

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Грих Виктории Владимировны на тему «Разработка лекарственных форм нифедипина с применением твердых дисперсий», представленную на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – технология получения лекарств в Диссертационный Совет Д 208.040.09 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Актуальность избранной темы

Диссертация Грих В.В. посвящена актуальной проблеме: разработке мягких лекарственных форм (МЛФ) производного 1,4-дигидропиридина – малорастворимого в воде нифедипина, содержащих твёрдые дисперсии (ТД).

Выраженность терапевтического эффекта фармацевтической субстанции (ФС) во многом связана с технологией введения ее в ту или иную лекарственную форму (ЛФ). ТД – это одно из перспективных направлений в современной фармацевтической технологии. Используя в качестве вспомогательных веществ (ВВ) полимеры различной химической природы, технологические приёмы и оборудование, можно добиться увеличения растворимости ФС.

В настоящее время имеется ряд публикаций отечественных и иностранных авторов, посвященных получению и применению ТД различных ФС, в том числе нифедипина. Однако эти работы не затрагивали вопросы разработки составов и технологий получения МЛФ с ТД нифедипина. Предпосылкой для создания МЛФ с ТД нифедипина для применения в колопроктологии является способность нифедипина блокировать кальциевые каналы и тем самым оказывать гипотензивное и сосудорасширяющее действие.

Цель исследования заключалась в теоретическом обосновании и экспериментальной разработке составов и технологий МЛФ нифедипина, содержащих его ТД.

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

Степень обоснованности научных положений, 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, А.Е. Добротворского и др. в области биофармации, технологии ТД в создании ЛФ.

Результаты исследования, выводы и практические рекомендации основаны на достаточном количестве экспериментальных исследований разработанных МЛФ нифедипина, включающих его ТД.

Научные положения, сформулированные в диссертации

Научные положения основаны на принятой автором методологии исследования, заключающейся в получении ТД нифедипина с последующим созданием МЛФ.

Исследования отвечают современным требованиям фармацевтической технологии, что позволяет считать полученные данные убедительными, а научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, вполне обоснованными.

Достоверность полученных результатов и научная новизна

Достоверность проведенных результатов исследований подтверждается необходимым числом экспериментов по оценке факторов, влияющих на растворимость нифедипина из ТД и на характер высвобождения нифедипина из разработанных МЛФ.

При проведении экспериментальных работ использованы: комплекс современных физико-химических методов исследования и

сертифицированное оборудование. Методами статистической обработки установлена воспроизводимость и правильность результатов исследований. Результаты, полученные различными независимыми методами, хорошо согласуются между собой и взаимно дополняют друг друга. Выводы и положения, выносимые на защиту, обоснованы и логичны. Анализ полученных результатов и выводов диссертационной работы показывает, что они отличаются новизной и достоверностью.

Основными результатами, определяющими научную значимость проделанной работы, являются следующие положения:

- С помощью современных физико-химических методов изучены ТД нифедипина с полиэтиленгликолями с разными молекулярными массами и поливинилпирролидоном, полученные методом растворения компонентов ТД в общем растворителе с его последующем удалением.

- Определена ведущая роль приготовления ТД в увеличении скорости растворения и растворимости нифедипина в сравнении с получением смеси компонентов нифедипина и полимера.

- Доказано, что увеличение растворимости нифедипина из ТД связано с: потерей кристалличности ФС, образованием комплексов ФС с полимером, солубилизацией и образованием коллоидных растворов.

Новизна полученных результатов подтверждена патентом РФ на изобретение «Способ получения мази нифедипина (варианты)» №2629843 от 04.09.2017, а также заявкой РФ на изобретение «Способ получения геля нифедипина» №2017139594 от 15.11.2017.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

При выполнении исследований диссертантом решена одна из актуальных задач научно-прикладного характера, связанная с разработкой новых лекарственных форм производного 1,4-дигидропиридина. В работе представлены данные по обоснованию составов и технологий получения ТД нифедипина и МЛФ на их основе. Доказано и экспериментально обосновано

применение производных акриловой кислоты – редкосшитых акриловых полимеров в получении геля нифедипина.

Представленный в диссертации экспериментально-практический материал по обоснованию выбора составов и способов получения мазей и гелей нифедипина, содержащих его ТД, можно использовать в качестве теоретической базы для создания новых МЛФ нифедипина.

Практическая значимость работы определяется комплексом технологических и аналитических исследований:

- Разработаны составы мазей и гелей нифедипина на основе ТД.
- Разработаны технологические схемы получения МЛФ, включающих ТД нифедипина.
- Проведена оценка качества полученных МЛФ по показателям спецификации (описание, подлинность нифедипина, рН водного извлечения, количественное определение нифедипина и др.).
- Исследована стабильность МЛФ нифедипина по показателям: описание, количественное содержание ФС, рН водного извлечения. Определены сроки годности полученных ЛФ.
- составлен проект НД «Проктодипин, гель для наружного применения, 0,2%, 50 г».

Результаты исследования внедрены в учебный процесс на кафедре фармацевтической технологии Института фармации и трансляционной медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский Университет).

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Работа построена по классическому принципу и включает в себя введение, обзор литературы (1 глава), экспериментальную часть, включающую главы 2, 3, 4, заключение, общие выводы, список сокращений, библиографию и 6 приложений. Диссертация изложена на 151 странице

компьютерного текста, содержит 36 рисунков и 14 таблиц. Список цитируемой литературы включает 194 источника, из них 70 иностранных.

Во введении, согласно требованиям, отражены актуальность темы, цель и задачи исследования, практическая значимость и научная новизна работы.

В главе 1 приведены исходные теоретические вопросы, необходимые для выполнения научной работы, раскрывается теоретическая основа фармацевтической технологии ЛФ – биофармации, приводится комплекс факторов, способствующих оптимизации свойств ФС. Описываются свойства и действие нифедипина как ФС. Перечисляется ассортимент ЛП, содержащих нифедипин на российском фармацевтическом рынке. Приводится характеристика МЛФ в фармации. В частности: раскрывается определение понятия «мягкие лекарственные формы», приводятся современные ВВ, используемые в технологии мазей и гелей, а также раскрываются основные принципы и особенности технологии изготовления МЛФ. Обсуждаются способы повышения растворимости нифедипина: влияния дисперсности на растворимость ФС и применении метода твердых дисперсий для увеличения растворимости. Соискатель обосновывает выбор объектов исследования – нифедипина и полимеров-носителей (полиэтиленгликолей и поливинилпирролидона) для создания ТД с последующим их включением в мази и гели.

В экспериментальной части (**глава 2. Материалы и методы исследования**), описываются критерии оптимального выбора объектов исследования. В качестве объектов исследования используются нифедипин и метилурацил, а также полимеры полиэтиленгликоль-400, -1500; поливинилпирролидон-10000 в качестве носителей ТД. Описаны методики приготовления и определения физико-химических свойств ТД. В методах рассматриваются приготовление образцов ТД, изучение растворимости и кинетики растворения, определение концентрации нифедипина и метилурацила в изучаемых растворах ТД с помощью

спектрофотометрических методов исследования в УФ-области, изучение свойств полученных ТД ФС с помощью рентгенофазового анализа, ИК-спектроскопии, микрокристаллоскопического анализа, изучение оптических свойств (явления рассеивания света) растворов ФС и ТД. Также в главе описываются методы исследования МЛФ, включающие реологические исследования, изучение агрегативной устойчивости, высвобождения ФС из МЛФ, качественное и количественное определение ФС, методы изучения стабильности МЛФ.

В главе 3 «Изучение свойств твердых дисперсий исследуемых фармацевтических субстанций» соискатель в результате проведенных анализов на этапе скрининга активных субстанций в качестве объекта для дальнейшего исследования и включения в виде ТД в состав МЛФ – мазей и гелей делает выбор в пользу нифедипина.

Соискатель изучает влияние ТД на процесс растворения нифедипина, определяет вклад таких факторов, как: природа полимера-носителя ТДС, технология получения системы ФС-носитель, соотношение ФС:полимер в улучшение растворимости и повышение скорости растворения ФС.

ТД нифедипина с ПВП (1:1 по массе) максимально повышает растворимость ФС в 12,9 раз – до $16,700 \times 10^{-2}$ г/л. Растворимость нифедипина из ТД с ПЭГ-400 (1:3) возрастает 14,7 раза – до $18,994 \times 10^{-2}$ г/л. Из ТД с ПЭГ-1500 (1:3) растворимость увеличивается в 14,1 раз – до $18,173 \times 10^{-2}$ г/л.

Изучение влияния технологии ТД на растворимость и скорость растворения ФС позволило соискателю сделать заключение, что наиболее рациональной для является технология включающая:

- применение в качестве полимера-носителя – ПВП-10000, а также ПЭГ-400 и ПЭГ-1500;

- соотношение нифедипин:ПВП равное 1:1-2 по массе, соотношение нифедипин:ПЭГ-400 -1500 1:3 по массе;

- использование при получении ТД в качестве общего растворителя спирта этилового 95%;

- получение ТД методом «удаления растворителя» при температуре $40 \pm 2^\circ\text{C}$ (водяная баня).

Соискатель обсуждает результаты: рентгенофазового анализа, ИК-спектроскопии, микрокристаллоскопии, изучения явления рассеивания света в водных растворах ТД нифедипина.

Проведенный комплекс физико-химических методов анализа позволил более точно объяснить феномен повышения растворимости и скорости растворения ФС из ТД и интерпретировать квинтэссенцию физико-химических взаимодействий компонентов ТД. Принимая во внимание, что переход ФС в раствор в виде коллоидной структуры, стабилизированной молекулами полимера, влияет на характер высвобождения ФС, соискатель делает следующие выводы:

- создание ТД на основе полимера-носителя позволяет снизить или полностью устранить кристалличность ФС, переводя его в аморфное состояние;

- связь между ФС и полимером носит характер водородной связи;

- исследуемые ТД являются твердыми растворами ФС в полимерном носителе, что представляет собой физическое взаимодействие, не влияющее на химическую структуру нифедипина;

- наличие явления рассеивания света и опалесцирующего конуса Фарадея-Гиндаля в растворах, содержащих ТД нифедипина, подтверждает предположение о коллоидно-дисперсном состоянии ФС в воде при растворении нифедипина из ТД;

- свойства нифедипина, как ФС субстанции не изменяются при создании ТД, модифицируются лишь растворимость и скорость растворения ФС.

В главе 4 «Разработка состава и технологии мазей и гелей нифедипина» подробно обсуждается выбор ВВ для получения мазей на гидрофильных и дифильных основах, а также гидрогелей на основе гелеобразователя карбопола (Carbopol® 2020 NF Polymer, Индия).

Для изучения скорости и полноты высвобождения нифедипина из разработанных МЛФ использован метод равновесного диализа через полупроницаемую мембрану (по Кривчинскому). Ввиду отсутствия МЛФ нифедипина на фармацевтическом рынке, в качестве мази-сравнения использовали мазь нифедипина на гидрофобной основе.

Относительно мази сравнения введение ТД нифедипина в гидрофобную основу увеличивает высвобождение ФС в 1,6 раза. Введение спиртового раствора компонентов ТД (нифедипин и ПВП) в гидрофильную основу повышает высвобождение ФС в 7,5 раза. Также наблюдается увеличение высвобождения при введении нифедипина в расплавленную гидрофильную основу из комбинации ПЭГ-400 и ПЭГ-1500 – высвобождение ФС повышается в 5 раз. Что же касается дифильных основ, введение раствора компонентов ТД (нифедипин и ПВП) в спирте этиловом 95% в мазь на эмульсионной основе увеличивает высвобождение нифедипина в 2,7 раза; введение раствора компонентов ТД (нифедипин и ПЭГ-1500) в спирте этиловом в мазь эмульсионного типа повышает высвобождение ФС в 2,5 раза. Введение субстанции нифедипина в растворе спирта этилового в мазь на дифильной основе увеличивает высвобождение нифедипина в 1,9 раза. Использование абсорбционной основы, включающей ТД нифедипина повышает высвобождение нифедипина в 2,1 раза. Относительно исследования высвобождения нифедипина из мазей-линиментов, получены следующие данные: введение спиртового раствора нифедипина в основу линимента повышает высвобождение ФС в 1,6 раза; введение спиртового раствора ТД нифедипина в основу линимента повышает высвобождение ФС в 2 раза в сравнении с мазью сравнения.

Таким образом, по результатам анализа соискателем сделан вывод, что мази, изготовленные на дифильной и гидрофильной основах с применением метода ТД имеют наибольшую степень высвобождения по сравнению с мазью сравнения. Осуществлен скрининг наиболее оптимальных основ МЛФ с точки зрения реологических характеристик.

Соискатель проводит оценку качества полученных составов: определены количественное и качественное содержание нифедипина в составе разработанных МЛФ, исследован показатель рН, описаны подлинность и внешний вид полученных образцов. Отобраны наиболее перспективные образцы мази и геля, для которых в дальнейшем изучалась стабильность и определялись сроки годности в условиях «естественного» и «ускоренного» хранения.

Разработаны оптимальные технологии получения мази и геля нифедипина. Обоснованы преимущества и перспективы внедрения технологических схем в фармацевтическое промышленное производство.

Работа построена логично, выводы по главам и общие выводы полностью соответствуют проведенным исследованиям. Практические рекомендации четко сформулированы и представляются практически значимыми для использования в фармацевтической технологии. Резюмирую, можно заключить, что поставленные соискателем задачи решены.

При рассмотрении работы возникли следующие **вопросы и замечания:**

1. При подготовке обзора литературы соискатель приводит сразу по 12 - 15 источников литературы (с. 20), что много.
2. При представлении результатов определения рН водного извлечения образцов мазей и гелей (таблица 8) надо было привести средние значения с отклонениями.

3. При подготовке рекомендаций по экстерпоральному изготовлению мазей в условиях аптечного изготовления надо было сослаться на Приказ Минздрава России от 26.10.2015 N 751н "Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность".

4. Неудачно описана стадия «ТП 3.1. Приготовление раствора ТД. Взвешенное количество нифедипина помещают в тару, заливают отмеренное количество ПЭГ-400...»

Вопрос: где получение *твердой* дисперсии? Приведено описание получения *раствора* ФС. Соискатель в обзоре литературы отмечает, что «ТД представляют собой системы би- или поликомпонентного состава, представляющие собой высокодиспергированную фазу ФС в *матрице носителя или твердые растворы* с частичным формированием структурных комплексов переменного состава с материалом носителя».

5. Не следовало включать в список литературы учебники и учебные пособия: 18, 74, 85, 92, 118.

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 Грех Виктории Владимировны на тему «Разработка лекарственных форм нифедипина с применением твердых дисперсий», представляет собой законченную научно-квалификационную работу, выполненную на высоком теоретическом и экспериментальном уровне. На основании выполненных автором исследований содержится решение научной задачи по разработке составов и технологий мягких

лекарственных форм, включающих твердые дисперсии нифедипина, имеющей существенное значение для развития отечественной фармацевтической науки и практики.

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 от 24.09.2013 г. № 842, (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335), а ее автор, Грих Виктория Владимировна, заслуживает присуждения искомой учёной степени кандидата фармацевтических наук по специальности: 14.04.01 – технология получения лекарств.

Официальный оппонент:

доктор фармацевтических наук (15.00.01 – технология лекарств и организация фармацевтического дела), профессор, заместитель директора по инновационной деятельности, главный научный сотрудник лаборатории готовых лекарственных форм ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» «27» августа 2018 г.


Алексеев Константин Викторович

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»,
125315, г. Москва, Балтийская улица, д.8;
Тел.: +7(499)151-18-81 e-mail: <http://www.academpharm.ru/>

Подпись Алексеева К.В. заверяю:

Ученый секретарь ФГНБУ

«НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»

Кандидат биологических наук

Крайнева Валентина Александровна

