

ОТЗЫВ

официального оппонента, профессора кафедры фармацевтической технологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора фармацевтических наук (15.00.01 - технология лекарств и организация фармацевтического дела), доцента Олешко Ольги Алексеевны по диссертации Махотиной Марии Вячеславовны на тему: «Совершенствование технологии аптечного изготовления мягких лекарственных форм на основе Тизоль® геля», представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, по специальности 14.04.01 – технология получения лекарств

1. Актуальность выполненного исследования

Несмотря на широкий ассортимент мазей промышленного производства, препараты, изготовленные в аптечных условиях, не теряют своего значения, поскольку они дают возможность индивидуального подхода и тем самым позволяют обеспечить оптимальный терапевтический эффект. Важнейшим направлением совершенствования технологии и повышения качества мазей является внедрение средств механизации технологического процесса.

Фармакологический эффект мази в значительной степени зависит от правильного выбора основы. Для современного этапа развития технологии мазей характерно преимущественное использование гидрогелей высокомолекулярных соединений, которые обладают мягкой консистенцией, обеспечивают высокую биологическую доступность лекарственных средств.

Одним из представителей данной группы является гель Тизоль® – отечественное лекарственное средство, разработанное в 1993 г. И.В. Емельяновой с соавторами. Тизоль® представляет собой титана глицеросольвата аквакомплекс и является металлокомплексным соединением. В молекуле Тизоля® атом титана, химически связанный с глицерином, является комплексообразующим центром для составляющих молекулу препарата фрагментов. Этим взаимодействием определяется гелевая структура Тизоля®, обеспечивающая его проводимость через биологические ткани и его фармакологические свойства. Тизоль® способствует проведению лекарственных средств через кожу и слизистые оболочки. Кроме того, он сам обладает противовоспалительным и антимикробным действием, ускоряет репаративные процессы и уменьшает воспалительные явления, способствует исчезновению зуда. Наличие связанных молекул глицерина и атома титана в молекуле Тизоля® обеспечивает дегидратирующее, противоотечное, местное анальгезирующее действие.

На основании вышеизложенного представленная на отзыв диссертационная работа, посвященная совершенствованию технологии аптечного изготовления мягких лекарственных форм на основе Тизоль® геля, является актуальной.

2. Новизна исследования и полученных результатов

В процессе экспериментальных исследований впервые проведены комплексные структурно-технологические исследования основы Тизоль® геля, которые позволили объяснить отличительные преимущества технологии рецептурных прописей на этой основе в сравнительном аспекте с технологией мазей на других гидрофильных основах, таких как: возможность изготовления при комнатной температуре, отсутствие необходимости предварительной подготовки основы и введения вспомогательных веществ.

Впервые усовершенствована технология изготовления рецептурных прописей на основе Тизоля®, позволяющая получать мази требуемого качества непосредственно в конечной упаковке за достаточно короткое время.

Проведено сравнительное исследование биологической доступности мазей на основе Тизоля® по сравнению с промышленными аналогами, определены реологические характеристики и установлена стабильность мазей как в течение 10 дней, так и при более длительном хранении (более 6 месяцев).

3. Степень обоснованности и достоверности полученных результатов, положений и выводов, сформулированных в диссертации

Достоверность научных положений и выводов основывается на достаточных по своему объему экспериментальных данных, использовании современных методов анализа и статистической обработки данных, которые позволяют получать воспроизводимые и однозначные результаты.

Выводы по результатам исследований полностью соответствуют поставленным задачам.

По теме диссертации опубликовано 13 работ, из которых 3 – в изданиях, входящих в Перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России. Издан справочник «Мануальные прописи на основе лекарственного геля Тизоль®».

Результаты исследований представлены на всероссийских и международных конференциях и конгрессах.

4. Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования

Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании, могут использоваться в учебном процессе образовательных учреждений по дисциплине «Фармацевтическая технология».

Полученные автором результаты рекомендуется использовать для внедрения в практическую работу аптечных и медицинских организаций.

Автором разработаны аптечные регламенты на изготовление рецептурных прописей на основе Тизоля® по предлагаемой технологии для каждого типа мази (мазь-раствор, мазь-эмulsion, мазь-супензия, комбинированная мазь).

Предлагаемая технология рецептурных прописей на основе Тизоля® внедрена в практическую деятельность некоторых производственных аптечных организаций г. Екатеринбурга (ЕМУП «ГЦА» «Аптека №329», аптека № 421 ЕМУП «Здоровье», аптека № 231 ЕМУП «Здоровье»).

Разработана электронная база данных по выписке рецептурных прописей на основе Тизоля®, которая может быть использована в практической деятельности врачей разного профиля.

5. Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтических наук

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (номер государственной регистрации темы ВНИЦ АААА-А16-116070410063-1).

6. Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту специальности 14.04.01 – технология получения лекарств, а именно пункту 8 – «Совершенствование технологии малосерийного изготовления лекарственных средств».

7. Оценка содержания диссертации

Работа изложена на 197 страницах машинописного текста, иллюстрирована 32 таблицами и 36 рисунками. Диссертация построена стандартно и состоит из введения, обзора литературы, описания объектов, материалов и методов исследования, пяти глав экспериментальных исследований, общих выводов, списка литературы, содержащего 151 отечественных и 18 зарубежных источников, приложения.

Во введении автором обоснована актуальность темы, приведена степень разработанности темы исследования, сформулированы цель и задачи, определены научная и практическая значимость работы, указаны методология и методы исследования, основные положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробация результатов работы, связь темы с основным планом научных работ, личный вклад автора.

В первой главе приводится обзор литературы, содержащий сведения о разработках в области мягких лекарственных форм, современном состоянии вопроса о вспомогательных веществах, опыте применения Тизоль® геля в медицине и фармации.

Во второй главе описаны объекты, материалы и методы исследования.

В экспериментальной части (глава 3) представлены данные о структурно – технологических исследованиях основы Тизоль® геля. С использованием методов лазерного светорассеивания, растровой электронной микроскопии, рентгеноструктурного фазового анализа изучена структура геля. Физико-химическими методами анализа установлена его совместимость с лекарственными средствами. Результаты исследования Тизоль® геля методами ИК-спектроскопии и УФ-спектрометрии позволили предложить структуру комплексов основы с лекарственными средствами. Оценка биологической доступности методом Кручинского показала наличие более высокой степени высвобождения лекарственных средств из Тизоль® геля по сравнению с мазями промышленного изготовления на гидрофильных основах. По результатам исследования реологических характеристик основы Тизоль® и ее рецептурных прописей установлено, что они обладают приемлемыми технологическими свойствами. Подтверждена способность Тизоля® сохранять микробиологическую, физическую и физико-химическую стабильность рецептурных прописей на его основе в течение длительного времени (более 6 месяцев).

Глава 4 посвящена анализу классической аптечной технологии изготовления мягких лекарственных форм на основе Тизоля®. Автором систематизированы прописи 86 наименований, которые для удобства и расширения практического применения опубликованы в форме мануала в бумажном и электронном виде.

В главе 5, содержащей технологические исследования по совершенствованию аптечного изготовления мягких лекарственных форм на основе Тизоля®, установлено значительное сокращение временных затрат на изготовление мазей с использованием средств малой механизации по сравнению с классической аптечной технологией. Установлено, что при проведении органолептического и физического контроля мази идентичны и стабильны в течение стандартного срока хранения (10 суток).

Несмотря на общую положительную оценку диссертационной работы, возникли некоторые вопросы и замечания.

Вопросы и замечания:

1. В обзоре литературы (глава 1.2) приведена классификация дифильных основ на абсорбционные и водосмывные основы. Понятие водосмывные основы в фармацевтической технологии не используется, а указанная характеристика данных основ не соответствует действительности.

2. Согласно приведенному в тексте Приказу МЗ РФ № 192 от 16.08.1993 г., Тизоль[®] зарегистрирован и внесен в реестр лекарственных средств, разрешенных для применения в медицинской практике и к промышленному производству (регистрационное удостоверение № 93/192/1. Временная фармакопейная статья 42-2188-9). Существует ли новая нормативная документация на Тизоль[®] гель?

3. В главе 2 в списке объектов исследования присутствуют некоторые лекарственные средства (экстракт валерианы, ацетилсалициловая кислота). Как Вы поясните использование наружного пути введения? Чем подтверждается эффективность данных мазей? Как подбирали дозы лекарственных средств, рассчитанные для внутреннего применения?

4. В главе 3 проводятся исследования водных растворов Тизоля[®] в концентрациях 50, 60, 70, и 90%, а при изготовлении лекарственных форм используются 40, 60, 80 и 85% растворы. Чем обусловлен выбор исследуемых Вами концентраций?

5. На стр. 55 также недостаточно обоснован выбор лекарственных средств для анализа совместимости с Тизолем[®], нет пояснения, почему Вы считаете, что именно эти лекарственные средства будут взаимодействовать с основой. Кроме того, все эти лекарственные средства мало растворимы в воде.

6. Сколько повторностей Вы делали при определении показателей, приведенных в Таблице 7? Согласно данным таблицы, pH составов 2 и 4 намного меньше оптимального значения pH кожи, как Вы поясните этот факт, какое есть решение данной проблемы?

7. В резюме к таблице 7 Вы констатируете изменение окраски геля с ацетилсалициловой кислотой и пишете о ее взаимодействии с основой, однако не приводите анализа какая реакция происходит. В таблице отсутствует количественное определение лекарственных средств в полученных мазях.

8. При исследовании состава с йодом методом УФ-спектрофотометрии необходимо было снять для сравнения спектр самого Тизоля[®].

9. Автором проведены исследования спектральных характеристик только составов с йодом и метронидазолом, а в таблице 10 приведены также структуры комплексов с ацетилсалициловой кислотой и диклофенаком. Поясните, чем они обоснованы.

10. Не ясно, чем обосновано утверждение о возможности использования геля диклофенака в концентрации 0,5%, т.к. степень высвобождения лекарственного средства из него не достигает и 20%, а из 1% геля - почти 37%.

11. Методика количественного определения диклофенака в главе 2 и в главе 3 описана не полностью, а ссылки на методику в списке литературы не являются общедоступными источниками.

12. При определении реологических показателей мазей автор делает вывод о приемлемой консистенции и намазываемости, тогда необходимо было провести исследование при температуре не только 20⁰C, но и при температуре тела человека (37⁰C). Поясните, каким образом поддерживалась температура 20⁰C.

13. Кривые течения построены не верно, т.к. по оси абсцисс обычно располагают напряжение сдвига, а по оси ординат - скорость сдвига. По данным кривым сложно прийти к выводам о типе жидкости, полученным автором на стр. 71.

14. В главе 5.2. считаю спорными утверждения о том, что лекарственные средства, растворимые в воде будут растворяться в Тизоле® без предварительного растворения в воде. Необходимо провести микроскопическое исследование для доказательства этого факта.

15. Если же растворение в основе все же происходит, то можно ли говорить о стабильности антибиотиков и ферментов, не стабильных в водном растворе?

16. Как проводили растворение йода, который малорастворим в воде, только в спирте и концентрированном растворе калия иодида (по классической технологии).

17. Проверялась ли однородность смешивания при изготовлении мазей непосредственно в отпускной таре?

18. Чем обусловлено введение вазелина в некоторые прописи мазей – эмульсий?

19. Как проводили выбор компонентов комбинированных мазей? Например, диклофенак и лидокаин, метронидазол и хлоргексидин. Совместимы ли данные сочетания? Как Вы это устанавливали?

20. В тексте присутствуют неудачные выражения (сс. 17, 25, 33), сокращения (сс. 52, 54) и ошибки (сс. 8, 30), отсутствие цвета на рисунках (сс. 58, 61). В тексте нет описания методик контроля качества, приведенных в таблицах 3 и 4 приложения 5. Считаю, что главы 4 и 5 можно было не разделять, а привести материал 4 главы (всего 6 страниц) перед материалом главы 5.

Данные замечания не имеют принципиального значения и не снижают научную и практическую ценность диссертации.

8. Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям и выводам рецензируемой диссертации.

9. Заключение о соответствии диссертации критериям «Положения о присуждении ученых степеней»

Таким образом, диссертационная работа Махотиной Марии Вячеславовны на тему: «Совершенствование технологии аптечного изготовления мягких лекарственных форм на основе Тизоль® геля», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, по специальности 14.04.01 – технология получения лекарств, является завершенной научной квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной задачи современной фармацевтической технологии по совершенствованию аптечного изготовления мягких лекарственных форм.

Диссертационная работа Махотиной Марии Вячеславовны соответствует требованиям п. 9 – 14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013г. № 842 (в ред. от 28.08.2017 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Махотина Мария Вячеславовна заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – технология получения лекарств.

Официальный оппонент

Профессор кафедры фармацевтической технологии
ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России,
доктор фармацевтических наук
(15.00.01 - технология лекарств и
организация фармацевтического дела),
доцент

Олешко Ольга Алексеевна

614990, г. Пермь, ул. Крупской, д. 46; тел.: +7 (343) 282-58-30, электронная почта: blinova73@mail.ru.

«30» июля 2018 г.

