

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Ковальского Ивана Васильевича на тему: **«Повышение биодоступности рутина из твердых лекарственных форм методом твердых дисперсий»**, представленную в диссертационный совет Д.208.040.09 при Первом Московском государственном медицинском университете им. И.М. Сеченова (Первый МГМУ им. И.М. Сеченова) на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – технология получения лекарств.

Актуальность выбранной темы.

Биодоступность является одним из важных фармакокинетических параметров, которому уделяется большое внимание при создании и использовании лекарственных препаратов (ЛП).

В настоящее время в фармацевтической отрасли прослеживается тенденция применения метода твердых дисперсий (ТД) для увеличения растворимости действующих веществ, обладающих низкой растворимостью в воде, а также разработке таблетированных лекарственных форм (ЛФ). Метод ТД широко обсуждается иностранными и отечественными учеными, а эффективность предложенного метода подтверждается различными экспериментальными работами. Тем не менее, проведенные работы не затрагивали вопросы разработки состава и технологии получения таблетированных ЛФ с ТД рутина. На сегодняшний день рутин используется как активный компонент поливитаминных препаратов, а также входит в состав ЛП «Аскорутин» в сочетании с аскорбиновой кислотой. Рутин характеризуется низкой растворимостью в воде, что ограничивает его применение.

В связи с этим, исследование, направленное на создание таблетированной ЛФ ТД рутина является актуальным.

Целью исследования являлось теоретически обосновать и экспериментально разработать состав и технологию изготовления таблетированной ЛФ рутина содержащей его ТД.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Степень обоснованности научных положений и проведенных исследований подтверждаются использованием в качестве теоретической и методологической базы научных трудов зарубежных, советских и российских учёных: Дж. Вагнера, Дж. Леви, П.Л. Сенова, А.И. Тенцовой, Т.С. Кондратьевой, благодаря которым биофармация стала научной основой поиска, исследования и создания эффективных ЛП.

В ходе исследования диссертантом было изучено 184 источника, из них 107 на иностранных языках, включая опубликованные отечественные и зарубежные научные труды, международную и российскую нормативную документацию, статьи, монографии и др. Вышеуказанные источники послужили основой для определения ключевых моментов в исследуемой области. На их основе были выявлены и сформулированы актуальные задачи и пути их решения.

Научные положения, сформулированные в диссертации основываются на принятой автором методе исследования, заключающаяся в получении ТД. ТД являются двух- или многокомпонентными системами, имеющие в своем составе ЛВ и носитель, состоящие из высокодиспергированной твердой фазы ЛВ или твердого раствора ЛВ в матрице носителя с частичным образованием комплексов переменного состава с материалом носителя. Применение ТД в фармации перспективно с точки зрения повышения биодоступности за счет увеличения растворимости ЛВ и скорости высвобождения из ЛФ.

Дизайн исследования отвечает современным требованиям фармацевтической технологии, что позволяет считать полученные данные убедительными, а научные положения и выводы являются обоснованными.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов.

Степень достоверности результатов проведенных исследований подтверждается высоким уровнем и достаточным количеством проведенных экспериментов, благодаря которым производилась оценка факторов, влияющих на растворимость рутина из ТД: влияние полимеров и технологии получения ТД на растворимость и скорость растворения рутина. В работе были использованы: комплекс физико-химических и технологических испытаний, а также методы математического анализа. Статистическая обработка полученных данных проведена с вычислением средних значений, их ошибок, доверительных интервалов среднего результата. Выводы диссертации можно считать доказанными, логичными и обоснованными.

Достоверность полученных результатов устанавливается применением адекватных научных методов исследования и достаточным объемом информации.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов.

- Разработаны оптимальные условия получения ТД рутина с полиэтиленгликолем-1500 (ПЭГ-1500) и поливинилпирролидоном-10000 (ПВП-10000); изучены ТД рутина с ПЭГ-1500 и ПВП-10000 современными физико-химическими методами анализа; доказана ведущая роль получения ТД в увеличении скорости растворения и растворимости рутина по сравнению со смесью компонентов ТД; доказана и экспериментально обоснована возможность введения ТД рутина с полимером (в качестве субстанции с улучшенными биофармацевтическими свойствами) в такие ЛФ, как таблетки; по результатам исследования разработана оптимальная технологическая схема получения таблетированных ЛФ с использованием ТД; подтверждено сохранение антиоксидантной активности рутина в полученных таблетированных ЛФ и ТД; получен патент РФ на изобретение «Способ получения таблеток рутина» № RU 2 523 562 C1.

Практическая значимость результатов исследования заключается в разработке технологии получения ТД рутина с ПЭГ-1500 и ПВП-10000, а также

разработке технологической схемы получения таблеток рутина методом прямого прессования. Также результаты исследования были внедрены в учебный процесс на кафедре аналитической, физической и коллоидной химии фармацевтического факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова.

Связь работы с проблемным планом фармацевтической науки. Диссертационная работа выполнена в соответствии с тематикой и планом научных исследований ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России. Комплексная научная тема: «Разработка современных технологий подготовки специалистов с высшим медицинским и фармацевтическим образованием на основе достижений медико-биологических исследований» (№ государственной регистрации 01220606352).

Личный вклад автора. Автору принадлежит основная роль в определении цели и задач исследования; анализе научной литературы; получении экспериментальных данных и их интерпретации; в обобщении полученных результатов; написании публикаций.

Соответствие диссертации паспорту специальности. Научные положения диссертации соответствуют паспорту заявленной специальности 14.04.01 – технология получения лекарств (фармацевтические науки). Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 3 и 4 паспорта специальности «технология получения лекарств».

Аппробация диссертации. Основные положения диссертационной работы доложены на 73 Всеукраинской научно-практической конференции молодых ученых (2013, Киев); III Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего» (2013, Санкт-Петербург); I международной научно-практической конференции «Современная медицина: время перемен» (2013, Казань); на V Международной Научно-практической Конференции молодых ученых "Science4health 2013" (2013, Москва); 5th International Scientific Conference Science and Society (2013, Лондон); Международном

фармацевтическом форуме молодых ученых России и Германии «Новое поколение в фармации» (2014, Москва).

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 138 страницах машинописного текста. Состоит из оглавления, введения, обзора литературы (1 глава), экспериментальной части, включающей главы 2, 3, 4, общих выводов, библиографии и приложений. В работе приведены 29 рисунков, 11 таблиц. Во введении отражена актуальность темы, охарактеризованы цель и задачи исследования, практическая значимость и научная новизна работы. Глава первая посвящена биофармации, описываются факторы, влияющие на биодоступность действующего вещества из ЛФ, рассматривается влияние дисперсности на растворимость ЛВ, дано определение «твердые дисперсии» и приведена их классификация. Представлены различные способы получения твердых дисперсий. Обсуждены физико-химические свойства рутина, методы его получения, а также терапевтические свойства рутина. Во второй главе приведены материалы и методы исследований. В третьей главе приведены результаты изучения влияния ТД рутина с ПЭГ и ПВП на растворимость и скорость растворения изучаемого ЛВ. Представлены результаты микрокристаллоскопии, ИК-спектроскопии и рентгено-структурного анализа. Представлены выводы по главе, отражающие возможные причины изменения растворимости рутина. Четвертая глава описывает возможности применения полученной ТД в технологии ЛФ. Представлена технология изготовления ЛФ с применением ТД. Описывается получение гранулятов и порошков для изготовления модельных таблеток методами влажной грануляции и прямого прессования. Оцениваются технологические показатели полученных гранулятов и таблетированных ЛФ. Определяется антиоксидантная активность. Приводится сравнение полученных ЛФ с таблетками заводского производства. Завершают работу общие выводы, список сокращений, приложение с иллюстративным материалом и список цитируемой литературы.

Автореферат полностью отражает основные положения диссертации. По теме диссертации опубликованы 9 работ, в том числе 2 статьи в изданиях,

рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук. Получен патент РФ на изобретение «Способ получения таблеток рутина» № RU 2 523 562 C1.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации.

Диссертационная работа Ковальского И.В. является законченным квалифицированным трудом. Тем не менее, в работе присутствуют следующие недостатки, которые не снижают достоинства работы и не влияют на общую положительную оценку диссертации:

1. В литературном обзоре присутствует лишняя информация касательно таблетированных ЛФ. Данная информация является широко известной и не нуждается в столь подробном описании.
2. В литературном обзоре присутствуют описания различных методик повышения растворимости. Можно было бы более конкретно обосновать выбор метода получения ТД «удалением растворителя» как наиболее подходящего для повышения растворимости изучаемого ЛВ.
3. В тексте работы имеются некоторые опечатки и стилистические неточности.

Заключение.

Таким образом, диссертация Ковальского Ивана Васильевича на тему: «Повышение биодоступности рутина из твердых лекарственных форм методом твердых дисперсий», представленная в диссертационный совет Д.208.040.09 на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, является законченным научно-квалификационным трудом. По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости результатов исследования диссертация удовлетворяет требованиям П.9 «Положение о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г., а её автор заслуживает присвоения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – технология получения лекарств.

Официальный оппонент:

Заведующая отделом фармацевтической технологии
Федерального бюджетного научного учреждения
«Всероссийский научно-исследовательский институт
лекарственных и ароматических растений»,
кандидат фармацевтических наук,
доцент



Джавахан Марина Аркадьевна

Подпись кандидата фармацевтических наук
Джавахан М.А. заверяю:

Ученый секретарь ФГБНУ ВИЛАР,
доктор фармацевтических наук, профессор



П.Г.Мизина

«26» августа 2015г.

Почтовый адрес: 117216, г. Москва, ул. Грина, д. 7, стр. 1.

Телефон: +7-926-011-69-71.

e-mail: akopovamarina13@mail.ru