

ОТЗЫВ

официального оппонента, кандидата фармацевтических наук, доцента, доцента кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации Полковниковой Юлии Александровны на диссертационную работу **Алходри Ахмед (Сирия) на тему: "Разработка состава и технологии таблеток целекоксиба немедленного и контролируемого высвобождения"**, представленную к защите на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств в постоянно действующий диссертационный совет ПДС 0300.020 на базе ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»

Актуальность темы

Диссертационная работа Алходри Ахмед посвящена разработке состава и технологии таблеток целекоксиба немедленного и контролируемого высвобождения. Целекоксиб, селективное нестероидное противовоспалительное средство (НПВС) последнего поколения, представляет собой фармацевтическую субстанцию, обладающую противовоспалительным, анальгетическим и жаропонижающим свойствами. Схемы его использования позволяют весьма успешно лечить болевые синдромы, однако длительный приём и высокие дозировки повышают риск осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Еще одним недостатком целекоксиба является его малая растворимость в воде, которая ведёт к снижению его фармакологического эффекта. Оптимальным выходом из создавшегося положения может быть применение вспомогательных веществ – солюбилизаторов с целью обеспечения немедленного высвобождения действующего вещества и ускорения наступления эффекта, что в случае НПВС крайне важно для купирования боли.

Для снижения кратности приёма и повышения безопасности при использовании целекоксиба целесообразна разработка таблеток контролируемого высвобождения и таблеток с немедленным высвобождением. Данные литературного обзора свидетельствуют, что указанные лекарственные формы целекоксиба весьма перспективны, однако они не представлены на российском фармацевтическом рынке.

В связи с этим разработка технологии таблеток целекоксиба немедленного и контролируемого высвобождения является актуальной задачей, решение которой позволит расширить ассортимент отечественных противовоспалительных лекарственных препаратов.

Достоверность и новизна результатов диссертации

Изложенные в диссертационной работе результаты являются достоверными, при проведении экспериментов использовано сертифицированное фармакопейное современное оборудование, имеющее действующие свидетельства о поверке. Установлена сходимость и правильность результатов работы методами статистической обработки.

Научная новизна диссертационной работы заключается в том, что впервые предложена и экспериментально подтверждена технологическая корректировка растворимости целекоксиба с использованием натрия лаурилсульфата в качестве солюбилизатора для обеспечения необходимых параметров его высвобождения из таблеток немедленного и контролируемого высвобождения. Разработана технология получения таблеток целекоксиба немедленного и контролируемого высвобождения с предварительной влажной грануляцией, обеспечивающая их соответствие нормативным требованиям по показателям качества.

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

Диссертация Алходри Ахмед включает введение, 5 глав, выводы, список литературы и 6 приложений. Общий объем работы с приложениями составляет 146 страниц, содержит 57 таблиц, 20 рисунков. Список литературы включает 156 источников, из них 125 на иностранных языках.

Во введении обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи исследования, продемонстрирована степень разработки темы, научная новизна, теоретическая и практическая значимость результатов исследования, основные положения выносимые на защиту, имеется информация о достоверности научных положений и выводов, апробация результатов исследования, личном вкладе автора, внедрении результатов исследования, соответствии диссертации паспорту научной специальности, данные о структуре и объеме работы также представлены.

В первой главе (обзор литературы) описано современное состояние и перспективы применения нестероидных противовоспалительных средств,

рассмотрены преимущества селективного НПВС целекоксиба, механизм его действия, биофармацевтические характеристики. Автором проведен информационный анализ состояния разработок в области методов повышения растворимости веществ с целью увеличения их биодоступности.

Во второй главе автор дает характеристику фармацевтической субстанции целекоксиба, вспомогательным веществам и растворителям, используемым в работе для получения таблеток немедленного и контролируемого высвобождения, а также описывает методы исследования (фармацевтико-технологические, аналитические, биофармацевтические и статические методы).

В третьей главе автор изучает вопрос корректировки растворимости целекоксиба для выбора вспомогательных веществ в качестве солюбилизатора. Для повышения растворимости целекоксиба изучены солюбилизаторы: натрия лаурил сульфат, Твин 80, Кремофор ЭЛ. На основании полученных результатов для разработки лекарственных форм целекоксиба с немедленным и контролируемым высвобождением выбран натрия лаурил сульфат. Определение технологических характеристик фармацевтической субстанции целекоксиба показало необходимость технологической корректировки за счёт введения функциональных вспомогательных веществ. Разработана методика количественного определения целекоксиба методом УФ-спектрофотометрии, позволяющая контролировать высвобождение фармацевтической субстанции в кислой среде и щелочной среде для изучения профилей высвобождения таблеток с немедленным и контролируемым высвобождением. Методика валидирована по показателям: специфичность, линейность, сходимость, точность и воспроизводимость.

В четвертой главе разработана технология таблеток целекоксиба с использованием метода влажной грануляции, обеспечивающая достижение немедленного высвобождения фармацевтической субстанции. Изучена кинетика высвобождения фармацевтической субстанции из разработанных таблеток целекоксиба немедленного высвобождения, которая показала обеспечение фармацевтической доступности целекоксиба до 81% в течение 45 минут, определена модель кинетики высвобождения – класс 0. Определены показатели качества таблеток (описание, влажность, подлинность, однородность массы, однородность содержания, прочность, истираемость, распадаемость, количественное определения, микробиологическая чистота, органические

остаточные растворители и растворение, упаковка, маркировка и хранение) и разработан проект нормативной документации.

В пятой главе автором разработана технология таблеток целекоксиба с использованием метода влажной грануляции, обеспечивающая достижение модифицированного (контролируемого) высвобождения фармацевтической субстанции целекоксиба. При изучении кинетики высвобождения целекоксиба из таблеток контролируемого высвобождения показано обеспечение фармацевтической доступности целекоксиба до 94% в течение 20 часов, определена модель кинетики высвобождения - класс 1. Исследована стабильность разработанных таблеток целекоксиба контролируемого высвобождения по установленным показателям качества в условиях ускоренного старения, установлен срок годности 2 года.

Общие выводы диссертационной работы полностью отражают цель, задачи и содержание исследования и соответствуют итогам выполненной работы.

Ценность для науки и практики результатов работы

На основании диссертационных исследований Алходри Ахмед разработаны проекты нормативной документации: «Целекоксиб, таблетки 200 мг с риской немедленного высвобождения», «Целекоксиб, таблетки контролируемого высвобождения»; проекты Лабораторного регламента на производство Целекоксиб, таблетки 200 мг с риской немедленного высвобождения, Целекоксиб, таблетки контролируемого высвобождения. Разработанные таблетки целекоксиба немедленного и контролируемого высвобождения в дальнейшем могут быть внедрены в фармацевтическое производство.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати

По теме диссертации автором опубликовано 7 научных работ, из них 2 в изданиях из перечня рекомендованного ВАК, и 2 в изданиях, индексируемых в международной базе цитирования Scopus.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Содержание автореферата полностью отражает основную структуру и содержание диссертационной работы.

Замечания и вопросы по работе

Диссертационное исследование Алходри Ахмед бесспорно имеет теоретическую и практическую значимость. В то же время, в процессе ознакомления с результатами исследования возникли следующие вопросы и замечания:

1. В тексте диссертации даны ссылки не на все источники литературы (источники 9, 11, 13, 46, 124, 130, 140, 143, 150).

2. В таблице 4.15 «Высвобождение таблеток каждого состава целекоксиба немедленного высвобождения» и на рисунке 4.4. «Кинетика высвобождения таблеток составов целекоксиба немедленного высвобождения в указанное время» представлены идентичные данные. Следовало было бы включить в диссертацию или таблицу, или рисунок.

3. В главе 2 указано, что при количественном определении целекоксиба в таблетках использован метод ВЭЖХ. Однако в тексте диссертации не приводятся данные по разработке и валидации методики.

4. В таблице 4.20 (страница 91) необходимо было указать показатель «истираемость», а не «прочность на истирание».

5. В п.5.1.3. несоответствие между описанием технологии получения таблеток целекоксиба контролируемого высвобождения (ТП. 3.4, ТП 3.5) и технологической схемой (рисунок 5.1).

6. При описании технологического процесса производства таблеток целекоксиба немедленного высвобождения (п.4.1) и таблеток целекоксиба немедленного высвобождения (п. 5.1) автором описано применение в качестве органического растворителя только изопропилового спирта (растворение поливинилпирролидона К30). Подскажите, на каких технологических стадиях использованы: этанол, метанол, ацетон и ацетонитрил, методики определения которых описаны в п. 4.2.1. и 5.2.1.

В тексте диссертации встречаются нарушения нумерации таблиц, стилистические неточности, опечатки.

Высказанные замечания не умаляют теоретической и практической значимости диссертационной работы Алходри Ахмед, некоторые из них носят дискуссионный характер.

Заключение

Диссертационная работа Алходри Ахмед на тему «Разработка состава и технологии таблеток целекоксиба немедленного и контролируемого высвобождения» является завершенной научно-квалификационной работой, в

которой на основании выполненных автором исследований осуществлено решение научно-практической задачи по разработке лекарственных средств немедленного и контролируемого высвобождения, предназначенных для лечения артрита и острой боли.

По актуальности, степени научной новизны, теоретической и практической значимости диссертационная работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, согласно п.2.2 раздела II Положения о присуждении ученых степеней в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», утвержденного Ученым советом РУДН протокол № 12 от 23.09.2019 г., а её автор Алходри Ахмед, заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств.

Официальный оппонент:

кандидат фармацевтических наук (14.04.01 – Технология получения лекарств), доцент, доцент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Полковникова Юлия Александровна

Подпись Полковниковой Юлии Александровны заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО «ВГУ»

Лопаева Мария Артуровна

«__» июня 2023 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный университет»
Министерства науки и высшего образования Российской Федерации
Почтовый адрес: 394018, г. Воронеж, Университетская пл., 1
Тел: +7 (473) 228-11-60; e-mail: juli-polk@mail.ru