



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

**САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКАЯ
ГОСУДАРСТВЕННАЯ
ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ
АКАДЕМИЯ**

(ГБОУ ВПО СПХФА Минздрава России)

*Профессора Попова ул., д.14, лит. А
Санкт-Петербург, 197376*

Телефон (812) 234-57-29. Факс: (812) 234-60-44

E-mail: rectorat.main@pharminnotech.com

ОКПО 00481985, ОГРН 1037828029007

ИНН 7813045875, КПП 781301001

17.11.2015 № 36 - 1971/1

На _____ от _____

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия»

_____ ессор

А.Наркевич

_____ 2015 г

ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертационную работу Липина Даниила Евгеньевича на тему «РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ И СТАНДАРТИЗАЦИЯ МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ, СОДЕРЖАЩИХ ФИТОЭКДИСТЕРОИДЫ *SERRATULA CORONATA L.*», представленную на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – технология получения лекарств в диссертационный совет Д 208.068.01, созданный на базе ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России

Актуальность исследований

Весьма обширным рядом патологий кожи и слизистых оболочек являются различного рода повреждения тканей: раны, ожоги, послеоперационные осложнения, которые, как правило, сопровождаются инфицированием и воспалением. Комплексное лечение таких заболеваний должно включать применение лекарственных веществ, стимулирующих процессы регенерации клеток, что необходимо для скорейшего заживления. Высокоэффективными ранозаживляющими свойствами обладают, например, кор-

тикостероиды. Однако применение сильнодействующих гормональных средств очень часто является нежелательным.

Известна большая группа фитопрепаратов, обладающих некоторым структурным сходством с животными кортикостероидами и проявляющих стероидоподобное действие, значительно более слабое, чем кортикостероиды, но практически не имеющие побочных эффектов. К одной из наиболее интересных и перспективных групп относятся фитоэкдистероиды. Однако в медицинской практике они недостаточно широко используются, вероятно, из-за отсутствия современных лекарственных форм с доказанной эффективностью и безопасностью. Автором в качестве основного объекта исследований выбран доступный и фармакологически активный препарат «Серпистен», содержащий в качестве основного действующего вещества 20-гидроксиэкдизон. Несомненная актуальность расширения номенклатуры стандартизованных местных лекарственных препаратов явилась основанием выбора направления диссертационной работы.

Соответствие содержания диссертации заявленной специальности и отрасли науки

Тема и содержание диссертационной работы, целью которой явилась разработка состава, технологии и стандартизация мази и липосомального геля серпистена, обладающих регенерирующим действием, в полной мере соответствуют паспорту специальности 14.04.01 – технология получения лекарств, а именно, пунктам 1; 3; 4; 6. В ходе исследования полностью решены поставленные задачи.

Научная новизна и теоретическая значимость работы

Научная новизна работы имеет несколько аспектов:

- ✓ Исследование технологии, разработка и оптимизация состава мази с серпистеном путем сравнительного изучения мазей на гидрофобной, гидрофильной и безводной гидрофильной основах.
- ✓ Получение липосомального геля, содержащего серпистен, включенный в фосфолипидные липосомы. При этом на современном научном уровне исследован процесс получения устойчивой наносистемы с высокой дисперсностью гидрофобной фазы в виде моноламеллярных липосом.

Фармакологические исследования подтвердили репаративные свойства липосомального геля.

Значимость диссертационной работы для науки и производства заключается в экспериментальном обосновании состава, разработке рациональной, пригодной для промышленного внедрения технологии мази серпистена и в перспективной разработке технологии липосомального геля; стандартизации и валидации аналитических методик мази и геля серпистена; доказательстве репаративной способности разработанных МЛФ и, следовательно, перспективности внедрения препаратов в медицинскую практику.

Степень обоснованности, достоверности научных результатов, положений и выводов диссертации

Диссертационная работа Д.Е.Липина выполнена на высоком научном уровне. Автором целенаправленно и эффективно использованы современные методы технологических и аналитических исследований: реологические характеристики мазевых основ и МЛФ; ВЭЖХ; ЯМР-спектроскопия; определение дзета-потенциала и дисперсности липосом, фотометрического показателя дисперсности. Автор широко применяет статистические методы и математическое планирование эксперимента в оценке влияния факторов и достоверности определения результирующих параметров опытов. Следует отметить тщательность проведения экспериментов, стремление автора убедительно обосновать результаты опытов: составы продуктов, технологические параметры, воспроизводимость результатов технологических экспериментов, валидационные показатели аналитических методик.

Каждая глава диссертации заканчивается выводами, которые четко и убедительно формулируют результаты экспериментов.

Личный вклад автора

Автором выбрана тема работы, изучен и проанализирован обширный список литературных источников. Обоснован и определен дизайн исследований, спланирована постановка физико-химических, технологиче-

ских, аналитических экспериментов. Проведены биологические исследования по определению специфической активности лекарственных форм серпистена. Освоены и успешно применены современные методы исследований. Результаты работ обобщены, достаточно широко представлены в виде докладов на научных конференциях, полно освещены в печати.

Структура и содержание диссертации

Основной текст диссертации содержит 186 страниц, 38 таблиц, 42 рисунка. Изложение материала четкое и логичное. Диссертация содержит 5 глав, выводы и предложения. 1-я глава традиционно представляет собой обзор литературы; 2-я – описание объектов и методов исследования.

В 3-й главе изложены эксперименты по обоснованию и выбору оптимальной мазевой основы. Наглядно в сравнительном аспекте показано влияние типа мазевой основы на реологические характеристики и на степень высвобождения серпистена из мазей методом диализа. Автор установил, что для серпистена лучшие показатели высвобождения дает дифильная основа, содержащая эмульгатор 2-го рода (МГД). Реологические свойства этой основы были улучшены автором путем введения загущающих добавок с проведением дисперсионного анализа, что дало возможность оптимизировать состав и технологию получения мази. Разработаны технологическая схема получения 0,02% мази серпистена в виде эмульсии обратного типа с введением аэросила в качестве дополнительного загустителя. Валидирована методика количественного определения серпистена в мази, изучена стабильность и обоснован срок хранения – 2 года. Составлена спецификация показателей качества мази с серпистеном.

4-я глава посвящена исследованиям процесса получения фосфолипидных липосом и разработке технологии липосомального геля серпистена. Подобрана композиция липидной пленки, содержащей очищенный яичный лецитин и холестерол, образующей после процесса гидратации вначале мультиламеллярные, а после ультразвуковой обработки – моноламеллярные липосомы. Автор доказал, что в разработанном процессе серпистен включается в моноламеллярные липосомы на 88%, что обеспечива-

ет однородность и высокую дисперсность серпистена в эмульсии и в последующем геле на основе карбопола. Мониторинг процесса гомогенизации и дисперсности липосом проводился автором с применением фотометрического показателя дисперсности, определения диаметра, индекса полидисперсности и ζ -потенциала, что позволило отработать воспроизводимость параметров процесса и стандартность получаемой липосомальной эмульсии.

Полученные липосомальные гели серпистена представляют собой прозрачные гели с синеватым оттенком, не расслаивающиеся и не изменяющие рН при хранении. Отработка состава липосомальных гелей и изучение реологических свойств показало, что введение в состав эмульсии 1% карбопола обеспечивает оптимальные значения эффективной вязкости и напряжения сдвига, которые являются наиболее пригодными для процессов производства, хранения и применения.

Биологические исследования безопасности и специфической активности лекформ с серпистеном (глава 5) убедительно доказали, что мазь и гель не обладают местнораздражающим и резорбтивным действиями, но проявляют выраженную репаративную активность при ожогах и ранах, не уступающую в эксперименте активности Бепантена и Актовегина.

При несомненных достоинствах рассматриваемой работы возникли некоторые вопросы и замечания:

1. На рисунке 9 главы 3 (стр. 65) показано существенное превосходство по высвобождению серпистена из дифильной эмульсионной мази по сравнению с гидрофобной и гидрофильной основами. Чем автор объясняет это наблюдение?
2. Автором показано, что значение рН всех мазей находится в пределах 5,65 – 6,65, это все вполне физиологические значения (глава 4, стр. 69). Зачем проводить дисперсионный анализ и оптимизацию этого показателя?
3. При подтверждении подлинности и количественном определении содержания фитостероидов следовало бы использовать СО основного

компонента – 20-гидроксиэкдизона, а не серпистена, который представляет собой смесь активных соединений (глава 3, стр.80, рис.14).

4. На основании какой нормативной документации изучение стабильности мази серпистена проводилось на образцах, которые были заложены на хранение при температуре (12-15) °С (глава 3, стр.88)

5. Почему не предусмотрено введение консервантов в составы мази и геля, которые представляют собой водные среды (глава3, стр.66, глава 4, стр.118)?

Названные вопросы и замечания не снижают ценности выполненной работы.

Рекомендации по использованию результатов и положений диссертации

Полученные результаты, а именно, разработанные состав и технологию мази серпистена, методы анализа, спецификацию показателей качества, следует рекомендовать для предложения предприятиям-изготовителям, проведения доклинического и клинического изучения и внедрения препарата в производство и медицинскую практику. Состав и технология липосомального геля могут быть использованы для апробации и производства в медицине и в лечебной косметике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Даниила Евгеньевича Липина «**Разработка технологии и стандартизация мягких лекарственных форм, содержащих фитоэкдистероиды *serratula coronata L***» является законченным, многосторонним исследованием, выполненным на высоком научном уровне. В работе с применением современных физико-химических, технологических, аналитических, математических, биологических методов поставлен и решен комплекс задач по экспериментальному и теоретическому обоснованию и созданию наружных мягких лекарственных форм фитоэкдистероидов с выраженной репаративной активностью. Результаты диссертационных исследований имеют важное значение для современной фармацевтической науки и практики.

По актуальности исследований, научно-практической значимости, перспективности внедрения в производство и практику, информационной апробации и публикациям диссертация соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения научных степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а соискатель Липин Д.Е. заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – технология получения лекарств.

Отзыв обсужден на заседании кафедры промышленной технологии лекарственных препаратов ГБОУ ВПО СПбХФА «02»ноября 2015 г, протокол №4.

Доктор фармацевтических наук

(15.00.01-технология лекарств и

организация фармацевтического дела)

профессор, заведующий кафедрой промышленной технологии

лекарственных препаратов ГБОУ ВПО

СПХФА Минздрава России

Каухова Ирина Евгеньевна

Доктор фармацевтических наук

(15.00.01-технология лекарств и

организация фармацевтического дела),

профессор, профессор кафедры промышленной

технологии лекарственных препаратов ГБОУ ВПО

СПХФА Минздрава России

-Вайнштейн Виктор Абрамович

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования министерства здравоохранения российской федерации « Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия Министерства здравоохранения Российской Федерации», 197376, Санкт-Петербург, профессора Попова ул., д.14, лит. А

Телефон:(812)234-57-29.Факс:(812)234-60-44 E-mail:rectrat.main@pharminnotech.com