

химико-фармацевтической отрасли. Одним из направлений таких исследований является разработка отечественных препаратов с улучшенными фармацевтическими показателями за счет применения новых лекарственных форм, вспомогательных веществ и технологических приемов, которые позволяют повысить эффективность введения лекарственного вещества в организм и снизить негативные последствия от применения лекарственного вещества.

В современной научно-технической литературе ведущих российских и зарубежных издательств большое место занимают публикации, посвященные вопросам повышения эффективности уже используемых фармацевтических препаратов, что подтверждает актуальность выбранной темы.

Таким образом, проведенные в работе прикладные исследования, направленные на разработку технологий получения микрочастиц на основе самоэмульгирующихся систем, предназначенных для применения в химико-фармацевтической отрасли, сформулированные на основе исследований рекомендации по организации процессов в псевдооживленном слое и распылительной сушкой, а также разработанное математическое описание процесса растворения микрочастиц, содержащих самоэмульгирующиеся системы, являются актуальными.

2. Анализ структуры и содержания диссертации

Диссертационная работа изложена на 208 страницах и состоит из введения, пяти глав, заключения, перечня принятых в работе сокращений, списка литературы из 189 наименований и 3 приложений.

Первая глава представляет собой обзор литературных источников, рассматривающих область исследований. В ней отражено современное состояние технологий сушки, приведен обзор технологических приемов, направленных на повышение таких фармацевтических характеристик лекарственных препаратов, как растворимость, скорость растворения и биодоступность, приведена классификация систем доставки лекарств на основе самоэмульгирующихся систем, а также рассмотрены математические

модели для прогнозирования кинетики растворения лекарственных препаратов. Автором при составлении литературного обзора преимущественно использованы источники, опубликованные за последние десять лет.

Вторая глава посвящена экспериментальным исследованиям возможности применения технологии грануляции расплавом в псевдооживленном слое для достижения двух принципиально разных эффектов: 1 – пролонгация высвобождения лекарственного вещества при растворении; 2 – повышения скорости высвобождения лекарственного вещества, растворенного в жировой фазе. В своих исследованиях Синица Е.А. показывает, что использование композиций, содержащих липофильные вспомогательные вещества разной химической природы, позволяет добиваться разных эффектов. В главе приведены результаты многочисленных экспериментальных исследований, направленных на выбор вспомогательных веществ, обеспечивающих достижение требуемого фармацевтического эффекта, подбор массовых соотношений веществ, входящих в состав композиций, отработка стадий грануляции расплавом в аппарате псевдооживленного слоя, анализ полученных продуктов с использованием современных стандартизированных аналитических методов и сравнение с типовыми технологическими приемами, широко распространёнными в химико-фармацевтической отрасли: влажная грануляция и нанесение пленочного покрытия в псевдооживленном слое. Показано достижение заявленного эффекта и дана оценка преимущества применения грануляции расплавом по сравнению с типовыми технологическими приемами в соответствии с некоторыми принципами зеленой химии.

Третья глава посвящена экспериментальным исследованиям возможности применения технологий распылительной сушки для получения порошкообразного продукта, содержащего плохо растворимое лекарственное вещество в сочетании с липофильными вспомогательными веществами,

которые обеспечивают повышение скорости высвобождения целевого вещества. Сеница Е.А. исследует два разных технологических приема: 1 – получение продукта из эмульсии «масло в воде»; 2 – получение продукта из суспензии (микронизация на инертном носителе). В экспериментальных исследованиях автор выбирает составы, которые позволяют добиться максимальных скорости и количества высвобожденного в растворенном виде лекарственного вещества, проводит сравнение с другими способами получения твердого продукта, например, сорбцией. Диссертантом экспериментально доказано значимое повышение растворимости лекарственного вещества при использовании выбранных композиций на основе липофильных веществ.

Четвертая глава посвящена вопросам моделирования процесса растворения композиций, содержащих липофильные вещества, и разработке алгоритма подбора компонентов для новых композиций на их основе. Математическая модель процесса растворения разработана автором на основе клеточно-автоматного подхода и программно реализована. Предложен алгоритм подбора композиций на основе самоэмульгирующихся систем, для работы которого разработана и наполнена база данных вспомогательных веществ.

В пятой главе приведены разработанные Сеницей Е.А. отдельные главы лабораторных регламентов на производство трех видов продукции: 1 – микрочастиц с пролонгированным высвобождением верапамила гидрохлорида грануляцией расплавом; 2 – микрочастиц с улучшенным высвобождением ибупрофена распылительной сушкой эмульсии; 3 – микрочастиц с улучшенным высвобождением глибенкламида распылительной сушкой суспензии. Приведенные разделы выполнены в соответствии с требованиями ОСТ 64-02-003-2002 и включают: технологическую схему производства; аппаратную схему производства; изложение технологического процесса с приведением материального баланса по стадиям; описание критических контрольных точек производства.

3. Научная новизна

1 Выявлены закономерности поведения трехкомпонентной системы (расплава), содержащей в разных соотношениях твердую жировую основу, эмульгатор и распределенную в них водную фазу, при смешении системы с водой.

2 Определена растворимость ибупрофена в липофильных вспомогательных веществах, имеющих различный гидрофильно-липофильный баланс.

3 Построены фазовые диаграммы состояния трехкомпонентных смесей, содержащих два липофильных вспомогательных вещества с различными значениями гидрофильно-липофильного баланса и воду.

4 Разработаны технологии получения с применением типового оборудования псевдооживленного слоя и распылительной сушки микрочастиц на основе самоэмульгирующихся систем, которые, в зависимости от композиционного состава, могут быть применены в химико-фармацевтической отрасли для достижения двух разных целей: замедленное высвобождение вещества; повышение скорости высвобождения вещества.

5 Впервые использован подход на основе клеточных автоматов для описания кинетики высвобождения из микрочастиц двухкомпонентной системы, содержащей вещество, растворенное в жировой фазе, инкапсулированной в двухкомпонентную оболочку.

4. Практическая значимость

1 Даны рекомендации по виду и соотношениям липофильных вспомогательных веществ, обеспечивающих при растворении формирование устойчивой микроэмульсии.

2 Проведено сравнение процессов грануляции расплавом и последовательного нанесения вещества и пленочного покрытия, а также процессов грануляции расплавом и влажной грануляции, проводимых в аппаратах псевдооживленного слоя с точки зрения их соответствия принципам «зеленой химии».

3 Для химико-фармацевтической отрасли практическую ценность работы представляют:

- a. данные о поведении трехкомпонентных систем (расплав) при смешении с водой и соотношения твердой жировой основы, эмульгатора и распределенной в них водной фазы, обеспечивающие эффективную инкапсуляцию водной фазы и эффект пролонгированного высвобождения верапамила гидрохлорида при проведении теста «Растворение»;
- b. данные о растворимости ибупрофена в некоторых липофильных вспомогательных веществах с различными значениями гидрофильно-липофильного баланса;
- c. экспериментальные образцы с замедленной кинетикой высвобождения верапамила гидрохлорида;
- d. экспериментальные образцы микрочастиц с улучшенной кинетикой высвобождения ибупрофена и глибенкламида.

4 Даны рекомендации по получению микрочастиц грануляцией расплавом и распылением; на основании выданных рекомендаций разработаны отдельные главы лабораторных регламентов, включающие технологическую и аппаратурные схемы производства, материальный баланс и контрольные точки производства.

5 Разработанная клеточно-автоматная модель может быть использована для прогнозирования кинетики высвобождения вещества, растворенного в масляной фазе, из микрочастиц, при проведении научных исследований.

5. Степень обоснованности и достоверности сформулированных в диссертации научных положений, выводов и рекомендаций

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации Сеницы Е.А., базируется на применении типового современного оборудования, методов

аналитических исследований и общепринятых методик, согласованностью полученных данных с данными из литературных источников.

Работа прошла апробацию на отечественных и международных конференциях. По результатам работы опубликовано 9 работ, из них 3 публикации в рецензируемых журналах. Научные публикации соответствуют основной цели и предмету исследований.

6. Рекомендации по практическому использованию результатов работы

Среди полученных результатов для химико-фармацевтических предприятий несомненный интерес представляют отдельные главы лабораторных регламентов на производство трех продуктов, изложенные в пятой главе диссертационной работы, поскольку они содержат достаточное количество информации, включая спецификацию оборудования, последовательность и параметры проведения технологических операций, для воспроизведения разработанных технологий в условиях промышленной лаборатории и наработки опытной партии продукции. Заинтересованность в разработке уже проявила Исследовательская лаборатория ОАО «Московское производственное химико-фармацевтическое объединение им. Н.А. Семашко», письмо от которой приведено в качестве приложения В в диссертационной работе.

Для применения в научно-исследовательских прикладных работах в данной области несомненный интерес представляют представленные автором данные о поведении трехкомпонентных систем (расплав) при смешении с водой и соотношения твердой жировой основы, эмульгатора и распределенной в них водной фазы; о растворимости ибупрофена в некоторых липофильных вспомогательных веществах с различными значениями гидрофильно-липофильного баланса; фазовые диаграммы состояния трехкомпонентных смесей, содержащих два липофильных вспомогательных вещества с различными значениями гидрофильно-липофильного баланса и воду, клеточно-автоматная модель для описания растворимости и скорости высвобождения лекарственного вещества.

Теоретические и практические положения и выводы диссертационной работы могут быть использованы в учебном процессе высших учебных заведений при обучении студентов по направлениям «Энерго- и ресурсосберегающие процессы в химической технологии, нефтехимии и биотехнологии», «Химическая технология» в рамках профиля «Химическая технология синтетических биологически активных веществ, химико-фармацевтических препаратов и косметических средств». Результаты работы могут иметь практическую ценность для предприятий химико-фармацевтической отрасли, таких как ЗАО «Вертекс», ЗАО «Фармсинтез», ООО «Фармамед», Группа компаний Пик-Фарма и других.

7. Замечания по работе

1 В работе не приведены критерии отбора и обоснование использования лекарственных веществ в качестве объектов исследования. В качестве такого обоснования могла бы быть приведена годовая потребность в данных препаратах на душу населения, их наличие в перечне жизненно важных лекарственных средств.

2 В работе приведена методика определения растворимости лекарственного вещества в липофильных вспомогательных веществах, однако в тексте работы не приводится информация, является ли данная методика общепринятой или это самостоятельная разработка автора.

3 В главе 2 при формулировке цели оптимизации состава композиции получения микрочастиц с эффектом пролонгации высвобождения верапамила гидрохлорида, конкретная целевая функция указана в словесной форме. Задача оптимизации подбора состава композиции не была формализована в привычных для методов оптимизации понятиях и не были использованы традиционные математические методы оптимизации.

4 В главе 3.1 эксперимент проводился в соответствии с полным факторным экспериментом, однако при выборе наилучших условий (состава и параметров сушки) возможности планирования не были использованы – не была проведена обработка плана. Автору следовало бы провести

регрессионный анализ и определить оптимальные условия, исходя не только из полученной кинетики высвобождения лекарственного вещества, но и, например, с учетом энергозатрат на процесс сушки.

5 В главе 4 при использовании клеточно-автоматной модели для описания процессов растворения микрочастиц, полученных при температуре 200°C, с образованием на них слоя мальтодекстрина и гуммиарабика с измененными свойствами, следовало бы рассмотреть этот слой как отдельный элемент структуры частицы с особыми свойствами: растворимостью, коэффициентом диффузии и толщиной. Это позволило бы получить модель, более точно описывающую процесс растворения многослойной частицы, включая учет задержки растворения из-за плотного внешнего слоя.

6 На странице 111 диссертации при определении коэффициента растворения используется удельная скорость диссипации механической энергии и критерий Шмидта. Не указана методика определения мощности, затрачиваемой на перемешивание, и не расшифрована переменная ω в формуле для расчета критерия Шмидта. Для определения мощности считаем целесообразным использовать, например, метод мотор-весы.

7 В главе 5 в спецификациях в примечаниях было бы полезным привести технические характеристики, марки и производителей использованного оборудования.

8 В работе замечены опечатки на страницах 12, 26, 30, 31, 119.

9 На страницах 49, 52, 53 не даны ссылки на источники в подрисуночных подписях.

10 На странице 63 не обозначены переменные на осях треугольной диаграммы.

Перечисленные замечания по работе не носят принципиального характера и не снижают общую положительную оценку работы.

8. Общая характеристика работы и соответствие диссертации критериям, установленным Положениям о присуждении ученых степеней

Диссертационная работа Сеницы Евгении Александровны соответствует паспорту специальности 05.17.08 – «Процессы и аппараты химических технологий», по разделам области исследований:

– «Методы изучения ... разработки (создания) механических процессов подготовки сырья: ... процессы смешения веществ» в части исследования поведения многокомпонентных систем (Глава 2 и 3);

– «Методы изучения и создания ресурсо- и энергосберегающих процессов... в химической и смежных отраслях промышленности, обеспечивающих минимизацию отходов...» в частях разработки технологий грануляции расплавом для получения пролонгированной твердой лекарственной формы (на примере верапамила гидрохлорида), грануляции расплавом для получения микрочастиц с улучшенной кинетикой высвобождения ибупрофена, распылительной сушки эмульсий типа «масло-в-воде» для производства микрочастиц с улучшенным высвобождением ибупрофена, распылительной сушки суспензий (микронизации на инертном носителе) для производства микрочастиц с улучшенным высвобождением глибенкламида (Главы 2, 3 и 5);

– «Методы анализа ... безопасности химико-технологических систем» в части сравнения и выбора технологий с точки зрения аппаратной реализации принципа 12 «зеленой химии»: «Вещества и формы веществ, используемые в химических процессах, нужно выбирать таким образом, чтобы риск химической опасности, включая утечки, взрыв и пожар, были минимальными» (Глава 2).

Вышесказанное позволяет заключить, что диссертационная работа Сеницы Е.А. представляет собой самостоятельно выполненную, законченную научно-квалификационную работу, в которой решена актуальная задача разработки технологий получения микрочастиц на основе

самоэмульгирующихся систем в псевдооживленном слое и распылительной сушкой. Решение данной задачи является актуальной и востребованной в химико-фармацевтической отрасли.

Ведущая организация считает, что диссертационная работа Сеницы Евгении Александровны на тему «Технологии получения микрочастиц на основе самоэмульгирующихся систем в псевдооживленном слое и распылительной сушкой» в полной мере удовлетворяет п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» (Постановление Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.13), а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата технических наук по специальности 05.17.08 «Процессы и аппараты химических технологий».

Отзыв на кандидатскую диссертацию Сеницы Евгении Александровны обсужден и принят на заседании кафедры «Оптимизация химической и биотехнологической аппаратуры» 21 января 2016 года (протокол №3 от «21» января 2016 г.)

Заведующий кафедрой оптимизации химической и биотехнологической аппаратуры ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (Технический университет)

доктор технических наук,
профессор



Абиев Руфат Шовкетович

Адрес электронной почты rufat.abiev@gmail.com
Телефон +7 981 131 22 78

190013, Россия, Санкт-Петербург, Московский проспект, дом 26,
Телефон приемной ректора +7 (812) 494-93-39,
Телефон канцелярии +7 (812) 494-92-45,
факс: +7 (812) 712-77-91,
Адрес электронной почты справочной ВУЗа office@technolog.edu.ru
Официальный сайт <http://technolog.edu.ru>



Подпись *Абиева Р.Ш.*
УД...
начальник отдела кадров

