

Отзыв официального оппонента

генерального директора ЗАО «Обнинская химико-фармацевтическая компания», кандидата фармацевтических наук Владимира Сергеевича Пучнина на диссертационную работу Сульдина Александра Сергеевича на тему: «Создание твердых лекарственных форм ладастена и комбинированного препарата психотропного действия», представленную на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – технология получения лекарств в диссертационный совет Д 208.068.01 при ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России.

Актуальность темы

Психостимуляторы представляют собой группу психоаналептических средств, характерными свойствами которых являются повышение умственной и физической работоспособности, выносливости к нагрузкам, уменьшение утомления, сохранение и продление состояния бодрствования и временное снижение потребности в сне, улучшение настроения, подавление чувства голода и потребности в пище. Нередко эти препараты именуют психоэнергизирующими средствами, психотониками, психомоторными стимуляторами.

На сегодняшний день психостимуляторы применяются также в разных областях профессиональной деятельности, где требуется длительное и непрерывное поддержание работоспособности на высоком уровне. Психостимуляторы позволяют быстро мобилизовать ресурсы организма на выполнение сложных и ответственных заданий.

В частности, боеспособность армии в связи с усложнением систем управления военной техникой и оснащением ее компьютерами все более зависит от функционального состояния организма и работоспособности оператора. Кроме того, работа в экстремальных условиях (ликвидация последствий аварий и катастроф, работа в районах вооруженных конфликтов) создает повышенный риск формирования психоэмоциональных расстройств.

Вследствие этого, по мнению автора диссертационной работы, проблема разработки и создания качественно новых лекарственных препаратов, лишенных побочных эффектов, ограничивающих их применение для профилактики и коррекции психоэмоциональных расстройств у активно работающих людей, выдвигается на первый план.

Степень обоснованности научных положений, полученных результатов и выводов, их достоверность и новизна.

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнения благодаря использованию современных технологических и физико-химических методов, позволяющих получать воспроизводимые и однозначные результаты. Исследования физико-химических и технологических параметров проводились с помощью современных методов вискозиметрии, микроскопии, ВЭЖХ, УФ-спектрофотометрии. Результаты анализа статистически обработаны с использованием математического планирования, обобщенной функции желательности.

Результаты исследований доложены на VI международной научно-практической конференции «Здоровье и Образование в XXI веке» (Москва, 2005), 4-ой международной конференции «Биологические основы индивидуальной чувствительности к психотропным средствам» (Москва, 2006), XIV российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2007), VIII международном конгрессе молодых ученых и специалистов «Науки о человеке» (Томск, 2007), «Стратегия развития российской Фармации» в рамках национального конгресса «Человек и лекарство» (Москва, 2008), научно-практической конференции памяти профессора А.В. Казьянина (Пермь, 2014).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности и отрасли науки

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ГУ НИИ Фармакологии им. В.В. Закусова РАМН в рамках исследований, направленных на поиск и изучение новых фармакологически активных веществ, способных воздействовать на нормальные и патологически измененные функции нервной системы «Изучение и разработка новых оригинальных нейропсихотропных средств» (№ государственной регистрации темы 01.2006 06601).

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 14.04.01 – технология получения лекарств. Результаты проведенных исследований соответствуют пунктам 2, 3 и 4 паспорта специальности - технология получения лекарств.

Научная новизна исследований

В результате проведенных исследований впервые разработаны составы и технология получения твердых дозированных лекарственных форм препарата «Локсидан», в виде таблеток и твердых желатиновых капсул. С использованием математической модели планирования эксперимента проведен выбор вспомогательных веществ.

Новизна проведенных исследований по созданию таблетированной лекарственной формы ладастена подтверждена на уровне изобретения (патент RU 2376986 «Фармацевтическая композиция на основе ладастена» - № 2006142336, приоритет от 30.11.2006, опубл. 27.12.2009).

Новизна проведенных исследований по созданию таблетированной лекарственной формы комбинированного препарата психотропного действия подтверждена на уровне изобретения (патент RU 2427987 «Бином» - № 2009410021, приоритет от 07.07.2009, опубл. 28.07.2011).

Практическая значимость работы

Практическая значимость работы не вызывает сомнения. Изучено влияние вспомогательных веществ на свойства полученных лекарственных форм.

На основании проведенных исследований разработаны и внедрены оптимальные составы и технология получения нового отечественного препарата «Ладастен, таблетки 50 и 100 мг», (ФСП 42-9474-08, регламент производства, акты внедрения ОТО ГУ НИИФ РАМН от 17.10.2008).

Разработана технология получения и утверждена нормативная документация на производство дозированных лекарственных форм комбинированного препарата «Локсидан» в виде таблеток и твердых желатиновых капсул (проект ФСП, регламент производства, акт внедрения ОТО ГУ НИИФ РАМН от 17.10.2008). Технология апробирована и внедрена в ОАО "Усолъе-Сибирский химико-фармацевтический завод".

Результаты диссертационных исследований использованы при формировании регистрационного досье и регистрации препарата ладастен (ЗАО «Фармацевтическая фирма «Лекко») и «Локсидан» (ОАО «Усолъе-Сибирский химико-фармацевтический комбинат»).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 16 печатных работ, полностью отражающих основные положения диссертации, из них 5 – в журналах Перечня ВАК РФ.

Оценка содержания диссертации и её завершенность

Диссертация изложена на 158 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, экспериментальной части (материалы и методы, результаты исследований и их обсуждение), выводов, списка литературы, а также приложения. Работа иллюстрирована 34 таблицами, 21 рисунком. Библиографический указатель включает 132 источника, из них 32 на иностранных языках.

Во *введении* обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи исследования, научная новизна и практическая значимость работы, положения, выносимые на защиту.

Первая глава содержит анализ отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации. Освещены вопросы, касающиеся фармакологического действия нового психостимулирующего препарата – Ладастен и комбинированного препарата психотропного действия «Локсидан». Представлены данные об ассортименте современных вспомогательных веществ, применяемых в технологии твердых дозированных лекарственных форм.

Вторая глава включает описание объектов, материалов и методов исследования, а также используемого оборудования.

Третья глава посвящена разработке состава и технологии препарата «Ладастен таблетки по 50 и 100 мг». Изучены структурно-механические и технологические характеристики субстанции ладастена и таблеточных смесей. Изучено влияние вспомогательных веществ на процесс получения таблеток. На основании проведенных исследований предложены оптимальные составы, отвечающих требованиям ГФ XI и ГФ XII, а также технологические схемы получения указанных таблеток с использованием метода влажного гранулирования и прямого прессования. Представлены результаты оценки качества и стандартизации препарата «Ладастен таблетки по 50 и 100 мг».

Четвертая глава содержит результаты по разработке состава и технологии таблеток комбинированного препарата «Локсидан», полученных методом прямого прессования. Изучены физико-химические и технологические свойства субстанции сиднокарба и таблеточных масс, оптимизирован состав с использованием метода планирования эксперимента. Изучено влияние давления прессования на качество таблеток, представлена технологическая схема производства таблеток «Локсидан».

В данной главе также изложены результаты исследования по разработке состава и технологии твердых желатиновых капсул «Локсидан». Аргументирован выбор вспомогательных веществ. На основании проведенных исследований предложен оптимальный состав и технологическая схема производства твердых желатиновых капсул препарата «Локсидан».

Представлены результаты оценки качества и стандартизации твердых дозированных лекарственных форм комбинированного препарата «Локсидан».

В *Приложения* представлены титульные листы лабораторных и промышленных регламентов, ФСП и патентов. Приобщены акты проведения

апробации и внедрения технологии производства, подтверждающие практическую значимость.

Выводы диссертационной работы логически вытекают из сущности проведенных исследований, результаты которых доложены и обсуждены на научных конференциях различного уровня. Основные положения диссертации достаточно полно отражены в автореферате.

Замечания, предложения и вопросы по содержанию и оформлению работы

В целом работа Сульдина Александра Сергеевича представляет собой завершённое исследование, однако считаю необходимым указать на некоторые недостатки:

1. В разделе 2.5.3 и далее по тексту работы дано значение растворения таблеток ладастена – не менее 60 % за 300 мин, но не оговаривается, с чем связан столь нестандартный показатель.
2. В разделе 2.5.3 и далее по тексту работы уже означенный вопрос относится к комбинированному препарату – высвобождение действующих веществ определяется через 3 часа, а не через рекомендованные 45 мин (ОФС 42-0003-04).
3. Нужно ли рассматривать распадаемость таблеток в течение 15 минут при столь длительном времени высвобождения действующих веществ как критерий качества?
4. В разделе 3.1 при рассмотрении свойств субстанции ладастена не приведен полный гранулометрический состав субстанции. Что подразумевается под мелкодисперсной субстанцией (табл. 4)?

Указанные замечания не имеют принципиального значения и не снижают достоинства и значимости проведенных исследований.

Заключение

Диссертационная работа Сульдина Александра Сергеевича «Создание твердых лекарственных форм ладастена и комбинированного препарата психотропного действия», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной, научной и практической задачи по разработке лекарственных форм отечественных психотропных препаратов.

По актуальности, научной новизне, практической и теоретической значимости, степени обоснованности научных положений и выводов, достоверности полученных результатов диссертационная работа Сульдина Александра Сергеевича соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке

присуждения учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, а ее автор, Сульдин Александр Сергеевич, заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – технология получения лекарств.

Официальный оппонент,
генеральный директор
ЗАО «Обнинская химико-
фармацевтическая
компания»,
кандидат фармацевтических наук

Владимир Сергеевич
Пучнин

Юридический адрес: ЗАО «Обнинская химико-фармацевтическая компания»
249036, Калужская обл., г. Обнинск, ул. Королева, 4
Почтовый адрес: 249037, Калужская обл., г. Обнинск, а/я 70
Моб.тел.: +7 9657002181, e-mail: puchnin@mirpharm.ru

Подпись Пучнина В.С. заверяю
Менеджер по персоналу ЗАО «ОХФК»