



ПЯТИГОРСКИЙ МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ  
- ФИЛИАЛ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО  
УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

«ВОЛГОГРАДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

357532, Россия, Ставропольский край, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11  
ОКПО 01962942 ИНН/КПП 3444048472/263243001 тел. (8793) 32-44-74, 32-92-66, факс 32-92-67

« 19 » июля 2018 г. № 003/488  
на № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации доктор медицинских наук

Всеволод Леонидович Аджиенко  
«19» июля 2018 г.



### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Пятигорского медико-фармацевтический института – филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертационной работы Булатова Ильи Петровича «Технология и стандартизация таблеток фелодипина и параминобензоилгидразида янтарной кислоты» представленной в диссертационный совет Д 208.068.02 созданный на базе Пермской государственной фармацевтической академии на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – технология получения лекарств

#### Актуальность исследования

Стратегической целью развития нашей страны на современном этапе является достижение соответствующего уровня ее экономического и социального развития. Основной целью государственной политики в области здравоохранения на период до 2020 г. является формирование системы, обеспечивающей доступность медицинской помощи, повышение эффективности медицинских услуг и лекарственного обеспечения.

Именно в этом направлении и создавалась настоящая диссертация. Важнейшей ключевой задачей фармацевтической промышленности является создание новых прорывных технологий и препаратов с применением

субстанций известной (дженериков) и оригинальной структуры, одновременно с этим важной составляющей будет создание усовершенствованных лекарственных форм (ЛФ) препаратов применительно к конкретной нозологии. Наиболее интересным новшеством служит создание твердых лекарственных форм с регулируемым высвобождением действующего вещества.

Выukanное автором направление исследований, реализованное в диссертационной работе, поставлено самим производством и обусловлено необходимостью расширения ассортимента таблетированных форм для лечения диабета и гипертонической болезни.

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

Тема и содержание диссертационной работы, целью которой явилась разработка промышленной технологии производства новых пролонгированных таблетированных лекарственных форм препаратов фелодипина и пара-аминобензоилгидразида янтарной кислоты (ПАЯК) в полной мере соответствует предметной области и методологии фармацевтической науки. Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.04.01 – технология получения лекарств, результаты исследований укладываются в рамки пунктов 1, 3, 4, 6, 8 соответствующего паспорта специальности.

В ходе исследований автором были полностью решены задачи, сформулированные во «Введении» и связанные с разработкой состава таблеток фелодипина и ПАЯК, созданием технологии промышленного производства указанных ЛФ и их стандартизация с подготовкой проектов НД.

Настоящая диссертационная работа выполнена в ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России в соответствии с планом НИР (номер государственной регистрации 01.9.50007426).

**Научная новизна и теоретическая значимость исследований** заключается в том, что впервые автором на основании комплексных технологических, биофармацевтических и биологических исследований предложены составы и технологии производства готовых лекарственных форм: таблетки пролонгированного действия фелодипина и ПАЯК. За счет варьирования состава ЛФ удалось обеспечить длительное равномерное высвобождение действующего вещества из таблеток на модели теста «Растворение», что гарантирует в конечном итоге получение лекарственной формы с постепенным выделением лекарственного препарата в течение 8 – 12 часов. Именно данный факт является ключевым во всей диссертационной работе, поскольку выбранные автором модели и требуют равномерного высвобождения действующего вещества в кровь для исключения пиковой нагрузки на организм. В результате научных исследований доказана стабильность препаратов в течение всего срока годности и воспроизводимость ключевых характеристик препаратов в плане биофармации.

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

Научная значимость результатов исследований состоит в расширении знаний о биологических и технологических свойствах лекарственных форм пролонгированного действия. Показана возможность получения пролонгированных таблетированных препаратов на основе субстанции фелодипина и пара-аминобензоилгидразида янтарной кислоты с регулируемым высвобождением на основе вполне доступных и дешевых вспомогательных ингредиентов.

В результате исследований получены результаты, имеющие важное промышленное и практическое значение:

- разработан состав, технология производства и проведена стандартизация с подготовкой проекта НД на таблетированную форму пролонгированного действия фелодипина 2,5; 5 и 10 мг;

- разработан состав таблетированной формы с регулируемым высвобождением препарата противодиабетического действия на основе субстанции пара-аминобензоилгидразида янтарной кислоты, технология промышленного производства и проект НД для стандартизации готовой лекарственной формы (ГЛФ).

Проекты нормативной документации на таблетки ПАЯК прошли апробацию на базе РИЦ «Фарматест» ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России. Технологические аспекты производства пролонгированных таблетированных ЛФ внедрены на ЗАО «Березовский фармацевтический завод», отработаны режимы промышленного производства, представлен проект НД на ГЛФ и разработаны промышленные регламенты производства. Препараты переданы для проведения комплекса доклинических исследований на базе ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России.

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

Обоснованность и достоверность результатов проведенных исследований подтверждается комплексным характером диссертации, логикой планирования работы, изложением полученных результатов. Все результаты исследований статистически достоверны. Разработанные лекарственные формы оригинальны и рекомендованы для промышленной апробации.

В работе использованы современные методы исследования.

Диссертационные исследования экспериментально насыщены: работа содержит 21 таблицу и 21 рисунок, то есть достоверность представленных материалов сомнений не вызывает. Диссертация обладает внутренним единством, написана автором самостоятельно, а апробация результатов проводилась на базе ЗАО «Березовский фармацевтический завод», что свидетельствует о столь необходимых научных контактах с производством.

## **Личный вклад автора**

Результаты диссертационного исследования обсуждались на научных конференциях различного уровня, что свидетельствует о достаточной апробации диссертационных материалов.

По теме диссертации опубликованы 15 работ, из них 2 – в изданиях, рекомендованных ВАК.

Имеются внедрения в учебный процесс, что также положительно характеризует соискателя. Автореферат в полной мере отражает основные результаты и положения, а также структуру диссертации.

## **Структура и содержание диссертации**

Диссертация и автореферат оформлены в соответствии с существующими требованиями (ГОСТ Р 7.0.11-2011).

В диссертации при использовании и обсуждении заимствованных материалов во всех случаях приводятся ссылки на авторов и используемые источники.

Диссертация Булатова И.П. удовлетворяет всем формальным требованиям: изложена на 132 страницах машинописного текста, построена традиционно. Список литературы составлен из 165 источников, в том числе 29 – зарубежных. Имеется 9 приложений на 16 страницах.

Структура диссертационной работы достаточна традиционная для диссертаций по фармацевтическим наукам (специальность – технология получения лекарств) и состоит из введения, четырех глав и выводов, в конце диссертации в качестве приложения приводятся различные материалы по проведенным исследованиям и акты внедрения.

## **Глава 1. Обзор литературы**

Первая глава посвящена анализу данных литературы, касающихся основных направлений исследования, а именно анализу современных технологий и вспомогательных веществ для создания таблеток с регулируемым высвобождением, представлена на 25 страницах текста. В обзоре рассмотрены проблемы создания и применения таблетированных

ЛФ, способы пролонгирования процесса высвобождении действующего вещества из ЛФ. Обсуждена существующая классификация таблеток-лонг, технология таблетирования и ассортимент вспомогательных веществ. В заключении проанализированы методы, используемые для биофармацевтических исследований процесса высвобождения ЛВ.

## **Глава 2. Материалы и методы исследований**

**Вторая глава** традиционно посвящена материалам и методам исследований, использованных автором. Приведенные данные достаточны для понимания сути диссертационной работы. В разделе 2.1 – 2.3 приводятся необходимые сведения об использованных материалах и нормативной документации, стандартизующей данные материалы. В разделе 2.4 приводятся сведения об упаковочных материалах. В разделе 2.5 очень подробно изложены использованные в исследованиях методы определения технологических и реологических характеристик, аналитические методики и т.д.

## **Глава 3. Оптимизация состава и технологии таблеток фелодипина**

**Третья глава** включает собственные исследования по созданию новой ЛФ – таблеток фелодипина пролонгированного действия. Весьма тщательно показана этапность разработки процесса, проведенные работы представлены с использованием статистической обработки и применением различных методов исследований, что не вызывает сомнений в достоверности и качестве результатов. Проведенные исследования, сопровождаемые тщательной оценкой качества самих лекарственных форм с технологической точки зрения в широком диапазоне свойств (прочность, технологичность, высвобождение и т.д.) позволили автору предложить оптимальные по составу вспомогательных ингредиентов таблетки пролонгированного действия. Варьирование состава и соотношения вспомогательных веществ позволило добиться необходимой скорости высвобождения фелодипина, а предложенная микронизация ЛВ за счет растворения в подходящем растворителе и нанесении на вспомогательное вещество – хороший

технологический ход, при условии исключения хлорорганических растворителей. Выбранный автором состав вспомогательных веществ позволил повысить реологические показатели таблетмассы таким образом, что вполне возможным стал метод прямого прессования, подбор условий прессования позволил достичь оптимальных с точки зрения профиля высвобождения результатов. Для полноты исследований автором изучена биодоступность ЛФ на модели теста «Растворение». В результате варьирования количества лактозы в составе ингредиентов удалось достичь желаемых характеристик растворения. Особенностью полученных таблеток является их медленное набухание с частичным выделением действующего вещества и лишь по истечении 8 – 10 часов полная распадаемость каркаса таблетки. Полученные таблетки покрывались защитной оболочкой. Отдельно проведен комплекс исследований по стандартизации таблеток с валидацией методик анализа и разработкой проекта НД на таблетки. Глава очень насыщена материалом, данные весьма интересные, а полученные результаты в виде ГЛФ выглядят очень убедительно. Выводы по главе в целом отражают содержание материалов исследований.

#### **Глава 4. Состав и технология таблеток пара-аминобензоилгидразида янтарной кислоты**

Четвертая глава посвящена комплексным исследованиям по разработке состава и технологии производства таблетированной формы оригинальной субстанции пара-аминобензоилгидразида янтарной кислоты (ПАЯК), обладающей противодиабетическими свойствами. Сама по себе задача более чем значимая. Таких препаратов, а особенно, новых можно перечесть по пальцам одной руки. Глава построена по той же схеме, что и предыдущая. Вначале идет обоснование терапевтической дозы ПАЯК, затем приводится стандартизация субстанции, изучены реологические и физико-химические характеристики субстанции. Было бы интересно более подробно изложить фармакологию, стандартизацию субстанции, хотя решаемая задача очень существенна и объемна. Раздел 4.4 включает описание процесса

разработки состава и технологии получения таблеток ПАЯК 0,05 г. Автором проведены необходимые исследования и выбран состав с оптимальным эффектом пролонгации. На основе полученных результатов предложена технология производства в опытно-промышленных условиях и разработана соответствующая технологическая схема производства для регламента.

Важным моментом работы является оценка биодоступности таблеток на основе теста «Растворение», оценка сохраняемости ГЛФ и выбор упаковки для нее. Процесс стандартизации, включающий разработку нефармакопейных методик анализа и их валидация сомнений в достоверности не вызывает. Предложены проекты НД на лекарственные формы и проведена оценка их сохранности в течение заявленного срока годности. Выводы по главе отражают результаты исследования.

В целом диссертационная работа насыщена материалами собственных исследований, исследований многосторонних, обширных, если не сказать всеобъемлющих. Несомненно, это достоинство работы, несколько снижает впечатление только слишком телеграфный стиль диссертации, можно было бы остановиться на некоторых проблемах более подробно.

**Выводы** отражают основное содержание диссертации.

Положительно оценивая результаты диссертации в целом, следует отметить некоторые замечания, предложения и вопросы:

1. В тексте диссертационного исследования имеются технические ошибки, неточности и стилистические погрешности, в частности с.57 третий абзац, с.68 первый абзац, с.98, с.101 абзац второй, с.106 второй абзац и др.
2. В тексте диссертации не приведена схема технологического процесса производства таблеток фелодипина методом влажного гранулирования.
3. Как описано в главе 3 таблетки покрывались в установке псевдоожженного слоя. Насколько эта технология применима для покрытия таблеток на более распространённых установках барабанного типа?

4. Как Вы осуществляли процесс подбора состава ингредиентов для таблеток фелодипина?

5. Почему фелодипин относится к веществам с критической биодоступностью?

6. По какой методике проводилось количественное определение веществ?

Высказанные вопросы и замечания не снижают ценности работы И.П. Булатова.

#### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации**

Считаем целесообразным рекомендовать продолжение научных контактов с производством для дальнейших работ по расширению спектра применения создаваемых препаратов регулируемого высвобождения.

**Заключение:** Диссертационная работа Булатова Ильи Петровича «Технология и стандартизация таблеток фелодипина и параминобензоилгидразида янтарной кислоты», является законченной научной квалификационной работой, в которой представлены научно-методические подходы и результаты исследования по разработке отечественных препаратов для лечения гипертонической болезни и сахарного диабета и внедрения их в производство. Проведенное автором исследование по созданию твердых лекарственных форм фелодипина и ПАЯК имеет высокую социальную значимость для здравоохранения и отвечает задаче политики развития фармацевтической промышленности по расширению номенклатуры отечественных препаратов.

По актуальности проведенных исследований, их научно-практической значимости, уровню внедрения в производство, степени опубликованности результатов работы, диссертация соответствует требованиям п.п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. предъявлляемым к

кандидатским диссертациям, а соискатель Булатов Илья Петрович заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – технология получения лекарств.

Отзыв обсужден на заседании кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 14 от «17» 07 2018 г.).

Заведующий кафедрой фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор фармацевтических наук (14.04.01 – технология получения лекарств), доцент

«19» июля 2018 г.

Компанцев Дмитрий Владиславович

Подпись Д.В. Компанцева заверяю:

Начальник отдела кадров Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации



Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 357532, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11.  
E-mail: director@pmedpharm.ru