

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора фармацевтических наук профессора Хаджиевой Захры Джамалеевны на диссертационную работу Кинева Михаила Юрьевича «СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К РАЗРАБОТКЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ», представленную в диссертационный совет Д 208.068.01 при ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальностям 14.04.03 – организация фармацевтического дела и 14.04.01 – технология получения лекарств

Актуальность темы. В настоящее время разработка новых высокоэффективных и безопасных отечественных лекарственных препаратов является приоритетным направлением развития фармацевтической промышленности, что нашло отражение в стратегии развития данной отрасли на период до 2020 года, утвержденной Постановлением Правительства РФ. Одним из таких направлений является разработка противовирусных лекарственных препаратов для лечения гриппа и ОРВИ. Обусловлено это тем, что эти вирусные инфекции характеризуются массовым вовлечением населения, осложнениями при недостаточном и несвоевременном лечении и профилактике, что приводит к неблагоприятным экономическим последствиям для страны. Недавно на фармацевтическом рынке Российской Федерации был зарегистрирован новый высокоэффективный противовирусный лекарственный препарат для лечения гриппа «Триазавирин капсулы по 250 мг.», поэтому актуальным направлением является разработка инновационных лекарственных форм лечебно-профилактического действия, содержащих в своем составе активное действующее вещество триазавирин. А, для того чтобы обосновать и выявить необходимость в разработке нового лекарственного препарата следовало провести соответствующие маркетинговые исследования. Все вышеизложенное и определило актуальность исследования, представленного в диссертации Кинева М.Ю.

Научная новизна исследований. Диссертантом выполнен значительный объем комплексных экспериментальных исследований, а именно: получены результаты анализа рынка противовирусных лекарственных препаратов Российской Федерации и Свердловской области; выявлены закономерности в динамике заболеваемости грип-

пом и ОРВИ на федеральном и региональном уровне; разработана методика управления ассортиментом для группы «Противовирусные препараты для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ»; проведен анализ ассортимента ЛП, входящих в группу «Противовирусные препараты для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ» с использованием 7 коэффициентов; рассчитан интегральный показатель управления ассортиментом; проведена оценка ассортиментной политики и предложены пути ее оптимизации; проведен анализ ассортимента противовирусных лекарственных препаратов для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ по скорости реализации и определены лидеры продаж; для лекарственных препаратов, входящих в группу «Противовирусные препараты для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ» построена Матрица Бостонской консультационной группы; проведены исследования фармацевтического рынка аэродисперсных лекарственных форм, представленных на фармацевтическом рынке Российской Федерации; обоснована и предложена оптимальная фармацевтическая композиция назальной лекарственной формы лечебно-профилактического действия; разработана технология и технологическая схема производства назальной лекарственной формы, содержащей в своем составе противовирусное средство триазавирин, морскую соль и воду для инъекций; проведена оценка рисков в технологии производства назального спрея «Триазавирин спрей», выявлены наиболее критичные стадии и проведена их валидация; предложены методики стандартизации лекарственной формы и нормативы качества. На основании полученных данных подготовлен проект нормативной документации на лекарственную форму «Триазавирин спрей».

Практическая значимость и внедрение результатов работы. Результаты научно-исследовательской работы широко внедрены в учебный процесс, практику фармацевтического производства, аптечных сетей: проект ФСП «Триазавирин спрей», лабораторный регламент и опытно-промышленный регламент на производство назального спрея «Триазавирин спрей» для ООО «Завод Медсинтез» (г. Новоуральск); методы маркетингового анализа изучения фармацевтического рынка противовирусных лекарственных препаратов РФ, а также система менеджмента качества при производстве противовирусных препаратов (ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России); блок исследований по изучению химических и технологических свойств противовирусных препаратов различных химических групп (ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский универ-

ситет» Минздрава России); спрей на основе триазавирина, обладающий противовирусным действием (ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России); методические рекомендации для фармацевтических работников «Вопросы формирования в аптечных организациях ассортимента противовирусных лекарственных препаратов (для профилактики и лечения гриппа и ОРВИ)» внедрены в практику департамента развития группы компаний ЗАО «МФПДК «БИО-ТЭК» г. Москвы, отделе маркетинга (ассортиментной политики) и отделе регистрации лекарственных средств ООО «Б.Браун Медикал» г. Санкт-Петербурга, отделе маркетинга (ассортиментной политики) ООО «Гематек» г. Санкт-Петербурга, аптечной сети ГУПСО «Фармация», аптечной сети ЕМУП «Здоровье» г.Екатеринбурга, аптечной сети ООО МО «Новая больница» г.Екатеринбурга, ЕМУП Аптека 418 г.Екатеринбурга; учебно-методическое пособие «Противовирусные лекарственные средства» (ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России).

Степень обоснованности и достоверности научных результатов, положений и выводов диссертации. Анализ диссертационной работы Кинева М.Ю. показывает, что все разделы выполнены на высоком научном уровне, в достаточной степени подтверждаются экспериментальными данными. Экспериментальные исследования, представленные в диссертации, проведены лично диссертантом под руководством научных руководителей. Научные положения, выводы, рекомендации, сформулированные Киневым М.Ю., являются обоснованными, достоверными и характеризуются высокой степенью доказательности. Достоверность исследований подтверждается использованием большого количества первичной документации, современных методов сбора и обработки полученной информации, современных физико-химических и химических методов исследования, а также технологических решений.

Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтических наук. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (№ государственной регистрации 01201150071).

Соответствие диссертации паспорту научных специальностей. Научные положения диссертации соответствуют формуле специальностей 14.04.03 - организация фармацевтического дела и 14.04.01 – технология получения лекарств. Область и

результаты проведенного исследования соответствуют пунктам 1,3 паспорта специальности 14.04.03 - организация фармацевтического дела и пунктам 1,3,7 паспорта специальности 14.04.01 – технология получения лекарств.

Личный вклад автора: автором выбрана актуальная тема исследований, проанализирован объемный список литературных источников. Спланирован и проведен комплекс технологических, физико-химических, экономических исследований.

Апробация и степень опубликованности результатов работы. Результаты и основные положения диссертационной работы обсуждены и доложены на Российских конференциях, а также Российских конференциях с международным участием (г.Екатеринбург, г.Бийск, г.Владикавказ, г.Пятигорск).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 18 работ, в том числе 8 работ в изданиях Перечня ВАК. Публикации в полной мере отражают содержание диссертации.

Автореферат полностью соответствует основным положениям диссертационной работы.

Структура и содержание диссертации. Диссертационная работа Кинева М.Ю. изложена на 314 страницах машинописного текста, содержит 40 таблиц, 61 рисунок, состоит из введения, обзора литературы (глава 1), глава 2 (объекты, материалы и методы исследования), глава 3 и 4 (результаты собственных исследований), списка литературы и 12 приложений. Список литературы включает 215 литературных источников, в том числе 55 зарубежных.

В самом начале диссертационного исследования Киневым М.Ю. четко сформулирована цель, в рамках которой логично определены задачи для ее достижения.

В первой главе (обзор литературы) представлена характеристика противовирусных препаратов в историческом аспекте, рассмотрены классификации противовирусных препаратов с различных позиций, в которых логично определено место нового противовирусного лекарственного препарата для лечения гриппа «Триазавирин», показана возможность использования его активного действующего вещества в составе инновационных лекарственных форм лечебно-профилактического действия. Автором проведен обзор нормативно-законодательных актов по лечению гриппа. Показана важность использования противовирусных лекарственных препаратов для лечения

гриппа при той или иной степени тяжести гриппа. Автором диссертации было установлено, что важное место отводится маркетинговым инструментам, которые позволяют выявить необходимость в разработке инновационного лекарственного препарата. Проведен обзор литературы по аэродисперсным лекарственным формам по терминологии, классификациям, технологии и контролю качества. Показана перспективность спрея по сравнению с аэрозолем.

Во второй главе представлена методология исследования, базирующаяся на трех этапах. Представлены объекты, материалы и методы исследования. В целом глава диссертации выполнена традиционна.

В третьей и четвертой главах приводятся результаты экспериментальных исследований. Третья глава диссертации посвящена анализу фармацевтического рынка противовирусных лекарственных средств Российской Федерации по количеству международных непатентованных наименований, торговых наименований, форм выпуска, фирм производителей, стран производителей, по рецептурным и безрецептурным препаратам, по вхождению препаратов в перечни ЖНВЛП. Автор приходит к выводу, что на фармацевтическом рынке в основном представлены таблетированные и капсулированные лекарственные формы, которые используются в основном для лечения гриппа, недостаточно представлены лечебно-профилактические лекарственные формы, содержащие в своем составе противовирусное лекарственное средство. В дальнейшем Кинев М.Ю. приводит методологию проведения исследований фармацевтического рынка противовирусных лекарственных препаратов Свердловской области, которая базируется на изучении госпитального и розничного сегмента. Анализ госпитального сегмента, представленный диссертантом, проводится на основании анализа медицинских карт стационарных больных в период эпидемии гриппа.

Проведенный анализ структуры закупок противовирусных лекарственных препаратов в МАУ ГКБ, представленный в диссертации, свидетельствует о недостаточном объеме закупаемых препаратов, что связано с их высокой стоимостью, а также свидетельствует о необходимости разработки более дешевых отечественных препаратов. Дальнейшие исследования, представленные в диссертации Кинева М.Ю., посвящены изучению розничного сегмента на основании анкетного опроса работников аптечных организаций, анализа предпочтений потребителей и изучения товарных отчетов аптечной сети. В этих исследованиях автор подводит к необходимости разработки

лечебно-профилактического препарата при гриппе. Кроме того, диссертант предлагает методику управления ассортиментом для группы «Противовирусные лекарственные препараты для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ» базирующуюся на 4 этапах. В дальнейшем автор проводит анализ фармацевтического рынка спреев Российской Федерации, среди которых выделяет наиболее перспективную группу назальных спреев на основе морской воды.

Четвертая глава посвящена исследованиям по разработке готовой лекарственной формы «Триазавирин спрей». В этой главе диссертант предлагает методику проведения исследования по разработке ГЛФ лечебно – профилактического действия «Триазавирин спрей», в рамках которой проводит экспериментальное исследование по разработке оптимальной фармацевтической композиции для назального спрея на основании которого строит псевдобинарную диаграмму фазовой растворимости компонентов состава, проводит теоретическое обоснование с использованием функции обобщенной желательности Харрингтона по откликам отдельных признаков и выбирает наиболее оптимальный состав (триазавирин 0,20 г. морская соль 0,20 г. и воду для инъекций до 20 мл.) и приводит предполагаемый механизм действия; результаты исследований по разработке лабораторной технологии, на основании которых выявляет наиболее оптимальную последовательность технологических операций на основании которых приводит аппаратурно-технологическую схему производства назального спрея; результаты отработки опытно-промышленной технологии, предлагает наиболее оптимальный процесс и технологическую схему; данные по оценке рисков с использованием шкалы, определяет категорию, степень риска для каждой точки, предлагает корректирующие и предупредительные мероприятия; результаты валидации двух критических контрольных точек в технологическом процессе; результаты исследований по нормированию показателей качества (описание, pH, прозрачность, цветность, спектральных характеристик, определения подлинности компонентов с использованием физико-химических и химических методов) и количественных показателей (определения количественного содержания триазавирина в растворе с использованием спектрофотометрического метода и ВЭЖХ, количественного определения элементного состава с использованием методов эмиссионной и атомно-абсорбционной спектроскопии); результаты валидации методики количественного определения триазавирина с использованием спектрофотометрического метода по

показателям линейность, сходимость и воспроизводимость; результаты исследования стабильности и сроков годности ГЛФ «Триазавирин спрей» с использованием методов «ускоренного старения» и «естественного старения» для включения в проект нормативной документации на готовую лекарственную форму «Триазавирин спрей».

Заключение отражает завершенность работы. Пункты заключения совпадают с задачами, отраженными во «Введении».

Диссертантом выполнен достаточно большой объем теоретических и экспериментальных исследований, позволяющих достичь комплексности и завершенности работы.

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

1. В качестве активного действующего вещества при разработке готовой лекарственной формы в диссертационной работе Вами выбран был триазавирин. Чем обусловлен данный выбор?

2. В диссертации Вы приводите диаграмму взаимной фазовой растворимости компонентов (триазавирина, морской соли и воды для инъекций). В ходе эксперимента Вами выбраны 12 наиболее оптимальных составов. С чем связан данный выбор? Почему Вы после теоретического обоснования с использованием функции Харрингтона выбираете только один состав? В чем преимущество этой композиции?

3. Почему в качестве дисперсионной среды предложена вода для инъекций?

4. Рисунок 14 страница 17 (автореферат) не может представлять аппаратурную схему производства.

5. Лучше «**Основные результаты и выводы**» - обозначить как «**Заключение**»

Высказанные замечания не снижают ценности выполненных исследований и являются непринципиальными, в целом работа оценивается положительно.

Заключение. На основании вышеизложенного считаю, что диссертационная работа Кинева Михаила Юрьевича «Современные подходы к разработке лекарственного препарата для профилактики вирусных инфекций» является завершенной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная задача, посвященная разработке современных подходов к созданию лекарственного препарата для профилактики вирусных инфекций, базирующихся на проведении маркетинговых исследований фармацевтического рынка противовирусных лекарственных средств и аэродис-

персных лекарственных форм и разработке состава, технологии и показателей качества назального спрея лечебно-профилактического противовирусного действия.

По своему научному уровню, объему и новизне выполненных исследований, достоверности и практической значимости полученных результатов, обоснованности выводов диссертационная работа Кинева Михаила Юрьевича соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Кинев Михаил Юрьевич, заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальностям 14.04.03 – организация фармацевтического дела и 14.04.01 – технология получения лекарств.

Официальный оппонент:

Профессор кафедры технологии лекарств Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор фармацевтических наук (15.00.01 – технология лекарств и организация фармацевтического дела),

профессор

Захра Джамалеевна Хаджиева

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 357532, Россия, Ставропольский край, г. Пятигорск, ул.Кирова, 33

Тел: +7(8793)391088

zkhad@mail.ru

профессора З.Д. Хаджиевой заверяю: