

ОТЗЫВ

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

АКТУАЛЬНОСТЬ ИЗБРАННОЙ ТЕМЫ

Одними из наиболее востребованных лекарственных форм (ЛФ) на современном фармацевтическом рынке являются мягкие лекарственные формы (МЛФ). МЛФ являются перспективными в условиях современного фармацевтического рынка, так как обладают рядом преимуществ перед другими ЛФ: возможность совмещения взаимодействующих компонентов; достижение высокой концентрации фармацевтических субстанций (ФС) в тканях, биологических жидкостях организма; маскировка неприятного вкуса, запаха и цвета; удобство и безопасность применения. Также МЛФ обеспечивают возможность включения в основы твердых дисперсий (ТД), направленных на улучшение растворимости плохо растворимых в воде ФС, что позволяет расширить не только фармацевтический ассортимент, но и область применения данного ФС.

В качестве исследуемой ФС с последующим созданием МЛФ выбран нифедипин - блокатор кальциевых каналов. Выбор основан на данных фармакологических исследований, опубликованных в научной литературе и научных запатентованных разработках (патент РФ №2483721 от 10.06.2013, патент CN1813766A от 09.08.2006 (Китай)). Нифедипин, является плохо растворимой в воде ФС, что в значительной мере может снижать терапевтический эффект МЛФ.

Разработка и создание МЛФ, содержащих ТД нифедипина, представляет возможность оптимизировать высвобождение ФС из ЛФ; устранять нежелательные свойства ФС (уменьшать токсичность и раздражающее действие за счет снижения дозировки); повышать стабильность лекарственного препарата (ЛП) при хранении, повышать устойчивость к воздействию окружающей среды (температуры, света, окислителей).

Осуществление подобной разработки для нифедипина позволяет создавать отечественные инновационные МЛФ, содержащие ТД нифедипина с улучшенными биофармацевтическими параметрами.

СТЕПЕНЬ ОБОСНОВАННОСТИ НАУЧНЫХ ПОЛОЖЕНИЙ, ВЫВОДОВ И РЕКОМЕНДАЦИЙ, СФОРМУЛИРОВАННЫХ В ДИССЕРТАЦИИ

Обоснованность основных научных положений, выводов и рекомендаций подтверждается значительным объемом выполненных экспериментальных задач, рациональным подходом к реализации научно обоснованного эксперимента, логичным изложением и аргументированным обсуждением полученных данных. Экспериментальная часть работы выполнена с привлечением современного, сертифицированного технологического и аналитического оборудования и высокоточных физико-химических методов анализа МЛФ, включая реологические исследования, а также актуальные методы математического анализа и обработки полученных экспериментальных данных.

В качестве теоретической и методологической базы своего исследования диссертантка использовала труды российских и зарубежных ученых в области разработки ЛП с улучшенной биодоступностью (БД) и повышенной степенью высвобождения (А.И. Тенцовой А.И., П.Л. Сенова, И.С. Ажгихина, Дж. Вагнера (J. Wagner), Дж. Леви (G. Levy), К.В. Алексеева, Н.Б. Деминой, К.С. Гузева и др.). Анализ этих работ, а также изучение международной и отечественной документации по производству и контролю качества МЛФ подтверждает степень обоснованности выдвигаемых автором научных положений и подчеркивает актуальность цели и перечисленных задач, выносимых для решения в рамках настоящего исследования.

Общие выводы сформулированы логически и соответствуют поставленным задачам выполненного исследования. Основные положения данного диссертационного исследования доложены и обсуждены на:

- VI Международной научно-методической конференции «Фармообразование» (2016, Воронеж);
- LXXI Международной научно-практической конференции студентов и молодых учёных «Актуальные проблемы современной медицины и фармации» (2017, Минск, Республика Беларусь);
- II Международной научной конференции «Science: Discoveries and Progress» (2017, Карловы Вары, Чехия – Москва, Россия);
- 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 «Фармообразование» (2018, Воронеж)

По теме диссертации опубликованы 13 печатных работ, в том числе 4 статьи, входящих в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов», рекомендуемых ВАК РФ, а также получен патент РФ на изобретение «Способ получения мази нифедипина (варианты)» №2629843 от 04.09.2017, подана заявка РФ на изобретение «Способ получения геля нифедипина» №2017139594 от 15.11.2017.

ДОСТОВЕРНОСТЬ И НОВИЗНА ИССЛЕДОВАНИЙ, ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Достоверность полученных результатов подтверждается воспроизводимостью данных, наличием статистически значимого количества проведенных исследований и экспериментов, в том числе по изучению кинетики высвобождения нифедипина в составе ТД из разработанных мазей и гелей, а также по определению влияния технологии получения МЛФ на биофармацевтические свойства ТД изучаемой ФС. При проведении экспериментальной части работы использовалась современная сертифицированная приборная база и технологическое оборудование. В ходе эксперимента концентрацию ФС в растворах определяли методом УФ-спектроскопии. Изучение возможных механизмов изменения растворимости и скорости высвобождения нифедипина из ТД проводили с помощью рентгенофазового анализа, ИК-спектроскопии, микрорентгенофлуорескопии, а также с помощью определения конуса Тиндаля. Качество и стабильность при хранении полученных МЛФ определяли с помощью измерения pH, проведения качественной реакции на нифедипин, количественного изучения методом УФ-спектроскопии. Реологические свойства полученных ЛФ изучали с помощью коаксиального ротационного вискозиметра.

Научная новизна данного диссертационного исследования заключается в том, что впервые:

- Научно обоснована и экспериментально разработана оптимальная в биофармацевтическом отношении технология получения ТД нифедипина, используемая далее для создания его МЛФ.

- Проведен скрининг полимеров для создания ТД нифедипина, в результате которого отобраны полиэтиленгликоль-400 и полиэтиленгликоль-1500, а также поливинилпирролидон -10000.

- Выявлены причины увеличения высвобождения нифедипина из ТД.

- Теоретически обоснованы и экспериментально разработаны оптимальные в технологическом отношении составы геля и мази нифедипина.
- Изучены физико-химические и технологические свойства полученных МЛФ, особенности высвобождения ФС и влияние технологических факторов на данный процесс.
- Предложены показатели стандартизации МЛФ нифедипина и разработаны методики их определения.
- Изучена стабильность мазей и гелей при хранении и установлены сроки их годности.

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРА

Непосредственно автором диссертационной работы осуществлялось определение цели и задач, разрабатывались методологические подходы к их решению, реализовывалась экспериментальная часть, проводился анализ выявленных результатов.

Грих В.В. непосредственно участвовала в решении аналитических, технологических и других исследовательских задач, а также в написании и оформлении публикаций, обсуждении результатов на международных и отечественных научных конференциях, написании патента и заявки на патент по результатам данного исследования, а также в разработке нормативной документации.

ЗНАЧИМОСТЬ ДЛЯ НАУКИ И ПРАКТИКИ ПОЛУЧЕННЫХ АВТОРОМ РЕЗУЛЬТАТОВ

Разработка МЛФ с ТД является одним из сегментов нового направления фармацевтической технологии – ЛФ с ТД. Выполненное Грих В.В. исследование и его результаты обладают ценностью и значимостью для фармацевтической науки и практики, которые заключаются в теоретическом и экспериментальном обосновании возможности получения новых ЛФ – мазей и гелей для малорастворимого в воде нифедипина с применением метода получения ТД для улучшения высвобождения ФС.

Разработанные схемы производства МЛФ нифедипина технически совершенны и перспективны, так как совмещают получение ТД, смешивание компонентов, гомогенизацию, получение готовой ЛФ за короткий промежуток времени (не более 2 ч) с использованием минимального количества ВВ, что в дальнейшем будет обеспечивать непрерывное производство с высокой производительностью. Преимуществами предложенных схем производства является простота процесса, экономичность, быстрота исполнения стадий, низкая стоимость и широкая доступность ВВ, низкая трудоемкость. Также важно отметить, что технология создания ТД относится к нанотехнологиям, так как

способствует получению ФС и его введению в ЛФ в наноразмере без применения сложных методик и использования специализированного, дорогостоящего оборудования. Стоит подчеркнуть, что представленные технологии можно использовать в качестве импортозамещения, а именно – на их основе могут быть изготовлены отечественные инновационные МЛФ, содержащие ТД нифедипина с улучшенными биофармацевтическими параметрами.

Результаты исследований использованы в учебном процессе на кафедре фармацевтической технологии Института фармации ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

ДОСТОИНСТВА И НЕДОСТАТКИ В СОДЕРЖАНИИ И ОФОРМЛЕНИИ ДИССЕРТАЦИИ

Диссертационная работа Грих В.В. изложена на 151 странице машинописного текста, включающего введение; обзор литературы (1 глава), экспериментальную часть (главы 2-4); общие выводы; список цитированной литературы; список сокращений; 6 приложений. Работа содержит 36 рисунков и 14 таблиц. Библиографический список содержит 194 источника, из них 70 иностранных. Данные труды позволили обобщить накопленные знания в исследуемой области, выявить актуальные задачи и выработать методологии их решения.

Автором четко сформулирована цель, для достижения которой поставлены задачи, в ходе решения которых получены достоверные результаты, последние, в свою очередь, отражены в положениях, выносимых на защиту. Заключение по главам исследования кратко, но емко отражает полученные промежуточные результаты, которые обобщены в общем заключении и общих выводах. Приложения подтверждают результаты дополнительных работ, вошедших в описание основных научных исследований.

Положительно оценивая данное диссертационное исследование, считаю необходимым отметить ряд замечаний:

1. Диссертант недостаточно подробно раскрывает вопрос выбора полимеров для создания ТД нифедипина.
2. Помимо динамической можно было бы исследовать и другие типы вязкости на этапе реологических исследований.
3. Необходимо отметить, что в работе имеются опечатки и отдельные стилистические ошибки, не снижающие качества работы.

