

ОТЗЫВ

официального оппонента

кандидата фармацевтических наук, старшего научного сотрудника научно-исследовательской части федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный национальный исследовательский университет» Пучниной Светланы Владимировны на диссертационную работу Юрьевой Ирины Николаевны «Разработка твердых пероральных лекарственных форм отечественных препаратов, содержащих кальций и антидепрессант нового поколения», представленную в диссертационный совет Д 208.068.02 при ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – технология получения лекарств

Актуальность темы диссертации

В настоящее время в России особую актуальность приобретает разработка качественных, эффективных, безопасных и доступных по цене лекарственных форм отечественных препаратов, в том числе используемых для лечения заболеваний опорно-двигательного аппарата и психических расстройств. Потребность в препаратах кальция и антидепрессантах весьма высока. Так как заболевания, обусловленные нарушением обмена кальция в организме, составляют особую проблему в медицине. Депрессия устойчиво распространяется в цивилизованном обществе и является одним из наиболее распространенных психических расстройств, при этом оказывает значительное влияние на психосоциальную адаптацию, трудоспособность и качество жизни человека.

Среди препаратов кальция на фармацевтическом рынке России предпочтительными в применении являются комбинированные препараты, имеющие преимущества по биодоступности перед монопрепаратами.

Из всех представителей современных антидепрессантов важную роль играют селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, которые имеют неоспоримые преимущества.

Кроме того, большинство препаратов, предлагаемых на отечественном фармацевтическом рынке, производится за рубежом. Поэтому разработка отечественных конкурентоспособных лекарственных препаратов является актуальной и позволяет решать важные вопросы в направлении импортозамещения.

Цель исследования

Целью проведенных в рамках настоящей диссертационной работы явилась разработка состава и технологии твердых пероральных лекарственных форм и нормативной документации высокоэффективных, безопасных и доступных для населения отечественных лекарственных препаратов: комплексного препарата, содержащего кальций и антидепрессанта флуоксетин.

В рамках реализации поставленной цели автором были сформулированы задачи исследований в области создания твердых лекарственных форм вышеуказанных лекарственных препаратов.

Работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России.

Соответствие паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.04.01 – технология получения лекарств. Результаты проведенного исследования соответствуют областям исследования специальности, конкретно пунктам 1, 3, 4, 6 паспорта специальности – технология получения лекарств.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, результатов и выводов

Анализ диссертационной работы Юрьевой И.Н. показал, что все разделы выполнены на современном уровне, подтверждены экспериментальными данными с использованием общепринятых методов исследования (физико-химических, технологических, математических, микробиологических, биофармацевтических, фармакологических). Полученные в работе результаты исследований статистически обработаны и соответствуют цели и поставленным задачам. Научные положения и выводы обоснованы, достоверны и логически вытекают из представленных данных.

Весь основной материал диссертации опубликован в 17 научных работах, из которых 8 в журналах Перечня ВАК. Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на научно-практических конференциях различного уровня.

Научная новизна исследования

Автором впервые проведены комплексные исследования по разработке состава и технологии твердых пероральных лекарственных форм комплексного препарата «Кальций ДС – Медисорб» и воспроизведенного лекарственного препарата «Флуоксетин» с помощью математических

методов планирования эксперимента. Определены ряды предпочтительности вспомогательных веществ и степень их влияния на технологические характеристики смесей, таблеток и капсул, их динамику растворения. Выбраны оптимальные условия для капсулирования, таблетирования и дозирования порошков.

Изучена стабильность разработанных твердых лекарственных форм и определен срок их годности.

Доказана высокая эффективность и эквитоксичность капсул «Кальций ДС – Медисорб» в сравнении с его аналогом на лабораторных животных. Эквивалентность капсулированной лекарственной формы Флуоксетин и оригинального препарата была доказана в опытах «in vitro» и подтверждена проведением сравнительного клинического исследования на 18 добровольцах.

Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования

Теоретические положения, сформулированные в диссертационной работе, внедрены в учебный процесс промышленной технологии лекарств с курсом биотехнологии ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России и кафедры фармакологии ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России, а также могут использоваться в учебном процессе образовательных учреждений по дисциплине «Фармацевтическая технология».

По результатам проведенных исследований автором разработаны нормативная документация и опытно-промышленные регламенты. На производственных площадках фармацевтической компании «Медисорб» проведена апробация предлагаемых технологий, о чем свидетельствуют акты апробации. На лекарственный препарат «Флуоксетин капсулы 10 мг и 20 мг» получено регистрационное удостоверение и в настоящее время осуществляется его промышленный выпуск.

Оценка содержания диссертации

Диссертация построена традиционно, изложена на 232 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, четырех глав экспериментальной части, заключения, списка литературы и приложений, включающие проект нормативной документации на разработанные лекарственные формы, утвержденную нормативную документацию и регистрационное удостоверение на капсулы флуоксетина, титульные листы опытно-промышленных регламентов, протоколы валидации технологического процесса производства, акты апробации и внедрения результатов диссертационной работы, экспериментальные фармакологические данные, результаты изучения стабильности и результаты сравнительной оценки

конкурентоспособности по цене. Список литературы включает 173 источника, из которых 42 на иностранном языке. Диссертационная работа содержит 64 рисунка, 53 таблицы и 13 формул.

Введение структурировано, в нем изложена актуальность темы, указана степень ее разработанности, поставлена цель и обозначены задачи, показаны научная новизна и практическая значимость полученных результатов, представлены положения, выносимые на защиту.

В первой главе изложен обзор литературы. В нем представлена характеристика препаратов кальция и антидепрессантов, имеющих на фармацевтическом рынке России, и обозначена проблема оптимизации технологии твердых пероральных лекарственных форм. На основе представленных материалов соискатель формулирует актуальность своего исследования.

Вторая глава традиционно посвящена материалам и методам исследования, которые автор использовал в настоящей работе.

В третьей главе представлены результаты маркетинговых исследований, которые показали востребованность препаратов кальция и препаратов флуоксетина на фармацевтическом рынке России и дали возможность автору выбрать стратегию разработки новых препаратов, основанную на снижении затрат на производство, внедрении элементов обновления состава и ассортимента твердых лекарственных форм.

В четвертой и пятой главах представлены результаты математического планирования эксперимента по выбору оптимального состава и рациональной технологии твердых лекарственных форм препаратов «Кальций ДС – Медисорб» и Флуоксетин, используя результаты изучения технологических свойств активных фармацевтических субстанций. Выбраны оптимальные условия для капсулирования, таблетирования и дозирования порошков. Разработана нормативная документация. Автором предложены технологические схемы производства, воспроизводимость которых подтверждены процедурой валидации. На основании результатов изучения стабильности установлен срок годности лекарственных форм – 3 года. Представлены данные по фармакологическим исследованиям на животных, доказывающие высокую эффективность и эквитоксичность капсул Кальций ДС – Медисорб» в сравнении с препаратом-аналогом. В опытах «in vitro» установлена эквивалентность капсулированной лекарственной формы флуоксетина (ЗАО «Медисорб», Россия) и оригинального препарата.

Шестая глава показывает конкурентоспособность по цене разработанных лекарственных препаратов в сравнении с аналогичными

препаратами других производителей и подтверждает экономическую целесообразность их производства.

Диссертация Юрьевой Ирины Николаевны завершается заключением, в котором отражено авторское видение результатов исследования.

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

1. По тексту диссертации встречаются неудачные стилистические выражения и опечатки, например, на стр. 9, 18, 48, 71.

2. В главе 2, часть «Материалы и методы исследования в области проведения доклинических исследований» желательно уточнить, в какой период проводились доклинические исследования, так как в качестве объектов исследования перечисляются препараты, срок годности которых истекает в 2010 и 2011 годах.

3. В главе 2 при описании методик исследования автор ссылается на Государственные фармакопеи XI и XII издания, при этом в ссылках на литературу в отдельных методиках упоминается ГФ XIII издания.

4. В главе 4 в таблице 4.3 приводится сравнительное изучение трех субстанций аскорбиновой кислоты, однако, из текста диссертации неясно на какой из изученных субстанций остановился выбор.

5. Проводилось ли изучение стабильности разрабатываемых лекарственных препаратов методом «ускоренного старения»?

6. Одна из заявленных задач диссертационной работы – разработка воспроизведенного отечественного препарата «Флуоксетин» в соответствии с Государственной программой импортозамещения «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности» на 2013-2020 гг. – получилось ли у Вас достичь этой цели? В качестве производителей субстанции флуоксетина и вспомогательных веществ были выбраны отечественные или зарубежные предприятия?

Указанные вопросы и замечания не носят принципиального характера и не снижают ценность работы в целом.

Заключение

Диссертационное исследование Юрьевой Ирины Николаевны на тему: «Разработка твердых пероральных лекарственных форм отечественных препаратов, содержащих кальций и антидепрессант нового поколения» представляет собой законченную научно-квалификационную работу, выполненную на высоком теоретическом и экспериментальном уровне, в которой решен комплекс задач, связанных с разработкой твердых

пероральных лекарственных форм нового препарата, содержащего кальций и воспроизведенного препарата флуоксетин отечественного производства.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, степени достоверности полученных результатов, объему и уровню исследований, степени апробации, опубликованию основных положений в печати диссертационная работа Юрьевой Ирины Николаевны соответствует требованиям п. 9 – 14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Юрьева Ирина Николаевна заслуживает присвоения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – технология получения лекарств.

Официальный оппонент:

Старший научный сотрудник научно-исследовательской части Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный национальный исследовательский университет», кандидат фармацевтических наук (14.04.01 – технология получения лекарств)

Пучнина Светлана Владимировна

Адрес: 614990, г. Пермь,
ул. Букирева, 15
Тел.: +7(342)2396435
+79197062166
e-mail: puchninasv@yandex.ru

06 ноября 2018 г.

