

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

диссертационного совета ДСУ 208.002.02 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук

аттестационное дело № 74.01-07/182-2023

решение диссертационного совета от «25» октября 2023 года, протокол № 21 о присуждении Нарышкину Савве, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата фармацевтических наук.

Диссертация «Разработка лекарственных форм метронидазола с применением твёрдых дисперсий» в виде рукописи по специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств принята к защите «20» сентября 2023 года (протокол заседания № 20/2) диссертационным советом ДСУ 208.002.02 на базе ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2 (Приказ ректора № 0864 от 18.07.2022 г).

Соискатель Нарышкин Савва, 1995 года рождения, в 2018 году окончил ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по специальности 33.05.01 Фармация, квалификация Провизор.

В 2021 году окончил программу подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре на кафедре аналитической, физической и коллоидной химии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава

России Сеченовский Университет) по направлению 33.06.01 «Фармация», квалификация «Исследователь. Преподаватель - исследователь».

Работает технологом в ООО «Натуральные масла».

Диссертация выполнена на кафедре аналитической, физической и коллоидной химии Института фармации имени А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

**Научный руководитель:** доктор фармацевтических наук, профессор Краснюк Иван Иванович (мл.), ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Институт фармации имени А.П. Нелюбина, кафедра аналитической, физической и коллоидной химии, заведующий кафедрой.

**Официальные оппоненты:**

**Алексеев Константин Викторович** - доктор фармацевтических наук, профессор, федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фармакологии имени ВВ. Закусова», лаборатория готовых лекарственных форм, главный научный сотрудник

**Суслина Светлана Николаевна** - доктор фармацевтических наук, доцент, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, кафедра общей фармацевтической и биомедицинской технологии, заведующий кафедрой

Оппоненты дали положительные отзывы на диссертацию.

**Ведущая организация:** ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в своем положительном отзыве, подписанном кандидатом фармацевтических наук, доцентом, директором Института фармации, руководителем лаборатории по системам доставки лекарств Мустафиным Русланом Ибрагимовичем, указала, что

диссертационная работа Нарышкина Саввы на тему «Разработка лекарственных форм метронидазола с применением твёрдых дисперсий» на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, в которой автор решает задачу по разработке и обоснованию технологических схем твёрдых лекарственных форм на основе твёрдых дисперсий метронидазола. Работа имеет принципиальное значение для специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств, и соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора от 06.06.2022 г. № 0692, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Нарышкин Савва, заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств.

По материалам диссертации опубликовано 9 работ, в том числе 2 статьи в изданиях, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты, 2 статьи в научных изданиях, индексируемых в Scopus, 1 статья в иных научных изданиях, 4 тезиса в материалах конференций. Подана 1 заявка на изобретение РФ. Общий объем публикаций составляет 6,54 печатных листа.

**Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:**

1. Naryshkin, S.R. Use of solid dispersion systems in pharmacy / S.Yu.

Silaeva, A.S. Belenova, S.R. Naryshkin et al. // Condensed Matter and Interphases. - 2020. - Vol. 22. N.2 - P. 173-181. DOI: 10. 17308/kcmf.2020.22/2820 [Scopus].

2. Нарышкин, СР. Метронидазол - 60 лет применения / И.И. Краснюк (мл.), СР. Нарышкин, А.В. Беляцкая и др. // Вестник воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. - 2020. - № 1. - С.81-90.

3. Naryshkin, S.R. Effect of solid dispersions on the solubility of metronidazole / I.I. krasnyuk (Jr.), S.R, Naryshkin, I.I. krasnyuk et al. // Farmatsiya i Farmakologiya. 2021. - Vol. 9. - N. 3. - P. 195-204. DOI:10.19163/2307-9266-2021-9-3-195-204 [Scopus].

4. Нарышкин, СР. Изучение специфической активности инновационной лекарственной формы химиотерапевтического средства / СР. Нарышкин, И.И. Краснюк (мл.), И.И. Краснюк и др. // Фармация. – 2022. - Т. 71. - № 4. - С. 19-25. DOI: 10.29296/25419218-2022-04-03.

Общий объем публикаций составляет 6,54 печатных листа.

На автореферат поступили **отзывы от:** Абрамович Риммы Александровны, доктора фармацевтических наук, профессора кафедры фармацевтической технологии, факультета фундаментальной медицины, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени МВ. Ломоносова»;

Гузева Константина Сергеевича, доктора фармацевтических наук, ведущего специалиста отдела обеспечения качества, Фармацевтическое научно-производственное предприятие «Ретиноиды» (АО «Ретиноиды»);

Полковниковой Юлии Александровны, доктора фармацевтических наук, доцента, доцента кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии, фармацевтического факультета, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что оппоненты являются известными специалистами в данной области и имеют публикации в рецензируемых изданиях.

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, выбрано ведущей организацией в связи с широкой известностью своими достижениями в области

фармации, также одно из научных направлений, разрабатываемых данным учреждением, соответствует профилю представленной диссертационной работы.

**Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:**

*разработаны* составы и технология получения быстрорастворимых лекарственных форм (шипучих таблеток и гранул) для приготовления растворов для внутреннего и наружного применения, где в качестве действующего компонента использованы твердые дисперсии малорастворимой активной фармацевтической субстанции - метронидазола;

*предложены* оптимальный полимерный носитель для получения твердой дисперсии метронидазола - поливинилпирролидон-10000 (ГВП); технология получения быстрорастворимых лекарственных форм - гранул и таблеток, получаемых с применением твердых дисперсий метронидазола в качестве активной фармацевтической субстанции с улучшенными биофармацевтическими характеристиками;

*доказана* возможность получения быстрорастворимых лекарственных форм метронидазола на основе его твердых дисперсий;

*введены* новые подходы к получению быстрорастворимых лекарственных форм на основе малорастворимой активной фармацевтической субстанции - метронидазола.

**Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:**

*доказаны* преимущества разработанных составов шипучих таблеток и гранул метронидазола; обоснована возможность введения твердой дисперсии малорастворимой активной фармацевтической субстанции (метронидазола) с полимером в состав таких лекарственных форм, как быстрорастворимые таблетки и гранулы; доказаны и обоснованы преимущества предложенной технологии получения быстрорастворимых лекарственных форм, по которой активная

фармацевтическая субстанция вводится в состав шипучих гранулятов в виде раствора компонентов твердой дисперсии в общем растворителе;

*применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс, существующих базовых методов исследования, в том числе УФ - спектрофотометрия, микрорентгенофазовый анализ;*

*изложены* этапы разработки составов шипучих гранул и таблеток метронидазола и технологии их получения, основанные на анализе комплекса показателей качества лекарственных форм и результатов изучения стабильности полученных составов в процессе хранения;

*раскрыты* причины увеличения растворимости метронидазола из твердых дисперсий - микронизация и снижение кристалличности активной фармацевтической субстанции в матрице полимера, солюбилизация и образование коллоидных растворов; принципиальное значение получения твердых дисперсий с полимером, (а не смесей с ним) для оптимизации биофармацевтических свойств лекарственных форм; перспективы получения и применения метронидазола в виде шипучих таблеток и гранул для приготовления растворов для внутреннего и наружного применения;

*изучены* твёрдые дисперсии метронидазола с поливинилпирролидоном (ГВП) с молекулярной массой 10000, полиэтиленгликолем (ПЭГ) с молекулярной массой: 1500, 2000, 3000, полученные методом растворения компонентов твёрдой дисперсии в общем растворителе с его последующим удалением; показатели качества (внешний вид, подлинность, содержание активной фармацевтической субстанции, потеря в массе при высушивании, распадаемость, значение РН водного раствора (для гранул и таблеток), однородность массы, насыпной объем, насыпная плотность, сыпучесть, угол естественного откоса, фракционный состав (дополнительно для гранул); прочность таблеток на раздавливание, коэффициент прессуемости, истираемость (дополнительно для таблеток)) и сроки годности

разработанных быстрорастворимых лекарственных форм, содержащих твердую дисперсию метронидазола;

*проведена модернизация* технологии получения и применения твёрдых лекарственных форм метронидазола с целью повышения его растворимости, скорости растворения в воде и удобства применения.

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:**

*разработаны и внедрены* в учебный процесс на кафедрах (аналитической, физической и коллоидной химии; фармацевтической технологии) Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) теоретические и технологические результаты комплексных исследований по выбору оптимальных составов и технологии получения мягких быстрорастворимых лекарственных форм метронидазола;

*определены* перспективы организации промышленного производства и выпуска разработанных лекарственных форм;

*созданы* модельные быстрорастворимые ЛП метронидазола (шипучие гранулы и шипучие таблетки), содержащие его твердую дисперсию;

*представлены* практические рекомендации по дальнейшему применению полученных результатов, включающие возможность их использования квалифицированными специалистами в исследованиях, направленных на внедрение разработанных лекарственных средств в производство и на развитие современной фармацевтической технологии в целом;

Другие научные достижения, свидетельствующие о научной новизне и значимости полученных результатов: по теме диссертации опубликовано 9 работ, в том числе 2 статьи в изданиях, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в

которых должны быть опубликованы основные научные результаты, 2 статьи в научных изданиях, индексируемых в Scopus, 1 статья в иных научных изданиях, 4 тезиса в материалах конференций.

**Оценка достоверности результатов исследования выявила:**

*для экспериментальных работ* использовано современное верифицированное оборудование: УФ - спектрофотометр, магнитная мешалка, насос мембранный, шприцевые насадки-фильтры, микроскоп цифровой, рентгеновский дифрактометр, иономер, сушилка - гранулятор, набор сит, тестер для исследования сыпучести гранулята, тестер для исследования насыпного объёма, анализатор влажности, пресс ручной гидравлический, тестер для исследования истираемости, прибор для исследования прочности на раздавливание, термостаты и такие методы фармакопейного анализа, как УФ-спектрофотометрия, определение однородности дозирования, определение распадаемости, определение прочности таблеток на раздавливание, определение истираемости, определение однородность массы, определение потери в массе при высушивании, определение сыпучести, исследования в области микробиологии, изучение стабильности разработанных лекарственных форм при хранении, рентгеновская дифрактометрия, оптическая микрокристаллоскопия, потенциометрия, определение РН растворов, позволяющие получить результаты, отвечающие критериям Государственной Фармакопеи Российской Федерации;

*теория* основана на глубоком анализе 150 литературных источников по проблематике диссертационной работы, из которых 92 наименования на иностранных языках;

*идея* базируется на современных требованиях нормативной документации, а также на анализе отечественных и зарубежных литературных источников;

*использованы* современные методы фармакопейного анализа, применяемые на практике, а также методы сбора и обработки исходных данных с использованием общей фармакопейной статьи (ОФС.1.1.0013.15) «Статистическая обработка



результатов химического эксперимента» и компьютерной программы Microsoft Excel 2010.

**Личный вклад соискателя состоит в** выборе темы диссертационного исследовании, обобщении литературных данных, посвященных опыту применения твёрдых дисперсий и метронидазола в медицине и фармации. Автору принадлежит основная роль в реализации экспериментальных исследований, анализе, обобщении, научной интерпретации полученных данных и написании публикаций по теме исследования. Диссертация и автореферат подготовлены автором лично.

**Для получения результатов, изложенных в диссертации, автором:**

- проведён скрининг активных фармацевтических субстанций и носителей с целью введения их в виде твёрдых дисперсий в быстрорастворимые лекарственные формы, в результате обоснована перспективность использования малорастворимой субстанции метронидазола, поливинилпирролидона и полиэтиленгликоля в качестве носителей
- проведена оценка влияния получения твёрдых дисперсий на динамику высвобождения малорастворимого в воде метронидазола;
- изучен комплекс предположительных факторов, влияющих на данный процесс, среди которых потеря кристалличности метронидазола при введении в твёрдую дисперсию, а при растворении твёрдой дисперсии – формирование коллоидного раствора метронидазола и солубилизация его молекулами полимера;
- разработана технология и составы быстрорастворимых твёрдых лекарственных форм (таблетки и гранулы), содержащих твёрдые дисперсии метронидазола в высокомолекулярном носителе;
- проведена оценка качества разработанных лекарственных форм и изучена их стабильности при хранении;
- предложены технологические схемы разработанных лекарственных форм — быстрорастворимых таблеток и гранул с твёрдой дисперсией метронидазола.

Автор принимал непосредственное участие во внедрении результатов исследования в учебный процесс на кафедрах (аналитической, физической и коллоидной химии; фармацевтической технологии) Института фармации им.

А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Вклад автора на всех этапах экспериментальных и теоретических исследований, а также внедрения в практическую деятельность являлся определяющим.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации, и полностью соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора от 06.06.2022 г. № 0692/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

В ходе защиты диссертации критических замечаний высказано не было, членами диссертационного совета был задан ряд вопросов, на которые соискатель Нарышкин Савва дал исчерпывающие ответы.

На заседании 25 октября 2023 года по результатам защиты диссертационный совет принял решение: за решение актуальной научно - практической задачи фармацевтической химии по теоретическому обоснованию и экспериментальной разработке состава и технологии получения быстро растворимых лекарственных форм метронидазола, содержащих его твёрдую дисперсию, для приготовления растворов для внутреннего и местного применения, что имеет существенное значение для

отечественной фармацевтической науки, присудить Нарышкину Савве ученую степень кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 18 человек, присутствовавших на заседании, из них 6 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, из 21 человека, входящего в состав совета, утвержденного Приказом ректора, проголосовали: «за» - 18, «против» - нет, «недействительных бюллетеней» - нет.

Председательствующий  
диссертационного совета



*Андрей Борисович Горячев*

Горячев Андрей Борисович

Ученый секретарь  
диссертационного совета

*Наталья Борисовна Демина*

Демина Наталья Борисовна

«26» октября 2023 года