

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора фармацевтических наук, ведущего сотрудника отдела обеспечения качества, уполномоченного лица акционерного общества Фармацевтическое научно-производственное предприятие «Ретиноиды» **Гузева Константина Сергеевича** на диссертационную работу **Кошелевой Татьяны Михайловны** на тему: *«Разработка быстрорастворимых лекарственных препаратов, содержащих твёрдые дисперсии индометацина»*, представленную на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – Технология получения лекарств.

Актуальность темы исследования

Диссертационная работа Кошелевой Т.М. посвящена разработке быстрорастворимых лекарственных форм, содержащих твёрдые дисперсии индометацина, типичного представителя группы нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Индометацин представляет собой фармацевтическую субстанцию, обладающую противовоспалительным, анальгетическим и жаропонижающим свойствами. Основным недостатком индометацина является его малая растворимость в воде, которая ведёт к снижению его фармакологического эффекта. Оптимальным выходом из создавшегося положения может быть разработка быстрорастворимых лекарственных форм (ЛФ) на основе твердых дисперсий. Эти лекарственные формы обладают рядом существенных преимуществ: удобство приема, уменьшение раздражающего действия на ЖКТ за счёт предварительного растворения в объёме воды и, как следствие, отсутствию прямого контакта со слизистой желудка, скорость наступления и полнота проявления эффекта лекарственного вещества, скорректированный вкус. Данные литературного обзора свидетельствуют, что быстрорастворимые ЛФ индометацина весьма перспективны, однако они практически не представлены на российском фармацевтическом рынке. В связи с этим разработка технологии быстрорастворимых ЛФ на основе ТД индометацина является актуальной

задачей, решение которой позволит расширить ассортимент отечественных противовоспалительных лекарственных препаратов.

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

Научные положения и выводы обоснованы достаточным объёмом изученных литературных отечественных и зарубежных источников и нормативной документации.

По теме диссертации опубликовано 8 работ, в том числе 6 статей, из них 4 в изданиях, входящих в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов», рекомендуемых ВАК РФ, из которых 2 статьи в журналах, индексируемых Scopus. Оформлена заявка на изобретение в Федеральной службе по интеллектуальной собственности (Роспатент) «Быстрорастворимая лекарственная форма индометацина и способ ее получения (варианты)» № 2020142147 от 21.12.2020 г.

Основные положения диссертации отражены в материалах следующих научно-практических конференций: XXIII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» (2016, Москва), XIX международный конгресс «Здоровье и образование в XXI веке» (2017, Москва). Аprobация диссертации состоялась на совместном заседании кафедр аналитической, физической и коллоидной химии, фармацевтической технологии и фармацевтического естествознания Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (12.01.2021).

Достоверность полученных результатов и научная новизна исследования

Обоснованность положений диссертации, полученных в результате экспериментальных исследований, обусловлена выполнением данной работы с использованием современных физико-химических методов.

Полученные результаты, научные положения и выводы диссертационной работы являются обоснованными и подтверждаются статистически обработанными экспериментальными данными, представленными в виде

таблиц, рисунков и графиков.

В результате проведенных исследований Кошелевой Т.М. *впервые* получены и изучены ТД индометацина с различными вспомогательными веществами полимерной природы: полиэтиленгликолем (ПЭГ-3000) и с поливинилпирролидоном (ПВП-10000). Доказана перспективность способа приготовления ТД индометацина – растворение субстанции и компонентов ТД в общем растворителе с его последующим удалением. Диссертантом доказана ведущая роль этого способа приготовления ТД в увеличении скорости его растворения в сравнении со смесью отдельных компонентов ТД.

Установлены причины увеличения растворимости индометацина из ТД: потеря кристаллической структуры субстанции в ТД, повышение её аморфности и получение твердых растворов в матрице полимера и образование коллоидных растворов при растворении ТД. Разработана и теоретически обоснована технология получения быстрорастворимых твердых ЛФ (шипучие таблетки и гранулы) с применением ТД индометацина в качестве эквивалента субстанции с улучшенными биофармацевтическими характеристиками. Технология получения лекарственных форм предполагает раздельное влажное гранулирование в псевдооживленном слое кислотного и основного компонентов шипучей системы с применением в качестве гранулирующей жидкости (ГЖ) спиртового раствора компонентов ТД. Оценено качество разработанных лекарственных форм по критериям нормативной документации. Исследована их стабильность в процессе хранения, определены сроки годности.

Подана заявка на изобретение в Роспатент № 2020142147 от 21.12.2020 г. «Быстрорастворимая лекарственная форма индометацина и способ ее получения (варианты)».

Значимость полученных результатов для науки и практики

Экспериментально обоснована возможность введения ТД малорастворимого ДВ (в качестве эквивалента субстанции с улучшенными биофармацевтическими характеристиками) с полимером в такие ЛФ, как быстрорастворимые таблетки и гранулы.

На основании проведенных исследований:

- разработана оптимальная технология получения ТД индометацина с ПЭГ-1000, ПЭГ-1500, ПЭГ-3000, ПЭГ-4000 и ПВП-10000;
- доказана и обоснована возможность применения ТД индометацина с ПВП для приготовления быстрорастворимых ЛФ для получения растворов с терапевтической концентрацией индометацина 0,025 г на 200 мл воды при внутреннем применении;
- разработана технологическая схема получения быстрорастворимых ЛФ индометацина.

Материалы исследования используются в учебном процессе кафедры аналитической, физической и коллоидной химии Института фармации имени А.П. Нелюбина Сеченовского Университета.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 14.04.01 – «Технология получения лекарств» (фармацевтические науки), а именно пунктам 3 и 4.

Краткая структура и оценка содержания диссертации

Диссертационная работа Кошелевой Т.М. изложена на 161 странице компьютерного текста. Работа состоит из оглавления, введения, обзора литературы, двух глав экспериментальной части, общих выводов, списков сокращений и литературы, а также приложений. Список цитируемой литературы содержит 134 источника, в том числе 88 иностранных. Работа содержит 23 рисунка и 14 таблиц.

Автором сформулированы цель и задачи диссертационной работы, раскрыта её научная новизна, теоретическая и практическая значимости; получены достоверные результаты, отраженные в положениях, выносимых на защиту.

Основная часть диссертационной работы разделена на 4 главы. В первой главе подробно раскрывается теоретическая основа метода ТД и технология получения быстрорастворимых ЛФ, описана важность биофармацевтических

аспектов в технологии получения лекарственных средств. Охарактеризована группа нестероидных противовоспалительных средств и в качестве объекта исследования выбран её типичный представитель – индометацин. Приведён обзор рынка ЛФ индометацина, описаны его ЛФ, в том числе препараты с повышенной растворимостью, систематизирован ассортимент шипучих ЛФ, представленных на современном фармацевтическом рынке.

Во второй главе приведены объекты исследования – индометацин и вспомогательные вещества, используемые в работе. Описаны методики, применяемые для исследования ТД: изучение растворимости субстанции из ТД, УФ-спектрофотометрия, рентгеновская порошковая дифрактометрия, микрокристаллоскопия, исследование оптических свойств растворов, ионометрия. Описана технология получения и методики оценки показателей качества быстрорастворимых составов, включающие фармакопейные методики исследования технологических характеристик гранулятов и таблеток. Представлена общая оценка показателей качества шипучих гранулятов и таблеток в процессе хранения при исследовании стабильности методом ускоренных и долгосрочных испытаний.

В третьей главе описаны экспериментальные данные по высвобождению индометацина из ТД, полученных с различными полимерами (ПВП и ПЭГ). На основании этих данных было подобрано оптимальное соотношение ДВ:полимер. Проведён комплекс физико-химических исследований, позволяющих установить факторы, лежащие в основе изменения растворимости индометацина при растворении ТД.

Четвертая глава посвящена разработке состава и технологии получения шипучих гранул и таблеток на основе ТД индометацина. Описан выбор компонентов газообразующей системы; грануляты получали методом отдельного влажного гранулирования спиртовым раствором компонентов ТД или спиртовым раствором полимера. Проведена оценка качества полученных гранулятов и таблеток и изучена их стабильность в процессе хранения.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работа Кошелевой Т.М выполнена на высоком научном уровне с использованием необходимых современных методов исследования. К каждой главе приводятся заключения, которые кратко и ёмко описывают промежуточные результаты исследования. Общие выводы в диссертации, автореферате полностью отражают итоги научной работы диссертанта.

Оппонируемая работа в целом заслуживает положительной оценки, однако имеются некоторые замечания:

1. Не следует в каждой подглавке главы 2 писать о том, что работа выполнена на кафедре аналитической, физической и коллоидной химии, фармацевтической технологии и фармацевтического естествознания Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России. Достаточно это указать один раз в введении к работе.

2. Не надо цитировать методики, описанные в действующем издании Государственной Фармакопеи. Целесообразно представить их в виде таблицы.

3. Из подписи к рисунку 15 (стр. 98) не понятен используемый растворитель и не указана концентрация индометацина в измеряемом растворе.

4. К рис. 16 (стр. 99) нет указаний на литературный источник, где описан химизм реакции индометацина с хлоридом железа.

5. В работе не представлена методика количественного определения индометацина в лекарственной форме. Считаем, что необходимо представить валидацию этой методики, тем более что она, вероятно, помещена в текст нормативной документации.

В качестве пожелания можно отметить перспективность разработки технологии состава мягких ЛФ индометацина на основе ТД.

Заключение

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 задачи по научному обоснованию и созданию новых лекарственных препаратов на основе твердых дисперсий малорастворимого действующего вещества группы НПВС – индометацина – с целью снижения побочных эффектов и получения удобной для применения лекарственной формы, что имеет важное значение для развития фармацевтической технологии и 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 по специальности - 14.04.01 – Технология получения лекарств.

Официальный оппонент:

Доктор фармацевтических наук

(15.00.01 – Технология лекарств и организация фармацевтического дела),

ведущий сотрудник отдела обеспечения качества, уполномоченное лицо

Акционерного общества Фармацевтическое

научно-производственное предприятие «Ретиноиды»

Гузов Константин Сергеевич

2021 г.

Подпись К.С. Гузова подтверждаю

Начальник отдела кадров

Душкин Д.В.

Акционерное общество Фармацевтическое

научно-производственное предприятие «Ретиноиды»

Адрес: 143983, Московская обл., г. Балашиха,

ул. Свободы (Керамик мкр.), д. 1А, офис 404,

Тел.: +7 (916) 922-15-78

e-mail: guzev3@yandex.ru