

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора фармацевтических наук, профессора, заместителя директора по научной работе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» Мизиной Прасковьи Георгиевны на диссертационную работу Кошелевой Татьяны Михайловны на тему: «Разработка быстрорастворимых лекарственных препаратов, содержащих твёрдые дисперсии индометацина», представленную в Диссертационный совет Д 208.002.01 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – Технология получения лекарств.

Актуальность выбранной темы

Диссертация Т.М. Кошелевой посвящена важному и актуальному вопросу фармацевтической технологии – совершенствованию лекарственных форм и повышению биодоступности препаратов. Как одним из вариантов его решения - диссертант выбрала направление по разработке составов и технологии быстрорастворимых лекарственных форм, содержащих твердые дисперсии.

В качестве действующего вещества выбран представитель группы нестероидных противовоспалительных препаратов – индометацин, известный в медицинской практике как лекарственное средство при воспалительных и дегенеративных заболеваниях опорно-двигательного аппарата, болевом синдроме, артрите и артрозе височно-нижнечелюстного сустава, воспалительных заболеваниях тканей полости рта и др.

Однако наличие нежелательных побочных эффектов и низкая растворимость индометацина в воде свидетельствуют о необходимости и актуальности совершенствования его лекарственных форм.

В связи с чем, автором вполне обоснованно сформулирована цель диссертационного исследования, заключающаяся в теоретическом обосновании и экспериментальной разработке состава и технологии изготовления быстрорастворимых лекарственных форм индометацина, содержащих его твёрдые дисперсии. Такие лекарственные формы индометацина отсутствуют на фармацевтическом рынке России.

При реализации поставленной цели Кошелевой Т.М. проведена большая исследовательская работа по улучшению растворимости и повышению биодоступности индометацина путём введения его в состав твёрдых дисперсий и дальнейшего их использования в качестве эквивалента субстанции с улучшенными биофармацевтическими свойствами при разработке состава и технологии быстрорастворимых шипучих гранул и таблеток. Разработанные лекарственные формы предназначены для приготовления раствора для внутреннего применения, что повысит биодоступность и, возможно, уменьшит раздражающее действие препарата на слизистую оболочку желудка.

Все вышеизложенное подтверждает актуальность диссертационной работы Кошелевой Т.М., направленной на разработку быстрорастворимых лекарственных препаратов, содержащих твёрдые дисперсии индометацина.

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

Научные положения основаны на использовании автором методологии исследования, заключающейся в получении твёрдых дисперсий поликомпонентных системы, состоящих из действующего вещества и носителя. Использование указанного метода является перспективным для повышения биологической доступности за счет увеличения растворимости действующих веществ и скорости их высвобождения из лекарственных препаратов.

Степень обоснованности научных положений и проведенных исследований подтверждается использованием в качестве теоретической и методологической базы научных трудов зарубежных, советских и российских ученых: Дж. Вагнера, Дж. Леви, П.Л. Сенова, А.И. Тенцовой, И.И. Краснюка в области биофармации, технологии твердых дисперсий и быстрорастворимых лекарственных форм.

Список литературы, приведенный в диссертации по обсуждаемой теме включает 134 источника, из них 88 – зарубежных, что позволило автору обобщить накопленные знания в исследуемой области и выбрать методологический подход для решения поставленных задач.

Дизайн исследования отвечает современным требованиям фармацевтической технологии и позволяет считать полученные данные убедительными, а научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации и автореферате, вполне обоснованными.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Достоверность полученных результатов исследований подтверждается достаточным количеством проведенных экспериментов по оценке факторов, влияющих на растворимость индометацина из твердых дисперсий, а также на технологические показатели разработанных на их основе шипучих гранул и таблеток индометацина.

При проведении экспериментальных работ автором использованы современные физические, физико-химические, математические методы исследования, позволившие провести корректное обобщение результатов, которые статистически обработаны и не вызывают сомнений.

Несомненна и новизна полученных результатов, так как твердые дисперсии индометацина и лекарственные формы на их основе ранее не исследовались.

Выводы и положения, выносимые на защиту, соответствуют поставленным цели, задачам и полученным результатам, обоснованы и

логично вытекают из основного содержания диссертационного исследования.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

В работе на основании научных данных приведены обоснование состава и технологии получения твердых дисперсий индометацина и лекарственных форм на их основе. Основные результаты, определяющие научную и практическую значимость работы, представлены следующими положениями:

- методологические подходы получения твердых дисперсий методом растворения индометацина с поливинилпирролидоном (ПВП-10000) и полиэтиленгликолями различной молекулярной массы (1000, 1500, 3000 и 4000) в общем растворителе с последующим его удалением являются технологичными и доступными для науки и практики;

- выявленное преимущество технологии получения твердых дисперсий индометацина в увеличении его скорости растворения и растворимости в сравнении с физической смесью компонентов может служить основой для аналогичных исследований с другими веществами;

- установленные причины увеличения растворимости индометацина из твердых дисперсий, связанные с потерей кристалличности, повышении аморфности действующего вещества, солюбилизацией и образованием коллоидных растворов, могут служить обоснованием необходимости получения и исследования твердых дисперсий разных веществ;

- разработанная технологическая схема получения шипучих гранул и таблеток индометацина может быть использована фармацевтическими предприятиями при составлении производственных технологических регламентов.

На изобретение «Быстрорастворимая лекарственная форма индометацина и способ ее получения (варианты)» Кошелевой Т.М. получена приоритетная справка Роспатента № 2020142147 от 21.12.2020 г.

Результаты исследования, внедренные в учебный процесс на кафедре аналитической, физической и коллоидной химии Института фармации им. А.П. Нелюбина и трансляционной медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ

им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), позволят обучающимся расширить сферу своей профессиональной компетенции.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту заявленной специальности 14.04.01 – Технология получения лекарств (фармацевтические науки), конкретно ее пунктам: 3 - разработка технологий получения субстанции и готовых лекарственных форм и 4 - исследования по изучению особенностей технологии получения готовых лекарственных форм из различных видов субстанций, сырья и вспомогательных веществ.

Полнота освещения результатов диссертации в печати

По материалам диссертации опубликовано 8 научных работ, в том числе 4 статьи в изданиях, входящих в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК РФ, из которых 2 статьи в научных изданиях, индексируемых в международной базе Scopus.

Объём и структура диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы (1 глава), экспериментальной части, описанной в главах 2 – 4, общих выводов, списка используемых сокращений и условных обозначений, библиографии и приложений. Диссертация изложена на 161 странице компьютерного текста, включает 14 таблиц и 23 рисунка.

Первая глава диссертации посвящена обзору отечественных и зарубежных литературных источников по вопросам биодоступности и растворимости действующих веществ, применения метода получения твердых дисперсий, технологии получения и ассортимента быстрорастворимых лекарственных форм. Приведено описание группы нестероидных противовоспалительных лекарственных средств и обоснован выбор индометацина в качестве объекта исследования. Анализ научных литературных источников позволил автору разработать дизайн научного исследования и создать концепцию разработки состава и технологии

быстрорастворимых гранул и таблеток на основе твердых дисперсий индометацина.

Во второй главе описаны материалы и методы исследования, включающие физические, физико-химические, математические методы.

В третьей главе приведены результаты исследования влияния технологии твердых дисперсий на растворимость индометацина. С помощью современных физико-химических методов выявлены возможные механизмы, объясняющие изменения растворимости и скорости растворения действующего вещества. Показано, что увеличение в 6 раз растворимости индометацина наблюдается в случае выбора ПВП-10000 в качестве полимерного носителя и соотношения компонентов в твердой дисперсии индометацин:ПВП 1:2.

В четвертой главе описана технология получения быстрорастворимых лекарственных форм индометацина на основе разработанной твердой дисперсии. Определены показатели качества и стабильность в условиях ускоренных и долгосрочных испытаний полученных шипучих таблеток и гранул индометацина; установлен их срок годности в течение 2 лет. Показаны особенности упаковки полученных лекарственных форм в зависимости от включаемых в состав компонентов. Предложена технологическая схема получения быстрорастворимых лекарственных форм индометацина.

Выводы по главам и общие выводы соответствуют проведенным исследованиям. Приведен список используемых сокращений и список цитируемой литературы. Завершают работу приложения с иллюстративным материалом.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

К достоинствам данной работы можно отнести следующее: проведенные исследования и полученные результаты свидетельствуют о достижении поставленной цели и перспективности научной разработки.

Работа логично построена и грамотно изложена. Диссертация хорошо оформлена и проиллюстрирована, что позволяет дополнительно убедиться в высоком уровне проведенных исследований и достоверности полученных результатов.

Однако, при прочтении диссертации возникли следующие вопросы:

1. на стр. 64, гл. 2 – приведена «Модифицированная методика изучения растворимости и кинетики процесса растворения», на которую не дана ссылка. Чья модификация данной методики и проведена ли ее валидация?
2. п. 2.2.1.5, гл.2. – как проводили выпаривание растворителя при приготовлении микроскопических препаратов из перекристаллизованного индометацина, если объект исследования находился под покровным стеклом?
3. При определении цветности растворов исследуемых объектов, какой эталон цветности использовали в соответствии с ОФС.1.2.1.0006.15 «Степень окраски жидкостей»?
4. Если механическая прочность разработанных таблеток при хранении повышается, и по мнению автора, это положительно сказывается на целостности разработанных таблеток, следовательно, выбранная технология прессования не эффективна? Не достигнет ли показатель прочности таблеток со временем таких значений, которые не позволят выполнить требование ГФ РФ по распадаемости?
5. Почему в Технологической блок-схеме по получению шипучих гранул и таблеток с твёрдыми дисперсиями индометацина методом отдельного влажного гранулирования - гранулы показаны только как полуфабрикат для получения таблеток и не выделены, как самостоятельный вид лекарственной формы; а на стадии 5.1 той же схемы – указано «Фасовка таблеток или гранулята»?
6. Обусловлена ли потеря влаги таблеток при хранении не герметичностью упаковки? В таком случае, не исключается и обратный процесс – поглощение

влаги из окружающей среды, что повлечет за собой взаимодействие кислотного и основного составов в лекарственных формах.

7. В «Приложении И» показан титульный лист только на «Таблетки шипучие, 25 мг», свидетельствует ли это о том, что «Шипучие гранулы с индометацином» не являются самостоятельной лекарственной формой?

Замечания по работе:

- Желательно было бы, в дополнение к общим результатам физико-химических методов исследования, привести ИК-спектроскопию образцов исследуемой субстанции индометацина и её твердых дисперсий.
- В дополнение к значительному по содержанию объему результатов физико-химических методов анализа можно было бы добавить более детальную расшифровку дифрактограмм субстанции действующего вещества и его твердой дисперсии.
- В п.4.5. указаны цифровые значения изменений таких показателей, как прочность и массы таблеток при разных режимах хранения, но не указано, является ли эта разница статистически значимой.

Указанные вопросы и замечания не носят принципиального характера, являются лишь уточняющими и ни в коей мере не снижают ценности проведенного исследования.

**Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным
положением о порядке присуждения ученых степеней**

Таким образом, диссертация Кошелевой Татьяны Михайловны на тему: «Разработка быстрорастворимых лекарственных препаратов, содержащих твёрдые дисперсии индометацина» на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важных задач фармацевтической технологии по разработке новых быстрорастворимых лекарственных форм индометацина, содержащих его твердые дисперсии. На основании представленных экспериментальных данных по получению перспективных

быстрорастворимых лекарственных форм индометацина, можно судить о высокой значимости диссертационного исследования для развития фармацевтической технологии, 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 31.01.2020 г. № 0094/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Кошелева Татьяна Михайловна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности - 14.04.01 – Технология получения лекарств.

Официальный оппонент:

Заместитель директора по научной работе
Федерального государственного бюджетного
научного учреждения «Всероссийский
научно-исследовательский институт
лекарственных и ароматических растений»,
доктор фармацевтических наук,
(15.00.01 – Технология лекарств и
организация фармацевтического дела,
15.00.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия),
профессор


Мизина Прасковья Георгиевна
«24» 05 2021 г.

Адрес: 117216, г. Москва, ул. Грина, 7

Телефон: (сл.) 8 (495) 388-61-09, (моб.) 8 (958) 827-13-21

e-mail: mizina-pg@yandex.ru

Подпись Мизиной Прасковьи Георгиевны заверяю:

Ученый Секретарь ФГБНУ ВИЛАР,
кандидат фармацевтических наук

