

## ОТЗЫВ

официального оппонента заместителя директора по инновационной деятельности, главного научного сотрудника лаборатории готовых лекарственных форм федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», доктора фармацевтических наук (15.00.01 – технология лекарств и организация фармацевтического дела), профессора Алексеева Константина Викторовича на диссертационную работу Булатова Ильи Петровича «Технология и стандартизация таблеток фелодипина и пара-аминобензоилгидразида янтарной кислоты», представленную в диссертационный совет Д.208.068.02 при Пермской государственной фармацевтической академии на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – технология получения лекарств

### **Актуальность темы выполненной работы**

Создание и внедрение в производство оригинальных отечественных препаратов и инновационных лекарственных форм, позволяющих эффективно и длительно поддерживать концентрацию действующего вещества в крови, безусловно, является одной из актуальных задач, стоящих перед современной наукой. По данным исследований ВОЗ, частота встречаемости артериальной гипертонии и сахарного диабета 2 типа в России составляет более 35 % и 6 %, соответственно. Одним из возможных подходов к решению этих проблем, требующих длительного и постоянного приема препаратов, является создание отечественных лекарственных средств пролонгированного действия с использованием как хорошо зарекомендовавших себя лекарств, так и вновь синтезированных субстанций.

В диссертационной работе Булатова И.П. предпринята успешная попытка разработки и внедрения в практику таблеток пролонгированного действия фелодипина и пара-аминобензоилгидразида янтарной кислоты (ПАЯК), что, актуально в плане импортозамещения, и перспектив внедрения эффективных лекарственных средств в клиническую практику.

## **Соответствие диссертации заявленной научной специальности и отрасли науки**

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.04.01 – технология получения лекарств. Результаты проведенного исследования соответствует области исследования в рамках пунктов 1, 3, 4, 6, 8 соответствующего паспорта специальности.

### **Научная новизна и теоретическая значимость исследований**

Автор разработал и внедрил составы твердых лекарственных форм фелодипина и ПАЯК пролонгированного действия. Помимо этого, в работе подтверждена возможность применения субстанции фелодипина различных производителей в обычной и микронизированной форме. Доказана возможность применения матрицы одного состава для таблеток фелодипина дозировкой от 2,5 мг до 10 мг. Разработаны, апробированы и валидированы методики определения качества таблеток фелодипина и ПАЯК.

### **Значимость диссертационной работы для науки и производства**

Булатовым И.П. в результате выполненных исследований созданы и внедрены стабильные при хранении таблетированные лекарственные формы, обеспечивающие равномерное высвобождение действующих веществ на основе разработанной матрицы, которые могут применяться для лечения гипертонической болезни и сахарного диабета 2 типа. Подходы, использованные автором при разработке твердых лекарственных форм, могут составить основу для создания инновационных таблеток с пролонгированным высвобождением действующего вещества, а результаты диссертационной работы Булатова И.П. представляют практическую значимость.

## **Степень обоснованности и достоверность научных положений и выводов**

Диссертационная работа Булатова И.П. выполнена на современном научном уровне с использованием современных методов физико-химического анализа: хроматография в тонком слое сорбента, высокоэффективная жидкостная хроматография, спектрофотометрия, титриметрия, оптическая микроскопия, а также методы математической обработки результатов испытаний, позволяющие проводить сравнение профилей растворения таблеток. Положения, выдвинутые в диссертации, научно обоснованы. Выводы согласуются с полученными результатами, логично вытекают из задач исследования. Диссертация оформлена в соответствии с требованиями ГОСТ Р 7.0.11-2011, написана грамотно, профессиональным языком.

Основные результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на международных научно-практических конференциях «Актуальные проблемы науки фармацевтических и медицинских ВУЗов: «От разработки до коммерциализации» (Пермь, 2011), Российской научно-практической конференции «Фармация и общественное здоровье» (Екатеринбург, 2011, 2014), на XVII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2011), международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы развития науки» (Уфа, 2014).

Апробация результатов проводилась на базе ЗАО «Березовский фармацевтический завод», что свидетельствует о столь необходимых научных контактах с промышленным производством.

## **Структура и содержание диссертации**

Диссертация построена традиционно, изложена на 132 страницах машинописного текста, содержит 21 рисунок и 21 таблицу. Работа включает введение, обзор литературы, описания объектов и методов исследований, результаты собственных исследований в двух главах, выводы и

9 приложений. Список литературы состоит из 165 наименований, из которых отечественных источников – 136, а иностранных – 29.

### **Общая характеристика работы**

Введение структурировано, в нём изложены актуальность исследования, цель и задачи. Показана научная новизна и практическая значимость полученных результатов.

Обзор научной литературы изложен в первой главе. В нем представлен анализ отечественных и зарубежных данных по таблетированным лекарственным формам. Приведена классификация лекарственных форм пролонгированного действия и основные способы пролонгирования таблеток. Представлен обзор методов определения сравнительной биологической доступности таблеток с использованием теста «Растворение». На основе представленных материалов соискатель формулирует актуальность своего исследования.

Во второй главе дана характеристика субстанции, вспомогательных веществ и упаковочных материалов, используемых для разработки таблетированных лекарственных форм. Подробно освещены методы и подходы определения технологических показателей, описаны методы исследования гипогликемической активности. Методы исследования соответствуют задачам, определенным на основании поставленной цели, и подробно освещены.

Третья глава содержит результаты и их обсуждение. Получены таблетки фелодипина пролонгированного действия: подобран состав матрицы, условия таблетирования, изучена стабильность при естественном хранении. Сравнение профиля высвобождения фелодипина из таблеток в teste «Растворение» с препаратом-новатором проведено с использованием математических методов оценки фактора подобия и фактора различия.

В четвертой главе содержатся исследования обоснования выбора дозы таблетки пара-аминобензоилгидразида янтарной кислоты 50 мг по

результатам исследований гипогликемической активности на лабораторных животных. Разработаны нормы и проведена стандартизация субстанции в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи РФ 12 издания и ОФС, вошедших в ГФ РФ 13 издания. Далее с использованием технологических решений получения таблеток фелодипина пролонгированного действия разработан состав матрицы, обеспечивающий пролонгированное высвобождение ПАЯК. Проведены комплексные исследования по разработке НД и технологии производства таблеток ПАЯК 50 мг пролонгированного действия. Представлены материалы исследования стабильности таблеток ПАЯК при хранении в естественных условиях. Определен срок годности 2 года с возможностью пересмотра этого показателя в сторону увеличения по мере накопления результатов исследования в процессе хранения.

Выводы являются логическим следствием содержания диссертационной работы, соответствуют задачам исследования и полученным экспериментальным данным.

Основные результаты, полученные в диссертации, являются новыми и достоверными. Автором впервые разработана универсальная матрица для таблеток фелодипина и пара-аминобензоилгидразида янтарной кислоты пролонгированного действия.

Материал в диссертационной работе изложен в логической последовательности, квалифицированно и грамотно. Достоверность полученных результатов подтверждается использованием адекватных экспериментальных и статистических методов.

Результаты исследования опубликованы в 15 статьях, из них 2 – в изданиях, рекомендованных ВАК.

Основные положения диссертации достаточно полно отражены в автореферате.

## **Замечания, предложения и вопросы по содержанию и оформлению работы**

1. В диссертации имеют место стилистически неудачные выражения и, в ряде случаев, недостаточно корректное использование некоторых терминов, например, на страницах 21, 74 и 80.

2. Каким образом установлена дозировка лекарственной формы ПАЯК 50 мг? Каковы возможности по изменению технологии производства в случае рекомендаций по корректировки дозировок препарата, например, 25 мг или 100 мг, на основании результатов проведения клинических испытаний?

3. Почему Вами выбран усложненный вариант аппаратурного исполнения теста «Растворение» с дополнительной корзинкой четырёхугольной формы? Данная корзинка не входит в стандартный набор поставляемого оборудования и является дорогостоящей опцией.

4. Почему выбрана общая масса таблеток фелодипина 250 мг при относительно низких дозировках от 2,5 до 10,0 мг?

5. В тексте диссертации не приведена технологическая схема по получению твердой дисперсной системы фелодипина.

Все высказанные замечания не носят принципиального характера и не снижают научную ценность проделанной работы.

**Заключение:** диссертационная работа Булатова Ильи Петровича на тему «Технология и стандартизация таблеток фелодипина и пар-аминобензоилгидразида янтарной кислоты», является полноценной научно-квалификационной работой, в которой содержатся решения актуальных задач современной фармации по расширению номенклатуры отечественных инновационных лекарственных средств для лечения артериальной гипертонии и сахарного диабета 2 типа.

Диссертация по актуальности избранной темы, объему проведенных исследований, научно-практической значимости, обоснованности и

достоверности выводов соответствует требованиям пунктов 9 – 14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Булатов Илья Петрович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – технология получения лекарств.

Официальный оппонент  
доктор фармацевтических наук

(15.0.01 – технология лекарств и  
организация фармацевтического дела),  
профессор, ФГБНУ «НИИ фармакологии  
имени В.В. Закусова», заместитель  
директора по инновационной деятельности  
и главный научный сотрудник лаборатории  
ГЛФ ФГБНУ «НИИ фармакологии имени  
В.В. Закусова»

«28» августа 2018 г.

Алексеев  
Константин Викторович

Подпись Алексеева К.В. заверяю:  
Ученый секретарь ФГБНУ «НИИ  
фармакологии  
имени В.В. Закусова», кандидат  
биологических наук



В.А. Крайнева

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова» 125315, Россия, г. Москва, ул. Балтийская, 8, тел. (495) 601-21-25, сайт: <http://academpharm.ru/>;  
E-mail: zakusovpharm@mail.ru