

ОТЗЫВ

официального оппонента заведующего кафедрой фармации федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора фармацевтических наук, профессора Петрова Александра Юрьевича по диссертации Прозоровой Надежды Александровны на тему: «Разработка состава, технологии получения и стандартизация лекарственных препаратов ибупрофен капсулы 200 мг и кеторолак таблетки 10 мг», представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01- технология получения лекарств

Актуальность выполненного исследования

В структуре продаж аптек значительный удельный вес занимают анальгетические лекарственные препараты группы НПВС. Препараты данной группы остаются высоко востребованными и присутствуют практически в каждой семейной аптечке. Безусловно, это подтверждает актуальность выбора препаратов ибупрофена и кеторолака автором диссертации.

Как показывает анализ рынка, на первом месте находятся эффективность, безопасность и цена – это свойства, которые должны быть присущи любому лекарственному препарату. В меньшей степени на мнение потребителей при выборе препаратов данной группы влияют производитель, известность лекарственного препарата, лекарственная форма, тип упаковки и внешнее оформление. Принимая во внимание концепцию Государственной программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности», одним из приоритетных направлений которой является производство отечественных лекарственных препаратов, разработка составов таблеток кеторолака и капсул ибупрофена является актуальной задачей как для АО «Медисорб», так и для современной российской фармацевтической практики в целом.

Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность

Новизна представленной диссертационной работы состоит в том, что разработана отсутствующая на фармацевтическом рынке России лекарственная форма ибупрофена – твердые желатиновые капсулы. Разработаны и научно обоснованы оптимальные составы и рациональная технология получения таблеток кеторолака. Автором с помощью математических методов планирования эксперимента определена степень влияния вида и количества

вспомогательных веществ на технологические характеристики таблеточных и капсулируемых масс.

Также автором изучена сравнительная кинетика растворения воспроизведенного лекарственного средства I класса БКС кеторолака трометамин по процедуре «биовейвер». По результатам серии экспериментов показано, что данная процедура может применяться для оценки взаимозаменяемости воспроизведенных лекарственных препаратов кеторолака трометамин.

Для разработанных препаратов кеторолака и ибупрофена установлены показатели и нормы качества.

Степень обоснованности и достоверности полученных результатов, положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных автором в своей диссертационной работе, основывается на использовании современных методов анализа (физических, физико-химических, технологических и биофармацевтических).

Научные положения и выводы обоснованы, достоверны и логически вытекают из представленных экспериментальных данных.

Основные положения исследования доложены на всероссийских и международных конференциях и конгрессах.

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ (из них 5 статей в изданиях, входящих в Перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России и международные базы цитирования, подана заявка на получение патента на изобретение «Анальгезирующее жаропонижающее лекарственное средство и способ его получения» (приоритетная справка № 2018103603 от 30.01.2018 г.).

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

Теоретические положения, сформулированные в диссертационной работе, могут использоваться в учебном процессе образовательных учреждений по дисциплине «Фармацевтическая технология».

Полученные автором результаты внедрены в производственный процесс фармацевтической компании Медисорб. Новая на фармацевтическом рынке лекарственная форма ибупрофена – твердые желатиновые капсулы – включена в Гос.реестр ЛС и выпускается на фармацевтическом предприятии АО «Медисорб».

Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтических наук

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России (номер государственной регистрации – 115030310053).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация полностью соответствует паспорту специальности 14.04.01 – технология получения лекарств. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 1, 3, 4 и 6 паспорта специальности - технология получения лекарств.

Оценка содержания диссертации

Диссертация построена по традиционному принципу и состоит из введения, обзора литературы, трех глав (2-4) собственных исследований, заключения, выводов и библиографического указателя, включающего 106 отечественных и 68 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 40 таблицами и 28 рисунками.

Анализ диссертации по главам.

Во введении изложена актуальность темы, определены цель и задачи, показана научная новизна и практическая значимость работы, внедрение результатов исследования, личный вклад автора, приведены основные положения, выносимые на защиту.

Глава 1 (стр. 11 - 37). Обзор литературы содержит данные о современном состоянии лечения воспалительных процессов, обоснование целесообразности применения в медицинской практике кеторолака и ибупрофена, об ассортименте вспомогательных веществ, используемых в производстве твердых лекарственных форм, о методах оценки биоэквивалентности и влияющих на нее факторах. Материал изложен логично. Выводы по обзору литературы подчеркивают необходимость проводимых исследований.

Глава 2 (стр. 38 - 52) традиционно посвящена описанию объектов, материалов и методов исследования разрабатываемых препаратов, которые соискатель использовал в настоящей работе.

В главе 3 (стр. 53 - 81) проведен выбор оптимального состава лекарственной формы. В главе представлены результаты использования математического планирования эксперимента для обоснования состава таблеток кеторолака. Установлена зависимость показателей качества гранулятов (сыпучесть) и таблеток кеторолака (распадаемость) от влажности и

давления прессования. Выбраны рациональные параметры прессования. Проведено биофармацевтическое исследование, дана оценка возможности замены фармакокинетических исследований *in vivo* изучением сравнительной кинетики растворения *in vitro* по процедуре «биовейвер». Соискателем предложена технологическая схема производства таблеток кеторолака, воспроизводимость которой подтверждена процедурой валидации. По результатам исследования стабильности установлен срок годности для таблеток кеторолака - 3 года.

Глава 4 (стр. 82 - 107) посвящена разработке капсул ибупрофена. Автором изучены технологические и физико-химические свойства субстанции ибупрофена. С использованием математического планирования эксперимента выбраны оптимальные составы для капсулирования и проведено биофармацевтическое исследование капсул. Соискателем доказано, что для капсул ибупрофена нельзя рекомендовать замену фармакокинетических исследований *in vivo* изучением сравнительной кинетики растворения *in vitro* по процедуре «биовейвер». Изучена стабильность капсул при хранении в условиях комнатной температуры, установлен срок хранения – 3 года. Предложена технологическая схема производства капсул ибупрофена, воспроизводимость которого также подтверждена процедурой валидации.

Общие выводы (стр. 108 - 109) логичны и аргументированы, соответствуют задачам исследования. Диссертационная работа выполнена на современном научном уровне, материал диссертации изложен лаконичным языком, хорошо иллюстрирован.

В конце работы приводятся **приложения** (стр. 130 - 169), включающие результаты валидации методик контроля качества разрабатываемых препаратов, валидации методики теста сравнительной кинетики растворения, данные по стабильности, материалы внедрения.

Являясь ценным научным трудом, рецензируемая работа, однако, не лишена недостатков.

Вопросы и замечания:

1. стр. 6 Хорошо бы дать кроме фамилий авторов еще и ссылки на работы. Абзац.3
2. Что касается микронизации субстанций этим очень плодотворно занимается Краснюк И.И. (мл.) он защищал на эту тему докторскую и выпускает периодически учеников, следовало бы на него сослаться или хотя бы в обзоре упомянуть.
3. Раздел 1.8. Биовейвер весьма информативный метод, им плотно занимаются в Питере проф. Смехова И.Е., следовало бы ее упомянуть.

4. Глава 2. Таблица 1 а что отечественной НД на все это нет. Следовало бы указать НД на таблетки сравнения.
5. В методиках анализа Вы упоминаете СО американской фармакопеи, а что нельзя было использовать для анализа таблеток РСО из Вашей же субстанции. Дешевле однако.
6. Приведенные методики определения количества субстанции и примесей аналогичны препаратам сравнения или Вы их модифицировали, я этого из текста не понял.
7. стр. 47 буферные растворы готовите по американской фармакопее, микробную чистоту по ГФ 12, качество таблеток по ГФ 11, а что в 13 фармакопее этого ничего нет?
8. На мой взгляд таблицы 4-9 можно было не приводить или если уж очень надо в приложении – информации для читателя в них нет.
9. Если мне не изменяет память ибупрофен достаточно легко плавкое вещество Вы это не учитывали при разработке технологии капсулирования и может быть проще таблетки?
10. 26-29 несут вспомогательную информацию при разработке зачем они в диссертации?
11. Если всасывание в желудке ибупрофена происходит слабо зачем тогда вообще капсулы, сделали бы таблетки с кишечнорастворимой оболочкой или хотя бы сравнили и показали, что делать это нецелесообразно вследствие например близкого показателя всасывания.
12. Технические ошибки: стр. 48 - при приготовлении раствора СО кеторолака трометамин в фосфатном буферном растворе pH 6,8 для разведения по аналогии следует использовать мерную колбу на 50 мл;
13. стр. 64 таблица 14 - опечатка в слове дозирования; таблица 15 – единица измерения распадаемости минуты, а фактические результаты приведены в секундах.

Кроме того возникли следующие вопросы:

1. В работах украинских специалистов изучалось влияние вибрационного поля на распределение частиц однородных и разнородных сыпучих веществ и было показано, что в зависимости от частоты вибрации и различия в размерах частиц наблюдается их выраженная сегрегация. В Вашем случае Вы не сталкивались с такой проблемой при разработке технологии получения ГЛФ, поскольку в Вашей субстанции выраженная бимодальность фракций?
2. Насколько равномерно распределяется субстанция в грануляте и не влияет ли эта бимодальность ФДС на равномерность и второй может быть лучше опудривать смесью субстанции с каким-то наполнителем, например, лактозой будет более равномерное распределение?
3. Как Вы считаете может быть целесообразно капсулировать гранулят – скорость капсулирования как-правило выше, точность дозирования тоже?

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Содержание автореферата и печатных работ соответствует материалам диссертации.

Заключение о соответствии диссертации критериям «Положения о присуждении ученых степеней»

Таким образом, диссертационная работа Прозоровой Надежды Александровны на тему: «Разработка состава, технологии получения и стандартизация лекарственных препаратов Ибупрофен капсулы 200 мг и Кеторолак таблетки 10 мг», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – технология получения лекарств, является завершенной научной квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной задачи - получены воспроизведенные препараты кеторолака и ибупрофена отечественного производства с доказанной эффективностью и безопасностью.

Диссертационная работа Прозоровой Надежды Александровны соответствует требованиям п. 9 – 14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. от 28.08.2017 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Прозорова Надежда Александровна заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – технология получения лекарств.

Официальный оппонент

заведующий кафедрой фармации
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

Петров Александр Юрьевич

Россия, 626026, г. Екатеринбург, ул. Декабристов, д. 32,
тел. (342) 214-85-20; E-mail: uniitmp@yandex.ru.

24 августа 2018 г.

Подпись профессора д.ф.н. Петрова А.Ю. заверяю
Начальник УК ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России

