

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора фармацевтических наук, Пантюхина Андрея Валерьевича
на диссертационную работу **Бариева Эдуарда Альфитовича** на тему:
**«Разработка состава и технологии производства лекарственной формы
налоксона гидрохлорида в виде спрея»**, представленную в диссертационный
совет Д.208.040.09 на базе ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России на соискание ученой степени кандидата фармацевтических
наук по специальности 14.04.01 – технология получения лекарств

Актуальность темы диссертации

Задача эффективной неотложной помощи при интоксикациях наркотиками является важной и актуальной медико-социальной проблемой. В клинической наркологии и токсикологии в качестве антидота при тяжелой интоксикации опиоидами традиционно используется налоксон – антагонист опиатных рецепторов, который применяется в форме инъекционного раствора для внутривенного и внутримышечного введения.

При необходимости оказания быстрой доврачебной неотложной помощи при острой интоксикации опиоидами инъекционный способ введения налоксона не всегда доступен и технически сложен. Применение препарата перорально неэффективно ввиду его низкой пероральной биодоступности. Таким образом, одним из решений данной проблемы является разработка лекарственной формы с интраназальным путем введения налоксона. Данная лекарственная форма наиболее полно отвечает задаче быстрого купирования острого отравления опиоидами, а также удобна для применения людьми без медицинского образования, с целью оказания помощи пострадавшим.

Цель исследований диссертационной работы **Бариева Эдуарда Альфитовича** заключается в научном обосновании состава, технологии

получения и системы доставки налоксона гидрохлорида в виде назального спрея.

Для достижения поставленной цели соискателем сформулирован ряд научных задач, которые в процессе исследования были успешно решены, а полученные в ходе исследования научные результаты имеют теоретическое и практическое значение для отечественной фармацевтической науки и производства.

Научная новизна исследований диссертационной работы. Автором разработан состав спрея системного действия с налоксона гидрохлоридом. Для повышения биологической доступности обоснован состав вспомогательных веществ, выбрана оптимальная система доставки, разработаны методы стандартизации разработанной лекарственной формы. Установлен срок годности. Новизна исследования подтверждена патентом № 2572217 от 21.10.2013 года.

Практическая значимость диссертационной работы подтверждается нормативной документацией, на производство лекарственного препарата «Налоксон спрей назальный» (лабораторный регламент на производство апробирован на опытно-промышленном производстве ОАО «Мосхимфармпрепараты» имени Н.А. Семашко», подтверждено актом о внедрении от 14.11.2016 года). Так же результаты исследования применяются в учебном процессе на кафедре фармацевтической технологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), о чем свидетельствует акт о внедрении от 01 сентября 2017 г.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности.

Исследования диссертационной работы соответствуют паспорту специальности 14.04.01 – Технология получения лекарств, а именно: пункту 3 – разработка технологий получения субстанции и готовых лекарственных форм; пункту 4 – исследования по изучению особенностей технологии получения готовых лекарственных форм из различных видов субстанций, сырья и вспомогательных веществ.

Личный вклад автора. Автор диссертационной работы самостоятельно определил план исследования, сформулировал цель и задачи, проанализировал литературу, провел лабораторные исследования и статистическую обработку полученных данных.

Степень обоснованности и достоверности сформулированных научных положений, выводов и рекомендаций.

Представленные в диссертационном исследовании выводы и рекомендации основаны на глубоком анализе научной литературы и достаточном объеме экспериментального материала. Все разделы выполнены на современном научном уровне в соответствии требованиям действующих нормативных документов. В работе использовались современные физико-химические и технологические методы исследования. Результаты исследований обобщены и статистически достоверны и сомнений не вызывают

Выводы и материалы по внедрению результатов исследования в практику соответствуют цели и задачам исследования, логично вытекают из полученных автором результатов и являются научно обоснованными.

Материалы диссертации прошли апробацию на различных конференциях, опубликованы в 9 печатных работах, из которых 3 в изданиях, входящих в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК Минобрнауки России», получен 1 патент.

Общая характеристика диссертационной работы. Диссертационная работа Бариева Эдуарда Альфитовича выполнена в соответствии с требованиями ВАК РФ ГОСТ Р 7.0.11-2011, имеет традиционное построение, каждая глава посвящена отдельному этапу исследований. Исследование изложено на 189 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, 3 глав экспериментальных исследований, общих выводов, списка литературы и приложения. Список литературы включает 142 источников, из которых 114 на иностранном языке. Диссертационная работа иллюстрирована 18 рисунками и 43 таблицами.

Во введении обоснована актуальность выбранной темы, сформулированы цель и задачи исследования, изложены научная новизна, теоретическая и практическая значимость исследования и положения, выносимые на защиту.

Глава 1 Обзор литературы. Глава достаточно многоплановая и содержательная. В обзоре литературы подробно описана характеристика основного лекарственного вещества – налоксона гидрохлорида, побочные действия, возникающие при применении инъекционного раствора налоксона. В главе приводятся достоинства применения лекарственной формы в виде назального спрея системного действия. Особенности конструкции упаковки лекарственных форм для интраназального способа введения лекарственных веществ в виде спрея. Сравниваются требования к производству и оценке качества аэрозолей и спреев в России и за рубежом.

Глава 2 Материалы и методы. В главе приводятся сведения об основном объекте исследований, перечень вспомогательных веществ, их соответствие указанной нормативной документации и используемое оборудование. Представлены методы физико-химических, микробиологических, биофармацевтических и аналитических исследований, статистические методы анализа и выводы.

Глава 3 Разработка состава и технологии производства назального спрея налоксона гидрохлорида. Является основной главой работы, в которой приводятся результаты исследований по разработке назальной лекарственной формы системного действия для налоксона гидрохлорида. В начале главы приводится подробная программа исследований направленная на решение поставленных в работе задач. Рассматривается проблема оказания экстренной помощи при передозировке опиоидами, одним из решений которой является разработка лекарственной формы налоксона гидрохлорида системного действия в виде спрея. Обоснование концентрации налоксона гидрохлорида в лекарственной форме осуществляется на основании данных доклинических исследований, в результате которых установлена биологическая доступность препарата при данном пути введения. В главе отражены результаты выбора

вспомогательных веществ, основанные на физико-химических свойствах препарата и особенности интраназального пути введения. С помощью биофармацевтических исследований обосновывается состав поверхностно-активных веществ и активаторов всасывания. Приводится оценка физико-химических показателей и показателей качества разработанной лекарственной формы с учетом современных требований фармакопей.

На следующем этапе обосновывается выбор системы доставки: флаконов, насосов-дозаторов и насадок распылителей налоксона спрея назального. Разработана технологическая схема производства, в которой выделены контрольные точки производства и критические параметры технологического процесса. На заключительном этапе исследований разработаны и валидированы методы анализа определения показателей качества, разработанной лекарственной формы. Установлены сроки годности.

Общее заключение по диссертации обосновано и соответствует поставленным задачам и положениям, выносимым на защиту. Ссылки на литературные источники, представленные в списке использованной литературы, являются достоверными.

В приложениях приведены отчеты по доклиническим исследованиям, также ксерокопии актов внедрения, титульных листов патента, нормативного документа и лабораторного регламента, отчетов по валидации аналитических методик.

Автореферат и опубликованные работы достаточно полно отражают основное содержание диссертации.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении работы

Оценивая в целом положительно рассматриваемую диссертационную работу, при рассмотрении работы Бариева Эдуарда Альфитовича возникли следующие вопросы и замечания:

1. В главе 1 не приводятся данные о выпускаемых отечественной и зарубежной промышленностью аэрозолях и спреях системного действия.

2. В главе 2.3 приводятся краткие сведения о методах определения поверхностного натяжения, реологических исследований, кинетики абсорбции воды без описания используемого оборудования и параметров измерений.
3. Почему в качестве поверхностно активного вещества в исследованиях использован только Полоксамер 407? Измерение поверхностного натяжения проводится без учета добавления других вспомогательных веществ.
4. Не целесообразно дублировать данные, приведенные в таблице 3.5 рисунком 3.4, в таблице 3.6 на рисунком 3.6 и т.д., приводить данные в виде таблицы или в виде графической иллюстрации.

Указанные замечания, недочеты не являются принципиальными и не отражаются на общей положительной оценке работы.

Рекомендации по дальнейшему использованию результатов исследования

Автору следует продолжать исследования по разработке лекарственных форм в виде спреев для создания препаратов системного действия.

Заключение

Диссертационная работа **Бариева Эдуарда Альфитовича** на тему: **«Разработка состава и технологии производства лекарственной формы налоксона гидрохлорида в виде спрея»** является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи по разработке состава и технологии получения новой лекарственной формы – назального спрея налоксона гидрохлорида системного действия. По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов, полноте изложения материала диссертационная работа соответствует всем требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (с учетом

изменений, внесенных в соответствии с Постановлением Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор – Барнев Эдуард Альфитович заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – технология получения лекарств.

Официальный оппонент:

Доктор фармацевтических наук (14.04.01 – технология получения лекарств),
доцент кафедры фармацевтической химии
и фармакогнозии с курсом фармации ДПО
ФГБОУ ВО «Смоленский государственный
медицинский университет» Минздрава России



Пантюхин Андрей Валерьевич

Почтовый адрес: Россия, Смоленская обл.,
г. Смоленск, 214019 ул. Крупской, 28

Телефон: +7 (481) 255 02 75

Официальный сайт: smolgm.ru

E-mail: adm@smolgm.ru

Подпись Пантюхина Андрея Валерьевича заверяю

Начальник управления кадров ФГБОУ ВО

«Смоленский государственный медицинский

университет» Минздрава России



Handwritten signature in blue ink: [Signature] / 14.04.2016