

## УТВЕРЖДАЮ

Ректор федерального государственного  
бюджетного образовательного  
учреждения высшего образования  
«Пермская государственная  
фармацевтическая академия»  
Министерства здравоохранения РФ  
доцент \_\_\_\_\_ А.Ю. Турышев  
«01» сентября 2017 г.

## ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертационной работы  
**Лефтеровой Марии Илларионовны** на тему  
**«Разработка состава и технологии таблеток и сиропа дезлоратадина»,**  
представленной в диссертационный совет Д 208.088.01 на базе ФГБОУ ВО  
«Санкт-Петербургская химико-фармацевтическая академия»  
Минздрава России на соискание ученой степени кандидата  
фармацевтических наук по специальности  
14.04.01 – технология получения лекарств

**Актуальность темы.** Лечение различных проявлений аллергии является серьезной проблемой для современной медицины. Согласно данным мировой статистики, от 10 до 20% населения, проживающего в экономически развитых регионах, страдают аллергическими заболеваниями, а в условиях экологического неблагополучия данный показатель увеличивается до 40–50%. Современный взгляд на аллергию как на системную патологию требует поиска новых эффективных и безопасных средств для ее лечения и профилактики, позволяющих патогенетически воздействовать на основные механизмы развития аллергического воспаления.

При аллергических заболеваниях (риноконъюнктивит, ринит, астма, крапивница и др.) из активированных тучных клеток высвобождается гистамин — важнейший противовоспалительный и вазоактивный медиатор, который вызывает развитие основных клинических проявлений аллергии. Антигистаминные препараты подавляют многие симптомы аллергии. Однако наличие у классических (I поколение) антигистаминных препаратов выраженных побочных эффектов — влияние на ЦНС (седативный эффект, нару-

шение психомоторной деятельности и др.), ограничений к назначению в связи с их неселективностью и нежелательными взаимодействиями с рядом препаратов — привело ученых к созданию высокоселективных антигистаминных средств.

Антигистаминные препараты II поколения в отличие от предыдущего почти не обладают седативным и холинолитическим эффектами, отличаются избирательностью действия на H<sub>1</sub>-рецепторы. Однако для них в разной степени отмечен кардиотоксический эффект. В настоящее время принято выделять и III поколение: к нему относятся принципиально новые средства — активные метаболиты, обнаруживающие, помимо наивысшей антигистаминной активности, отсутствие седативного эффекта и характерного для препаратов второго поколения кардиотоксического действия. Они действуют на разные звенья аллергического процесса и, соответственно, охватывают разные его фазы, как раннюю, так и позднюю, обусловленную вовлечением в аллергический ответ дополнительных клеточных участников и их посредников (медиаторов).

Большую долю противоаллергических препаратов, в частности, антигистаминных лекарственных средств, на российском фармацевтическом рынке представляют импортные лекарственные средства. Антигистаминный препарат последнего поколения дезлоратадин при отсутствии седативного, кардиотоксического и других эффектов имеет лучший профиль безопасности по сравнению с препаратами других поколений этой группы. Все вышесказанное обусловило выбор данного препарата для производства отечественного дженерика.

Диссертационная работа Лефтеровой М.И. посвящена разработке состава и технологии таблеток и сиропа дезлоратадина. Актуальность исследований диссертанта, направленных на расширение ассортимента отечественных антигистаминных воспроизведенных препаратов, неоспорима.

### **Научная новизна и теоретическая значимость работы**

В соответствии с поставленными задачами Лефтерова М.И. с использованием методов математического планирования, современных физико-химических методов теоретически обосновала и подтвердила экспериментально состав и технологию таблеток дезлоратадина, полученных способом прямого прессования. Фармацевтическая эквивалентность разработанных таблеток дезлоратадина референтному препарату была установлена с помощью процедуры "Биовейвер". Комплекс проведенных физико-химических, структурно-механических, микробиологических исследований, проведенных диссертантом, позволили теоретически и экспериментально обосновать состав и технологию новых фармацевтических композиций дезлоратадина в форме сиропа, а метод экспертных оценок позволили выявить преимущество вкусовых показателей разработанных композиций сиропов в сравнении с референтным препаратом.

### **Научно-практическая значимость работы**

На основании проведенных исследований разработаны лабораторные регламенты и нормативная документация на все полученные лекарственные формы дезлоратадина. Приоритет исследований подтверждает патент РФ № 2537169 «Фармацевтическая композиция, содержащая дезлоратадин (варианты)». Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедр фармацевтической технологии и фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии Казанского государственного медицинского университета (акт внедрения от 08.12.2015 г.); кафедры химии и технологии органических соединений азота Казанского национального исследовательского технологического университета (акт внедрения от 22.12.2015 г.).

## **Степень обоснованности и достоверности сформулированных научных положений и выводов диссертации**

Диссертационная работа Лефтеровой М.И. выполнена на достаточно современном научном уровне, характеризуется грамотным дизайном исследований, применением современных физико-химических, технологических и др. методов исследования. Объем представленного в диссертации материала адекватен сформулированной в работе цели и задачам исследования.

Не вызывает сомнения обоснованность положений, сформулированных диссертантом и выносимых на защиту. С этой целью автором грамотно применены данные научной литературы и полученный ею лично экспериментальный материал. Все разделы диссертационной работы Лефтеровой М.И. обоснованы и подтверждены экспериментальными данными. Выводы полностью соответствуют поставленным задачам и логично основываются на полученных результатах. Достоверность полученных результатов достигается достаточным объемом проведенных исследований, их воспроизводимостью.

Диссертационная работа и ее автореферат оформлены в соответствии с установленными требованиями, в достаточной степени иллюстрированы, написаны литературным языком с применением грамотной профессиональной терминологии. Автореферат в полной мере отражает основное содержание диссертации Лефтеровой М.И.

По результатам диссертационного исследования опубликовано 17 научных работ, в том числе 3 из них в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, получен 1 патент.

Результаты работы обсуждены на международных и российских конференциях.

Автором выполнены все этапы исследований, начиная с постановки задач до обсуждения результатов и их публикации.

## **Соответствие диссертационного исследования паспорту научной специальности**

Диссертация соответствует паспорту специальности 14.04.01 – технология получения лекарств. Результаты исследования соответствуют пунктам 3 (разработка технологий получения субстанции и готовых лекарственных форм), 4 (исследования по изучению особенностей технологии получения готовых лекарственных форм из различных видов субстанций, сырья и вспомогательных веществ), 7 (совершенствование системы организации производства, изготовления и контроля качества лекарственных средств).

## **Характеристика диссертации**

Диссертационная работа имеет традиционную структуру и состоит из введения, шести глав, выводов, списка литературы и приложения. Она изложена на 263 листах машинописного текста, содержит 53 таблицы, 45 рисунков и 22 приложения. Список литературы включает 159 источников, в том числе 51 на иностранном языке.

Во введении диссертационной работы Лефтеровой М.И. сформулированы и обоснованы актуальность выбранной темы исследования, цель, задачи, научная новизна, практическая значимость исследования, положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробация результатов, связь исследования с проблемным планом фармацевтических наук, личный вклад автора, соответствие паспорту научной специальности 14.04.01 – технология получения лекарств и структура диссертации.

В первой главе автор провел обзор литературы, где подробно рассмотрел преимущества и недостатки антигистаминных препаратов, в частности дезлоратадина. Обоснован выбор технологии и параметров контроля качества разрабатываемых лекарственных форм дезлоратадина.

Во второй главе дана краткая характеристика лекарственных субстанций и препаратов на их основе, изучаемых в данной работе, описаны методи-

ки изучения технологических и физико-химических характеристик и показателей качества разрабатываемых лекарственных форм дезлоратадина.

В третьей главе представлены данные по изучению технологических и физико-химических свойств субстанций дезлоратадина, и непосредственно, разработка и обоснование состава и технологии таблеток дезлоратадина, покрытых оболочкой, с применением математического планирования.

Глава четыре посвящена разработке методик анализа таблеток дезлоратадина, оценке их качества и исследованиям по стабильности разработанного препарата.

В пятой главе диссертант оценил фармацевтическую эквивалентность разработанного препарата референтному препарату с использованием процедуры "Биовейвер". Сравнительное изучение профилей растворения препаратов, оценка биофармацевтических свойств субстанции, оценка качественного и количественного состава препаратов позволила установить эквивалентность исследуемого препарата референтному *in vitro*.

В шестой главе проведены работы по подбору оптимального состава и технологии сиропа дезлоратадина, позволяющие получить сироп, обладающий оптимальными технологическими характеристиками для организации промышленного выпуска, высокой стабильностью, безопасностью и эффективностью.

Заключение по диссертации выглядит вполне конкретным и обоснованным и соответствуют поставленным во «Введении» задачам.

Автореферат и публикации по теме диссертационной работы достаточно полно раскрывают содержание проведенных исследований.

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

Результаты исследований диссертанта несомненно представляют практический интерес для отечественной фармацевтической промышленности. Автору рекомендуется продолжить внедрение исследований в производство,

их масштабирование, продолжить работу над документацией. На основе разработанных лабораторных регламентов на таблетки и сироп дезлоратадина, могут быть созданы промышленные регламенты для возможности их производства на фармацевтических предприятиях.

### **Замечания**

В качестве недостатков и рекомендаций по диссертационной работе следует отметить:

1. Согласно таблице 2 (стр. 25) Российской фармацевтической промышленностью выпускается лекарственный препарат «Дезлоратадин» под различными торговыми наименованиями в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой 5 мг. В чем новизна и преимущество предложенной лекарственной формы?

2. В объектах исследования (стр. 45) Вами указано, что в работе использовали 2 субстанции, зарубежных производителей, а в дальнейших исследованиях появляется субстанция отечественного производителя, о которой ранее не упоминалось.

3. При проведении исследований использовались две субстанции дезлоратадина и некоторые вспомогательные вещества зарубежных производителей. Если ли возможность замены импортных компонентов на отечественные?

4. Чем обусловлено изменение количества МКЦ и кальция гидрофосфата дигидрат в окончательных составах таблетлируемых масс?

5. Не представлены результаты дальнейших исследований при определении сроков годности лекарственных форм. Может быть, по истечении указанного срока лекарственные формы еще сохраняют свою стабильность (приложения 1-8).

6. Представленные диаграммы, отражающие профили высвобождения дезлоратадина, не позволяют получить представление о достоверности различий испытаний.

7. Корреляция *in vivo-in vitro* является эффективным прогностическим инструментом для оценки поведения лекарственных форм в условиях *in vivo* на основании профилей растворения препарата. Как коррелируются результаты между фармакокинетическими параметрами и показателями теста «Растворение»?

8. На основании каких данных осуществлен выбор вспомогательных веществ при разработке сиропа дезлоратадина?

9. Какова необходимость использования в составе сиропа нескольких консервантов?

10. Кроме того, в работе встречаются некоторые устаревшие термины (н-р, лекарственное вещество), опечатки (н-р, стр.65,67,110,136 и др.).

Отмеченные недостатки и высказанные замечания не снижают качества и ценности проведенных исследований и не уменьшают положительной оценки диссертационной работы Лефтеровой М.И.

### **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Лефтеровой Марии Илларионовны «Разработка состава и технологии таблеток и сиропа дезлоратадина», является завершенным научно-квалификационным исследованием, в котором содержится решение важной задачи по разработке состава и технологии таблеток и сиропа дезлоратадина, что имеет существенное значение для фармацевтической науки и практики.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, а также объему и уровню проведенных исследований, степени обоснованности научных положений, достоверности полученных результатов, выводов и рекомендаций, необходимой апробации и публикации основных положений работа Лефтеровой Марии Илларионовны соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября



2013 г. № 842 (в редакции Постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Лефтерова Мария Илларионовна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – технология получения лекарств.

Отзыв на диссертацию Лефтеровой М.И. заслушан и утвержден на заседании кафедры фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России (протокол № 1 от 31.08.2017 г.).

Профессор кафедры фармацевтической технологии

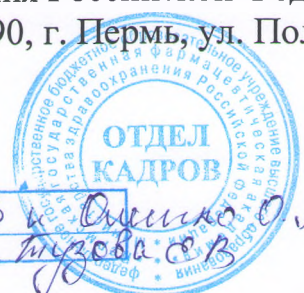
ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия»  
Минздрава России, доктор фармацевтических наук  
(14.04.01 – технология получения лекарств)  
доцент

Алексеева И.В.

Профессор кафедры фармацевтической технологии  
ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия»  
Минздрава России, доктор фармацевтических наук  
(14.04.01 – технология получения лекарств)  
доцент

Олешко О.А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Российская Федерация, 614990, г. Пермь, ул. Полевая, д. 2  
Телефон: 8 (342) 233-55-01  
E-mail: perm@pfa.ru



Подпись  
заверяю: *Алексеевой И.В.* и *Олешко О.А.*  
(нач. отдела кадров) *Музова С.В.*

*01 сентября 2017г.*