



Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение
высшего образования
**«Уральский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
(ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России)**
ул. Репина, 3, г. Екатеринбург, 620028
Тел. (343) 371-34-90; факс 371-64-00
E-mail: usma@usma.ru
ИНН/КПП 6658017389/665801001

от 31.10.2018 года № 1985
на № _____ от _____

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Уральский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук, профессор



О.П.Ковтун

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертационной работы Юрьевой Ирины Николаевны соискателя на тему «Разработка твердых пероральных лекарственных форм отечественных препаратов, содержащих кальций и антидепрессант нового поколения», представленной в диссертационный совет Д 208.068.02, созданный на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – технология получения лекарств.

Актуальность исследований

Важнейшей задачей отечественных производителей является освоение и производство качественных, эффективных, безопасных и доступных по цене лекарственных препаратов, которые успешно выдерживают конкуренцию с зарубежными аналогами. Поэтому разработка конкурентоспособных отечественных лекарственных препаратов направлена на поддержание Государственной программы импортозамещения «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности» на 2013-2020 гг. Именно в этом направлении и создавалась настоящая диссертация.

Исследования в данном направлении являются современными и актуальными, поскольку в России заболевания, обусловленные нарушением обмена кальция, и депрессии занимают особое место. Проведенные соискателем маркетинговые исследования подтвердили актуальность разработки лекарственных препаратов кальция и флуоксетина, так как препараты с комбинацией Кальция карбонат+Колекальциферол и препараты флуоксетина из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) в твердых лекарственных формах пользуются спросом на фармацевтическом рынке России. Современный фармацевтический рынок полностью поддерживает эту актуализацию, расширяя выбор лекарственных форм не только для новых, но и уже известных востребованных лекарственных средств.

Соответствие содержания диссертации заявленной специальности и отрасли науки

Диссертация полностью соответствует паспорту 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.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (номер государственной регистрации – 115031920001).

Научная новизна исследования и полученных результатов

Впервые автором проведены комплексные исследования по разработке состава и технологии твердых пероральных лекарственных форм комбинированного препарата «Кальций ДС – Медисорб» (в капсулах и порошках) и воспроизведенного антидепрессанта Флуоксетин (в таблетках и капсулах) с помощью математических методов планирования эксперимента, которые позволили выявить закономерность влияния вспомогательных веществ на технологические свойства смесей, модельных таблеток и капсул, их динамику растворения, определить ряды предпочтительности вспомогательных веществ и выбрать оптимальные составы. В процессе исследования технологических свойств активных фармацевтических субстанций установлено, что для разработки твердых лекарственных форм вышеуказанных препаратов необходимо использование метода влажной грануляции и введение вспомогательных веществ.

Автор уделила серьезное внимание исследованию стабильности разработанных твердых лекарственных форм, в результате чего впервые был решен вопрос о сроках их годности.

Была впервые доказана высокая эффективность и эквитоксичность препарата «Кальций ДС – Медисорб» в сравнении с его аналогом на лабораторных животных. Установлена эквивалентность капсулированной лекарственной формы Флуоксетина (ЗАО «Медисорб», Россия) и оригинального препарата в опытах «in vitro», что было подтверждено проведением сравнительного клинического исследования фармакокинетики и биоэквивалентности на 18 добровольцах.

Изучение затрат на производство, а также расчеты ориентировочной отпускной цены препарата «Кальций ДС - Медисорб» (в капсулах и порошках) и предельной отпускной цены лекарственного препарата Флуоксетин (в таблетках и капсулах) производства ЗАО «Медисорб» по сравнению с ценами других производителей показали конкурентоспособность по цене и экономическую целесообразность их производства.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Сформулированные автором выводы и заключение в полной мере обоснованы и отвечают цели и задачам исследования. Достоверность полученных результатов достигнута и базируется на достаточных по своему объему данных и количеству материала, современных методов исследования (физико-химических, технологических, математических, микробиологических, биофармацевтических, фармакологических) и статистической обработке данных.

Материалы исследований доложены и обсуждены на международных конференциях различного уровня.

По теме диссертации опубликовано 17 работ (из них 8 статей в изданиях, входящих в Перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России и международные базы цитирования). Содержание автореферата и печатных работ соответствует материалам диссертации.

Опубликованные в открытой печати результаты диссертационного исследования отражают научную оригинальность работы, имеют существенное значение для фармацевтической науки и практики.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, выводов и заключений

Диссертационная работа Юрьевой Ирины Николаевны «Разработка твердых пероральных лекарственных форм отечественных препаратов,

содержащих кальций и антидепрессант нового поколения» выполнена в соответствии с существующими требованиями (ГОСТ Р 7.0.11-2011), изложена на 232 страницах машинописного текста, построена традиционно и состоит из введения, обзора литературы (глава 1), материалов и методов исследования (глава 2), экспериментальной части (главы 3-6), заключения, списка литературы, включающего 131 отечественных и 42 иностранных авторов, 20 приложений. Работа содержит 53 таблицы, 64 рисунка и 13 формул. Содержание работы вполне соответствует поставленным цели и задачам.

Первая глава содержит анализ отечественной и зарубежной литературы, отражающий характеристику препаратов кальция и антидепрессантов, имеющих на фармацевтическом рынке России, а также проблемы оптимизации технологии твердых пероральных лекарственных форм, касающиеся влияния фармацевтических факторов на биодоступность, терапевтическую активность и безопасность. Содержание данной главы подчеркивает актуальность и показывает необходимость проведения такого разностороннего исследования.

Вторая глава построена традиционно и посвящена материалам и методам исследования в области разработки состава и технологии твердых пероральных лекарственных форм, в области проведения доклинических исследований, а также в области оценки конкурентоспособности по цене.

В третьей главе описаны результаты проведенных маркетинговых исследований препаратов кальция и препаратов группы СИОЗС, показан анализ объемов их розничных продаж в России за период с 2011 по 2015 гг., а также темпы их роста в натуральном и суммовом выражении. Полученные результаты в данной главе показали, что препараты кальция и препараты флуоксетина пользуются спросом на фармацевтическом рынке России, что подтверждает актуальность данной работы.

Проведенные маркетинговые исследования дали возможность автору:

- выбрать стратегию разработки новых препаратов, которая основана на снижении затрат на производство, внедрении элементов обновления состава и ассортимента твердых лекарственных форм;
- определить возможность создания некоторых отличительных преимущественных характеристик препаратов: комбинированного препарата «Кальций ДС – Медисорб» и воспроизведенного антидепрессанта Флуоксетин.

Глава четвертая и пятая построены аналогично по стилю написания, что демонстрирует использование в работе методологических подходов. Содержание глав углубленно посвящены комплексным исследованиям по разработке состава и технологии капсул и порошков «Кальций ДС – Медисорб» и таблеток, капсул флуоксетина, а также их стандартизации и

доклиническим исследованиям. Весьма тщательно показана этапность технологической разработки с использованием математического планирования эксперимента методом латинского квадрата, статистического и дисперсионного анализа, критериев Фишера, Дункана и функции желательности. Разработанные автором нормативная документация и опытно-промышленные регламенты (ОПР) помогли апробировать технологию разработанных лекарственных форм в производственных условиях с положительным результатом, провести перспективную валидацию технологического процесса производства. Следует отметить точность и конкретность построенных автором технологических схем. Результаты анализа в условиях естественного хранения представлены автором в виде многочисленных таблиц в приложении, которые подтвердили соответствие разработанных лекарственных форм требованиям спецификаций по всем анализируемым показателям и позволили определить окончательный срок годности препаратов, который составил 3 года.

Проведенные доклинические исследования на животных, а также биофармацевтические исследования в опытах «in vitro» подтвердили эффективность и безопасность препаратов.

Шестая глава раскрывает конкурентоспособность по цене разработанных лекарственных препаратов в сравнении с аналогичными препаратами других производителей, что подтвердило экономическую целесообразность их производства. Данная глава, несомненно, является украшением работы, так как создание конкурентоспособных лекарственных средств является приоритетным направлением развития фармацевтической науки.

Что касается приложений к диссертации (их 20), то автором они представлены в слишком большом объеме. Такой объем приложений обусловлен тем, что в работе представлено несколько твердых лекарственных форм, при этом их значимость во многом определяет научно-практический смысл работы.

В целом структура, содержание работы и несомненный технологический характер определяют ее завершенность как серьезного научного исследования.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Значимость прикладных исследований в диссертационной работе очевидна и представлена отчетливо.

Практическая значимость и уровень внедрения достаточно высоки. Автором разработаны состав и технология твердых лекарственных форм препаратов «Кальций ДС – Медисорб» и Флуоксетин. По результатам

проведенных исследований разработаны: нормативная документация и ОПР. На производственных площадках ЗАО «Медисорб» проведена апробация предлагаемых технологий, о чем свидетельствуют акты апробации. На лекарственный препарат Флуоксетин капсулы 10 мг и 20 мг получено регистрационное удостоверение № ЛП-003118 от 29.07.2015 г.

Материалы диссертационного исследования внедрены в промышленное производство ЗАО «Медисорб», в учебный процесс ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России и ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Считаем целесообразным рекомендовать продолжить внедрение и практическую доработку нормативной документации в соответствии с ГФ РФ 13 изд. по разработанным лекарственным формам препаратов.

Также рекомендуем провести клинические исследования лекарственного препарата «Кальций ДС – Медисорб» и доказать его эффективность как оригинального препарата.

Продолжить внедрение основных материалов в учебный процесс соответствующих кафедр других фармацевтических факультетов РФ.

Личный вклад автора

Автором – Юрьевой И.Н. осуществлен поиск и анализ литературных данных, проведен выбор объектов исследования, сформулированы цель и задачи. Лично выполняла экспериментальные исследования (кроме исследований на животных), проводила статистическую обработку и интерпретацию полученных результатов. Участвовала в создании публикаций по теме диссертации.

Предложения, замечания и вопросы, возникшие при оценке работы и обсуждении отзыва

При прочтении диссертационной работы возникли некоторые замечания:

1. Есть достаточно много работ, посвященных микронизации субстанций и созданию на этой основе инновационных ЛФ по руководством доц. Краснюка И.И.(мл.) включая и его докторскую диссертацию, а в обзоре есть ссылка только на изучение механохимических процессов (119);
2. Спорное утверждение о влиянии антифрикционных веществ на снятие электростатического заряда (раздел 4.1.2.);
3. Если автором изучалась сыпучесть с приложением виброполя следовало бы учесть тот фактор, что в зависимости от частоты электромагнитных колебаний, прилагаемых к сложным порошковым системам наблюдается их сегрегация (см. Вишневский I.A. Дисс. к.ф.н., Харьков, 2006. Разработка

оптимальних режимів формування лікарських порошкових систем в умовах вібраційного поля);

4. В технологических схемах рис.4.7., 4.8. отсутствует биологический контроль, а как и где тогда изучается такой показатель как микробная обсемененность, ведь в ФСП она есть.
5. Большинство ссылок на ГФ почему-то 12 издания, при этом в 13 есть аналогичные статьи.

Кроме того возникли некоторые вопросы:

1. Насколько значимо влияние экстрактов солодки и шиповника в новой ЛФ на ее эффективность, тем более что их содержание крайне незначительно (глава 4, с.70);
2. Насколько отражают результаты теста Растворение кальция из капсул «кальций ДС-Медисорб» биодоступности на животных;
3. Паропроницаемость пакетов для фасования порошков обычно не обеспечивает сохранности аскорбиновой кислоты более 1,5-2 лет. Насколько Вы уверены в том, что Ваша упаковка позволяет сохранить аскорбиновую кислоту без окисления в течение 3 лет.
4. Чем обусловлено такое различие (в 4 раза) рекомендованной цены на ЛФ с кальцием. Вообще теория маркетинга и ценообразования считает, что цена близкого аналога должна быть ниже наиболее раскрученного, но не более чем на 10-20%.

Однако высказанные замечания никак не уменьшают очевидную научно-практическую ценность данной работы, и не снижает ее высокой положительной оценки.

Заключение

Диссертационная работа Юрьевой Ирины Николаевны на тему: «Разработка твердых пероральных лекарственных форм отечественных препаратов, содержащих кальций и антидепрессант нового поколения», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, является самостоятельным законченным, в рамках поставленных задач, научно-квалификационным исследованием по актуальной теме, результаты которой имеют существенное значение для развития современной фармацевтической науки и практики.

Настоящая диссертационная работа Юрьевой И.Н. посвящена решению актуальной научной задачи в области разработки твердых пероральных лекарственных форм.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа соответствует требованиям п. 9-14

«Положения о присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (в ред. от 28.08.2017 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор – Юрьева Ирина Николаевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – технология получения лекарств.

Отзыв на диссертационную работу Юрьевой Ирины Николаевны на тему: «Разработка твердых пероральных лекарственных форм отечественных препаратов, содержащих кальций и антидепрессант нового поколения», представленную на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, обсужден на заседании кафедры фармации и химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 3 от «25» октября 2018 г.).

И.о.Заведующего кафедрой фармации и химии
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования «Уральский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации,
доктор фармацевтических наук (15.00.01 –
технология лекарств и организация
фармацевтического дела), профессор по
кафедре фармации

Петров Александр Юрьевич

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Адрес организации: 620028, г. Екатеринбург, ул. Регина, д. 3

Тел. : +7(343)214-85-20

e-mail: usma@usma.ru; uniitmp@yandex.ru



Петрова Н.Ю. Заверяю
директор
Управления кадров
ФГБУ Минздрава России
В.Д. Петренко