

ОТЗЫВ

ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора фармацевтических наук, профессора,
заведующего кафедрой фармации

ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет»

Минздрава России

ПЕТРОВА АЛЕКСАНДРА ЮРЬЕВИЧА

на диссертационную работу Сульдина Александра Сергеевича
на тему: «СОЗДАНИЕ ТВЕРДЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ ЛАДА-
СТЕНА И КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА ПСИХОТРОПНОГО
ДЕЙСТВИЯ», представленную на

соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук
по специальности 14.04.01- технология получения лекарств

Актуальность темы выполненной работы

Рост коммуникативности населения, интенсификация всех сфер жизнедеятельности способствует повышению переутомления и, как следствие возникновению дополнительного количества невротических расстройств различной этиологии. При этом если рынок транквилизаторов и аналогичных психотропных средств весьма насыщенный и разнообразный, то средств психостимулирующего характера явно недостаточно. Такие препараты, как фенамин, запрещены к использованию в силу существенного количества побочных действий, а иных просто нет на рынке.

Кроме того, психостимулирующие средства крайне необходимы для целой группы здоровых людей в экстремальных ситуациях.

Исходя из сказанного выше, представленные исследования, посвященные разработке составов и технологий твердых лекарственных форм современного лекарственного средства ладастен, обладающего психостимулирующим, селективным анксиолитическим и иммунотропным свойствами, а так же комбинированного препарата психотропного действия «Локсидан», являются весьма актуальными.

Соответствие диссертации заявленной научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.04.01 - технология получения лекарств. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 2, 3, 4 паспорта специальности - технология

получения лекарств.

Научная новизна исследований и полученных результатов

Научная новизна исследований состоит в том, что в результате проведенных исследований с использованием физико-химических, аналитических и технологических методов разработаны и научно обоснованы оригинальные составы таблеток ладастена, получаемых методами влажной грануляции и прямого прессования.

Разработаны оригинальные составы твердых дозированных лекарственных форм комбинированного препарата «Локсидан»; подобраны вспомогательные вещества, обеспечивающие весь комплекс необходимых структурно-механических и медико-биологических свойств лекарственной формы.

Изучено влияние вспомогательных веществ, условий таблетирования (в частности, давления прессования) и способа получения таблетированной массы (влажная грануляция, прямое прессование) на качество таблеток ладастена и «Локсидан». Установлено, что таблетки, полученные разными способами, имеют сходные профили растворения.

Практическая значимость

Изучено влияние вспомогательных веществ на свойства полученных лекарственных форм. Результаты диссертационных исследований использованы при формировании регистрационного досье и регистрации препарата ладастен (ЗАО «Фармацевтическая фирма «Лекко») и «Локсидан» (ОАО «Усолье-Сибирский химико-фармацевтический комбинат»).

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);

Разработаны оптимальные составы и технологии получения таблеток и твердых желатиновых капсул комбинированного препарата психотропного действия «Локсидан» (проект ФСП, регламент производства, акт внедрения ОТО ГУ НИИФ РАМН от 17.10.2008). Технология апробирована и внедрена в ОАО "Усолье-Сибирский химико-фармацевтический завод" (акт внедрения от 04.12.2014);

Степень обоснованности и достоверности полученных результатов выводов.

Диссертационная работа Сульдина А.С. выполнена на совре-

менном научном уровне с использованием необходимых методов анализа: технологических, физико-химических, биотехнологических. Выводы и основные положения, формулируемые автором, логически вытекают из результатов эксперимента.

Диссертация оформлена в соответствии с основными требованиями ВАК, написана грамотно, профессиональным языком.

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены 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).

Структура диссертационной работы

Диссертационная работа изложена на 158 (с приложением на 173) страницах машинописного текста, содержит 21 рисунок и 36 таблиц, включает введение, обзор литературы, главу описания объектов и методов исследований, две главы собственных экспериментальных исследований, список цитируемой литературы, содержащий 132 библиографических источников, в том числе 32 на иностранных языках, заключение, выводы, приложения и акты внедрения, т.е. по своей структуре и внешнему оформлению отвечает формальным требованиям, предъявляемым к диссертационным работам. По результатам диссертационной работы опубликовано 17 трудов, из них 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ и два патента РФ.

Общая характеристика работы

В первой главе проведен анализ отечественной и зарубежной литературы по теме диссертационной работы. Приведена характеристика психостимуляторов и их классификация. Автором подробно описаны фармакологические свойства нового психостимулирующего лекарственного средства ладастен и комбинированного препарата психотропного действия, содержащего ладастен и сиднокарб. Проанализиро-

ваны современные подходы к производству твердых дозированных лекарственных форм. Подробно проанализированы свойства и характеристики вспомогательных веществ, их комбинаций, применимость для разработки оптимального состава и технологии получения таблеток и твердых желатиновых капсул.

Вторая глава традиционно посвящена описанию объектов и методов исследований, материалов и оборудования, используемых в физико-химических и технологических экспериментах.

В главах экспериментальной части приводятся результаты собственных исследований. Проведены исследования по разработке состава и технологии препарата «Ладастен таблетки по 50 и 100 мг»(**глава 3**). Изучены структурно-механические и технологические характеристики субстанции ладастена и таблеточных масс. Аргументировано и экспериментально обосновано введение дезинтегрантов в составы, полученные методом влажного гранулирования и прямого прессования (частично прежелатинизированный кукурузный крахмал -Starch 1500 и натрия гликолята крахмал - Explosol®, соответственно). Определено влияние вспомогательных веществ на процесс получения таблеток. На основании проведенных исследований предложены оптимальные составы, отвечающих требованиям ГФ XII, а также технологические схемы получения указанных таблеток с использованием метода влажного гранулирования и прямого прессования. Изучена зависимость распадаемости, силы выталкивания и прочности таблеток ладастена, от величины давления прессования. Определен оптимальный режим условий таблетирования: давление прессования от 120 МПа до 180 МПа. Представлены результаты оценки качества и стандартизации препарата «Ладастен таблетки по 50 и 100 мг». На основании проведенных исследований установлено, что таблетки ладастена по 50 и 100 мг, полученные с применением влажного гранулирования и прямым прессованием, стабильны при хранении.

В **Главе 4** представлены результаты экспериментальных исследований 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».

Выводы логично вытекают из содержания работы и соответствует задачам исследования.

В **приложении** представлены титульные листы лабораторных и опытно-промышленных регламентов, ФСП и патентов. Приобщены акты проведения апробации и внедрения технологии производства, подтверждающие практическую значимость.

При чтении диссертационной работы возникли некоторые замечания:

1. Фенамин и сиднокарб не входят в перечень разрешенных в РФ лекарственных препаратов.

2. Классификация психостимуляторов приводится очень уж сжато -2 страницы (раздел 1.1.)

3. Описание технологии грануляции в аппарате «Топо» желательнее дополнить схемой или чертежом, так понять невозможно (стр.22)

4. Заключение по главе 1 не отражает ее содержание, а лишь повторяет то что уже написано.

5. Спирт этиловый фармакопейный 95%, спирт этиловый ректификованный 96,2% по ГОСТ (стр.40).

6. В главе 2 чересчур подробно описываются стандартные реологические методики (сыпучесть, угол естественного откоса, плотность и т.д.) можно было просто дать ссылку.

7. Для мелкодисперсных систем ФДС целесообразно определять микроскопическим методом – он дает более достоверные результаты чем ситовой (стр.48).

8. Распадаемость - фармакопейный метод зачем его подробно описывать (стр.53-54).

9. При проведении стандартизации почти везде идет ссылка на ГФ Х1, следовало бы сослаться на ГФ Х11 и только в тех случаях где нет новых ОФС на ГФ Х1.

10. стр.106 В заключении переставлен порядок выводов по главе сначала изучалась влажная грануляция и только в конце прямое прессование, а в выводах наоборот.

При рассмотрении диссертации возникли следующие вопросы:

1. Как можно прокомментировать понятие неудовлетворительная сыпучесть на виброворонке для субстанций изучаемых препаратов. Идет сводообразование и свод не разрушается вибрацией?

2. Как объяснить, что абсолютно гидрофобную субстанцию смачивают водным раствором связующего и при этом образуется однородная масса. То есть надо полагать, что в смеси со вспомогательными ингредиентами образуется однородная увлажненная масса или все-таки имеет место дисперсная структура?

3. Чем объяснить тот факт что изучение технологии получения комбинированного препарата сразу начато с прямого прессования, хотя очевиден факт малой пригодности субстанций к этой технологии?

4. В чем заключается целесообразность двух форм комбинированного препарата – таблетки и капсулы?

Отмеченные недостатки не снижают качества исследований и не снижают положительной оценки диссертационной работы.

Диссертационная работа Сульдина Александра Сергеевича на тему «Создание твердых лекарственных форм ладастена и комбинированного препарата психотропного действия» является законченной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком теоретическом и экспериментальном уровне, в которой на основании проведенных соискателем исследований решена актуальная задача фармацевтической технологии по разработке твердых дозированных лекарственных форм отечественных психотропных препаратов

Диссертация по актуальности избранной темы, научной новизне, объему проведенных исследований, практической значимости, обоснованности и достоверности выводов соответствует требованиям п. 9 Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ N 842 от 24.09.2013 г. (с изм. от 21.04.2014 г.), предъявленным к кандидатским диссертациям, а ее ав-

тор, Сульдин Александр Сергеевич, заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по¹ специальности' 14.04.01 - технология получения лекарств.

Официальной оппонент:

Заведующий кафедрой
фармации ГБОУ ВПО УГМУ
Минздрава России,
доктор фармацевтических
наук, профес

Петров Александр Юрьевич
пись

Подпись доктора фармацевтических нау
сандра Юрьевича заверяю
Начальник УК ГБОУ ВПО УГМУ

ова Алек-

Петренко

Государственное бюджетное образовател.....сшего
профессионального образования «Уральский государственный
медицинский университет» Минздрава РФ
(ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России)
620028, Российская Федерация, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3
Тел: 8 (343) 214-85-20, E-mail: unijitmp@yandex.ru