

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 208.088.01,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФГБОУ ВО «САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ» МИНЗДРАВА РОССИИ ПО ДИССЕРТАЦИИ НА
СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК**

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 26.06.2019 г. № 23

О присуждении **Шадрину Алексею Анатольевичу**, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата фармацевтических наук.

Диссертация «Разработка двухкомпонентных таблеток, содержащих несовместимые фармацевтические субстанции» по специальности 14.04.01 – технология получения лекарств принята к защите 19 апреля 2019 г., протокол № 14 диссертационным советом Д 208.088.01, созданным на базе ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России (197376, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А) на основании приказа Минобрнауки России №105/нк от 11.04.2012 г.

Соискатель Шадрин Алексей Анатольевич, 1988 года рождения.

В 2010 году соискатель окончил государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию Российской Федерации (в настоящее время – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации), получив квалификацию инженера по специальности «Биотехнология».

В 2018 году окончил заочную аспирантуру федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-

фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности 14.04.01 – технология получения лекарств, получив квалификацию «Исследователь. Преподаватель-исследователь».

Работает в должности старшего инженера-технолога лаборатории твердых лекарственных форм службы разработки в АО «ВЕРТЕКС».

Диссертация выполнена на кафедре технологии лекарственных форм федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель – доктор фармацевтических наук, профессор Флисюк Елена Владимировна, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, проректор по научной работе.

Официальные оппоненты:

1. Алексеев Константин Викторович – доктор фармацевтических наук, профессор, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», заместитель директора по инновационной деятельности, главный научный сотрудник лаборатории готовых лекарственных форм.

2. Мустафин Руслан Ибрагимович – кандидат фармацевтических наук, доцент, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, директор института фармации

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Пятигорск) в своем положительном отзыве, подписанном Хаджиевой Зарой Джамалеевной, доктором фармацевтических

наук, профессором, профессором кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии и Компанцевым Дмитрием Владиславовичем, доктором фармацевтических наук, доцентом, заведующим кафедрой фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии указала, что диссертационная работа Шадрин Алексей Анатольевича «Разработка двухкомпонентных таблеток, содержащих несовместимые фармацевтические субстанции» является законченной научной квалификационной работой, в которой представлены научно-методические подходы и результаты исследования по разработке отечественных антигипертензивных препаратов и внедрения их в производство. Проведенное автором исследование по созданию твердой лекарственной формы нового комбинированного препарата, в виде двухслойных таблеток, содержащего химически несовместимые рамиприл и лерканидипин, является важной научно-практической задачей и несет высокую социальную значимость для здравоохранения.

По актуальности научного направления, научной новизне, способам решения поставленных задач, объему и уровню исследований, теоретической и практической значимости диссертация «Разработка двухкомпонентных таблеток, содержащих несовместимые фармацевтические субстанции» 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 кандидатским диссертациям, а ее автор, Шадрин Алексей Анатольевич, заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – технология получения лекарств.

Соискатель имеет 12 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации 10 работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 2 работы. Общий объем опубликованных работ составляет 4,4

печатных листа, авторский вклад – 90 %. Опубликованные печатные работы отображают основное содержание диссертации, в них представлены теоретические и экспериментальные данные, полученные автором.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных работах, в которых изложены основные научные результаты исследования.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Шадрин, А.А. Исследование кинетики растворения рамиприла и лерканидипина из комбинированного лекарственного препарата / А.А. Шадрин, Е.В. Флисюк, И.Е. Смехова // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2016. – № 3 (16). – С. 30-34.

2. Шадрин, А.А. Исследование химической совместимости двух субстанций в одной лекарственной форме в виде таблеток / А.А. Шадрин, Е.В. Флисюк, А.О. Карасавиди, Е.Н. Кириллова, П.С. Крамаренко, О.А. Терентьева // Успехи современной науки и образования. – 2016. – Том 4, № 11. – С. 157-163.

3. Шадрин, А.А. Исследование совместимости субстанции рамиприла и лерканидипина в одной твердой лекарственной форме / А.А. Шадрин, Е.В. Флисюк, Е.Н. Кириллова // Химико-фармацевтический журнал. – 2017. – Том 51. – №12. – С. 24-29.

4. Shadrin, A.A. Compatibility of Ramipril and Lercanidipine Drug Substances in a Single Solid Dosage Form / A.A. Shadrin, E. V. Flisyuk, E. N. Kirillova // Pharmaceutical Chemistry Journal – 2018. – Volume 51. – Issue 12. – P. 1096-1101.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

1. От директора центра коллективного пользования (научно-образовательного центра) ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки России, доктора фармацевтических наук, доцента Абрамович Р.А. Отзыв положительный. Замечаний и вопросов к диссертанту нет.

2. От доцента кафедры фармации и фармакологии ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, кандидата фармацевтических наук, доцента Башарова А.Я. Отзыв положительный. Замечаний и вопросов к диссертанту нет.

3. От директора Института экспериментальной медицины ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России доктора медицинских наук, члена-корреспондента РАН Галагудза М.М. Отзыв положительный. Замечаний и вопросов к диссертанту нет.

4. От ведущего научного сотрудника экспериментально-технологического отдела ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений», доктора фармацевтических наук Джавахян М.А. Отзыв положительный. Замечаний и вопросов к диссертанту нет.

5. От профессора кафедры промышленной технологии лекарств с курсом биотехнологии ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России, доктора фармацевтических наук, профессора Молоховой Е.И. Отзыв положительный. Замечаний и вопросов к диссертанту нет.

6. От заведующего кафедрой фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктора фармацевтических наук, профессора Первушкина С.В. Отзыв положительный, но имеются вопросы и замечания: 1) не поясняется способ получения двухслойных таблеток; 2) недостаточно аргументирован выбор пленочного покрытия. Рамиприл гигроскопичен, а в составе покрытия водорастворимые полимеры; 3) Рисунки на странице 14 и 15 плохо различимы.

7. От заведующей кафедрой фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктора медицинских наук

Самотруевой М.А. и доцента кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, кандидата фармацевтических наук Полухиной Т.С. Отзыв положительный. Замечаний и вопросов к диссертанту нет.

8. От заведующего кафедрой фармацевтической технологии и биотехнологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктора фармацевтических наук, доцента Чучалина В.С. Отзыв положительный, но имеются замечания: 1) недостаточно корректно и содержательно, на наш взгляд, сформулированы положения, выносимые на защиту («результаты исследования»), которые в большей степени соответствуют формату оглавления диссертации. Изначально не ясен смысл утверждений автора, которые он готов отстаивать. С учетом общей констатации факта выполненной работы в заключении, как это предусмотрено требованиями к оформлению диссертации, представлялось бы более правильным положения, выносимые на защиту, наполнить более конкретным смыслом. Предмет защиты становится ясным только после знакомства со всеми материалами работы. 2) не вполне удачно, на наш взгляд, сформулированы заголовки к таблице 5: «Результаты кинетики...». Сделанные замечания имеют дискуссионный характер, не умаляют достоинства работы, не снижают ее общей положительной и весьма высокой оценки.

9. От заведующей кафедрой фармацевтической технологии с курсом биотехнологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктора фармацевтических наук, доцента Шиковой Ю.В. Отзыв положительный. Замечаний и вопросов к диссертанту нет.

10. От профессора отделения биотехнологий Обнинского института атомной энергетики – филиала ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ» Минобрнауки России,

доктора фармацевтических наук, доцента Эпштейн Н.Б. Отзыв положительный. Замечаний и вопросов к диссертанту нет.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их соответствием критериям, предъявляемым пунктами 22 и 24 «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), а также их широкой известностью в области фармацевтической технологии, медицинской биотехнологии, технологии лекарственных форм, значительным числом опубликованных научных и учебно-методических работ, соответствующих тематике диссертационного исследования соискателя, что позволяет им квалифицированно определить научную и практическую ценность диссертации Шадрин Алексей Анатольевича.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

– *разработано* комбинированное лекарственное средство в виде двухслойных таблеток, содержащих две химически несовместимые активные фармацевтические субстанции;

– *предложены* алгоритм получения лекарственной композиции в виде двухслойных таблеток, покрытых оболочкой, для лечения артериальной гипертензии на основе двух активных фармацевтических субстанций (рамиприл и лерканидипин), аналогов которой нет на современном фармацевтическом рынке; математическая модель высвобождения действующих веществ из двухслойных таблеток, позволяющая оценить время высвобождения, показана ее адекватность реальному процессу, как для рамиприла, так и для лерканидипина, при соответствующих условиях процесса;

– *доказаны* рациональность лекарственной формы – двухслойные таблетки - для комбинированного лекарственного препарата, содержащего в

своем составе две химически несовместимые фармацевтические субстанции; наименьшая истираемость и высокая равномерность покрытия двухслойных таблеток пленочной оболочкой в аппарате барабанного типа;

– *введены* в рекомендации для фармацевтических разработок условия проведения испытаний по стабильности композиций, содержащих в своем составе рамиприл и лерканидипин.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

– *доказана и научно обоснована* возможность получения стабильной композиции в одной таблетке из двух веществ, чувствительных к кислотности среды в разных диапазонах pH;

– *применительно к проблематике диссертации* результативно использован комплекс современных физико-химических, биофармацевтических, технологических и фармакологических методов, в том числе метод высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектором, метод лазерной дифракции света;

– *изложены* этапы разработки технологии двухкомпонентного лекарственного препарата, содержащего химически несовместимые фармацевтические субстанции;

– *раскрыта* технология нанесения пленочной оболочки на таблетки-ядра, содержащие чувствительный к влаге и температуре рамиприл, обеспечивающая стабильность готовой лекарственной формы;

– *изучено* влияние усилия прессования на степень адгезии между двумя слоями таблеток. Установлено, что при усилии прессования 7,5-12,5 кН достигается возможность получения двухслойных таблеток-ядер, не расслаивающихся в процессе нанесения покрытия;

– *проведена модернизация* расчетной методики в программе Microsoft Excel для оценки равномерности покрытия таблеток, применяемая при контроле качества и валидации процесса в производстве.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

– результаты исследования *внедрены* в учебный процесс ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России в лекционном курсе и практических занятиях дисциплины «Технология твердых лекарственных форм» по направлению подготовки программы магистратуры 18.04.01 «Химическая технология», направленность «Технология лекарственных препаратов» (акт о внедрении от 04.03.2019).

– *разработаны и внедрены* в производственный процесс фармацевтической компании АО «ВЕРТЕКС»: состав и технология комбинированного антигипертензивного лекарственного препарата «Рамиприл+Лерканидипин таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг + 10 мг»; нормативные показатели качества полупродуктов, методики анализа, проект нормативной документации на препарат «Рамиприл+Лерканидипин таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг + 10 мг»; расчетная методика в программе Microsoft Excel для оценки равномерности покрытия таблеток, применимая при контроле качества и валидации процесса в производстве; технологическая схема и технологическая инструкция на производство препарата «Рамиприл+Лерканидипин таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг + 10 мг». Полученные результаты включены в план перспективного развития компании АО «ВЕРТЕКС» (акт о внедрении от 06.02.2019);

– *определены* алгоритм и основные этапы разработки комбинированных лекарственных препаратов в виде двухслойных таблеток, для использования в фармацевтической разработке аналогичных двухкомпонентных таблеток, содержащих химически несовместимые субстанции;

– *создана* система рекомендаций для равномерного нанесения пленочных оболочек на двухслойные таблетки;

– *представлены результаты* изучения влияния способа и усилия прессования двухслойных таблеток-ядер на высвобождение действующих веществ и технологические характеристики таблеток и установлено, что профиль высвобождения определяется главным образом составом вспомогательных веществ. Установленную закономерность можно использовать в разработках лекарственных препаратов в виде двухслойных таблеток, получаемых методом напрессовывания.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

– *для экспериментальных работ* результаты получены на сертифицированном оборудовании, обоснованы калибровки, показана воспроизводимость результатов исследования в процессе валидации аналитических методик. Полученные результаты статистически достоверны и не вызывают сомнения;

– *теория* проведенных исследований согласуется с опубликованными экспериментальными данными по теме диссертации;

– *идея базируется* на целесообразности объединения двух химически несовместимых активных фармацевтических субстанций (рамиприла и лерканидипина) в одной твердой лекарственной форме с целью снижения выраженности побочных класс-эффектов, потенцирования антигипертензивных эффектов, удобства применения и уменьшении стоимости лечения;

– *установлено* сходство работы адгезии водорастворимых пленкообразующих суспензий разного состава, взятых в нескольких концентрациях, на таблетки рамиприла и лерканидипина, что определило равномерность нанесения пленочной оболочки на двухслойные таблетки;

– *использованы* современные инструментальные методы исследования физических и технологических характеристик активных фармацевтических субстанций, пленкообразующих композиций и таблеток на их основе.

Личный вклад соискателя состоит в том, что все приведенные в диссертации данные, а также методологические подходы и прочие этапы

исследовательской работы по сбору, обработке, анализу информации, постановке экспериментов проведены лично автором на всех этапах исследования. Автором внесен непосредственный вклад в формулирование и освещение научных результатов. Степень личного участия автора в выполнении совместных работ составляет не менее 90 %.

Диссертация охватывает основные аспекты поставленной научной проблемы и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования, непротиворечивой методологии, основной идейной линии и взаимосвязи сформулированных автором выводов.

Диссертация полностью соответствует специальности 14.04.01 – технология получения лекарств, а именно пункту 3 – разработка технологий получения субстанции и готовых лекарственных форм, пункту 4 – исследования по изучению особенностей технологии получения готовых лекарственных форм из различных видов субстанций, сырья и вспомогательных веществ, пункту 6 – исследование биофармацевтических аспектов в технологии получения лекарственных средств их дизайн и изучение факторов, влияющих на биодоступность.

Диссертационный совет пришел к выводу о том, что по актуальности, теоретической и практической значимости, научной новизне, степени обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, достоверности полученных результатов, уровню апробации и опубликованию основных положений в печати диссертационная работа Шадрина Алексея Анатольевича на тему «Разработка двухкомпонентных таблеток, содержащих несовместимые фармацевтические субстанции» 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 кандидатским диссертациям. На заседании 26 июня 2019 г.

диссертационный совет принял решение присудить Шадрину Алексею Анатольевичу ученую степень кандидата фармацевтических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 20 человек, из них 6 докторов наук по специальности 14.04.01 – технология получения лекарств (фармацевтические науки), участвовавших в заседании, из 24 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 20, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель

диссертационного совета Д 208.088.01,

доктор фарм. наук, профессор

Наркевич Игорь Анатольевич

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 208.088.01,

кандидат фарм. наук, доцент

26.06.2019 г.



Орлов Александр Сергеевич

Подпись руки

удостоверяю

26.06.2019

Начальник отдела документации

Павлов И.И.

ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России

Подпись руки

удостоверяю

26.06.2019

Начальник отдела документации

Павлов И.И.

ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России