

ОТЗЫВ

официального оппонента кандидата фармацевтических наук (14.04.01 – технология получения лекарств), исполняющего обязанности заместителя директора по фармацевтической разработке и регистрации общества с ограниченной ответственностью «Парма Клиникал» Прозоровой Надежды Александровны на диссертационную работу Чувашиной Динары Петровны на тему: «Разработка состава и технологии получения таблеток рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой», представленную к защите на соискание учёной степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – технология получения лекарств в диссертационный совет Д 208.068.02 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Актуальность темы исследования.

Разработка и внедрение в производство отечественных лекарственных препаратов является одним из приоритетных направлений фармацевтической отрасли, что нашло отражение в государственной программе «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу». Распространенность кислотозависимых заболеваний желудочно-кишечного тракта и фармакологические свойства ингибитора протонного насоса рабепразола обуславливают необходимость разработки его таблетированных препаратов, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, на отечественных фармацевтических предприятиях. В технологии получения таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, имеются проблемы, обусловленные как фармацевтической неэквивалентностью лекарственных препаратов вследствие неучтенных в процессе фармацевтической разработки технологических факторов, так и повышенной пожароопасностью производства вследствие использования органических растворителей компонентов покрытия. Вышеизложенное, а также стимулирование разработки и производства воспроизведенных лекарственных препаратов в соответствии с федеральной целевой программой «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу» определяет актуальность выполненного автором диссертационного исследования.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность.

Степень обоснованности и достоверность проведенных исследований, научных положений, выводов и рекомендаций определяется достаточным объемом литературного и экспериментального материала, применением современных методов и современного оборудования, валидацией разработанных методик, теоретическим обоснованием полученных экспериментальных данных. Выводы и рекомендации логично вытекают из полученных автором диссертации результатов. Результаты исследований обладают статистической достоверностью.

Апробация работы.

Основные положения диссертации представлены и доложены на всероссийских и международных конференциях, По результатам научных исследований получен 1 патент, опубликовано 9 работ, в том числе 3 – в журналах, входящих в перечень периодических изданий, рекомендованных ВАК.

Научная новизна исследования.

Научная новизна исследования заключается в установлении различий в технологических свойствах фармацевтических субстанций рабепразола натрия различных производителей, установлении их фазово-дисперсной структуры с помощью рентгенодифракционных методов и обосновании выбора фармацевтической субстанции с оптимальными технологическими свойствами.

Теоретически обоснованы и экспериментально апробированы условия влажного гранулирования при получении таблеток-ядер рабепразола 10 мг и 20 мг, экспериментально обоснован критерий «Прочность на раздавливание» таблеток-ядер рабепразола 10 мг и 20 мг при таблетировании – 147,1 Н (15 кгс/см²).

Установлено влияние технологических характеристик гранулята на процесс получения таблеток-ядер рабепразола по критерию «Прочность на раздавливание» с использованием метода полного факторного эксперимента.

Теоретически и экспериментально обоснован состав водорастворимой разделительной прослойки, режим ее нанесения на таблетки-ядра рабепразола перед покрытием кишечнорастворимой оболочкой. Установлено влияние основных технологических факторов на процесс покрытия таблеток-ядер рабепразола кишечнорастворимой оболочкой по критерию «Эффективность процесса покрытия» (практический привес покрытия) с помощью метода полного факторного эксперимента.

Разработана новая стабильная таблетированная фармацевтическая композиция рабепразола, покрытая кишечнорастворимой оболочкой, полученная без использования органических растворителей. Новизна состава и технологии подтверждена патентом РФ № 2554735 «Фармацевтическая композиция, содержащая рабепразол натрия, и способ ее получения». Долгосрочными испытаниями и методом «ускоренного старения» доказана стабильность таблеток рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг, в течение 2-х лет.

Установлена фармацевтическая эквивалентность разработанных таблеток рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг, референтному ЛП «Париет[®]», «Эсаи Ко. Лтд.», Япония, на основании результатов процедуры «Биовейвер» в кислой среде при рН 1,2 в течение 2 часов с последующей ее сменой на среду с рН 8,0.

Установлено отсутствие высвобождения рабепразола натрия в среде при рН=4 по тесту «Растворение», а также влияние толщины и массы кишечнорастворимого покрытия (Acryl-EZE[®], «Colorcon») на скорость и степень высвобождения рабепразола натрия из таблеток, экспериментально обоснованы оптимальная толщина кишечнорастворимого покрытия, равная 11 %, и масса кишечнорастворимого покрытия, равная 10 мг (для дозировки 10 мг) и 20 мг (для дозировки 20 мг).

Теоретическая значимость результатов исследования.

Теоретическая значимость проведенных исследований заключается в сформулированных диссертантом научных положениях. Методологические подходы могут использоваться при разработке лекарственных препаратов ингибиторов протонного насоса в лекарственной форме «таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой».

Практическая значимость результатов исследования.

На основании проведенных исследований разработаны и внедрены в производство на АО «Татхимфармпрепараты» состав, технология, нормативная документация на таблетки рабепразола, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг. Разработанная диссертантом технология нанесения кишечнорастворимого покрытия на таблетки-ядра рабепразола без использования органических растворителей имеет преимущества в плане безопасности производства.

Результаты исследования используются также при изучении тем: «Таблетки», «Биофармация», «Правила GMP» в Институте фармации Казанского государственного медицинского университета.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности.

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 14.04.01 – технология получения лекарств. Результаты проведенных исследований соответствуют пунктам 1, 3, 4 и 7 паспорта специальности.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа построена по традиционному принципу и состоит из следующих основных разделов: введение, 5 глав, общие выводы, список использованной литературы, список сокращений, приложения. Содержание диссертации изложено на 202 страницах, включая 71 таблицу, 35 рисунков, 169 источников литературы, в том числе 70 иностранных.

Во введении представлена актуальность темы запланированных исследований, степень ее разработанности, сформулированы цель и задачи, показана научная новизна, теоретическая и практическая значимость, методология и методы исследования, сформулированы положения, выносимые на защиту, внедрение результатов работы и личный вклад автора в проведенные исследования.

В главе 1 «Обзор современных подходов к технологии лекарственных форм рабепразола» (обзор литературы), изложенной на 21 странице (с. 15-36), представлена история разработки и применения ингибиторов протонного насоса, их химическая структура, характеристика и ассортимент, фармакотерапевтические свойства рабепразола, особенности технологии лекарственных препаратов рабепразола и патенты, защищающие состав, технологию и способ применения препаратов рабепразола и синтез субстанций рабепразола натрия. Показана перспектива разработки новых ингибиторов протонного насоса в комбинации с другими действующими веществами.

В главе 2 «Объекты и методы исследования», изложенной на 18 страницах (с. 37-55), изложены объекты исследования, которыми являлись фармацевтические субстанции, референтные лекарственные препараты и вспомогательные вещества, и методы исследования: технологические, физико-химические, микробиологические, статистические, методы математического планирования.

В главе 3 «Разработка состава и технологии получения таблеток рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг» изложенной на 52 страницах (с. 56-108) отражены критерии выбора состава и технологии получения таблеток рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, теоретическое и экспериментальное обоснование состава и технологии получения таблеток-ядер и нанесения пленочной оболочки, изучены технологические и физико-химические свойства фармацевтических субстанций рабепразола натрия. Проведена оптимизация технологического процесса получения таблеток-ядер и нанесения пленочной кишечнорастворимой оболочки с использованием метода полного факторного эксперимента. Диссертантом разработаны технологическая схема и контрольные точки производства таблеток рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг.

Глава заканчивается выводами, связанными с результатами эксперимента по теоретическому и практическому обоснованию состава и технологии таблеток рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой.

Глава 4 «Разработка методик стандартизации таблеток рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг» изложена на 23 страницах (с. 109-132), где определены критерии качества для стандартизации таблеток рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг. На основании полученных результатов разработан проект нормативной документации и изучена стабильность при долгосрочных испытаниях и методом «ускоренного старения». Осуществлен подбор оптимальной упаковки – контурная ячейковая упаковка из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной, обеспечивающая стабильность таблеток в течение 2-х лет.

В главе 5 «Биофармацевтические исследования таблеток рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг», изложенной на 20 страницах (с. 133-153), исследовано высвобождение рабепразола натрия из таблеток с использованием теста «Растворение» на двух стадиях (кислотной и буферной). Изучена эквивалентность таблеток рабепразола *in vitro* с применением процедуры «Биовейвер», на основании которых следует, что кинетика перехода лекарственного средства в раствор из испытуемого разработанного препарата эквивалентна кинетике его перехода из препарата сравнения «Париет®». Проведено исследование влияния привеса кишечнорастворимой оболочки на высвобождение рабепразола натрия при pH=4, что показало отсутствие высвобождения под влиянием патологического дуоденогастрального рефлюкса в желудке.

Заключение отражает общие выводы и результаты диссертационного исследования Д.П. Чувашовой.

Диссертационная работа Д.П. Чувашовой содержит 12 **Приложений**, в которых отражены результаты внедрения в практическую деятельность и в учебный процесс, результаты анализов, подтверждающие стабильность, макеты упаковки.

Автореферат отражает основные положения и выводы диссертации.

Несмотря на положительную оценку диссертационной работы Чувашовой Динары Петровны, необходимо отметить следующие вопросы и замечания:

1. Глава 3 п.3.3.1 таблица 8: чем обосновано различное содержание активного фармацевтического ингредиента в составе 2 по сравнению с составами 1, 3 и 4?

2. Глава 3 п.3.4.2 таблица 28: таблетки, покрытые пленочной оболочкой Opadry® и Vivacoat® для разделительной прослойки, имеют практически одинаковые удовлетворительные результаты. Чем обоснован выбор в пользу пленочной оболочки Opadry®?

3. Почему в растворе для ППХС рабепразол натрия содержится в концентрации 0,001 мг/мл (0,5 % от концентрации рабепразола в испытуемом растворе), а не в концентрации 0,2 мг/мл (концентрация рабепразола в испытуемом растворе). Как в таком случае оценить разрешающую способность предложенной методики определения родственных примесей, не будет ли наложения пика рабепразола и примеси D на хроматограмме испытуемого раствора?

4. Была ли доказана линейная зависимость площадей пиков примесей от их концентрации?

5. Каким образом и где отражена необходимость сохранения стабильности оболочки при pH=4?

6. Технические ошибки: стр. 78 ссылка на таблицу 19 вместо 17; стр. 89 ссылка на таблицу 34 вместо 28; стр. 93 составы покрытий приведены в таблице 19, а не 22 как указано в работе.

Вопрос:

1. Согласно данным ГРЛС на лекарственный препарат Рабепразол таблетки кишечнорастворимые, покрытые оболочкой, производства АО «Татхимфармпрепараты» получено РУ ЛП-004797 от 13.04.2018, при этом отсутствует информация о статусе взаимозаменяемости. Является ли, по

Вашему мнению, вышеуказанный препарат взаимозаменяемым по отношению к референтному?

Указанные замечания не снижают значимость диссертационного исследования Д.П. Чувашовой.


Заключение

Диссертационная работа Чувашовой Динары Петровны на тему «Разработка состава и технологии получения таблеток рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой» является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи по фармацевтической разработке таблеток рабепразола, имеющей существенное значение для развития технологии получения лекарств.

По актуальности, научной новизне, уровню и объему исследований, теоретической и практической значимости, достоверности и степени обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций диссертационная работа соответствует п. 9-14 Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор, Чувашова Динара Петровна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – технология получения лекарств.

Официальный оппонент:

исполняющий обязанности заместителя
директора по фармацевтической разработке и
регистрации общества с ограниченной
ответственностью «Парма Клиникал»,
кандидат фармацевтических наук
(14.04.01 – технология получения лекарств)

«30» августа 2019 г.  Прозорова Надежда Александровна

Россия, 614113, г. Пермь, ул. Причальная, д. 1Б
ООО «Парма Клиникал»
тел. 89194572912, 89082525360;
E-mail: prozorova_n@mail.ru.

Подпись Прозоровой Н.А. заверяю
Генеральный директор ООО «Парма Клиникал»
«30» августа 2019 г.



Фотеева А.В.