

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора фармацевтических наук, профессора, директора института фармации, заведующего кафедрой управления и экономики фармации федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации **Лаврентьевой Ларисы Ивановны** 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 вирусными инфекциями, такими как ОРВИ, грипп и COVID-19, оказывает все более значительное влияние на общественное здоровье населения и представляет собой серьезную проблему для системы здравоохранения. В мировой практике отмечается, что ежегодно каждый взрослый переносит упомянутые вирусные инфекции 2-3 раза, а дети в среднем сталкиваются с 6-8 случаями. В рамках программы «Фарма 2030», представляющей стратегический план развития фармацевтической отрасли в России, одной из основных задач является обеспечение населения страны доступными, качественными и эффективными ЛС. На фармацевтическом рынке РФ представлено огромное разнообразие ЛП и их лекарственных форм, применяемых для лечения ОРВИ, гриппа и COVID-19, но, значительная часть из них производится и выпускается в зарубежных странах, в связи с чем, некоторые ЛП стали недоступны для отечественного потребителя, прекратилась поставка многих импортных препаратов, а ценовая доступность снизилась. В связи с этим становится особенно актуальной задача создания новых отечественных ЛП в различных формах и дозировках для лечения данных заболеваний. Поэтому путем проведения маркетинговых исследований рынка противовирусных ЛП, их ассортиментной и ценовой доступности для населения необходимо было обосновать выбор и разработку ЛФ, удобной для терапии пациентов.

Известно, что входными воротами для вирусных инфекций, как правило, являются слизистые оболочки ротоглотки и верхних дыхательных путей, после

чего вирус активно размножается в организме человека, проявляет свою патогенность и поражает нижние дыхательные пути, вызывая бронхит и пневмонию. Учитывая данный факт, и результаты проведенных маркетинговых исследований, автор предлагает разработку ЛП в ингаляционных ЛФ, что позволит действовать непосредственно на очаг поражения и снизить риск развития тяжелой формы заболевания. Автором было обосновано, что на сегодняшний день, для лечения нижних дыхательных путей при ОРВИ, гриппе и COVID - 19 является актуальной разработка с использованием отечественной АФС - Риамилловир в лекарственных формах, позволяющих создать в очаге поражения высокую концентрацию препарата и добиться быстрого терапевтического эффекта.

Вышесказанное подтверждает, что диссертационная работа Ю.С. Приходько вносит значительный вклад в совершенствование фармацевтической науки и является актуальной.

### **Достоверность и новизна результатов диссертации**

Достоверность полученных результатов и обоснованность исследования обеспечивается использованием подходящих методик сбора и обработки экспериментальных данных. Выбранные автором современные методы исследования получили широкое признание и успешно применяются как в научных исследованиях, так и в фармацевтической практике. Дизайн исследования соответствует поставленной цели и задачам. Объем и качество выполненных исследований, научные публикации по заданной тематике и обсуждения на научных конференциях также подтверждают достоверность полученных результатов.

Научная новизна диссертационной работы заключается в том, что Ю.С. Приходько впервые:

- определены направления комплексного фармацевтического исследования по разработке концентрата для приготовления жидкой ЛФ для ингаляций с использованием АФС - Риамилловир;
- на основе маркетингового анализа рынка противовирусных ЛП, изучения оптового и розничного фармацевтического сегмента ГО, результатов АВС - анализа, изучения полноты и глубины ассортимента, изучения физической и

экономической доступности для населения ЛП с противовирусным эффектом обоснован выбор ЛФ для лечения и профилактики самых распространенных вирусных инфекций;

– предложены основные направления для повышения растворимости АФС – Риамилонир и разработан алгоритм по созданию жидких высококонцентрированных ЛФ Риамилонира (Триазавирин);

– доказана структура фармакофорного фрагмента ЛП Риамилонир, выделена и охарактеризована NH-кислота Риамилонира для получения более стабильных комплексных соединений;

– экспериментально обоснованы вид и концентрация меглюминовой соли Риамилонира при получении концентрата для приготовления жидкой ЛФ для ингаляций;

– проведено масштабирование процесса получения концентрата для приготовления жидкой ЛФ для ингаляций, проведена оценка рисков и превалидационные исследования в опытно-промышленных условиях;

– проведена оценка цитотоксичности и противовирусной активности концентрата меглюминовой соли Риамилонира для приготовления жидкой ЛФ для ингаляций.

Научная новизна подтверждена публикацией двух патентов на изобретение: «Способ повышения растворимости Триазавирин» № 2810504 от 27.12.2023 г. и «Способ получения высококонцентрированного раствора риамилонира» № 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** достаточно полно отражены все основные структурные элементы. Описана актуальность темы исследования, поставлена общая цель и задачи, отмечена научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, методология и основные положения, выносимые на защиту. Представлена достоверность полученных результатов и личного вклада автора, соответствия паспорту научной специальности, сведения о публикациях по теме исследования и внедрении полученных результатов.

**Первая глава** включает в себя обзор исследований, посвященных разработке противовирусных ЛП и их ЛФ в РФ. Автором представлены результаты анализа сходств и различий в механизмах передачи, патогенезе и диагностике ОРВИ, гриппа и COVID-19. В главе автор акцентирует внимание на анализе фармакотерапии вирусных инфекций и исследований противовирусной активности препарата Риамилловир (Триазавирин). Автором всесторонне проанализирован рынок медицинских изделий (ингаляторов и небулайзеров) в России, на основе которого определены наиболее рациональные и удобные при лечении вирусных инфекций медицинские изделия для амбулаторных больных. В заключительной части главы представлены обобщающие выводы, которые подчеркивают необходимость проведения основных направлений данного исследования.

**Вторая глава** посвящена материалам, объектам и методам исследования. В главе представлен разработанный автором терминологический комплекс, который позволяет обеспечить ясность и исключить неопределенность в работе диссертанта. Также представлена в виде табличной схемы программа исследования, отражающая содержание этапов исследования, последовательность их проведения и взаимосвязь. Подобраны методы исследования, охарактеризованы субстанции, вспомогательные вещества и используемое оборудование.

**В третьей главе** автором подробно изложены результаты регрессионного анализа, выполненного автором с целью выявления тенденций заболеваемости ОРВИ и гриппом в России и ТО. Также проведён анализ данных амбулаторно-поликлинического звена г. Тюмени по заболеваемости детей, перенесших ОРВИ и COVID-19. В рамках исследования автором был проведен глубокий маркетинговый

анализ рынка противовирусных ЛП, а также анализ ассортимента в фармацевтических организациях оптовой торговли и розничного сегмента г. Тюмени и ТО. В главе представлены данные по ABC-анализу и анализу полноты и глубины наиболее распространенных противовирусных ЛП. Проанализированы физическая и экономическая доступность ЛП для населения, 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 субстанции Риамилловир с использованием органических аминов. Разработана технология выделения фармакофорного фрагмента Риамилловира — NH-кислоты Риамилловира, подтверждена его структура и обоснован оптимальный состав для создания стабильного концентрата, включающего субстанции NH-кислоты Риамилловира и Меглюмина. Также были осуществлены аэрозольные исследования, в ходе которых оценивалась способность к получению мелкодисперсного аэрозоля меглюминовой соли Риамилловира. В лабораторных условиях изучены физико-химические и технологические характеристики АФС и ВВ, разработана и исследована методика растворения и получения высококонцентрированного раствора меглюминовой соли Риамилловира. 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** автор представляет результаты исследования возможности адаптации лабораторной технологии производства концентрата меглюминовой соли Риамилловира к опытно-промышленной схеме. Автором предложена соответствующая аппаратно-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.

Заключение по диссертационному исследованию включает выводы по результатам работы, которые полностью отражают решение поставленных задач. В приложении представлены формы анкет респондентов, материалы исследования, копии актов внедрения и патентов.

### **Ценность для науки и практики результатов работы**

Теоретическая значимость исследования состоит в разработке новых подходов к комплексному фармацевтическому исследованию по разработке концентрата для приготовления жидкой ЛФ для ингаляций с использованием АФС – Риамиловир.

Практическая значимость исследования заключается в разработке и внедрении результатов в практическую деятельность фармацевтических организаций, научно-исследовательских лабораторий, а также в учебный процесс вузов.

### **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. Основные положения научного исследования доложены и обсуждены на научных конференциях в течение 2021-2024 г.

### **Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации**

Автореферат Ю.С. Приходько 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. С какой целью Вами были проанализированы данные о заболеваемости ОРВИ и гриппом в РФ и ТО за период с 2012 по 2023 гг.? Почему применялся именно метод регрессионного анализа?

2. Вами проанализирована заболеваемость детей ОРВИ и COVID-19 по данным амбулаторно-поликлинического звена г. Тюмени. Планируется ли применение предложенной лекарственной формы в детской практике?

3. Вами проведен социологический опрос специалистов аптечных организаций для определения потребительских предпочтений покупателей при выборе противовирусных ЛП. Почему в данном опросе участвовали фармацевтические работники?

4. Вами проанализирована полнота и глубина доступного покупателю ассортимента ТОП10 позиций противовирусных ЛП в регионе и Риамиловира (Триазавирина®). Какие критерии отбора применяли Вы для включения противовирусных препаратов в ТОП-10.

5. Отличается ли противовирусная активность разработанной Вами жидкой ЛФ для ингаляций с использованием АФС – Риамиловир от ранее существующих?

6. На стр.38 работы указано, что Вами разработан терминологический комплекс. В чем Ваш вклад в разработку данного комплекса?

7. Что являлось материалом для анализа ассортимента аптечных сетей?

Выше перечисленные замечания и вопросы носят уточняющий характер и не снижают научной и практической значимости диссертационного исследования.

### **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 имеют важное значение для фармацевтической науки и практики.

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 (14.04.03 - организация фармацевтического дела), профессор, директор института фармации, заведующая кафедрой управления и экономики фармации, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

  
Лаврентьева Лариса Ивановна

«04» февраля 2025 г.

  
Подпись Лаврентьевой Л.И.  
Копия верна  
Специалист по кадрам Л.Н.Губина

04 ФЕВ 2025

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Адрес: 150000 г. Ярославль, ул. Революционная, д.5  
эл. почта: lavrentevali@ysmu.ru  
тел.: 8 905 630 65 64