

УТВЕРЖДАЮ
Проректора по науке,
инновациям и
цифровизации ФГБОУ ВО
«ВГУ»



Доктор физико-
математических наук,
доцент

Костин Д.В.

« 4 » 05 2026 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный университет» 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 выполненной работы

Актуальность выполненной работы обусловлена высокой значимостью разработки современных, технологически воспроизводимых и экономически рациональных подходов к производству твердых лекарственных форм. Для субстанций с анизодиаметрической формой частиц характерны слабая сыпучесть, низкая насыпная плотность, сложности при таблетировании и повышенные требования к подбору вспомогательных веществ и технологических параметров. В диссертации на примере ребамипида решается задача перехода от традиционно применяемой влажной грануляции к сухой грануляции методом компактирования, что позволяет упростить производственный процесс, повысить его управляемость и снизить ресурсозатраты при сохранении требуемого качества лекарственного препарата.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова

Минздрава России (Сеченовский Университет) и является фрагментом исследования по теме «Развитие научных и научно-методических основ, базовых и инновационных подходов при разработке, внедрении и применении лекарственных средств» (номер государственной регистрации 01201261653). Тематика исследования соответствует актуальным направлениям промышленной фармации и технологии получения лекарств.

Новизна исследования и полученных результатов

Новизна исследования заключается в научном обосновании возможности получения таблеток ребамипида, покрытых пленочной оболочкой, с применением сухой грануляции методом компактирования для субстанции с анизодиаметрическими частицами. Автором установлены физико-химические и технологические особенности субстанции, подтверждена ее игольчатая форма кристаллов и неудовлетворительные показатели сыпучести, разработаны состав и технологические параметры, позволяющие получать лекарственную форму, соответствующую фармакопейным требованиям. Значимым результатом является также сопоставление профиля высвобождения с референтным препаратом и обоснование стабильности разработанного продукта.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Полученные результаты имеют значение как для науки, так и для практики. С научной точки зрения работа дополняет представления о переработке активных фармацевтических субстанций с анизодиаметрическими кристаллами и о выборе технологических подходов при фармацевтической разработке твердых лекарственных форм. Практическая значимость заключается в разработке состава и технологии таблеток ребамипида, технологической и аппаратурной схем производства, спецификаций на промежуточный и готовый продукт, проекта нормативного документа по качеству и рекомендаций по промышленному применению предложенной технологии.

Личный вклад автора

Личный вклад автора является существенным и прослеживается на всех этапах исследования. Диссертантом выполнены подбор и обоснование состава вспомогательных веществ, разработка технологии сухой грануляции ребамипида, подбор технологических параметров и оборудования, анализ критических точек процесса, изучение промежуточных продуктов и готовой лекарственной формы, обработка и интерпретация результатов, а также подготовка диссертационной работы, автореферата и научных публикаций.

Рекомендации по использованию результатов работы и выводов диссертации

Результаты диссертационной работы могут быть рекомендованы для использования при разработке и масштабировании твердых лекарственных форм, содержащих субстанции с анизодиаметрической формой частиц, а также в учебном процессе при изучении фармацевтической технологии. Практический интерес представляют подходы к выбору вспомогательных веществ, оценке рисков, определению критических показателей качества и процесса, а также технологическая схема получения таблеток ребамипида методом сухой грануляции.

Публикации по теме диссертации

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

Диссертация изложена на 146 страницах машинописного текста. Структура работы включает введение, обзор литературы (Глава 1), главу, посвященную материалам и методам исследования (Глава 2), две главы, посвященные экспериментальным исследованиям и обсуждению результатов (Главы 3-4), выводы к каждой главе, заключение, а также общие выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список литературы (84 источника, из них 76 на иностранных языках) и 4 приложения. Диссертация содержит 28 рисунков и 44 таблицы.

Во **Введении** диссертационной работы раскрыта актуальность темы, степень ее разработанности, сформулированы цель и задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, положения, выносимые на защиту, сведения о методологии, достоверности, апробации, личном вкладе автора, внедрении результатов и публикациях.

В **Главе 1** показаны современные подходы к изучению кристаллической структуры и полиморфизма активных фармацевтических субстанций, рассмотрена роль формы кристаллов в формировании технологических свойств порошков, приведен анализ технологий получения таблеток из субстанций с анизодиаметрическими частицами, а также охарактеризованы ребамипид и лекарственные препараты на его основе.

В **Главе 2** описаны материалы и методы исследования, включая активную фармацевтическую субстанцию, вспомогательные вещества, методы

оценки физико-химических, технологических и биофармацевтических показателей, аналитические методики, технологическое оборудование, дизайн исследования и используемые инструменты для обработки результатов.

В **Главе 3** подобраны и реализованы исследования активной фармацевтической субстанции ребамипида: изучены ее полиморфизм, форма кристаллов, технологические свойства, фракционный состав, насыпная плотность, сыпучесть и стресс-устойчивость. Показано, что субстанция имеет игольчатые анизодиаметрические кристаллы и требует технологической коррекции свойств при разработке таблетированной формы.

Глава 4 описывает разработку технологию получения и выбор состава лекарственной формы. В ней обоснован выбор вспомогательных веществ, проведены эксперименты по прямому прессованию и сухой грануляции, выбран метод компактирования, выполнено сопоставление профилей высвобождения с референтным препаратом, проведено масштабирование технологии, разработаны технологическая и аппаратурная схемы, спецификации, проект нормативного документа и исследована стабильность готового лекарственного препарата.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работа Трусова Германа Владимировича на тему: «Современные технологии таблетирования субстанции ребамипида с анизодиаметрическими частицами», бесспорно, имеет теоретическую и практическую значимость для фармацевтической отрасли и науки в целом. К достоинствам диссертационной работы следует отнести актуальность поставленной задачи, комплексность фармацевтической разработки, последовательное применение риск-ориентированного подхода, обоснованный выбор технологии сухой грануляции и осуществленное масштабирование. Недостатков, принципиально влияющих на научную и практическую ценность работы, не выявлено.

При общей положительной оценке диссертационной работы в процессе ее рассмотрения возникли следующие вопросы:

1. Вы обосновываете выбор технологии сухой грануляции как более экономичной и производительной по сравнению с влажной грануляцией. Однако из литературного обзора следует, что для субстанций с анизодиаметрическими частицами (игольчатые кристаллы) чаще традиционно используется влажная грануляция. Почему вы посчитали, что именно сухая грануляция даст стабильные таблетки без риска расслоения или налипания, учитывая очень плохую сыпучесть исходной субстанции?

2. Почему для исследования полиморфизма ребамипида вы выбрали именно рентгенофазовый анализ (РФА) и дифференциальную сканирующую калориметрию (ДСК), но не использовали, например, рамановскую спектроскопию, которая также рекомендована фармакопеей?

3. В качестве референтного препарата вы выбрали Ребагит®. Почему именно этот препарат, а не, например, Мукоста® (оригинальный японский препарат)?

4. Вы выбрали смеситель Y-образного типа. Почему не рассмотрели V-образный или двухкамерный смеситель, которые иногда дают лучшую однородность для мелкодисперсных и электростатических порошков?

5. Вы добавляете в состав натрия лаурилсульфат (ПАВ) для улучшения растворимости, так как ребамипид относится к IV классу БКС. Однако в тесте растворения и так достигается 100% высвобождение за 45 мин. Не является ли добавление ПАВ избыточным, и не повлияет ли оно на стабильность или вкус?

Вышеуказанные вопросы не являются критическими, не снижают научной и практической ценности диссертационного исследования Трусова Г.В. и носят дискуссионный и рекомендательный характер.

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 разработки воспроизведённого лекарственного препарата ребамипида в форме таблеток, покрытых плёночной оболочкой (100 мг), с использованием современной технологии сухой грануляции, обеспечивающей фармацевтическую эквивалентность референтному препарату (Ребагит®) по ключевым показателям качества, включая профиль растворения (более 85 % за 15 минут), стабильность в течение 2 лет и минимизацию риска образования примесей, имеющей существенное значение для фармацевтической отрасли, в частности для импортозамещения и расширения ассортимента отечественных лекарственных средств, применяемых в гастроэнтерологии (лечение гастритов, эрозий, язвенной болезни, НПВП-индуцированных поражений ЖКТ), что соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный

Диссертационная работа рассмотрена, отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры фармацевтической технологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (протокол №1505-13_от .05. 2026 г.).

доктор фармацевтических наук (14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия), профессор, заведующий кафедрой фармацевтической технологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный университет»

« 20 » 05 2026 года Сливкин Алексей Иванович

Подпись д.ф.н., профессора Сливкина А.И. заверяю
Ученый секретарь ФГБОУ ВО «Воронежский
государственный университет».

Лопалева Мария Артуровна
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Воронежский государственный университет»

Адрес: 394018, Российская Федерация, г. Воронеж, Университетская площадь,

e-mail: office@main.vsu.ru

Телефон: +7 (473) 220-75-21