

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора фармацевтических наук, профессора, главного научного сотрудника лаборатории готовых лекарственных форм федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова» Алексеева Константина Викторовича на диссертационную работу Нарышкина Саввы на тему «Разработка лекарственных форм метронидазола с применением твёрдых дисперсий», представленную в диссертационный совет ДСУ 208.002.02 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств.

Актуальность темы исследования

На терапевтический эффект активной фармацевтической субстанции (АФС) влияют технология и вид лекарственной формы (ЛФ). Разработка новых лекарственных препаратов (ЛП) с оптимальными свойствами на основе давно известных АФС – направление весьма перспективное. Комбинируя ассортимент вспомогательных веществ (ВВ) и технологий можно создавать ЛП с оптимальной биологической доступностью (БД) при сниженной дозе АФС. В случае противомикробного и противопротозойного метронидазола актуально повышение растворимости в воде и разработка быстрорастворимых ЛП. Вследствие широкого антимикробного спектра метронидазол десятилетия активно применяется в стоматологии и дерматологии, при терапии: мочеполовой системы и ЖКТ. На фарм. рынке отсутствуют перспективные шипучие ЛФ данной АФС. Данные ЛФ стабильны при хранении, позволяют комфортно принять АФС в форме раствора. Что стимулирует абсорбцию и нивелирует раздражающее действие. Низкая растворимость метронидазола (1:100 в воде) исключает введение в быстрорастворимые ЛФ. Метод «твёрдых дисперсий» (ТД) – передовой способ, решения проблемы низкой растворимости. ТД – твердые растворы или суспензии) АФС в носителе (включая их комплексы). Роль носителя часто играют полимеры.

Систематический обзор и научно-патентной литературы не выявил сведений о какой-либо разработке на основе ТД метронидазола быстрорастворимых ЛФ антимикробного действия. Таким исследованием, посвященным разработке состава и технологии быстрорастворимых ЛФ на основе ТД метронидазола, является диссертационная работа Нарышкина Саввы. Это определяет актуальность представленной работы.

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

Все представленные результаты научных исследований в диссертационной работе Нарышкина С. обоснованы и подтверждены логикой, статистической обработкой экспериментальных данных и изученными источниками литературы зарубежных и отечественных авторов. Основные положения работы и результаты диссертационного исследования доложены на следующих конференциях: Science XXI-century-2020, VI Международная научно-практическая конференция (Чехия – Карловы Вары, Россия – Москва, 2020); XXXVII-Студенческая международная научно-практическая конференция «Естественные и медицинские науки. Студенческий научный форум» (Москва, 2021); XXXV-XXXVI-Международная научно-практическая конференция «Естественные науки и медицина: теория и практика» (Новосибирск, 2021); XLV-Международная научно-практическая конференция «Современная медицина: новые подходы и актуальные исследования» (Москва, 2021). Апробация диссертации проведена «10» июня 2023 г. (Протокол № 6) на заседании кафедр: аналитической, физической и коллоидной химии; фармацевтической технологии; фармацевтического естествознания Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Достоверность полученных результатов обеспечена достаточным объемом, вариабельностью, воспроизводимостью проведенных исследований, которая подтверждается статистическими методами.

При проведении исследований экспериментального плана задействовали ряд современных методов физико-химического исследования и специализированное поверенное оборудование.

Результаты, полученные независимыми различными методами, согласуются между собой полностью, дополняя друг друга взаимно, обосновывая достоверность выносимых на защиту выводов и положений.

Впервые проведено научное обоснование с экспериментальной разработкой оптимальных с точки зрения технологии и биофармации состава и технологии быстрорастворимых твердых (шипучих) ЛФ (гранул и таблеток) с введением в их состав ТД метронидазол-носитель. Осуществлён и описан комплекс фармако-технологических исследований по стандартизации разработанных шипучих ЛФ.

По результатам исследования подана заявка №2021129748/04(063099) на изобретение РФ «Способ получения быстрорастворимых лекарственных форм метронидазола (варианты)».

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Практическая значимость проведенных С. Нарышкиным исследований несомненна и заключается в разработке инновационных лекарственных препаратов известных лекарственных средств широкого антимикробного спектра. Основная ценность работы заключается в результатах собственных фундаментальных исследований по получению исчерпывающей информации о разработке состава и технологии быстрорастворимых ЛФ на основе ТД мало растворимого в воде представителя группы имидазолов – метронидазола. Предложены оптимальные (для улучшения растворения АФС в воде) условия введения метронидазола в ТД. Экспериментально доказана и обоснована возможность введения ТД метронидазол-носитель в такие быстрорастворимые ЛФ, как: «шипучие» таблетки и гранулы для быстрого (требующего менее 5 мин) приготовления растворов с полностью растворённой (в 0,20 л воды) дозой 0,25-0,50 г метронидазола для внутреннего приема; а также для местного применения с концентрацией 6,25 мг/мл, что соответствует растворению 5 доз гранул или таблеток в 0,20 л воды. Разработанная наиболее рациональная технологическая схема инновационных быстрорастворимых ЛФ с ТД метронидазол-носитель основанная на процессах отдельного влажного гранулирования одного из ингредиентов «шипучей» системы раствором компонентов ТД – успешная реализация научно-практического, передового направления – «твёрдые дисперсии в фармации и медицине».

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств, пунктам 2, 3 и 4.

Полнота освещения результатов диссертации в печати

По результатам исследования автором опубликованы 9 работ, в том числе 2 статьи в изданиях, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты, 2 статьи в научных изданиях, индексируемых в Scopus, 1 статьи в иных научных изданиях, 4 тезиса в материалах конференций.

Характеристика структуры и содержания диссертации

Диссертационная работа изложена на 118 страницах компьютерного текста. Диссертация построена по классическому принципу и включает: введение, обзор литературы (глава 1), экспериментальную часть (главы 2-4), общие выводы, список сокращений и условных обозначений, список литературы из 150 источников (92 из которых – зарубежные) и 4 приложений. В качестве иллюстраций диссертация содержит 15 рисунков и 13 таблиц. Автором сформулированы цель и задачи диссертационной работы, раскрыта её научная новизна, теоретическая и практическая значимости; обосновано получение достоверных результатов, отраженных в положениях, выносимых на защиту.

Глава 1 «Обзор литературы» представляет собой обзор источников литературы по исследуемой тематике. В этой главе описываются основные исторические особенности производства лекарственных препаратов и современные тенденции их разработки. Приводится описание: имидазолов, нитроимидазолов и метронидазола. Проведён анализ лекарственных препаратов метронидазола на фармацевтическом рынке России. Рассмотрены актуальные тенденции разработки лекарственных препаратов, включающих метронидазол. Раскрыты биофармацевтические факторы при разработке лекарственных препаратов. Раскрыта сущность метода твёрдых дисперсий для получения лекарственных препаратов метронидазола. Приведена обобщённая характеристика быстрорастворимых лекарственных формы.

В главе 2 «Материалы и методы» дана характеристика фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ, методов исследования, использованным в работе. Для проведения экспериментов применялись субстанции, отвечающие требованиям нормативной

документации, современные вспомогательные вещества и методы исследования.

В главе 3 «Результаты исследования свойств твёрдых дисперсий, содержащих метронидазол» доказано положительное влияние процесса получения ТД на параметры растворения в воде метронидазола. Установлено, ключевое влияние на динамику растворения АФС оказывают: природа полимера-носителя; технология ТД; отношение АФС:полимер в ТД. Предложена следующая технология ТД для метронидазола: растворение АФС и полимера в «общем растворителе» спирте этиловом 95% при $65 \pm 2^\circ\text{C}$; выпаривание под вакуумом; применение в роли полимера-носителя ПВП-10000. Из ПЭГ более рационально применение ПЭГ-1500; формирование ТД (АФС:ПВП) с отношением компонентов 1:1 (по массе); ТД (АФС:ПЭГ-1500) – от 1:3 до 1:1 (по массе). Комплекса физ.-хим. методов анализа, полученных в работе ТД позволяет сделать вывод, что вклад в оптимизации динамики растворения АФС из ТД оказывают: на этапе синтеза ТД: потеря кристалличности АФС; ТД – многофазная система – твёрдая суспензия плюс твёрдый раствор; на этапе растворения ТД: формирование коллоидного раствора АФС, где высвободившиеся из полимерной матрицы молекулы АФС сольбилизируются и стабилизируются (по типу коллоидной защиты) молекулами полимера (подтверждено наблюдением конуса Тиндаля-Фарадея исключительно в растворах ТД).

В главе 4 «Разработка шипучих лекарственных форм с твёрдой дисперсией метронидазола»: разработана технология и составы шипучих гранул и шипучих таблеток, содержащих твёрдую дисперсию метронидазола. Разработан метод гранулирования, псевдооживленным методом получены основные и кислотные грануляты. Проведена оценка качества и технологических характеристик смесей разработанных гранулятов и таблеток. Найдено оптимальное давление прессования. Полученные шипучие ЛФ (гранулы и таблетки) были проанализированы на соответствие требованиям ГФ РФ. Данные исследования могут быть использованы для создания спецификации и нормативной документации на шипучие таблетки и шипучие гранулы метронидазола. Изучена стабильность шипучих таблеток метронидазола. Предлагаемый срок годности – не менее 2 лет, с возможностью дальнейшего увеличения. Описаны технологические стадии. Описанные схемы предполагают возможность выбора ЛФ с учётом имеющегося оборудования у производителя. Предложены технологические схемы быстрорастворимых ЛФ, содержащих в качестве АФС метронидазол:

шипучих гранулятов и таблеток. Особенность предложенных схем – то, что в технологии шипучих ЛФ можно применять, как компоненты безводные, так и ингредиенты с кристаллизационной водой. В случае безводных ингредиентов возможно получение быстрорастворимых ЛФ, одновременно содержащих смесь основных и кислотных гранулятов в одной дозе гранулята или таблетке. В случае ингредиентов-кристаллогидратов (с гидрокарбонатом) упаковка основного и кислотного гранулятов в пакетик-саше следует проводить через перегородку – отдельно. Представленный вариант технологических схем производства позволяет оптимизировать оборудование и унифицировать технологические процессы для получения двух инновационных (для метронидазола) ЛФ – быстрорастворимых (шипучих) таблеток и гранул, содержащих его ТД.

Все главы диссертационной работы заканчиваются обоснованными выводами, отражающими суть каждой из глав. Общие выводы в полном объеме отражают полученные автором результаты и соответствуют задачам исследования, поставленным в работе.

В Приложении представлены: зависимость оптической плотности от концентрации водного раствора метронидазола; показатели качества разработанных шипучих гранулятов и таблеток в условиях ускоренных и долгосрочных испытаний нормативный документ на разработанные лекарственные препараты, акты внедрения в учебный процесс.

Автореферат диссертации, изложенный на 24 страницах, достаточно полно и адекватно отражает основное содержание и выводы диссертационной работы.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работа Нарышкина С. является законченным научным трудом, с хорошо сформированным базисом, на основании которого предлагается методологическая концепция исследования.

В то же время, в процессе ознакомления с результатами исследования возникли следующие вопросы и замечания:

Замечания и вопросы по диссертации

1. В разделе обзора литературы 1.1. «Исторические особенности производства лекарственных препаратов и современные тенденции их разработки»

рекомендовал бы сосредоточить внимание на современных тенденциях и трендах производства лекарственных препаратов.

2. В таблице 6 «Зависимость прочности и распадаемости шипучих таблеток от давления при прессовании» не приведены отклонения от среднего значения.

3. Таблица 8 «Анализ показателей шипучих таблеток составов №2 и №3» получилась смешанной. Представлены как нормы качества, так и технологические показатели «Истираемость», «Прочность на раздавливание», «Потеря в массе при высушивании (остаточная влажность)». Следовало привести значение ООР.

4. В диссертации встречаются орфографические ошибки, термины «фармако-технологические исследования» надо «фармацевтико-технологические исследования»; «для внутреннего приема»; «для употребления внутрь» и др.

Вопросы.

1. Считает ли соискатель возможным провести, в будущем, получение твёрдых дисперсий не только с рассматриваемыми ПВП и ПЭГ, но и с другими носителями.

2. Соискатель в работе применил метод «удаления растворителя», считает ли соискатель в дальнейшем, целесообразным провести скрининг, включающий методы «плавления» и «смешивания».

Высказанные замечания не носят принципиального характера, носят уточняющий и редакционный характер и не снижают научно-практической ценности диссертационной работы, выполненной соискателем.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, диссертационная работа Нарышкина Саввы на тему: «Разработка лекарственных форм метронидазола с применением твёрдых дисперсий» на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук является научно квалификационной работой, в которой содержится решение задачи по созданию новых быстрорастворимых лекарственных форм метронидазола, имеющей существенное значение для специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств, 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, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Нарышкин Савва заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности – 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств.

Официальный оппонент:

Алексеев Константин Викторович,
доктор фармацевтических наук
(3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств),
профессор, главный научный сотрудник
лаборатории готовых лекарственных форм
федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова».
125315, Российская Федерация, город Москва, улица Балтийская, дом 8,
Тел.: +7 (499) 151-18-81, +7 (499)151-56-39.
web-сайт организации: <https://www.academpharm.ru>
электронный адрес организации:
zakusovpharm@mail.ru

Константин Викторович Алексеев

«25» сентября 2023 г.

Подпись официального оппонента Константина Викторовича Алексеева
заверяю

Ученый секретарь ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В. В. Закусова»
кандидат биологических наук

Крайнева Валентина Александровна

