

## Отзыв

официального оппонента доктора фармацевтических наук профессора Гаврилова Андрея Станиславовича на диссертационную работу Сабиржан Рушаны Равилевны «Технологическое обоснование промышленного производства растворов, изготавливаемых в условиях аптек», 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 специальности 14.04.01 – технология получения лекарств

**Актуальность исследований.** Одним из путей совершенствования лекарственного обеспечения медицинских организаций является перевод часто повторяющихся прописей лекарственных форм аптечного изготовления в промышленное производство. Это приобретает особую актуальность в условиях сокращения числа производственных аптек. В настоящее время далеко не все медицинские организации имеют в своей структуре производственную аптеку, и малые сроки годности лекарственных средств (ЛС) аптечного изготовления (среди которых преобладают растворы), необходимость их транспортировки затрудняют лечебный процесс и повышают расходы на лекарственное обеспечение. Таким образом, первый аспект актуальности диссертационного исследования Р.С.Сабиржан, посвященного переводу часто повторяющихся прописей растворов из рецептуры производственных аптек в промышленное производство, обусловлен потребностью медицинских организаций в ЛС аптечного изготовления, но с увеличенным сроком годности.

Второй аспект актуальности диссертационной работы Р.Р.Сабиржан связан с потребностями здравоохранения в малых объемах инфузионных растворов, преимущественно для нужд педиатрии, которые также изготавливаются в производственных аптеках, и промышленный выпуск которых является необходимым для повышения качества, увеличения сроков годности и обеспечения доступности инфузионных лекарственных препаратов.

Следовательно, исследования Р.Р.Сабиржан по переводу часто повторяющихся прописей растворов аптечного изготовления в промышленное производство являются своевременными и актуальными для фармации и медицины.

**Научная новизна исследований** тесно связана с актуальностью и заключается в том, что диссертантом проведено изучение современной номенклатуры ЛС, изготавливаемых в аптеках для нужд медицинских организаций и выявлены составы лекарственных форм, перспективные для перевода в промышленное производство. Установлено преобладание растворов в структуре рецептуры лекарственных форм аптечного изготовления.

Диссертантом впервые предложено новое решение промышленного производства растворов для лекарственного электрофореза: выпуск порошков для приготовления растворов для электрофореза во флаконах

стеклянных в комплекте с флаконами воды стерильной очищенной; разработаны их состав, технология, нормы качества; обоснованы сроки годности как порошков, так и растворов для электрофореза, получаемых из «сухих концентратов».

Экспериментально обоснованы технология, нормы качества и сроки годности раствора натрия хлорида 10% стерильного для наружного применения во флаконах стеклянных. Разработана методика количественного определения натрия хлорида в растворе 10% стерильном для наружного применения кулонометрическим титрованием в сочетании с ионообменной хроматографией.

Разработана новая конструкция полипропиленового контейнера для инфузионных растворов, которая обеспечивает защиту инфузионного раствора от контакта с материалом пробки и возможность укупорки контейнера без переходников.

***Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации их достоверность и новизна.*** Обоснованность основных утверждений и заключений автора обеспечивается значительным объемом экспериментальных исследований, выполненных с корректным использованием в соответствии с поставленными задачами разнообразных методов исследования: технологических, физико-химических, микробиологических, фармако-токсикологических и др., и статистической обработкой экспериментальных данных.

Выводы по результатам исследования соответствуют поставленным задачам и логично вытекают из представленных экспериментальных данных. Особенно следует отметить правомочность и убедительность технических решений по модификации конструкции контейнера полипропиленового, предлагаемых диссертантом и подтвержденных решением о выдаче патента на полезную модель.

Дополнительным подтверждением достоверности экспериментальных данных является апробация технологии разработанных ЛС в условиях промышленных предприятий. Таким образом, достоверность результатов исследований сомнений не вызывает.

Важным аспектом анализа диссертации считаю оценку ее соответствия заявленной специальности – 14.04.01 – Технология получения лекарств; результаты проведенного исследования Р.Р.Сабиржан соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 1, 3, 7, 8 паспорта специальности.

***Научно-практическая значимость*** полученных результатов также является несомненной. Автором впервые проведено исследование номенклатуры ЛС, изготавливаемых в производственных аптеках для нужд медицинских организаций и выбраны прописи, перспективные для перевода в промышленное производство. Промышленный выпуск разработанных ЛС позволит бесперебойно обеспечить лечебный процесс в медицинских организациях стерильным 10% гипертоническим раствором натрия хлорида, растворами для лекарственного электрофореза, инфузионными изотоническими растворами натрия хлорида и глюкозы в экономичной полимерной упаковке в объемах от 50 мл до 1 л, и это является решением

актуальной задачи медицины и фармации.

Диссертационная работа Р.Р.Сабиржан прошла серьезную апробацию как на международных, всероссийских и региональных конференциях, так и на научно-производственных совещаниях предприятий-производителей. Автор подробно указывает личный вклад в проведение исследований. По материалам диссертации опубликованы 12 печатных работ, из них 3 – в изданиях, рекомендованных ВАК, получено решение о выдаче патента на полезную модель по заявке «Контейнер для инфузионных растворов и/ или крови» №2013115966/15 (023702).

Автореферат диссертации и публикации Р.Р.Сабиржан достаточно полно и корректно отражают содержание диссертации.

**Содержание диссертации.** Работа построена традиционно: материал систематизирован, логично выстроен, качественно иллюстрирован. Диссертация изложена на 155 страницах машинописного текста, иллюстрирована 26 таблицами и 10 рисунками; список цитируемой литературы включает 181 источник, из 37 - зарубежных авторов. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания объектов и методик исследования, 4 глав экспериментальных исследований, выводов и приложений.

Глава 1 «Применение растворов аптечного изготовления в современной медицине (на примере растворов для лекарственного электрофореза и 10%-ного гипертонического раствора натрия хлорида), направления совершенствования их технологии и упаковки» представляет собой аналитический обзор литературы по проблеме востребованности здравоохранением ЛС аптечного изготовления; по характеру изложения логичная и структурированная. Обзор литературы является убедительным обоснованием актуальности экспериментальных исследований диссертанта.

Глава 2 «Объекты и методики исследования» посвящена описанию объектов и методик, использованных диссертантом, и построена традиционно.

Глава 3 «Исследование современной номенклатуры лекарственных препаратов, изготавливаемых в аптеках для нужд медицинских организаций» содержит результаты анализа закупок ЛС аптечного изготовления. Диссертантом установлена структура ассортимента ЛС аптечного изготовления по видам лекарственных форм, выявлено преобладание растворов в рецептуре производственных аптек и проведена экспертиза прописей на предмет возможности их промышленного производства.

В главе 4 «Исследования по переводу растворов для лекарственного электрофореза аптечного изготовления в промышленное производство» приведено теоретическое обоснование технологии получения растворов для лекарственного электрофореза без стабилизаторов, консервантов и других вспомогательных веществ. Предложено промышленное производство прописей растворов калия йодида 5%, кислоты аскорбиновой 5%, натрия бромида 5%, новокаина 2% и 5%, меди сульфата 1%, цинка сульфата 3% в форме «сухих концентратов» - порошков во флаконах, предназначенных для приготовления растворов для лекарственного электрофореза путем добавления воды очищенной, поставляемой в комплекте во флаконе.

Изучены технологические характеристики лекарственных субстанций порошков для приготовления растворов для электрофореза; обоснованы возможность их фасовки без грануляции и добавления вспомогательных веществ, вид упаковки; разработаны нормы качества. Диссертантом изучена стабильность при хранении как порошков во флаконах, так и получаемых растворов для электрофореза – по всем показателям, регламентированным для лекарственных форм аптечного изготовления. Автором теоретически и экспериментально обоснован срок годности растворов для электрофореза – 7 суток, что как обеспечивает их качество, так и удобно для медицинского персонала физиотерапевтических отделений.

Глава 5 «Разработка технологии получения и стандартизация раствора натрия хлорида 10% стерильного для наружного применения» содержит результаты исследований по разработке технологии, норм качества и обоснованию сроков годности раствора 10% стерильного для наружного применения во флаконах стеклянных. Подробно изложен технологический цикл и приведены характеристики процесса. Диссертантом предложено использование экономичного и экспрессного метода гальваностатической кулонометрии для количественного определения натрия хлорида в лекарственном препарате.

В главе 6 «Разработка технологии получения инфузионных растворов натрия хлорида 0,9% и глюкозы 5% в контейнерах полипропиленовых 50 мл – 250 мл и 100 мл – 1000 мл» изложены результаты исследования по разработке технологии получения изотонических инфузионных растворов натрия хлорида 0,9% и глюкозы 5% в оригинальной полимерной таре, позволяющей проводить фасовку объемов ЛС от 50 мл до 1000 мл, что необходимо для обеспечения потребности практического здравоохранения в различных объемах инфузионных ЛС и замены лекарственных форм аптечного изготовления. Р.Р.Сабиржан показывает экономическую целесообразность использования полимерной тары для инфузионных растворов, и предлагает усовершенствовать конструкцию полипропиленового контейнера: укупоривать его пробкой без использования переходника (что, безусловно, удешевляет стоимость ЛС) и изолировать инфузионный раствор от материала пробки полипропиленовым барьером, что исключает диффузию посторонних примесей из пробки в раствор. Диссертант приводит в работе фотографию контейнера и его чертежи. Ценно также то, что контейнер можно использовать для фасовки инфузионных растворов различных объемов: от 50 мл до 250 мл и от 100 мл до 1000 мл. Интересным и необходимым исследованием является изучение в соответствии с современными нормативными требованиями влияния упаковки на возможное изменение свойств инфузионных растворов, а также исследование возможного токсичного действия в результате диффузии веществ из упаковки в инфузионные растворы. Разработанная конструкция контейнера апробирована в отношении инфузионных растворов: 0,9% раствора натрия хлорида и 5% раствора глюкозы, и показана возможность ее использования в промышленном производстве, что позволит оперативно реагировать на актуальные потребности медицинских организаций в различных объемах инфузионных растворов и заменить аптечное

изготовление малых (50 мл) объемов инфузионных растворов.

Главы заканчиваются конкретными выводами, отражающие все достигнутые результаты каждой главы.

Ссылки на литературные источники достоверны.

Общие выводы по итогам диссертационной работы соответствует поставленным во введении задачам.

В целом, диссертационная работа Р.Р.Сабиржан производит положительное впечатление.

В процессе ознакомления работы возникли некоторые замечания и вопрос:

1. Глава 2 «Объекты и методики исследования» перегружена изложением ГОСТ Р 50855-96 «Контейнеры для крови и ее компонентов. Требования химической и биологической безопасности и методы испытаний» и других нормативных документов, достаточно было привести ссылки на них.

2. Диссертант в главе 6 показывает экономические преимущества полимерной тары для инфузионных растворов. Почему для стерильного 10% раствора натрия хлорида изучена только стеклянная тара?

3. Стр. 90. К таблице 11. Согласно законодательству растворы для электрофореза должны быть стерильными, т.к. имеется вероятность черезкожного проникновения пирогенных веществ. Соискателю следует пояснить, почему в таблице установлены показатели микробной обсемененности, а в технологическом процессе не предусмотрена операция стерилизации субстанций. Кроме того, следует добавить, что за рубежом растворы для электрофореза готовят не просто стерильной воде очищенной, а на стерильной воде высшей степени очистки. Это объясняется возможным присутствием в среде ионов, особенно ионов-катализаторов разрушающих действующие вещества при электролизе. Диссертанту, следует упомянуть в тексте и в докладе, что стабильность растворов при электролизе не изучалась т.к. эти растворы ранее установлены приказом МЗ к мед. применению.

4. В работе имеются опечатки.

Однако отмеченные замечания и вопросы не снижают ценности выполненной диссертационной работы Сабиржан Рушаны Равиловны.

**Рекомендации по использованию материалов диссертационных исследований.** Результаты работы имеют научно-практическое значение для фармацевтической и медицинской практики. Однако автору следует продолжать внедрение разработанных лекарственных форм в производство и совершенствовать нормативную документацию.

**Заключение.** Диссертация Сабиржан Рушаны Равиловны «Технологическое обоснование промышленного производства растворов, изготавливаемых в условиях аптек», представленная на соискание учёной степени кандидата фармацевтических наук, является завершённым квалификационным научным исследованием, выполненным на современном уровне, в котором поставлена и решена актуальная задача по разработке промышленной технологии и норм качества лекарственных средств по часто повторяющимся аптечным прописям растворов, имеющая существенное значение для технологии получения лекарств.

Диссертационная работа Сабиржан Р.Р. по актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, степени обоснованности научных положений, достоверности результатов, уровню апробации соответствует требованиям п. 9 "Положения о порядке присуждения ученых степеней", утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 - технология получения лекарств.

Официальный оппонент

Доктор фармацевтических наук, профессор  
кафедры фармации ГБОУ ВПО «Уральский  
государственный медицинский университет»  
Минздрава России  
А.С.Гаврилов

Подпись Гаврилова А.С. заверяю:

Доктор медицинских наук, профессор, проректор по  
научной работе ГБОУ ВПО «Уральский  
государственный медицинский университет»  
Минздрава России  
О.П.Ковтун



19.11.2013г.