

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора фармацевтических наук, доцента Абрамович Риммы Александровны 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

Тема диссертационного исследования является актуальной для современной фармацевтической технологии, поскольку разработка твердых лекарственных форм с активными фармацевтическими субстанциями, обладающими анизодиаметрической формой частиц, связана с выраженными технологическими затруднениями: низкой сыпучестью, неудовлетворительной прессуемостью и рисками неоднородного распределения действующего вещества. На примере ребамипида автор рассматривает возможность перехода от более сложной и ресурсозатратной влажной грануляции к сухой грануляции методом компактирования. Такой подход отвечает задачам повышения производительности, воспроизводимости и экономичности производства твердых лекарственных форм, а также расширяет технологические возможности отечественной фармацевтической промышленности.

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

Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, являются достаточно обоснованными. Автор последовательно сформулировал цель и задачи исследования, провел анализ литературных и патентных данных, составил целевой профиль качества лекарственного препарата, выполнил оценку рисков, изучил физико-химические и технологические свойства субстанции ребамипида, а затем обосновал состав и технологию получения таблеток, покрытых пленочной оболочкой. Выводы логически вытекают из полученных экспериментальных данных и подтверждаются результатами аналитического контроля, исследования высвобождения, стабильности и масштабирования разработанной технологии.

Достоверность и научная новизна исследования, полученных результатов

Достоверность результатов обеспечивается использованием современных фармакопейных и инструментальных методов исследования, включая рентгенофазовый анализ, сканирующую электронную микроскопию, дифференциальную сканирующую калориметрию, высокоэффективную жидкостную хроматографию, оценку технологических свойств масс для таблетирования и таблеток, а также статистическую обработку результатов. В работе обоснована возможность получения таблеток ребамипида с анизодиаметрическими частицами по технологии сухой грануляции методом компактирования с достижением фармакопейного качества, приемлемого профиля высвобождения и стабильности лекарственной формы.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Значимость работы для науки заключается в расширении представлений о выборе технологических подходов при разработке твердых лекарственных форм на основе субстанций с анизодиаметрическими кристаллами. Практическая ценность исследования определяется

разработкой состава и технологии таблеток ребамипида, покрытых пленочной оболочкой, подготовкой технологической и аппаратурной схем производственного процесса, спецификаций на промежуточный и готовый продукт, проекта нормативного документа по качеству, а также подтверждением стабильности препарата в течение двух лет. Полученные результаты могут быть использованы при промышленной разработке и масштабировании аналогичных лекарственных препаратов.

Соответствие диссертации паспорту 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

Диссертация изложена на 146 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, экспериментальной части, заключения, выводов, списка литературы и приложений. Работа иллюстрирована 44 таблицами и 28 рисунками. Список литературы включает 84 источника, из них 76 на иностранных языках.

В **Главе 1** исследованы литературные данные о кристаллической структуре активных фармацевтических субстанций, полиморфизме, изодиаметрической и анизодиаметрической форме частиц, а также технологических подходах к получению таблетированных лекарственных форм. Особое внимание уделено ребамипиду, его фармакологическим свойствам, представленности на фармацевтическом рынке и патентным данным, свидетельствующим о преобладании технологии влажной грануляции.

В **Главе 2** приведены материалы и методы исследования: охарактеризованы использованные активная фармацевтическая субстанция и вспомогательные вещества, описаны методы оценки физико-химических, технологических, биофармацевтических и аналитических показателей, применяемое технологическое оборудование и подходы к статистической обработке данных.

В **Главе 3** описано исследование субстанции ребамипида, включая изучение полиморфизма, формы частиц, технологических характеристик, фракционного состава, насыпной плотности, сыпучести и стресс-устойчивости. Полученные данные подтвердили анизодиаметрическую игольчатую форму кристаллов, слабую сыпучесть и необходимость подбора вспомогательных веществ для компенсации плохих технологических свойств субстанции.

Глава 4 посвящена разработке состава лекарственной формы, выбору вспомогательных веществ, сравнению прямого прессования и сухой грануляции, обоснованию технологии компактирования, изучению профиля высвобождения, масштабированию процесса, оценке рисков, обоснованию технологической и аппаратурной схем, разработке проектов спецификаций, проекта нормативного документа и подтверждению стабильности готового лекарственного препарата.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат в полной мере отражает основное содержание диссертационной работы, ее актуальность, цель и задачи, научную новизну, практическую значимость, положения, выносимые на защиту, а также основные результаты и выводы исследования. Содержание автореферата соответствует положениям и выводам, представленным в диссертации.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

К основным достоинствам диссертационного исследования Трусова Г.В. следует отнести логичную структуру исследования, использование современных подходов фармацевтической разработки, включая целевой профиль качества и оценку рисков, а также практическую направленность полученных результатов. Работа содержит значительный экспериментальный материал и доведена до разработки технологической и аппаратурной схем и проекта нормативного документа.

При этом в ходе ознакомления с материалами диссертации возникли следующие вопросы, требующие дополнительного пояснения:

1. Как именно снижали антистатический заряд субстанции и каким образом использовали ионизатор?
2. Почему не проводились дальнейшие исследования по подбору состава для получения лекарственной формы методом прямого прессования?
3. Почему использовали именно эту марку связующего вещества, ведь она больше характерна для пролонгированных лекарственных форм?
4. Поясните, в чём принципиальное преимущество использования сухой грануляции при создании воспроизведённой лекарственной формы ребамипида?
5. Проводили ли изучение стабильности в точке 18 месяцев?

Данные замечания носят конструктивный характер и не снижают научной и практической ценности выполненного исследования.

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 обоснования и реализации энергоэффективной и воспроизводимой технологии сухого гранулирования (компактирования) для таблетирования активной фармацевтической субстанции ребамипида, обладающей анизодиаметрической (игольчатой) формой кристаллов, позволяющей заменить традиционную влажную грануляцию без потери качества готового лекарственного препарата, имеющей существенное значение для промышленной фармации и технологии получения лекарственных средств, в частности для разработки и масштабирования производства дженериков на основе субстанций с неудовлетворительными технологическими характеристиками (плохая сыпучесть, низкая насыпная плотность, склонность к накоплению электростатического заряда), 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, начальник научно-производственного участка Центра регенеративной медицины Медицинского научно-образовательного института (МНОИ) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова»

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова»

Адрес: 119991, Российская Федерация, г. Москва, Ленинские горы, д. 1

тел.: +7 916 694-50-49

e-mail: abr-rimma@yandex.ru



Абрамович Римма Александровна

Подпись Абрамович Р.А. заверяю.

Ученый секретарь Университетской клиники МНОИ ФГБОУ ВО

«Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова»

доктор медицинских наук, профессор



Орлова Яна Артуровна

« 10 » мая

2026 года