного введения на основе Риамиловира / Ю.С. Приходько, А.Ю. Петров, О.И. Кныш [и др.] // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2024. – №3. – С. 147 – 158.
4. Приходько, Ю.С. Валидация технологического процесса производства раствора

для ингаляционного введения на основе риамиловира / Ю.С. Приходько, А.Ю. Петров, О.И. Кныш [и др.] // Известия Российской Военно-медицинской академии. - 2024. - №3 (43). - С. 311 – 320.

5. Пат. № 2810504 С1, Российская Федерация, МПК: А61К 9/08, А61К 31/4196, А61К 47/26. Способ повышения растворимости Триазавирина/ А.Ю. Петров, Ю.С. Приходько, В.А. Зырянов, О.И. Кныш, Е.М. Васева (RU). – № 2023108542: заявл. 05.04.2023; опубл. 27.12.2023, Бюл. №36.

6. Пат. № 2830367 С1, Российская Федерация, МПК: А61К 9/08, А61К 31/4196, А61К 31/53, А61К 47/26. Способ получения высококонцентрированного раствора риамиловира / Ю.С. Приходько, А.Ю. Петров, О.И. Кныш, Е.М. Васева (RU). – № 2024109059: заявл. 04.04.2024; опубл. 18.11.2024, Бюл. №32.

На автореферат диссертации поступили положительные, не содержащие критических замечаний отзывы:

Русинова Владимира Леонидовича, гражданина РФ, доктора химических наук (1.4.3 – Органическая химия), профессора, член корреспондента РАН, заведующего кафедрой органической и биомолекулярной химии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина».

В отзыве имеются вопросы уточняющего характера:

1. На каком приборе генерировалась аэрозольная форма разработанного препарата — соли Триазавирина с меглюмином?

2. Можно ли провести сопоставление эффективности образования аэрозолей для ингаляций при использовании предлагаемого стабильного концентрированного раствора и описанного в работе Valiulin S.V., Onischuk A.A., et al. Aerosol Inhalation Delivery of Triazavirin in Mice: Outlooks for Advanced Therapy Against Novel Viral Infections. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2020, vol. 25(11), p. 1316-1322 образования аэрозолей с использованием натриевой соли 2-метилтио-6-нитро-1,2,4-триазоло[5,1-с]-1,2,4-триазин-7-она (Триазавирина)?

Шараховой Елены Филипповны, гражданки РФ, доктора фармацевтических наук (15.00.01 – Технология лекарств и организация фармацевтического дела), профессора, заведующей кафедрой фармации федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Шакировой Диляры Хабилевны, гражданки РФ, доктора фармацевтических наук (14.04.03 – Организация фармацевтического дела), профессора, заведующей кафедрой фармации Института фундаментальной медицины и биологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет».

Мироненковой Жанны Викторовны, гражданки РФ, доктора фармацевтических наук (15.00.01 – Технология лекарств и организация фармацевтического дела), профессора, профессора кафедры медицинского и фармацевтического товароведения федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего

образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Андреановой Галины Николаевны, гражданки РФ, доктора фармацевтических наук (3.4.3 – Организация фармацевтического дела), профессора, профессора кафедры фармации федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Джавахан Марины Аркадьевны, гражданки РФ, доктора фармацевтических наук (14.04.01 – Технология получения лекарств), доцента, заместителя директора по разработке и внедрению Научно-образовательного института фармации имени К.М. Лакина федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Щерба Марии Петровны, гражданки РФ, кандидата фармацевтических наук (14.04.03 – Организация фармацевтического дела), доцента, доцента кафедры организации обеспечения медицинским имуществом войск (сил) федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

В отзыве имеются вопросы уточняющего характера:

1. Какую упаковку Вы считаете наиболее оптимальной для предлагаемой Вами и аналогичных лекарственных форм для ингаляций? Приведите основные характеристики упаковки.

Выбор официальных оппонентов обосновывается их высокой квалификацией, наличием научных трудов и публикаций, соответствующих тематике оппонируемой диссертации.

Алексеев Константин Викторович является крупным специалистом в области фармацевтической технологии. В частности, в сфере его научных интересов находятся вопросы разработки лекарственных препаратов, лекарственных форм и оценки рисков в фармацевтической разработке, что является одним из важных аспектов диссертационного исследования соискателя. Основные публикации Алексеева Константина Викторовича по тематике диссертационного исследования:

1. Тишков, С.В. Особенности методов анализа, оценки и контроля рисков в фармацевтической разработке / С.В. Тишков, Е.В. Бlynская, **К.В. Алексеев** [и др.] // Российский биотерапевтический журнал. – 2023. – № 1 (22). – С. 28-41. – DOI 10.17650/1726-9784-2023-22-1-28-41.

2. Тишков, С.В. Аспекты управления рисками для качества в фармацевтической разработке / С.В. Тишков, Е.В. Бlynская, **К.В. Алексеев** [и др.] // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2023. – № 3. – С. 3-10. – DOI 10.29296/25877313-2023-03-01.

3. Гаврилов, Д.И. Определение оптимального полимерного носителя для твердой дисперсной системы на основе фармацевтической субстанции ГМЛ-1 / Д.И. Гаврилов,

В.Б. Маркеев, Е.В. Блынская, **К.В. Алексеев** // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2023. – № 115 (86). – С. 35. – DOI 10.30906/ekf-2023-86s-35.

4. Дизайн и разработка аэрозолей и спреев: монография /К.В. Алексеев, Е.В. Блынская, С.В. Минаев [и др.]; под редакцией К.В. Алексеева. – М.: Миттель пресс, 2023. – 256 с. – ISBN 978-5-6049005-5-0.

5. Блынская, Е.В. Методологические аспекты фармацевтической разработки инновационных лекарственных препаратов: монография / Е.В. Блынская, **К.В. Алексеев** – М.: Типография "Миттель пресс", 2020. – 268 с. ил., табл.; ISBN 978-5-6044746-4-8.

Сысуев Борис Борисович является крупным специалистом в области фармацевтической технологии. В частности, в сфере его научных интересов находятся вопросы исследований фармацевтических субстанций и тенденций в совершенствовании лекарственных форм, что является одним из важных аспектов диссертационного исследования соискателя. Основные публикации Сысуева Бориса Борисовича по тематике диссертационного исследования:

1. Салахетдинов, Д.Х. Фармацевтическая разработка комбинированного препарата мемантина и цитиколина с модифицированным высвобождением: исследования технологических свойств субстанций / Д.Х. Салахетдинов, **Б.Б. Сысуев** // Медико-фармацевтический журнал Пульс. – 2021. – Т. 23, № 7. – С. 68-73.

2. Салахетдинов, Д.Х. Выбор оптимальной первичной упаковки комбинированных таблеток, содержащих мемантин и цитиколлин / Д.Х. Салахетдинов, **Б.Б. Сысуев** // Медико-фармацевтический журнал Пульс. – 2024. – Т. 26, № 7. – С. 42-47.

3. Salakhethdinov, D. Pharmaceutical development of tablets with modified release of cyticoline and memantine / D. Salakhethdinov, **B. Sysuev** // Georgian Medical News. – 2021. – No. 314. – P. 172-179.

4. Sysuev, B.B. In vivo study of pharmacokinetic parameters of a new combination drug based on citicoline and memantine / **B.B. Sysuev**, D.K. Salakhethdinov // Research Results in Pharmacology. – 2021. – Vol. 7, No. 2. – P. 23-30.

5. Салахетдинов, Д.Х. Исследование острой токсичности комбинированной таблетированной лекарственной формы цитиколина и мемантина / Д.Х. Салахетдинов, **Б.Б. Сысуев** // Медико-фармацевтический журнал Пульс. – 2021. – Т. 23, № 7. – С. 49-54.

Лаврентьева Лариса Ивановна является крупным специалистом в области исследования фармацевтического рынка. В частности, в сфере ее научных интересов находятся вопросы изучения доступности лекарственных препаратов и лекарственной помощи населению, что является одним из важных аспектов диссертационного исследования соискателя. Основные публикации Лаврентьевой Ларисы Ивановны по тематике диссертационного исследования:

1. Куликова, О.А. Роль фармацевтического работника в системе рационального применения лекарственных препаратов в целях ответственного самолечения / О.А. Куликова, **Л.И. Лаврентьева**, О. В. Соколова // Пациентоориентированная медицина и фармация. – 2024. – Т. 2, № 2. – С. 29-34. – DOI 10.37489/2949-1924-0047. – EDN IGDGUG.

2. Дриго, А.Е. Состояние и перспективы развития государственного сегмента регионального фармацевтического рынка в системе лекарственной помощи населению / А.Е. Дриго, Л.И. Лаврентьева, О.В. Желткевич // Современная организация лекарственного обеспечения. – 2022. – Т. 9, № 3. – С. 81-82.

3. Желткевич, О.В. Формирование профессиональной гибкости фармацевтических работников для повышения эффективности профессионального взаимодействия / О.В. Желткевич, Л.И. Лаврентьева, А.Е. Дриго // Медицинская этика. – 2022. – Т. 10, № 4. – С. 13-15.

4. Дриго, А.Е. Актуальные вопросы систематизации фармацевтических организаций / А.Е. Дриго, Л.И. Лаврентьева, О.В. Желткевич [и др.] // Ремедиум. – 2020. – № 11-12. – С. 55-60.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

– обоснованы направления комплексного фармацевтического исследования по разработке концентрата для приготовления жидкой ЛФ для ингаляций с использованием активной фармацевтической субстанции (АФС) - Риамилловир;

– представлены результаты маркетингового исследования рынка медицинских изделий (ингаляторов, небулайзеров) и противовирусных лекарственных препаратов (ЛП);

– предложены показатели физической и экономической доступности данной группы препаратов для населения Тюменской области и оценки потребительских предпочтений, что позволило обосновать выбор разрабатываемой лекарственной формы (ЛФ) для лечения и профилактики ОРВИ, гриппа и COVID-19;

– обоснован выбор оптимального состава для создания концентрата для приготовления жидкой ЛФ для ингаляций с использованием АФС – Риамилловир, на основе подбора и анализа АФС, вспомогательных веществ (ВВ) и адекватных методик исследования;

– разработана технология получения промежуточного продукта для получения меглюминовой соли Риамилловира из Триазавирина® – NH-кислоты Риамилловира (АФС), доказана структура;

– разработаны лабораторная и опытно-промышленная технология получения концентрата меглюминовой соли Риамилловира для приготовления жидкой ЛФ для ингаляций;

– предложены методики стандартизации и исследована стабильность концентрата в процессе хранения для установления срока годности;

– проведена оценка рисков и превалидационные исследования в опытно-промышленных условиях, для обеспечения последовательности и достижения соответствия всем правилам и стандартам, касающимся производства концентрата для приготовления жидкой ЛФ для ингаляций;

– оценена цитотоксичность и противовирусная активность концентрата меглюминовой соли Риамилловира для приготовления жидкой ЛФ для ингаляций, что подтверждает его активность и безопасность.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- проведенный анализ и обобщение литературных данных позволили обосновать выбор новых подходов к комплексному фармацевтическому исследованию по разработке концентрата для приготовления жидкой ЛФ для ингаляций с использованием АФС – Риамилловир;
- применительно к проблематике диссертации результативно (эффективно, то есть с получением обладающих новизной результатов) использован комплекс общенаучных (описание, наблюдение, сравнение), междисциплинарных (контент-анализ, статистический метод, метод группировки данных, графоаналитический метод, метод ранжирования, метод информационного поиска и компьютерных технологий) и специальных методов (социологический опрос, АВС-анализ, метод анализа физической и экономической доступности, метод изучения распределения аэрозольных частиц по размерам, потенциометрический метод, метод спектрофотометрии, метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), метод ХАССП).
- изложены методологические основы получения высококонцентрированных растворов на основе Риамилловира, состоящие из двух подходов. Первый подход включал создание высококонцентрированного раствора с использованием АФС - Риамилловир с помощью введения в качестве стабилизирующих добавок катионов основных биогенных аминов. Второй подход заключался в замене иона натрия на основные биогенные амины, которые могли бы образовывать либо хорошо растворимые в воде соли, либо проявлять одновременно эффект образования межмолекулярных комплексов.
- раскрыты критические показатели для качества получаемого концентрата меглюминовой соли Риамилловира, такие как: температура, условия перемешивания, условия фильтрации и розлива во флаконы, а также риски в технологии его получения.
- исследованы стабильность, цитотоксичность и противовирусная активность готового продукта.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

- результаты исследования *внедрены* в работу исследовательских лабораторий ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России и фармацевтических организаций АО «Фармация» (г. Тюмень), АО «Мелодия здоровья» (г. Тюмень), в учебный процесс АНО ДПО «Сибирская фармацевтическая академия» (г. Омск), что подтверждено десятью актами внедрения.
- информационное пособие «Анализ медицинской техники, используемой в РФ для создания мелкодисперсного аэрозоля ЛП» (Тюмень, акт внедрения АО «Мелодия здоровья» от 01.09.2023; Тюмень, акт внедрения АО «Фармация» от 10.06.2024; Омск, акт внедрения АНО ДПО «Сибирская фармацевтическая академия» от 03.06.2024);
- методические рекомендации «Маркетинговые исследования фармацевтического рынка противовирусных ЛП в РФ и ТО» (Тюмень, акт внедрения АО «Мелодия здоровья» от 01.09.2023; акт внедрения АО «Фармация» от 10.06.2024; Омск, акт внедрения АНО ДПО «Сибирская фармацевтическая академия» от 03.06.2024);

– методические рекомендации «Методика способа повышения растворимости Риамиловира (Триазавирина)» (Тюмень, акт внедрения ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России «Лаборатория хроматографии и элементного анализа» от 20.05.2024);

– методические рекомендации «Методика получения высококонцентрированного раствора на основе действующего вещества Риамиловира для инъекций, лиофилизации и аэрозольирования» (Тюмень, акт внедрения ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России «Лаборатория хроматографии и элементного анализа» от 20.05.2024);

методические рекомендации «Методика количественного анализа меглюминовой соли «Риамиловира» (Тюмень, акт внедрения ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России «Лаборатория хроматографии и элементного анализа» от 20.05.2024);

– информационное пособие «Валидация технологического процесса производства раствора для ингаляций» (Тюмень, акт внедрения ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России «Лаборатория хроматографии и элементного анализа» от 20.05.2024).

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

– *результаты получены* на сертифицированном оборудовании, обоснованы калибровки, показана воспроизводимость результатов исследования в различных условиях;

– *теория построена* на известных, проверяемых данных и фактах, согласуется с опубликованными экспериментальными данными по получению ингаляционной ЛФ на основе Риамиловира и проведению маркетинговых исследований на фармацевтическом рынке;

– *идея базируется* на всестороннем анализе практик, направленных на повышение растворимости труднорастворимых АФС, включая Риамиловир, улучшение их физико-химических свойств и биофармацевтических характеристик для создания жидких ЛФ, а также маркетинговых обоснований направлений фармацевтической разработки, отраженных в работах российских и зарубежных ученых, работающих в данной области;

– *использованы* необходимые и уместные в контексте настоящего исследования методики сбора и обработки исходной информации, а также экспериментальные методики для получения концентрата для приготовления жидкой ЛФ для ингаляций;

– *установлен* оптимальный состав и параметры технологического процесса получения концентрата меглюминовой соли Риамиловира для приготовления жидкой ЛФ для ингаляций. Показано соответствие свойств разработанной ГЛФ требованиям Фармакопеи Российской Федерации XV издания и Фармакопеи Евразийского экономического союза.

Личный вклад соискателя состоит в активном участии на всех этапах исследования, а именно: постановке цели и задач исследования, разработке программы исследования, непосредственном участии в научных экспериментах и получении исходных данных. Автору принадлежит основной вклад при разработке внедрений в практику, подготовке публикаций по выполненной работе и апробации результатов исследования.

Заключение диссертационного совета подготовлено Суслиной С.Н., доктором фармацевтических наук, доцентом, заведующей кафедрой общей фармацевтической и

биомедицинской технологии, медицинский институт, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Гузевым К.С., доктором фармацевтических наук, ведущим специалистом отдела обеспечения качества, уполномоченное лицо, АО Фармацевтическое научно-производственное предприятие «Ретиноиды», Горячевым А.Б., доктором фармацевтических наук, доцентом, профессором кафедры безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).

На заседании 24 февраля 2025 г. диссертационный совет ПДС 0300.20 принял решение присудить Приходько Юлии Сергеевне ученую степень кандидата фармацевтических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 14 человек, из них 4 доктора наук по специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств, 10 докторов наук по специальности 3.4.3. Организация фармацевтического дела, участвовавших в заседании, из 15 человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 0, проголосовали: за – 14, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председательствующий на заседании

Е.Е. Лоскутова

Ученый секретарь диссертационного совета

В.В. Дорофеева

24.02.2025 г.

