



Научный руководитель: Краснюк Иван Иванович (мл.), д.ф.н., доцент, заведующий кафедрой аналитической, физической и коллоидной химии Института фармации ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет).

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

**Актуальность темы исследования.** Фармакологическая активность – существенный параметр лекарственных препаратов (ЛП). При использовании различных вспомогательных веществ (ВВ), технологических приемов, лекарственных форм (ЛФ) и оборудования могут быть получены ЛП, содержащие равную дозу фармацевтической субстанции (ФС), но отличные по биодоступности (БД). Учитывая это различные производители могут избежать создание неэквивалентных ЛП. Перспективным для оптимизации биофармацевтических характеристик ЛП является метод твердых дисперсий (ТД). Твердые дисперсии – это би- или поликомпонентные нано- или коллоидно-дисперсные системы, состоящие из ФС и носителя, представляющие собой твердые растворы с образованием структурных комплексов переменного состава. Наиболее распространенными ВВ при изготовлении ТД являются различные полимеры. Использование ТД актуально для: повышения высвобождения ФС из ЛФ, улучшения фармакологической активности и БД за счет увеличения его растворимости и скорости высвобождения. Одними из наиболее востребованных ЛФ на современном фармацевтическом рынке являются мягкие ЛФ (гели, мази). Благодаря меньшему проявлению нежелательных эффектов, достаточно удобному применению они широко используются в дерматологии, проктологии, сосудистой терапии и т.д. Блокатор кальциевых каналов – нифедипин широко применяется в терапии различных заболеваний благодаря сосудорасширяющему, гипотензивному свойству. Механизм действия заключается в блокировке кальциевых каналов, ограничении поступления в клетку ионов кальция. Существенный фактор, ограничивающий применение нифедипина – его крайне низкая растворимость в воде ( $1,8 \times 10^{-2}$  г/л). Низкая растворимость может в значительной мере снижать терапевтический эффект ФС из мягких ЛФ.

С учётом вышеизложенного разработка технологии мягких ЛФ с применением ТД нифедипина представляется актуальной проблемой фармацевтической науки и практики, решение которой обогатит современную фармацию эффективными ЛП с повышенной БД.

#### **Научная новизна.**

- Впервые с использованием современных физико-химических методов исследования для дальнейшего включения в мягкие ЛФ получены и изучены ТД

нифедипина с поливинилпирролидоном (ПВП) и полиэтиленгликолем (ПЭГ) методом растворения компонентов ТД в общем растворителе с его последующим удалением.

- Доказана ведущая роль приготовления ТД в увеличении скорости растворения и растворимости нифедипина в сравнении со смесью компонентов ТД.

- Выявлены причины увеличения растворимости нифедипина из ТД – микронизация и повышение аморфности ФС в матрице полимера, образование комплексов с полимером, солубилизация и образование коллоидных растворов.

- Впервые на основании проведенного комплекса биофармацевтических исследований разработана и теоретически обоснована технология получения мягких ЛФ (мази и гели) с применением ТД нифедипина в качестве эквивалента ФС с улучшенными биофармацевтическими характеристиками.

- Впервые научно обоснованы и экспериментально разработаны оптимальные в технологическом и физико-химическом отношении составы мазей и гелей нифедипина.

- Разработана технология получения мягких ЛФ, предполагающая введение раствора компонентов ТД в мазевую и гелевую основу в виде раствора или эмульсии.

- Проведён комплекс исследований, посвященных стандартизации полученных составов.

#### **Научно-практическая значимость.**

- На основании проведенных исследований разработана оптимальная технология ТД нифедипина с ПЭГ-400.

- Доказана возможность прогнозирования повышения растворимости и скорости растворения ФС из твердых дисперсий в зависимости от соотношения лекарственное вещество – полимер.

- Теоретически доказана и экспериментально обоснована возможность применения ТД нифедипина с ПВП и ПЭГ для получения инновационных мягких ЛФ нифедипина (гель и мазь), с терапевтической концентрацией нифедипина 0,2% для наружного применения.

- По результатам комплексных лабораторных исследований разработана технологическая схема получения мягких ЛФ нифедипина.

- Показана производственная значимость, возможность внедрения предложенных технологий для получения лекарственных препаратов с улучшенными биофармацевтическими характеристиками.

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

- Практическая значимость подтверждена актом внедрения результатов научных достижений в учебный процесс № 09/17 от 29.11.2017г.

**Личное участие автора в получении научных результатов, изложенных в диссертации.**

Автором лично определены цели и задачи исследования, разработаны методологические подходы к их решению; проведен анализ научной литературы; выбраны состав и технология ТД; получены и изучены ТД нифедипина. Автор самостоятельно провел экспериментальную работу, а также анализ и обобщение полученных результатов. Автором проведены все виды исследований: УФ-спектрометрия, ИК-спектроскопия, микрокристаллоскопия, рентгенофазовый анализ полученных твердых дисперсий. Разработана технологическая схема и получены мягкие ЛФ, содержащие ТД нифедипина. Диссертантом изучены физико-химические и технологические характеристики разработанных ЛФ, лично проведены экспериментальные исследования, статистическая обработка и анализ полученных результатов, сформулированы выводы. Автором опубликованы научные статьи, получен патент и акт внедрения в учебный процесс.

**Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций.**

Научные положения и результаты исследования имеют высокую степень достоверности и аргументации. Использованные автором методы информативны и современны. Выводы, полученные в ходе исследования, полностью соответствуют поставленным целям и задачам, опираются на полученные экспериментальные данные и результаты статистической обработки материала. Выводы, сформулированные автором, обоснованы результатами проведенных исследований и могут служить руководством к работе. Статистические методы обработки, полученные автором, тщательный анализ собственного материала и глубокое изучение большого числа привлеченных источников литературы позволяют считать результаты и выводы, представленные в работе, убедительными и обоснованными.

Проведена первичная проверка документации (материалы и методы, используемые в ходе научно-исследовательской работы, результаты исследования растворимости и скорости растворения рутина из твердых дисперсий, результаты исследования твердых

дисперсий комплексом физико-химических методов анализа, результаты исследования полученных твердых лекарственных форм).

#### **Внедрение результатов диссертации в практику**

Результаты проведенных исследований внедрены в учебную практику кафедры фармацевтической технологии Института фармации ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет).

#### **Полнота опубликования в печати**

Основное содержание диссертационного исследования достаточно полно отражено в 13 научных работах соискателя, в том числе в 4 статьях в журналах, рекомендованных ВАК РФ и в 3 публикациях в зарубежных изданиях. Получен патент на изобретение РФ 2629843, а также подана заявка на изобретение № 2017139594 от 15.11.2017.

**Основные положения диссертации** доложены и обсуждены на: VI Международной научно-методической конференции «Фармобразование» (2016, Воронеж); II Международной научной конференции «Science: Discoveries and Progress» (2017, Карловы Вары, Чехия – Москва, Россия), LXXI Международной научно-практической конференции студентов и молодых учёных, актуальные проблемы современной медицины и фармации (2017, Минск, Республика Беларусь); V Международной научной конференции молодых ученых и студентов «Перспективы развития биологии, медицины и фармации» (2017, Шымкент, Республика Казахстан), I Международной конференции по клинической фармации (2018, Харбин, Китай), VII Международной научно-методической конференции «Фармобразование» (2018, Воронеж).

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

#### **Заключение**

Диссертационная работа Грих В.В. на тему: «Разработка лекарственных форм нифедипина с применением твердых дисперсий» на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 Технология получения лекарств является законченной научно-квалификационной работой и полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Диссертация соответствует требованиям п. 14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Диссертация Грих Виктории Владимировны на тему: «Разработка лекарственных форм нифедипина с применением твердых дисперсий» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук в диссертационном совете по специальности 14.04.01 Технология получения лекарств.

Заключение принято на заседании межкафедральной конференции Института фармации ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова.

Присутствовало на заседании 24 человека, в том числе, 16 человек., имеющих ученую степень. Результаты голосования: «за» - 16 человек, «против» - нет, «воздержалось» - нет.

протокол №6 от «19» января 2018г.

Председатель

д.ф.н., профессор, профессор

кафедры фармацевтической технологии

Института фармации

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

(Сеченовский Университет)



Демина Н.Б.

