

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора фармацевтических наук (15.00.01 – технология лекарств и организация фармацевтического дела), доцента, профессора кафедры фармации и химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Гаврилова Андрея Станиславовича 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.

Кислотозависимые заболевания (язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки и желудка, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, синдром Золлингера-Эллисона) являются актуальной проблемой медицины и наиболее распространенными заболеваниями органов желудочно-кишечного тракта, характеризующимися частыми обострениями. Для лечения и профилактики кислотозависимых заболеваний широко используются ингибиторы протонного насоса. Рабепразол обладает рядом фармакотерапевтических преимуществ перед другими ингибиторами протонного насоса, однако в Российской Федерации зарегистрировано только два лекарственных препарата отечественного производства с активным веществом рабепразол натрия в лекарственной форме «таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой», и актуальной является разработка отечественных лекарственных препаратов рабепразола. Кроме того, в литературе отмечаются факты фармацевтической неэквивалентности воспроизведенных лекарственных препаратов рабепразола референтному лекарственному препарату Париет® при оценке высвобождения рабепразола

натрия в промежуточной среде при pH=4 (Лопина О.Д., Сереброва С.Ю., 2016), имитирующей патологический дуоденогастральный рефлюкс в желудке. Таким образом, тема диссертационной работы Д.П.Чувашовой, посвященной научному обоснованию и всестороннему фармацевтико-технологическому исследованию таблеток рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, является актуальной.

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

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций Д.П. Чувашовой основана на анализе литературных данных и экспериментальном материале, полученном с использованием современных методов исследования, адекватных поставленным задачам.

Апробация работы.

Основные положения, материалы и фрагменты диссертационного исследования были изложены на различных научно-практических конференциях международного, межрегионального и регионального уровней.

По результатам научных исследований опубликовано 9 работ, в том числе 3 – в изданиях, включенных ВАК Минобрнауки РФ в «Перечень периодических научных изданий, рекомендуемых для публикации научных работ, отражающих основное научное содержание кандидатских диссертаций».

Получен 1 патент РФ № 2554735 «Фармацевтическая композиция, содержащая рабепразол натрия, и способ ее получения».

Освещение основного содержания диссертации в автореферате и публикациях, а также широкое обсуждение научным и практическим фармацевтическим сообществом свидетельствуют о достаточной степени её апробации.

Научная новизна исследования.

Установлены различия в технологических характеристиках (сыпучесть, насыпная плотность, фракционный состав) фармацевтических субстанций рабепразола натрия различных производителей и рентгенодифракционными методами определена их фазово-дисперсная структура.

Теоретически и экспериментально обоснована технология получения таблеток-ядер рабепразола 10 мг и 20 мг: 3 % раствор гипромеллозы (гидроксипропилметилцеллюлозы) в качестве гранулирующего агента, температура продукта при грануляции в псевдооживленном слое 19-25 °С, время сушки 10-20 мин, температура продукта при сушке в псевдооживленном слое до 27 °С, остаточная влажность гранул от 0,5 % до 1,5 %.

Теоретически и экспериментально обоснован состав водорастворимой разделительной прослойки (Opadry[®], «Colorcon») и режим ее нанесения на таблетки-ядра рабепразола перед покрытием кишечнорастворимой оболочкой (Acryl-EZE[®], «Colorcon»).

Методом полного факторного эксперимента оптимизированы процесс получения таблеток-ядер рабепразола по критерию «Прочность на раздавливание» в зависимости от технологических характеристик гранулята и процесс покрытия таблеток-ядер рабепразола кишечнорастворимой оболочкой по критерию «Эффективность процесса покрытия» (практический привес покрытия) в зависимости от концентрации суспензии для покрытия, скорости подачи суспензии для покрытия, расхода воздуха.

Разработана новая стабильная таблетированная фармацевтическая композиция рабепразола, покрытая кишечнорастворимой оболочкой, полученная без использования органических растворителей (патент РФ № 2554735 «Фармацевтическая композиция, содержащая рабепразол натрия, и способ ее получения»). Проведено изучение стабильности таблеток рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг, при

долгосрочных испытаниях и методом «ускоренного старения» и установлен срок годности лекарственного препарата 2 года.

Установлена фармацевтическая эквивалентность разработанных таблеток рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг, референтному ЛП «Парияет®» (таблетки рабепразола, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг), «Эсаи Ко. Лтд.», Япония, на основании результатов процедуры «Биовейвер».

Установлено отсутствие высвобождения рабепразола натрия в среде при pH=4 по тесту «Растворение», а также влияние толщины и массы кишечнорастворимого покрытия (Acryl-EZE®, «Colorcon»).

Теоретическая значимость результатов исследования.

Теоретическая значимость результатов диссертационного исследования заключается в разработке подходов к обоснованию состава, технологии и оценке качества таблеток рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой. Результаты исследования могут служить теоретической базой для разработки таблетированных препаратов других ингибиторов протонной помпы.

Практическая значимость результатов исследования.

На основании проведенных исследований разработаны состав, технология и нормативная документация (лабораторный регламент, фармакопейная статья, технологическая инструкция) на производство таблеток рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой. Разработки внедрены в производство на АО «Татхимфармпрепараты»; получено регистрационное удостоверение ЛП-004797-130418 на производство таблеток рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг.

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

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 состоит из оглавления, введения, пяти глав, общих выводов, списка сокращений, списка литературы и приложений. Работа содержит 71 таблицу и 35 рисунков. Список литературы включает 169 источников: 99 отечественных и 70 иностранных авторов.

Во введении обоснована актуальность темы, сформулированы цель и основные задачи исследования, представлены положения, выносимые на защиту, отражены научная новизна и практическая значимость полученных результатов, даны об апробации работы, указан личный вклад автора.

В первой главе «Обзор современных подходов к технологии лекарственных форм рабепразола» (обзор литературы) автором изложены история разработки и применения ингибиторов протонного насоса, представлена их химическая структура. Приведены данные по особенностям технологии лекарственных форм рабепразола, патенты, защищающие способ применения, технологию получения и состав лекарственных препаратов рабепразола, способы синтеза фармацевтических субстанций рабепразола натрия. Дано обоснование выбора рабепразола как современного ингибитора протонного насоса для фармацевтической разработки и внедрения в отечественное фармацевтическое производство.

Вторая глава «Объекты и методы исследования» включает 2 раздела: материалы исследований и методы исследований.

В третьей главе «Разработка состава и технологии получения таблеток рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг» представлено изучение технологических и физико-химических свойств фармацевтических субстанций рабепразола натрия. Обоснован

выбор фармацевтической субстанции. Представлены обоснование состава и технологии получения таблеток-ядер рабепразола и обоснование состава и технологии нанесения оболочки на таблетки-ядра рабепразола. Глава 3 является одной из основных, так как описывает исследования, связанные с технологическими аспектами. В этой главе автор подробно изучает все технологические аспекты производства таблеток рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой. Автором рассмотрены критические стадии этапов производства таблеток рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой. Разработана технологическая схема производства таблеток рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг. Глава 3 представляет важный фрагмент исследования.

Четвертая глава «Разработка методик стандартизации таблеток рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг» посвящена разработке методик стандартизации таблеток рабепразола: методики определения подлинности рабепразола натрия в таблетках, определения родственных примесей и количественного определения действующего вещества в таблетках рабепразола, методики определения однородности дозирования рабепразола натрия в таблетках. Проведена стандартизация разработанных таблеток рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, изучена стабильность и установлен срок годности.

В пятой главе «Биофармацевтические исследования таблеток рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг» представлено изучение высвобождения рабепразола натрия из таблеток (тест «Растворение»), изучение эквивалентности таблеток рабепразола *in vitro* (процедура «Биовейвер»), исследование влияния привеса кишечнорастворимой оболочки на высвобождение рабепразола натрия в промежуточной среде при $pH=4$.

Диссертация Д.П. Чувашовой завершается **заключением**, где отражены общие выводы, результаты диссертационного исследования и представлены перспективы дальнейшей разработки темы.

В Приложениях представлены составы вспомогательных веществ таблеток-ядер, разделительной прослойки, кишечнорастворимой оболочки и верхней оболочки лекарственных препаратов рабепразола дозировкой 10 мг и 20 мг, зарегистрированных в Российской Федерации, результаты исследования стабильности в условиях долгосрочных испытаний и материалы, подтверждающие внедрение результатов исследований в практику.

Автореферат в полной мере отражает основное содержание диссертационной работы и раскрывает её основные положения.

Несмотря на положительную оценку диссертационного исследования Чувашовой Динары Петровны, необходимо отметить следующие **вопросы, замечания и рекомендации**:

1. Возможно ли продление сроков годности разработанных таблеток рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой 10 мг и 20 мг?
2. Есть ли разница в стабильности таблеток рабепразола разных дозировок?
3. В диссертационной работе имеются незначительные неточности и стилистические погрешности.

Отмеченные недостатки не носят принципиального характера и не снижают научной и практической значимости выполненного исследования, а вопросы имеют уточняющий характер.

Заключение

Диссертационная работа Чувашовой Динары Петровны на тему «Разработка состава и технологии получения таблеток рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой» является самостоятельной, завершённой научно-квалификационной работой, в которой на основании

комплекса выполненных экспериментальных исследований и их теоретического обоснования решена научно-практическая задача по разработке состава и технологии получения таблеток рабепразола, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, имеющая важное значение для технологии получения лекарств.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, объему и уровню выполненных исследований, достоверности полученных результатов и обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций диссертационная работа соответствует п. 9 - 14 Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 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.

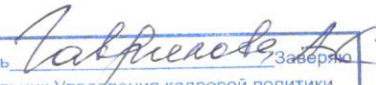
Официальный оппонент:
доктор фармацевтических наук
(15.00.01 – технология лекарств и
организация фармацевтического
дела), доцент, профессор кафедры
фармации и химии федерального
государственного бюджетного
образовательного учреждения
высшего образования «Уральский
государственный медицинский
университет» Министерства
здравоохранения Российской
Федерации

Министерства
Российской

Гаврилов Андрей Станиславович

02.09.2019

Адрес федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3
Телефон: 8 (343) 2148655, 89222222956
e-mail: gavrilov.usma@mail.ru
Официальный сайт: <https://usma.ru/>

Подпись  Заверяю
Начальник Управления кадровой политики
и правового обеспечения
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России
С.В. Чупракова