

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора фармацевтических наук Алексеева Константина Викторовича на диссертационную работу Бариева Эдуарда Альфитовича «Разработка состава и технологии производства лекарственной формы налоксона гидрохлорида в виде спрея», представленную на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – технология получения лекарств в Диссертационный Совет Д 208.040.09 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Актуальность темы исследования

В настоящее время острые отравления химическими веществами относятся к одной из характерных и распространенных экстремальных ситуаций в неотложной медицине. Применение антидотов при отравлениях с быстроразвивающейся клинической картиной интоксикации способно сохранить здоровье пострадавшим и многим из них спасти жизнь. Значение антидотной терапии особенно возрастает в тех случаях, когда на месте отравления отсутствуют условия для проведения мероприятий по искусственной детоксикации и поддерживающей терапии. К таким ситуациям относится, в том числе и отравление опиоидными наркотическими веществами.

Возможность интраназального введения раствора налоксона, обеспечивающего проникновения в системный кровоток почти так же быстро, как и при внутривенном введении, обуславливает актуальность и целесообразность создания новой лекарственной формы налоксона – спрея назального, предназначенного для купирования передозировок опиоидными наркотиками.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Все разделы диссертационной работы Бариева Э.А. обоснованы и подтверждены экспериментальными данными. Работа выполнена на современном научном уровне. В исследованиях применены технологические и физико-химические методы анализа, проведенные в соответствии с необходимыми требованиями на сертифицированном оборудовании.

Приведенные в работе результаты исследований автора соответствуют цели и поставленным задачам.

Достоверность полученных результатов и научная новизна

Обоснованность и достоверность полученных результатов обусловлены значительным массивом данных и источников информации. Достоверность результатов исследования подтверждена проведенным статистическим анализом с использованием специальных программ обработки материала. За счет применения в работе современных методов и подходов к научному исследованию, получены достоверные и релевантные результаты и выводы.

Научная новизна выполненного диссертационного исследования заключается в том, что автором впервые в РФ на основании физико-химических, фармакокинетических, аналитических, технологических и микробиологических исследований разработана лекарственная форма спрей налоксона гидрохлорида.

Новизна полученных результатов подтверждена патентом РФ на изобретение № 2572217 «Фармацевтическая композиция в виде назального спрея на основе налоксона гидрохлорида и способ её получения».

Значимость для науки и практики

Экспериментальный материал диссертационной работы Бариева Э.А. имеет важное значение для развития фармацевтической технологии в области разработки лекарственных форм с интраназальным способом введения.

На ОАО "Мосхимфармпрепараты» им. Н.А. Семашко»" внедрены результаты исследования по получению назальной лекарственной формы налоксона гидрохлорида – разработан проект Нормативного документа и Лабораторный регламент № ЛР 00480359-2-ОФТ-12, наработана экспериментальная партия препарата для доклинических исследований и закладки на хранение для изучения стабильности. Также материалы используются в процессе обучения на кафедре фармацевтической технологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава

России.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работа имеет традиционное построение, состоит из введения, трёх глав, выводов, списков сокращений и литературы, приложения.

Работа является научным трудом, характеризуется высоким методическим уровнем проводимых исследований и тщательностью их проработки, написана грамотно, изложена на 189 страницах машинописного текста, хорошо оформлена, содержит 18 рисунков, 43 таблицы, которые наглядно иллюстрируют результаты проведенных исследований. Список литературы включает 142 источника, из которых 114 на иностранном языке.

Во введении теоретически обоснована актуальность темы, поставлена цель, сформулированы задачи исследования; указан личный вклад автора и научная новизна работы, теоретическая и практическая значимость диссертационной работы, методология и методы исследования; основные положения, выдвигаемые на защиту, структура и объем диссертации, публикации и апробация работы.

Первая глава представляет собой обзор литературы, в котором представлены сведения об основных фармакологических эффектах налоксона, способах его применения, описаны побочные действия при инъекционном введении налоксона. Отдельное внимание автором уделено видам фармацевтической упаковки для назальных спреев и показателям качества регламентированным для данной лекарственной формы.

Во второй главе описаны объекты исследований, указаны свойства исходных и вспомогательных веществ, приведены методики по контролю качества разработанной лекарственной формы и оценке физико-химических свойств.

Результаты **третьей главы «Разработка состава и технологии назального спрея налоксона»** базируются на подготовленной соискателем программе исследований. Приводится обоснование выбора интраназального

пути введения налоксона для лечения передозировки опиоидами и возможность получения спрея налоксона. Лекарственная форма с интраназальным путем введения наиболее полно отвечает задачам оказания экстренной помощи при купировании острого отравления. Это связано с технической простотой применения спрея, хорошей биодоступностью фармацевтических субстанций при интраназальном введении, а также с тем, что интраназальный путь введения перспективен для субстанций, которые легко разрушаются при пероральном применении.

Соискателем осуществлен подбор вспомогательных веществ с учетом физико-химических характеристик вспомогательных веществ и на основании результатов исследования характеристик модельных растворов: поверхностного натяжения, осмоляльности, реологических свойств, плотности и вязкости. По результатам исследования осмотической активности (в частности, кинетики и степени высвобождения налоксона) выбрано содержание пропиленгликоля и макрогола 400. Полоксамер 407 обеспечивает препарату хорошие поверхностно-активные свойства (эффективные смачивание и растекание), что обуславливает всасывание налоксона со всей поверхности слизистой оболочки полости носа. Концентрация кислоты лимонной моногидрата 0,02 % обеспечивает pH препарата около 3,5 (в пределах от 3,0 до 4,0), при котором препарат оказывается стабилен при хранении, в частности, не происходит избыточного накопления примесей. Приведены результаты исследования эффективности антимикробного действия консервантов и оценка микробиологической чистоты состава назального спрея налоксона.

На основе результатов, полученных при исследовании высвобождения модельного раствора налоксона, выбран конечный состав и получен профиль высвобождения фармацевтической субстанции *in vitro*.

Соискателем обоснован выбор упаковки назального спрея налоксона. В качестве упаковки выбраны баллоны алюминиевые моноблочные фирмы «Linhardt GmbH & Co KG» (Германия) (типа D 22.0 DDG-28) с внутренней защитой, герметизированные насосом-дозатором типа 20 MSP 6/50. На этапе

фармацевтической разработки при выборе упаковки проведено определение распределения частиц в аэрозольной струе по размерам, средний диаметр частиц и содержание фракции с размером частиц менее 10 мкм методом лазерной дифрактометрии. Показано, что насадка-распылитель с защитным колпачком типа V04.1450 + V16.83 производства фирмы «Coster Technologie Speciali S.p.a.» при выдаче одной дозы выдает 50 мкл препарата, что соответствует ~56 мг препарата, в которых содержится 0,672 мг налоксона гидрохлорида.

С учетом физико-химических свойств компонентов, а также вида и свойств лекарственной формы соискателем разработана рациональная технология производства препарата «Налоксон спрей назальный». Определены критические стадии и критические контрольные точки в процессе производства.

Результатом проведенной разработки стал лабораторный регламент на производство налоксона спрея назального, который апробирован на опытно-промышленном производстве ОАО «Мосхимфармпрепараты» им. Н.А. Семашко.

Проведено исследование стабильности налоксона спрея назального в процессе хранения при нормальных условиях. Установлено, что все контролируемые показатели качества препаратов остаются в пределах норм допустимых отклонений в течение 27 месяцев, что позволило установить срок хранения равный 2 годам. Нарботанный в соответствии с предложенной технологической схемой «Налоксон спрей назальный» отвечает требованиям проекта НД.

Каждая глава заканчивается выводами, а диссертация - общими выводами, в которых отражены выполненные задачи, сформулированные во введении.

Работа построена логично, выводы по главам и общие выводы полностью соответствуют проведенным исследованиям. Практические рекомендации четко сформулированы и представляются практически значимыми для

использования в фармацевтической технологии. Резюмирую, можно заключить, что поставленные соискателем задачи решены.

По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, в которых полностью отражены результаты диссертационных исследований, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, получен 1 патент на изобретение Российской Федерации.

При рассмотрении работы возникли следующие **вопросы и замечания**:

1. Чем обусловлен выбор метода диализа через полупроницаемую мембрану по Кривчинскому для определения высвобождения налоксона гидрохлорида и пропиленгликоля из модельных растворов? Соискатель отмечает что при интраназальном введении для обеспечения системного действия, налоксон должен быстро и достаточно полно всасываться в системный кровоток. Приводит результаты показывающие, что «при интраназальном введении препарата пик максимальной концентрации налоксона в плазме регистрируется через 5-10 мин». А диализ протекает три и более часов.
2. Соискатель дублирует табличные данные рисунками, например, таблица 3.5 и рис 3.4 «Диализ налоксона гидрохлорида через полупроницаемую мембрану»; таблица 3.21 и рис. 3.12. «Параметры, характеризующие распределение частиц по размерам в аэрозольной струе препарата налоксон спрей назальный...».
3. Таблицу 3.21 Параметры, характеризующие распределение частиц по размерам в аэрозольной струе препарата налоксон спрей назальный.... и Рисунок 3.12 *надо было привести на русском языке.*
4. Реологические исследования проведены на ротационном вискозиметре с коаксиальными цилиндрами «Rheolab QC – Anton Paar» (Германия), а как определялась кинематическая вязкость препарата?
5. Встречается упоминание устаревших выходных данных, например, «Руководство по надлежащей практике производства лекарственных средств ... (2007), с. 80. Надо было сослаться на Приказ Минпромторга России от 14 июля 2013 № 916 «Об утверждении правил надлежащей производственной

практики» и на «Правила надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза» 2016 г.

6. При ссылке на требования Руководства по фармацевтическому качеству ингаляционных и назальных препаратов (Committee for medicinal products for human use (CHMP). Guideline on the pharmaceutical quality of inhalation and nasal products. London: European Medicines Agency; 2006.) надо было упомянуть «Руководство по качеству лекарственных препаратов для ингаляций и назальных лекарственных препаратов», подготовленным ЕАЭС.

7. В списке литературы всего 28 источников на русском и украинском языках. Указываем на отсутствие в списке работ отечественных специалистов, например, З.Д. Хаджиевой, И.С. Крахмалева. Последний выполнил диссертационное исследование на тему «Разработка состава, технологии и норм качества спрея противовоспалительного действия», Пятигорск, 2013 г.

8. В работе встречаются устаревшие термины: лекарства, лекарственные вещества, вес и т.д.

Указанные замечания не снижают значимости проведенных исследований, достоверности результатов и достоинств выполненной работы.

Результаты исследований статистически достоверны, убедительны и достаточно хорошо апробированы. Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Бариева Эдуарда Альфитовича на тему «Разработка состава и технологии производства лекарственной формы налоксона гидрохлорида в виде спрея» представляет собой завершенную научно-квалификационную работу, в которой на основании проведенного комплекса работ поставлена и решена научная задача по созданию нового отечественного лекарственного препарата – «Налоксон, спрей назальный». По актуальности темы, новизне полученных результатов, методологическому и методическому уровню, объему проведенных исследований, научно-

практической значимости диссертация полностью соответствует критериям, указанным в п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. №335), а ее автор, Бариев Эдуард Альфитович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – технология получения лекарств.

Официальный оппонент:

доктор фармацевтических наук (15.00.01 – технология лекарств и организация фармацевтического дела), профессор, заместитель директора по инновационной деятельности, главный научный сотрудник лаборатории готовых лекарственных форм ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»
«27» августа 2018 г.



Алексеев Константин Викторович

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»,
125315, г. Москва, Балтийская улица, д.8;
Тел.: +7(499)151-18-81 e-mail: <http://www.academpharm.ru/>

Подпись Алексеева К.В. заверяю:

Ученый секретарь ФГНБУ

«НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»

Кандидат биологических наук

Крайнева Валентина Александровна

