

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора фармацевтических наук, доцента Суслиной Светланы Николаевны на диссертационную работу Трусова Германа Владимировича на тему: «Современные технологии таблетирования субстанции ребамипида с анизодиаметрическими частицами», представленную в диссертационный совет ДСУ 208.002.02 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств.

Актуальность темы исследования

Актуальность выбранной темы определяется необходимостью совершенствования технологий производства твердых лекарственных форм, содержащих активные фармацевтические субстанции с неудовлетворительными технологическими характеристиками. Ребамипид относится к субстанциям с анизодиаметрической формой кристаллов; такие частицы, как правило, характеризуются слабой сыпучестью, склонностью к накоплению статического заряда и затрудненным таблетированием. В связи с этим разработка состава и технологии таблеток ребамипида с использованием сухой грануляции представляет научный и практический интерес, поскольку направлена на упрощение производственного процесса, снижение его ресурсозатратности и получение лекарственной формы надлежащего качества.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций является достаточной и подтверждается проведенным комплексным анализом научных источников, характеризующих влияние формы кристаллов активных фармацевтических субстанций на технологические свойства порошков и выбор способа производства. Экспериментальная часть построена последовательно: от изучения свойств субстанции и референтного препарата до подбора вспомогательных веществ, разработки технологии, оценки критических показателей качества, масштабирования процесса и подтверждения стабильности готовой лекарственной формы. Такая логика исследования позволяет считать сформулированные выводы аргументированными.

Достоверность и научная новизна исследования, полученных результатов

Обоснованность и достоверность полученных результатов подтверждается достаточным объемом экспериментальных данных, применением фармакопейных методов анализа и современного оборудования, использованием валидированных аналитических методик и статистической обработки. В исследовании продемонстрирована возможность применения сухой грануляции методом компактирования для получения таблеток ребамипида, покрытых пленочной оболочкой, несмотря на неблагоприятные технологические свойства исходной субстанции. Автором обоснованы состав, технологические параметры и контрольные точки процесса, позволяющие получить продукт, соответствующий заданным показателям качества.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Научная значимость работы состоит в развитии подходов к фармацевтической разработке твердых лекарственных форм на основе субстанций с анизодиаметрическими частицами. Практическая значимость определяется тем, что в диссертации предложена воспроизводимая технология производства таблеток ребамипида методом сухой грануляции, обоснованы состав и технологические параметры, разработаны технологическая и аппаратурная схемы, подготовлен проект нормативного документа по качеству и подтверждена стабильность готового лекарственного препарата. Результаты исследования внедрены в учебный процесс и производственную деятельность, что дополнительно подтверждает их прикладную ценность.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств. Результаты проведенного автором исследования соответствуют области исследования специальности, а именно пунктам 2, 3 и 4 паспорта специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств.

Полнота освещения результатов диссертации в печати

По теме диссертации автором опубликовано 6 работ, в том числе 4 научные статьи в изданиях, индексируемых в международных базах Scopus, Chemical Abstracts, и 2 публикации в сборниках материалов всероссийских научных конференций.

Структура и содержание диссертации

Объем диссертации составляет 146 страниц. Работа имеет следующую структуру: введение, обзор литературы (Глава 1), описание материалов и методов исследования (Глава 2), две главы с изложением результатов экспериментальных исследований (Главы 3–4), выводы по главам, заключение, а также разделы с общими выводами, практическими рекомендациями, перспективами дальнейшей разработки темы, списком литературы и приложений. Текст иллюстрирован 28 рисунками и 44 таблицами. Список литературы включает 84 источника, 76 из которых представлены на иностранных языках.

Во **Введении** диссертационной работы обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи исследования, раскрыты научная новизна, теоретическая и практическая значимость, представлены положения, выносимые на защиту, сведения о достоверности, апробации, личном вкладе автора и внедрении результатов.

В **Главе 1** показаны современные представления о кристаллической структуре и полиморфизме активных фармацевтических субстанций, рассмотрено влияние формы частиц на технологические свойства порошков, охарактеризованы подходы к разработке таблеток из субстанций с изодиаметрическими и анизодиаметрическими кристаллами, а также приведены сведения о ребамипиде и лекарственных препаратах, в которых он является действующим веществом.

В **Главе 2** описаны материалы, вспомогательные вещества, методы исследования и технологическое оборудование, использованные при выполнении работы. Раздел включает методики изучения свойств субстанции, таблетированных масс и таблеток, определения количественного содержания и примесей, исследования растворения, микробиологической чистоты и биофармацевтических характеристик.

В **Главе 3** применены методы исследования активной фармацевтической субстанции ребамипида. Автором изучены полиморфизм, форма кристаллов, физико-химические и технологические свойства, проведены стресс-испытания, показавшие устойчивость субстанции к основным воздействиям, значимым для производственного процесса.

Глава 4 описывает разработку состава и технологии таблеток ребамипида, покрытых пленочной оболочкой. В ней обоснован выбор вспомогательных веществ, проведено сравнение технологических подходов, выбран метод сухой грануляции, исследованы профили высвобождения, выполнено масштабирование процесса, разработаны спецификации, технологическая схема и проект нормативного документа по качеству.

Заключение и практические рекомендации соответствуют результатам экспериментальной части и отражают основные итоги исследования: возможность

получения таблеток ребамипида методом сухой грануляции, подтверждение стабильности лекарственной формы и перспективность использования предложенных подходов для субстанций с анизодиаметрической формой частиц.

В **Приложениях** представлены материалы, подтверждающие практическую реализацию результатов исследования, включая документы о внедрении, а также сведения, дополняющие основное содержание диссертационной работы.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Содержание автореферата полностью отражает суть научных исследований и выводов диссертационной работы. Принципиальных расхождений между авторефератом и диссертационной работой не выявлено.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работа Трусова Г.В. представляет собой завершенное научное исследование, в котором решена актуальная задача по разработке технологии для субстанции с анизодиаметрической формой кристаллов. В качестве несомненных достоинств диссертации следует отметить четкую постановку цели и задач, всестороннее исследование субстанции ребамипида, а также завершенность работы, выраженную в разработке состава, технологии, производственных схем и проекта нормативного документа.

Недостатки при оформлении работы весьма типичны, несогласованность некоторых предложений, нехватка комментариев относительно полученных результатов и отдельные незначительные опечатки.

Также в процессе ознакомления с результатами исследования возникли следующие вопросы:

1. Поясните взаимосвязь названия диссертации «Современные технологии таблетирования субстанции ребамипида с анизодиаметрическими частицами» с используемыми технологиями;
2. Используемые технологии реализованы применительно к активной фармацевтической субстанции ребамипида, насколько они применимы к любой другой с анизодиаметрическими частицами?

3. При изучении сыпучести ребамипида вы использовали воронки диаметром 10 и 15 мм и в обоих случаях сыпучесть была нулевой. Почему не попробовали воронку большего диаметра или не применили методы принудительной подачи?
4. В составе таблеток-ядер вы используете одновременно два антифрикционных вещества: кальция стеарат (1%) и натрия стеарил фумарат (2%). Почему вы не ограничились одним из них?
5. Чем обоснован порядок введения антифрикционных компонентов интра- и экстрагранулярно, например, в эксперименте описанном на с. 82?
6. В таблице 4.14 вы варьировали усилие уплотнения на роликах (от 4–5 кН до 10–11 кН) и размер ячеек сита (1,0 и 1,5 мм). Почему вы выбрали именно эти значения, а не, например, 6 кН или 2,0 мм?
7. Чем обоснована скорость вращения турели роторного таблеточного пресса от 40 до 60 об/мин, а не более высокая?
8. Почему для первичной упаковки выбрана именно комбинация ПВХ/ПВДХ + алюминиевая фольга, а не, например, алюминиевая фольга с пленкой ПВХ без ПВДХ (учитывая, что ПВДХ существенно дороже)?

Вышеуказанные вопросы носят уточняющий характер, не снижают научной и практической ценности диссертационного исследования и не влияют на общую положительную оценку диссертационной работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диссертационная работа Трусова Германа Владимировича на тему: «Современные технологии таблетирования субстанции ребамипида с анизодиаметрическими частицами» на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи научного обоснования выбора технологии сухой грануляции для активной фармацевтической субстанции с анизодиаметрическими кристаллами на примере ребамипида, включая разработку целевого профиля качества, оценку рисков, определение критических показателей качества и критических параметров процесса, имеющей существенное значение для науки и практики в области промышленной фармации, поскольку дополняют теоретические представления о влиянии формы кристаллов на технологические свойства субстанций, что соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения

Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора от 06.06.2022 г. № 0692/Р (с изменениями, утвержденными: приказом № 1179/Р от 29.08.2023 г., приказом № 0787/Р от 24.05.2024 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Трусов Герман Владимирович заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности – 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств.

Официальный оппонент:

доктор фармацевтических наук (3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств), доцент, заведующий кафедрой общей фармацевтической и биомедицинской технологии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»

Адрес: 117198, Российская Федерация, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

тел.: +7 495 787-38-03

e-mail: suslina-sn@rudn.ru



Суслина Светлана Николаевна

« 21 » мая _____ 2026 года

Подпись официального оппонента Суслиной Светланы Николаевны заверяю

Ученый секретарь Ученого совета медицинского института

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»

кандидат фармацевтических наук, доцент



Максимова Татьяна Владимировна