

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора фармацевтических наук, профессора  
Алексеева Константина Викторовича на диссертационную работу Шадрин  
Алексея Анатольевича «Разработка двухкомпонентных таблеток,  
содержащих несовместимые фармацевтические субстанции»,  
представленной к защите на соискание ученой степени кандидата  
фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – технология получения  
лекарств в диссертационный совет Д 208.088.01, созданный на базе  
федерального государственного бюджетного образовательного учреждения  
высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-  
фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской  
Федерации

**Актуальность темы исследования.** Артериальная гипертензия (АГ) остается одной из наиболее актуальных проблем здравоохранения во всем мире. Это обусловлено большой распространенностью заболевания и высоким риском его осложнений. По данным эпидемиологических исследований, распространенность артериальной гипертензии среди взрослого населения в развитых странах мира колеблется от 20 до 40 %. Наличие у пациентов нескольких заболеваний, а также недостаточная эффективность и безопасность терапии монопрепаратами обуславливают необходимость применения комбинации лекарственных средств. Монотерапия может эффективно снизить артериальное давление лишь у ограниченного числа больных артериальной гипертензией, а большинству пациентов для достижения контроля артериального давления требуется комбинация как минимум из двух препаратов. Комбинированная терапия АГ становится все более распространенной в мире, и в последние годы был создан целый ряд фиксированных комбинаций гипотензивных препаратов. Терапия артериальной гипертензии этими препаратами достаточно хорошо

себя зарекомендовала, однако их высокая стоимость является серьезным препятствием к назначению на практике. Таким образом, разработка отечественных доступных комбинированных антигипертензивных комбинированных лекарственных препаратов является актуальной задачей

**Цель** работы заключалась в обосновании состава, технологии и оценки качества комбинированного лекарственного препарата в виде двухслойных таблеток, содержащих в качестве действующих веществ две химически несовместимые активные фармацевтические субстанции (рамиприл и лерканидипин).

Задачи, сформулированные автором, полностью соответствуют поставленной цели.

**Научная новизна.** Новизну диссертационной работы представляют результаты разработки оригинальной лекарственной композиции для лечения артериальной гипертензии в виде двухслойных таблеток, на основе двух АФС, чувствительных к кислотности среды в разных диапазонах рН (рамиприл и лерканидипин), которой нет на современном фармацевтическом рынке.

Состав вспомогательных веществ и технология комбинированного препарата обеспечивают эквивалентность профилей высвобождения действующих веществ из разработанной лекарственной формы профилям высвобождения аналогичных действующих веществ из оригинальных монопрепаратов.

В работе обоснованы нормативные показатели качества полупродуктов и разработанного препарата, разработаны и валидированы методики их стандартизации. Разработаны методики и изучены совместимость субстанций и вспомогательных веществ, проведены стрессовые испытания. На основании проведенных исследований показано, что основным источником образования примесей является повышенная влажность, температура и усилие прессования.

На основании результатов исследования процесса таблетирования двухслойных таблеток определено значение усилия прессования и порядок чередования слоев, обеспечивающие необходимую адгезию между слоями.

Изучен процесс нанесения пленочной оболочки на двухслойные таблетки, определены условия, позволяющие получить равномерное покрытие. Разработана математическая модель высвобождения действующих веществ из двухслойных таблеток, позволяющая оценить время высвобождения действующих веществ, показана ее адекватность реальному процессу, как для рамиприла, так и для лерканидипина, при соответствующих условиях процесса.

Установлено отсутствие влияния рамиприла на высвобождение и абсорбцию лерканидипина при фармакокинетическом исследовании на кроликах.

#### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертация соответствует паспорту научной 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.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** В результате проведенных исследований научно обоснованы параметры оптимизации состава, технологии, методов анализа таблеток на основе рамиприла и лерканидипина. Полученный экспериментальный материал послужил основанием для создания новой лекарственной формы – комбинированного антигипертензивного лекарственного препарата, в виде двухслойных таблеток, содержащего рамиприл и лерканидипин, что позволит расширить

ассортимент отечественных антигипертензивных комбинированных лекарственных препаратов.

На основании проведенных исследований разработаны проекты НД на препарат «Рамиприл+Лерканидипин таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг + 10 мг», технологическая схема и технологическая инструкция на производство и проведены опытно-промышленные испытания. Показана адекватность технологии в промышленном объеме. Полученные результаты включены в план перспективного развития компании АО «ВЕРТЕКС», о чем имеется соответствующий акт о внедрении от 06.02.2019.

Усовершенствована расчетная методика в программе Microsoft Excel для оценки равномерности покрытия таблеток, применяемая при рутинном контроле качества и валидации процесса в производстве.

По результатам исследования процесса нанесения пленочной оболочки на двухслойные таблетки-ядра в аппаратах различных конструкций (псевдооживленного слоя и барабанного типа), установлено, что наименьшая истираемость двухслойных таблеток-ядер, а также лучшая равномерность покрытия, достигаются в аппарате барабанного типа.

Полученные в диссертационной работе новые данные включены в лекционный курс и практические занятия учебной дисциплины «Технология твердых лекарственных форм» по направлению подготовки программы магистратуры 18.04.01 «Химическая технология», направленность «Технология лекарственных препаратов» ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России (акт о внедрении от 15.01.19).

**Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и заключений.** Диссертационное исследование выполнено автором на современном научном уровне. Основные выводы и положения диссертации получены с использованием современных физико-химических, технологических, биофармацевтических и аналитических методов

исследования. Используемые автором методы исследования соответствуют уровню решаемых задач.

**Апробация работы и публикации основных результатов диссертации.** Основные положения работы доложены на межрегиональных и международных научно-практических конференциях. По материалам диссертации опубликовано 12 научных работ, из них 2 - в журналах, входящих в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК Минобрнауки России», и 1 статья в международном журнале.

**Структура и объем диссертации.** Диссертационная работа изложена на 184 страницах машинописного текста и приложений и состоит из введения, 7 взаимосвязанных глав, заключения, списка литературы и приложений. Работа содержит 74 таблицы и 88 рисунков. Список литературы включает 101 источник, из них 39 на иностранных языках.

**Во введении** автором сформулированы актуальность диссертационной работы, обоснованы цели, задачи, а также научная новизна и практическая значимость исследования.

**Глава 1 «Обзор литературы»** посвящен характеристике таблеток как лекарственной формы. Рассмотрен современный рынок вспомогательных веществ и оборудования, используемых для производства таблеток, покрытых оболочками.

Произведен обзор основных тенденций в современной медикаментозной терапии артериальной гипертензии. Рассмотрен ассортимент антигипертензивных препаратов, зарегистрированных на территории РФ.

**Глава 2 «Объекты и методы исследования»**, содержит характеристику используемых активных фармацевтических субстанций (рамиприл и лерканидипин) и вспомогательных веществ, которые соответствовали требованиям нормативной документации.

Кроме того, в данной главе содержится описание методик экспериментального исследования и использованного современного оборудования. Для анализа использованы стандартные технологические методики и оборудование. Полученные результаты обрабатывали с помощью методов математической статистики.

### **Глава 3 «Изучение физико-химических и технологических свойств субстанций и пленкообразующих суспензий. Обоснование выбора лекарственной формы».**

Для научно-обоснованного выбора состава и технологии получения комбинированного препарата были проанализированы свойства исходных субстанций рамиприла и лерканидипина. Анализ результатов исследований показал, что обе субстанции представляют собой очень мелкие порошки с низкой насыпной плотностью, плохой сыпучестью и высокой степенью электризуемости. Форма частиц игольчатая (рамиприл) и равносторонняя (лерканидипин). Определяющим фактором при разработке состава и технологии двухкомпонентного лекарственного препарата является совместимость АФС в одной лекарственной форме. Поэтому было проведено исследование совместимости рамиприла и лерканидипина и вспомогательных веществ в смесях и выявление критичных (требующих контроля) и новых примесей. Анализ результатов показал совместимость исследуемых АФС в одной ЛФ, однако необходимо минимизировать количество влаги, т.к. это приводит к увеличению количества примесей рамиприла, особенно в присутствии лерканидипина. На основании проведенных исследований в качестве лекарственной формы были выбраны двухслойные таблетки, с использованием технологии напрессовывания.

**Глава 4 «Разработка состава и технологии таблеток, содержащих одно ДВ»** содержит результаты исследования по разработке технологии получения таблетных масс, содержащих одно действующее вещество (рамиприл или лерканидипин) с применением двух методов - сухое смешение и влажное гранулирование. На основании изучения смачиваемости

поверхности таблеток-ядер и работа адгезии для каждого типа оболочки в трех концентрациях выбран состав пленочного покрытия для каждой таблетки-ядер. Таким образом, разработаны состав и технология получения таблеток рамиприла и лерканидипина, соответствующих по качеству референтным препаратам.

**Глава 5 «Разработка состава и технологии двухкомпонентных таблеток».** В данной главе были рассмотрены возможные варианты совмещения двух химически несовместимых АФС в одной таблетке. Предложено раздельное изготовление масс для таблетирования с последующим их смешением и получением двухслойных таблеток. Представлены результаты разработки состава пленочного покрытия этих таблеток и сравнительное исследование процесса нанесения пленочных по в аппаратах различных конструкций. Проведено изучение равномерности покрытия с использованием метода математического моделирования.

На основании проведенных исследований разработан комбинированный лекарственный препарат, содержащий две химически несовместимые субстанции в виде двухслойных таблеток, покрытых оболочкой.

**Глава 6 «Разработка нормативной документации на лекарственный препарат. Контроль качества двухслойных таблеток»** содержит результаты экспериментального исследования по изучению совместимости рамиприла и лерканидипина в разработанных двухслойных таблетках. Проведено долгосрочное исследование стабильности лабораторных образцов и определен срок годности. На основании проведенных исследований составлена спецификация качества и разработан проект НД на таблетки. Составлена временная технологическая инструкция на препарат и проведена наработка образцов на промышленном оборудовании (опытно-промышленная отработка).

**Глава 7. «Исследование высвобождения рамиприла и лерканидипина из двухслойных таблеток. Построение математической модели. Фармакокинетические исследования *in vivo*»** посвящена

теоретическому и экспериментальному изучению процесса высвобождения ДВ из двухслойных таблеток. Разработана математическая модель процесса высвобождения АФС из двухкомпонентных таблеток. Фармакокинетические исследования *in vivo* проводились по лерканидипину, т. к. рамиприл является пролекарством, что связано с определенными сложностями его ВЭЖХ-определения. Исследование высвобождения *in vivo* показывает, что фармакокинетика лерканидипина соответствует данным литературы. Кроме того, присутствие рамиприла не влияет на высвобождение и абсорбцию лерканидипина.

В завершении диссертационной работы представлена схема разработки двухкомпонентного комбинированного лекарственного препарата в виде двухслойной таблетки, содержащей несовместимые субстанции – рамиприл и лерканидипин и представлено заключение, обобщающее основные результаты работы. Приведен список литературы из 101 источника, 39 из которых – иностранные. В завершении работы представлены приложения, в которых содержится дополнительная информация к работе и акты внедрения результатов диссертационного исследования.

#### **Рекомендации по использованию результатов для науки и практики.**

На основании большого объема проведенных исследований по разработке двухкомпонентного лекарственного препарата, содержащего две химически несовместимые фармацевтические субстанции, считаем, что Шадрину А.А. следует опубликовать свои результаты более чем в двух журналах, рецензируемых ВАК.

Шадрину А.А. следует продолжить исследования по совместимости рамиприла и лерканидипина в одной таблетке на образцах, полученных в промышленных условиях. Также рекомендуем начать исследование по совместимости данных субстанций, взятых в других пропорциях – других дозировках.



### **Личный вклад автора.**

Автором лично проведены исследования, соответствующие поставленной цели, обоснован выбор оптимальных путей решения сопутствующих задач, с последующим комплексным анализом полученных результатов и представлении научного обоснования и выводов. При личном участии автора проведены исследования, подтверждающие качество и эффективность новой лекарственной композиции, содержащей в качестве действующих веществ рамиприл и лерканидипин, представленной в виде двухслойной таблетки, покрытой оболочкой.

**Достоинства и недостатки по содержанию, оформлению, общая оценка диссертации.** Диссертационная работа представляет законченное научное исследование, содержит результаты, которые позволят внести существенный вклад в развитие фармацевтической науки и увеличить выпуск необходимых здравоохранению лекарственных препаратов. Несомненным достоинством проведенного исследования является то, что они включают все технологически значимые сферы разработки лекарственного препарата: от изучения свойств активных фармацевтических субстанций до производства, стандартизации и изучения стабильности полученной лекарственной формы.

Однако, несмотря на высокую оценку содержания диссертационной работы, в ходе рецензирования возникли *следующие замечания и вопросы*:

- Следует пояснить, почему соискатель выбрал технологию таблеток, с использованием напрессовывания? Существуют другие виды двухслойных таблеток.

- При описании технологии влажного гранулирования п. 4.2.2 соискатель не указал состав увлажнителя.

- В п. 5.2.1 приводится зависимость высвобождения действующих веществ от значений усилия прессования. Проводились ли исследования по изучению зависимости образования примесей от усилия прессования?

- Согласно данным по изучению стабильности наблюдается значительный рост примесей. Можно ли гарантировать, что трансфере технологии данного состава, новые образцы выдержат хранение в течение 2 лет?

Замечания:

1. Согласно ГФ РФ 14 издания в таблице 3.3 термин «посторонние примеси», необходимо заменить на формулировку «родственные примеси».

2. Имеются повторы состава таблеток Тритаце - таблицы 3.4 и 4.1, а также кинетики растворения лерканидипина - таблицы 4.19. 5.2 и 5.6.

3. Методику проведения фармакокинетического исследования целесообразнее переместить в главу "Материалы и методы исследования".

Сделанные замечания не носят принципиального характера, носят уточняющий и редакционный характер и не снижают научно-практической ценности диссертационной работы, выполненной Шадриним А.А.

### **Заключение.**

Диссертационная работа Шадрина Алексея Анатольевича «Разработка двухкомпонентных таблеток, содержащих несовместимые фармацевтические субстанции» является завершённым научно-квалификационной работой, в которой представлены научно-методические подходы и результаты исследования по разработке отечественных антигипертензивных препаратов и внедрения их в производство. Проведённое 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, объёму 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.

**Официальный оппонент:**

доктор фармацевтических наук (14.04.01 - технология получения лекарств), профессор, заместитель директора по инновационной деятельности, главный научный сотрудник лаборатории готовых лекарственных форм ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»

« 3 » июня 2019 г.

  
Алексеев Константин Викторович

Подпись Алексеева К.В. заверяю:  
Ученый секретарь ФГБНУ  
«НИИ фармакологии имени В. В. Закусова»  
кандидат биологических наук

  
Крайнева Валентина Александровна

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»,  
125315, г. Москва, Балтийская улица, д.8;  
Тел.: +7(499)151-18-81 e-mail: <http://www.academpharm.ru/>