

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

доктора фармацевтических наук, профессора

Алексеева Константина Викторовича на диссертационную работу Филипповой Натальи Игоревны «Регулирование высвобождения некоторых анальгетиков с применением полимерных композиций» представленную на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – технология получения лекарств в диссертационный совет Д 208.088.01, созданный на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

### **Актуальность темы исследования**

Диссертационная работа Филипповой Н.И. направлена на изучение процессов, факторов, изменений, влияющих на эффективность лекарственных препаратов, которые составляют *главную задачу биофармации*. Известно, что особое влияние на эффективность лекарственных препаратов оказывают *фармацевтические факторы*.

При разработке таблеток анальгетических лекарственных средств (парацетамол, ибупрофен, мелоксикам) с регулируемым высвобождением в начальный период времени соискатель обращает особое внимание на выбор вспомогательных веществ, их природу, количество; фармацевтическую технологию (процессы влажной грануляции, влагоактивируемой грануляции, прямого прессования), а также возможность химической модификации фармацевтической субстанции.

Работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России «Разработка технологий производства, методов анализа, стандартизации и фармакологической оценки лекарственных растений, новых или модифицированных фармацевтических субстанций и препаратов» (№ государственной регистрации 012001252028).

**Степень обоснованности и достоверности научных положений и выводов диссертации**

Все разделы диссертационной работы Филипповой Н.И. обоснованы и подтверждены экспериментальными данными.

Материалы диссертационной работы неоднократно обсуждались на ежегодных научных конференциях: Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего» (г. Санкт-Петербург, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018 гг.), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации» (Санкт-Петербург, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018 гг.).

По теме диссертации опубликовано 4 статьи в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для опубликования основных результатов диссертаций, и 14 тезисов докладов. Опубликованные научные работы полностью отражают основное содержание диссертационной работы.

#### **Соответствие диссертации заявленной научной специальности**

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 14.04.01 – Технология получения лекарств, а именно пункту 3 – разработка технологии получения субстанции и готовых лекарственных форм, пункту 4 – исследования по изучению особенностей технологии получения готовых лекарственных форм из различных видов субстанции, сырья и вспомогательных веществ, пункту 6 – исследование биофармацевтических аспектов в технологии получения лекарственных средств их дизайн и изучение факторов, влияющих на биодоступность.

#### **Достоверность и новизна исследования, полученных результатов**

Достоверность полученных результатов определяется воспроизводимостью данных, полученных с использованием современных физико-химических, технологических и статистических методов исследования, большим объемом используемой информации.

Новизна исследования заключается в приоритетном проведении биофармацевтического изучения фармацевтических факторов при разработке лекарственных препаратов из группы НПВС с регулируемым высвобождением в начальный период времени.

Установлено, что равномерное высвобождение АФС достигается для таблеток парацетамола и ибупрофена введением в состав карбопола и нейтрализующего агента путем сухого смешения с последующим увлажнением водой. При этом полимерная матрица в виде геля карбопола образуется в процессе влажного гранулирования и обеспечивает равномерное высвобождение в течение 2÷4 часов.

Установлено, что моделирование высвобождения ибупрофена и мелоксикама целесообразно проводить в среде растворения с изменением рН.

Показано, что характер высвобождения зависит от соотношения АФС и ВВ в составе таблетки. Высвобождение мелоксикама (содержание в таблетке – 5%) ускоряется, а ибупрофена и парацетамола (содержание в таблетке – 50%) замедляется с возрастанием содержания полимера-продлонгатора – карбопола или гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ).

Установлено, что увеличение количества набухающего полимера в составе таблеток мелоксикама повышает распадаемость, которая опережает процесс образования набухающей полимерной матрицы, что приводит к ускорению высвобождения.

### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Результаты проведенного исследования расширяют представления о возможностях использования биофармацевтических исследований по изучению фармацевтических факторов при разработке лекарственных препаратов из группы НПВС с регулируемым высвобождением в начальный период времени.

Практическим результатом диссертационного исследования являются:

- Разработка составов и технологии матричных таблеток парацетамола, ибупрофена и мелоксикама с карбополом, имеющих равномерное высвобождение в течение первых 2÷4 часов.

- Разработка технологического процесса и установление параметров режима процесса гранулирования, определяющих технологические свойства получаемых гранул и готовых таблеток парацетамола (прессуемость, прочность на истирание, прочность на раздавливание).

- Разработка проектов спецификаций для таблеток парацетамола, ибупрофена и мелоксикама с карбополом.

- Разработка унифицированной технологической схемы и описание технологического процесса получения таблеток анальгетиков на основе полиакрилатных матриц.

Теоретические положения работы внедрены в лекционный курс и практические занятия учебной дисциплины «Технология твердых лекарственных форм» ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России (акт внедрения от 05.03.2019).

Проведена апробация технологии получения матричных таблеток мелоксикама на базе ЗАО «Фарм-Холдинг». Опытные партии матричных таблеток мелоксикама по показателям качества соответствовали требованиям проекта спецификации (акт апробации от 23.05.2018 г).

#### **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

Диссертация состоит из введения, трех глав, заключения, списка иллюстраций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, включающего 158 источников и семи приложений. Работа иллюстрирована 94 рисунками и содержит 37 таблиц.

**Во введении** обоснована актуальность и степень разработанности темы исследования, сформулированы цели и задачи работы, отмечена научная новизна, теоретическая и практическая значимость полученных результатов и методов исследования, а также изложены положения, выносимые на защиту, личный вклад автора, степень достоверности и апробация работы.

**В первой главе** обобщены и систематизированы данные отечественной и зарубежной литературы по разработке матричных таблеток, существующих лекарственных препаратов из класса пероральных анальгетиков, информация об основных и побочных действиях нестероидных противовоспалительных препаратов. Рассмотрены полимеры, применяемые для пролонгации и регулирования высвобождения. Показано, что разработка препаратов анальгетиков с регулируемым высвобождением является перспективной

**Вторая глава** посвящена описанию использованных в работе материалов и оборудования, а также описанию методик анализа.

**В третьей главе** приведено описание и результаты собственных исследований и разработок состава и технологии таблеток парацетамола, ибупрофена и мелоксикама с регулируемым высвобождением. Глава состоит соответственно из 3 разделов, посвященных разработке каждого из выбранных объектов (парацетамол, ибупрофен, мелоксикам).

Для получения *таблеток парацетамола с замедленным высвобождением (подраздел 3.1.)* соискатель заключает, что оптимальным является использование метода увлажнения и грануляции сухой смеси ингредиентов (парацетамол, карбопол ультрез 21, нейтрализующий агент, МКЦ, лактозы моногидрат) водой.

Такой способ имеет более простое аппаратное оформление процесса, в том числе и в связи с отсутствием дополнительной стадии получения геля карбопола. Получение таблеток парацетамола с использованием метода прямого прессования не обеспечивает требуемого пролонгирования высвобождения, т.к. таблетки распадаются быстрее, чем происходит процесс гелеобразования в среде растворения.

Для всех рассмотренных вариантов, характерно снижение скорости высвобождения с увеличением количества карбопола. Однако внесение 2,5% карбопола способствует сильному замедлению высвобождения АФС в течение заданного промежутка времени. Оптимальным является вариант с введением в состав 1,25% карбопола (вариант 3.1.15, 3.1.16), полученный с использованием метода влажного гранулирования водой. В качестве нейтрализующего агента предпочтительно использовать МГА, т.к. он способствует более медленному по сравнению с L-лизином матрицеобразованию и высвобождению АФС, и позволяет достичь равномерного высвобождения в течение заданного промежутка времени.

По результатам проведенных исследований **в подразделе 3.2.** соискатель рекомендует состав *матричных таблеток ибупрофена с регулируемым высвобождением.*

Исследование влияния нейтрализующего агента на высвобождение ибупрофена из полиакрилатных матриц показало, что увеличение относительного содержания карбопола и нейтрализующего агента приводит к усилению задерживающих свойств матрицы. Матрицы на основе карбопола с аминоксодержащими нейтрализующими агентами позволяют регулировать равномерное высвобождение в период до 4 ч.

Принимая во внимание кислотные свойства ибупрофена соискатель с целью обеспечения его растворения, в состав матриц вводит нейтрализующие агенты (L-лизина, МГА), количество которых будет достаточно для нейтрализации ибупрофена и карбопола. Таким образом, нейтрализующий агент будет выполнять две функции: с одной стороны, он тормозит высвобождение, нейтрализуя карбопол и способствуя набуханию матрицы, а с другой – способствует ионизации ибупрофена, что повышает скорость его перехода в водный раствор. А если процесс набухания матрицы опережает скорость распада таблетки, то наблюдается более выраженный эффект задержки высвобождения АФС.

Тип среды растворения оказывает существенное влияние на профиль высвобождения ибупрофена из таблеток. Так, при растворении образцов в среде с изменением рН от 1,5 до 7,2, наблюдается задержка высвобождения в кислой среде и ускорение после повышения рН среды. Наиболее равномерное высвобождение наблюдается в случае введения в состав таблетки МГА. Также изучено влияние содержания ГПМЦ и нейтрализующего агента на высвобождение.

Изучены профили высвобождения ибупрофена из таблеток на основе карбопола и ГПМЦ бсР. Оба полимера позволяют создать матрицы равномерно замедляющие высвобождение ибупрофена из таблеток. Однако, карбопольные матрицы позволяют наиболее широко и просто осуществить процесс регулирования высвобождения.

**В подразделе 3.3.**, в котором приведены результаты исследований по разработке состава матричных таблеток мелоксикама с регулируемым высвобождением соискатель оценивает влияние марки и количества карбопола, а также ГПМЦ в составе на высвобождение АФС из таблеток.

Наилучшее высвобождение наблюдается при использовании карбопола ультрез 21. Карбопол в концентрации 2,5% обеспечивает требуемое замедление высвобождения.

В случае использования ГПМЦ в составах достижение равномерного высвобождения на период времени до 4 часов затруднено, что связано с гелеобразующими свойствами полимеров. Использование различных гранулирующих агентов при наработке таблеток мелоксикама с использованием в составах ГПМЦ К100 в качестве полимера-продлонгатора позволило оценить их влияние на скорость высвобождения мелоксикама из таблеток как между собой, так и в сравнении с *методом прямого прессования*. Установлено, что *влажное гранулирование* позволяет осуществить большее замедление высвобождения. При изучении влияния содержания мелоксикама на высвобождение из таблеток установлено, что при низком содержании мелоксикама высвобождение из таблеток не поддается четкой закономерности, так как действие полимеров оказывает разрыхляющее воздействие на таблетку. Использование среды растворения с двумя изменениями рН позволяет получить профили высвобождения, наиболее приближенные к условиям ЖКТ.

**В *Заключении*** сформулированы основные результаты исследований, выполненных в соответствии с поставленными задачами.

***Приложения*** содержат: унифицированную схему производства разработанных таблеток и описание технологического процесса, спецификации на разработанные матричные таблетки с регулируемым высвобождением парацетамола, ибупрофена, мелоксикама, результаты долгосрочного и ускоренного хранения, акты внедрения и апробации результатов.

Общие выводы отражают основные результаты исследования и соответствуют поставленным задачам.

Содержание автореферата, а также выводы по разделам экспериментальных исследований и общие выводы полностью соответствуют проведенным исследованиям.

**Рекомендации по использованию результатов для науки и практики.** Результаты диссертационного исследования Филипповой Н.И. могут использоваться в учебном процессе в лекционных курсах и практических занятиях на фармацевтических факультетах различных ВУЗов. Разработанные проекты спецификаций, унифицированная схема производства, приведенное описание технологического процесса могут быть использованы в трансфере на фармацевтические производства.

**Личный вклад автора.** Все экспериментальные исследования выполнены лично автором или при его непосредственном участии. Научные положения и выводы диссертации базируются на результатах исследований автора. Доля участия автора в накоплении информации более 80%, в обобщении и анализе материала – 90%.

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

1. Соискателем заявляется, что «актуальной является разработка таблеток с регулируемым высвобождением в течение первых 2÷4 ч, что позволит снизить местно-раздражающее действие на слизистую оболочку ЖКТ и сохранить достаточную скорость наступления эффекта».

Однако именно в первые 2-4 часа таблетка с НПВС будет или непосредственно находиться в желудке и оказывать то самое местно-раздражающее действие, или перейдет в область тонкого кишечника, где, по причине роста рН среды и ионизации, ухудшится всасываемость и снизится скорость наступления эффекта.

Поэтому *высвобождение в среду растворения не идентично всасыванию и не коррелирует с биодоступностью.* Необходимо было провести эксперименты или по проницаемости, или фармакокинетические исследования биодоступности, чтобы показать, как ЛС непосредственно всосется в системный кровоток.

Также необходимо не забывать, что по большому счету ульцерогенное действие сохранится в любом случае, ведь механизм действия НПВС (в определенной мере и селективных) включает как побочный эффект ингибирование гастропротекторной циклооксигеназы.



2. В разделе «Материалы и методы», а также в таблицах 3.1, 3.2. не указана марка и производитель ГПМЦ и ГПЦ.

3. В табл. 3.2. надо было привести не описание гелей – «маловязкий, вязкий раствор, плотный гель», а провести оценку реологических показателей согласно ОФС «Вязкость» ГФ Х1У изд.

4. Соискатель отмечает, что «натрия гидрокарбонат часто используется как нейтрализующий агент, например, при создании плавающих таблеток». При создании плавающих таблеток основная функция натрия гидрокарбонат - газообразующая.

Вопрос - при описанных технологиях существует ли вероятность простой пенетрации матричного слоя по причине его реакции с соляной кислотой желудка?

5. В технологии влажного гранулирования надо было применять не Карбопол 71 G для прямого прессования, а Карбопол 971, предназначенный для влажного гранулирования.

6. В диссертационном исследовании недопустимо писать «вероятно». Так, на с. 72 соискатель пишет: «вероятно, это связано с большей щелочностью L-лизина, способствующей ускорению процесса перехода карбопола в гель, а, следовательно, более быстрому образованию матрицы и соответственно уменьшению времени задержания ДВ».

Следовало измерить значение рН геля.

Надо было принять во внимание, что при увеличении скорости образования матрицы логичным является, наоборот, повышение времени задержания АФС, так как им необходимо осуществить диффузию через матричный слой. Это подтверждается и данными соискателя, что «с увеличением количества карбопола скорость высвобождения снижается, что подтверждается соответствующими коэффициентами в уравнении линейной аппроксимации.»

7. На рисунке 3.23. очень значительные различия в профилях растворения субстанции ибупрофена в фосфатном буфере рН 7,2 и воде.

8. Соискатель отмечает, что «на рисунке 3.31. представлены варианты таблеток ибупрофена, содержащие отдельно ГПМЦ бсР. Все варианты имеют

S-образный профиль высвобождения. Вариант 3.2.20 показывает наиболее равномерное и плавное высвобождение на время до 4 часов, а также показывает равномерный переход при изменении pH с 1,5 на 7,2.

Таким образом, ГПМЦ в количестве 30% улучшает высвобождение, а в количестве 10÷20 %, практически не влияет на высвобождение».

Вопрос - каков механизм улучшения высвобождения АФС, если ГПМЦ является пролонгатором и при увеличении концентрации образует более плотный и широкий слой для диффузии?

Сделанные замечания не носят принципиального характера, носят уточняющий и редакционный характер и не снижают научно-практической ценности диссертационной работы соискателя.

### **Заключение**

Диссертационная работа Филипповой Натальи Игоревны на тему: «Регулирование высвобождения некоторых анальгетиков с применением полимерных композиций», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой приведены научно-методические подходы и результаты исследования по разработке лекарственных форм отечественных анальгетиков с применением полимерных композиций.

Проведенное автором биофармацевтическое исследование при разработке лекарственных препаратов из группы НПВС по изучению фармацевтических факторов, обеспечивающих регулируемое высвобождение в начальный период времени, является важной научно-практической задачей и имеет высокую значимость для фармацевтической науки.

По актуальности, уровню и объему выполненных исследований, научно-практической значимости, степени обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, уровню апробации диссертационная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции Постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335),

предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Филишова Наталья Игоревна, заслуживает присуждения ученой 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»



« 4 » июня 2019 г.

Алексеев Константин Викторович

Подпись Алексева К.В. заверяю:

Ученый секретарь ФГБНУ

«НИИ фармакологии имени В. В. Закусова»

кандидат биологических наук

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

125315, г. Москва, Балтийская улица, д.8;

Тел.: +7(499)151-18-81 e-mail: zakusovpharm@mail.ru;



Крайнева Валентина Александровна