

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Тимергалиевой Венеры Расимовны «Создание поликомплексных матричных систем с использованием карбополов и противоположно заряженных полиэлектролитов и изучение их фармакологических свойств как носителей лекарственных веществ» на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – Технология получения лекарств

Актуальность темы исследования.

Редкосшитые полимеры на протяжении многих десятилетий применяются в фармации в качестве систем доставки лекарственных средств (ЛС). Особое место занимает Carborol® – редкосшитый сополимер акриловой кислоты и полифункциональных сшивающих агентов, который обладает способностью к ограниченному набуханию, высокой вязкостью, хорошей способностью к формированию геля, мукоадгезивными свойствами, и может применяться в качестве пролонгатора в пероральных лекарственных формах (ЛФ). Автором предлагается использовать систему доставки на основе интерполиэлектrolитных комплексов (ИПЭК), полученных с использованием сополимеров Carborol® и противоположно заряженных полиэлектролитов. Подобное сочетание, приводящее к получению поликомплексной системы доставки ЛВ, позволяет изменить свойства индивидуальных полимерных вспомогательных веществ в требуемом направлении. Полученные ИПЭК могут быть применены в различных системах доставки: с пролонгированным высвобождением на протяжении желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), с направленной доставкой с высвобождением в определенном отделе ЖКТ, с немедленным высвобождением в системах с трансмукозальной доставкой. Этим направлениям посвящена диссертационная работа Тимергалиевой В.Р.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций.

Результаты исследования, выводы и практические рекомендации основаны на достаточном количестве экспериментальных исследований поликомплексных матричных систем, полученных с использованием карбополов и противоположно заряженных полиэлектролитов. Для получения результатов автором использованы современные физико-химические, биофармацевтические и фармакологические методы исследования. Приведенные результаты исследования и выводы являются научно обоснованными.

Достоверность полученных результатов и научная новизна.

Достоверность полученных результатов исследования подтверждена проведенным статистическим анализом с использованием специальных программ обработки материала. Для основных полученных результатов степень достоверности составила $p < 0,05$.

В представленной диссертационной работе автором впервые разработаны новые системы доставки ЛС на основе полианионов (Carbopol[®], Noveon[®]) и поликатионов (Eudragit[®] EPO, хитозан), которые являются сополимерами фармацевтического назначения. Автором изучены физико-химические, технологические характеристики синтезированных образцов ИПЭК и диффузионно-транспортные свойства поликомплексных матриц, полученных на их основе. Доказано, что разработанные технологии получения матричных систем доставки ЛС с использованием ИПЭК на основе используемых полимеров, позволяют сократить число вспомогательных веществ в таблетированной ЛФ, обеспечив при этом направленную доставку в заданные отделы ЖКТ. На основании проведенных исследований разработана технологическая схема по получению ЛФ с диклофенаком натрия для направленной доставки в область толстого отдела кишечника. Изучены механизмы высвобождения и всасывания ЛС из поликомплексной матричной системы в экспериментах *in vitro* и *in vivo*, соответственно. Доказана безвредность исследуемых образцов. Разработана технология получения диспергируемых таблеток для трансмукозальной доставки клобетазола.

Получены патенты РФ на изобретение № 2445118 «Способ получения носителя биологически активных соединений на основе интерполиэлектrolитного комплекса», № 2467766 «Пероральная система доставки лекарственных веществ в область толстого кишечника».

Значимость для науки и практики.

Результаты исследования внедрены на АО "Татхимфармпрепараты" (наработана экспериментальная партия «Поликомплексного матричного носителя» для доклинического изучения (акт внедрения №10, от 20.09.2016), наработана экспериментальная партия «Таблеток диклофенака натрия с поликомплексным матричным носителем» для доклинического изучения (акт внедрения №11, от 20.09.2016).

На основании полученных автором результатов с использованием полимеров Carbopol[®] разработана технология матричных таблеток с диклофенаком натрия для доставки в область толстого кишечника, а также предложена технологическая схема получения быстродиспергируемых таблеток в полости рта, что имеет важное значение для развития фармацевтической технологии в области разработки лекарственных форм с модифицированным высвобождением.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации.

Работа построена по классическому принципу и включает в себя: оглавление, введение, 3 главы, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и список литературы, который содержит 55 отечественных и 87 зарубежных источников, приложения. Текст диссертации изложен на 210 страницах машинописного текста, иллюстрирован 26 таблицами, 102 рисунками.

Обзор литературы содержит анализ модифицированных лекарственных форм, особенностей и свойств интерполиэлектrolитных комплексов, применению их при получении матричных таблеток. Также рассмотрены свойства, особенности применения полимеров на основе которых получены исследуемые образцы интерполиэлектrolитных комплексов: Carbopol® – редкосшитого сополимера акриловой кислоты и полифункциональных сшивающих агентов, (мет)акриловых сополимеров Eudragit®, природного полисахарида хитозана. Один из подразделов посвящен мукоадгезивным лекарственным формам, а также использованию полимеров и комплексов для их получения. Кроме того соискатель рассматривает быстрорастворимые лекарственные формы, полимеры и комплексы, а также методы используемые при их получении.

Во второй главе приведены сведения о материалах и методах исследования. Глава состоит из двух разделов, каждый из которых включает в себя ряд подразделов. Соискателем подробно дается характеристика объектов исследования, приводит их описание и свойства. Подробно описывает методы исследования: физико-химические, биофармацевтические и фармакологические.

Третья глава посвящена результатам исследования и их обсуждению и состоит из 13 подразделов. Приводится обоснование выбора полимеров и методов получения образцов ИПЭК, а также схема получения ИПЭК. Приводятся результаты физико-химических исследований: гравиметрического, элементного анализа, ИК-спектроскопии и дифференциальной сканирующей калориметрии с моделируемой температурой. Основываясь на полученных данных, автор делает заключение о получении ИПЭК как новых химически индивидуальных соединений.

В последующих подразделах приводятся результаты и обсуждение технологических свойств образцов ИПЭК, исследование кинетики набухания матриц ИПЭК в средах, имитирующие среды ЖКТ с мониторингом внутриматричных процессов, кинетики высвобождения модельных ЛС (теофиллина, диклофенака натрия) из поликомплексных матриц. Проведено математическое моделирование процессов высвобождения диклофенака натрия из матриц ИПЭК по уравнению Korsmeyer-Peppas. Разработана технология получения

поликомплексных матричных таблеток диклофенака натрия пролонгированного действия с доставкой в толстый отдел кишечника.

Самостоятельным направлением является подраздел по исследованию мукоадгезивных свойств образцов ИПЭК. Доказаны мукоадгезивные свойства исследуемых образцов, проведено сравнительное исследование образцов различного состава (с избытком поликатиона либо полианиона, а также в эквимольном соотношении), образцов, полученных при различном времени интерполиэлектrolитной реакции. Для подробного изучения механизмов мукоадгезии автором проведены исследования по оценке поверхностного заряда и размера частиц.

Соискатель приводит результаты по получению диспергируемых таблеток на основе поликомплексных носителей, обосновывает состав и разрабатывает технологическую схему производства.

Проведена оценка безопасности (токсичности) ИПЭК и фармакокинетические исследования таблеток на основе диклофенака натрия и образцов ИПЭК при пероральном введении кроликам. Анализ фармакокинетических параметров образцов в условиях *in vivo* в сравнении с референтным лекарственным препаратом «Вольтарен® ретард», показал, что ИПЭК Carbopol®71g/Eudragit®ЕРО обеспечивает пролонгированное высвобождение ЛС в течение 8 часов преимущественно в верхних – проксимальных отделах ЖКТ; а Carbopol® 2020/Eudragit®ЕРО больше подходит для систем доставки ЛС в дальние – дистальные отделы ЖКТ. Рассчитана относительная биодоступность образцов ИПЭК.

Выводы логически вытекают из поставленных задач исследования. Практические рекомендации четко сформулированы и представляются практически значимыми для использования в фармацевтической технологии. Резюмирую, можно заключить, что поставленные соискателем задачи решены.

Работа построена логично, выводы по главам и общие выводы полностью соответствуют проведенным исследованиям. При рассмотрении работы возникли следующие **вопросы и замечания**:

1. Считаю неудачным название диссертационной работы: присутствие в названии терминов «матричных систем» и «носителей», имеющих одинаковое функциональное значение; «фармакологических свойств» - не отвечает паспорту специальности 14.04.01 и термин «лекарственных веществ»;

2. Не согласны с заявлением соискателя о том, что «как правило, при создании пероральной ЛФ с модифицированным высвобождением требуется сочетание большого количества вспомогательных веществ (как правило, от 8 до 10 и более) в их составе....»;

3. Поставленная задача 5 по изучению фармакокинетических параметров разработанных матричных таблеток не нашла отражения в положениях выносимых на защиту, а выводах звучит как «биофармацевтическая оценка в экспериментах *in vivo*»;

4. Требуется объяснения, почему применялась марка Carborol® 71g (гранулированный продукт, предназначенный для прямого прессования в таблетировании) для приготовления дисперсии в водной среде, а не марка Carborol® 971 в виде порошка. Отсюда и не правильно сделан вывод о том, что образцы ИПЭК обладают технологическими преимуществами по сравнению с Carborol® 71g;

5. При описании технологии ЕРО/ХТЗ-Carborol® не указаны время и обороты мешалки; на каком оборудовании проводили измельчение ИПЭК;

6. На рис. 9 приведена технологическая схема «Разработка технологии получения поликомплексных матричных таблеток диклофенака натрия пролонгированного действия с доставкой в толстый отдел кишечника», а самой технологии таблеток нет: прямое прессование, брикетирование, влажная грануляция;

7. Соискатель не привел технологические режимы лиофилизации при получении «быстродиспергируемых таблеток», только написал, что высушены лиофильно в течение суток при 20 °С (рис. 12);

8. В работе встречаются устаревшие термины: лекарства, лекарственные вещества, вес и т.д.

Высказанные замечания и вопросы не принципиальны и не снижают ценности диссертационной работы. Результаты исследований статистически достоверны, убедительны и достаточно хорошо апробированы. Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Заключение.

Таким образом, диссертация Тимергалиевой Венеры Расимовны на тему «Создание поликомплексных матричных систем с использованием карбополов и противоположно заряженных полиэлектролитов и изучение их фармакологических свойств как носителей лекарственных веществ» представляет собой завершенную научно-квалификационную работу, выполненную на высоком теоретическом и экспериментальном уровне. Автором проведен большой объем приоритетных исследований, совокупность которых можно квалифицировать как решение важной задачи по разработке и созданию поликомплексных матричных носителей лекарственных средств, имеющей существенное значение для фармацевтической технологии.

Диссертационная работа по своей актуальности, научной новизне, практической значимости, достоверности полученных результатов, уровню апробации и опубликованию основных положений в печати соответствует требованиям п. 9 «Положение о присуждении ученых степеней», утвержденное постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. в редакции Постановлением Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Тимергалиева Венера Расимовна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – технология получения лекарств.

Официальный оппонент

доктор фармацевтических наук

(14.04.01 – технология получения лекарств), профессор
заместитель директора по инновационной деятельности и
главный научный сотрудник лаборатории ГЛФ ФГБНУ
«НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»

«19» апреля 2018 г.

Алексеев Константин Викторович

Подпись профессора Алексеева К.В. заверяю

Ученый секретарь ФГБНУ

«НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»

кандидат биологических наук,

Крайнева Валентина Александровна

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»,

125315, Москва, Балтийская улица, д.8;

Тел.: +7(499)151-18-81 e-mail: <http://www.academpharm.ru>