

(таблеток и гранул) фуразолидона – активной фармацевтической субстанции со специфическим механизмом действия и низкой и медленно развивающейся резистентностью к нему микроорганизмов, что является развитием перспективной проблематики в фармации по поиску антимикробных средств с не сформированной резистентностью микроорганизмов. Исходя из актуальности исследования практическая цель работы сформулирована так: теоретически обосновать и экспериментально разработать состав и технологию изготовления шипучих лекарственных форм фуразолидона, содержащих его твердые дисперсии, для приготовления растворов для наружного применения.

Для реализации поставленной цели автором: проведен скрининг и патентный поиск активных фармацевтических субстанций производных нитрофуранов для дальнейшего включения в виде твердых дисперсий в шипучие лекарственные формы (гранулы и таблетки) по следующим критериям: отсутствие для выбранных активных фармацевтических субстанций шипучих лекарственных форм на фармацевтическом рынке и малая растворимость в воде; скрининг и выбор оптимального носителя для приготовления твердой дисперсии; проведено научное обоснование и экспериментально разработаны оптимальные в технологическом и биофармацевтическом отношении вид, технология получения и характеристики полученных твердых дисперсий, выявлены возможные механизмы изменения растворимости и скорости высвобождения выбранной активной фармацевтической субстанции из полученных твердых дисперсий; экспериментально обоснованы и разработаны состав и технология изготовления шипучих гранул и таблеток с применением твердых дисперсий; проведен комплекс исследований, посвященных стандартизации разработанных составов шипучих гранул и таблеток; исследована их антимикробная активность и стабильность в условиях длительного хранения.

Фуразолидон вследствие специфичности механизма действия, а также широкого антимикробного спектра рекомендуется (Клинические

рекомендации Минздрава) для применения при терапии инфекционно-воспалительных заболеваний: мочеполовой системы, ЖКТ, слизистых и кожи, в виде чистой субстанции (перорально) и растворов – наружно или местно. Однако из-за крайне низкой растворимости фуразолидона в воде (1:25000) на современном фармацевтическом рынке отсутствуют его растворы или лекарственные формы, позволяющие их получить, присутствуют только таблетки для приёма внутрь, полученные путем прямого прессования.

Предлагается разработка шипучих лекарственных форм фуразолидона на основе метода, способствующего повышению растворимости и скорости растворения активных фармацевтических субстанций – технологии «твердых дисперсий».

Шипучие лекарственные формы весьма перспективны по ряду характеристик и лояльности пациентов и позволяют применять активные фармацевтические субстанции в виде раствора. Таким образом, разработка лекарственных форм фуразолидона с применением твёрдых дисперсий, является актуальным направлением в области решения задач современной фармацевтической технологии.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и является фрагментом исследования по теме «Развитие научных и научно-методических основ, базовых и 12 инновационных подходов при разработке, внедрении и применении лекарственных средств» (номер государственной регистрации 01.2.012.61653).

Новизна исследования и полученных результатов

Диссертационная работа Елагиной А.О. является самостоятельным исследованием, научные положения, результаты и выводы представляются логичными и обоснованными. В соответствии с поставленной целью и задачами автором впервые обоснованы состав и технология шипучих гранул и таблеток с твёрдой дисперсией фуразолидона. Выполнен комплекс исследований по стандартизации разработанных шипучих лекарственных форм.

По результатам исследования опубликован патент РФ на изобретение «Быстрорастворимая лекарственная форма фуразолидона и способ ее получения» № 2772430 от 19.05.2022 г. Выигран конкурс программы УМНИК-2020 и получен грант Фонда содействия инновациям, договор № 16508ГУ/2021 от 31.05.2021.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Исследование успешно продолжает научно-практическое направление – «твёрдые дисперсии в фармации и медицине». Теоретическая значимость диссертационной работы Елагиной А.О. заключается в нивелировании ограничения растворимости фуразолидона в воде (1:25000); в определении оптимальных условий введения фуразолидона в твёрдые дисперсии; а также формировании технологии, где стадия получения твёрдых дисперсий соединена с процессом отдельного гранулирования, что позволяет облегчить производственный процесс и получение инновационных быстрорастворимых таблеток и гранул с твёрдой дисперсией фуразолидона, получая водный раствор фуразолидона с его концентрацией 0,004% и pH $6,0 \pm 0,5$ меньше, чем за 5 мин без нагревания и приложения механических усилий.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно определены: актуальность научного направления диссертационного исследования, цели и задачи работы, проведены экспериментальные исследования, сделан анализ и обобщение полученных результатов, подготовка научных публикаций и докладов, внедрение результатов исследования, оформления диссертационной работы. Личный вклад автора является определяющим на всех этапах выполнения исследования.

Рекомендации по практическому использованию результатов и выводов диссертационного исследования

Разработанные автором методики, теоретический подход, составы и технологические схемы создания шипучих лекарственных препаратов фуразолидона могут использоваться научными лабораториями и фармацевтическими предприятиями для создания лекарственных форм на основе как оригинальных, так и воспроизведенных лекарственных средств и позволят сократить как временные, так и материальные затраты на определение рациональной технологии лекарственной формы и ее создания. Разработанные составы могут быть предложены в качестве эффективных и стабильных лекарственных препаратов. Результаты исследования внедрены в учебный процесс на кафедрах фармацевтической технологии и аналитической, физической и коллоидной химии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Акты от 07.06.2023 г.).

Публикации по теме исследования

По результатам исследования автором опубликованы 11 работ, в том числе: 3 статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки

России; 1 статья в международной базе Scopus; 6 – иные публикации по результатам исследования; 1 патент РФ на изобретение «Быстрорастворимая лекарственная форма фуразолидона и способ ее получения» № 2772430 от 19.05.2022 г.

Структура и содержание диссертации

Диссертация представляет собой завершённое научное исследование.

Диссертация изложена на 205 страницах, состоит из введения, обзора литературы (1 глава), экспериментальной части (2, 3, 4 и 5 главы), общих выводов, списка литературы и приложений. В работе имеется 40 таблиц и 28 рисунков. Список литературы представлен 253 источниками, 106 из них иностранные.

Во введении автором обоснована актуальность темы, четко сформулированы цель и задачи исследования, показана научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, методология и методы исследования.

Глава 1. (обзор литературы) описывает класс нитрофуранов, особенно – фуразолидон, его физические, химические и антимикробные свойства, анализ лекарственных препаратов фуразолидона на фармацевтическом рынке; особенности процесса растворимости в биофармации и биофармацевтической системе классификации; сущность, классификацию, особенности, методы получения твердых дисперсий; основные особенности производства, характеристику шипучих лекарственных препаратов и современные тенденции их разработки.

В главе 2 (материалы и методы) приводится описание и характеристика объектов и методов исследования. Для проведения экспериментов применялись субстанции, отвечающие требованиям НД, современные вспомогательные вещества и методы исследования. Описаны методики фармацевтико-технологических испытаний, приведены методики анализа

разработанных лекарственных форм, приводится ссылка на Приложение А, где представлена валидация методики количественного определения фуразолидона.

В главе 3 (изучение твердых дисперсий фуразолидона) описано положительное влияние процесса получения твёрдых дисперсий на растворение фуразолидона в воде, приведена кинетика растворения твердых дисперсий с различными полимерами в разных соотношениях по массе, определен оптимальный полимер (поливинилпирролидон-24000) и соотношение по массе с фуразолидоном (6:1). Предложена технология получения твёрдых дисперсий – растворение фуразолидона и полимера в спирте этиловом с дальнейшим его удалением под вакуумом. Доказана ведущая роль технологии твердых дисперсий в повышении растворимости фуразолидона. Комплексом методов анализа доказано, что основными причинами повышения растворимости и скорости растворения фуразолидона в воде являются: потеря его кристалличности и образование твёрдого раствора в твёрдой дисперсии, а также: получение коллоидного раствора фуразолидона при растворении твёрдой дисперсии в воде и его солюбилизация полимером.

В главе 4 (разработка шипучих гранул) разработаны составы и технология шипучих гранул, содержащих твёрдую дисперсию фуразолидона. Разработанный метод гранулирования представляет собой псевдооживленную раздельную грануляцию основных и кислотных гранулятов с одномоментным получением и сушки твердой дисперсии. Проведена оценка технологических характеристик полученных гранулятов и стандартизация полученных гранул как шипучей лекарственной формы. Приведена технологическая схема производства. Исследована стабильность хранения и определен срок годности – 2 года.

В главе 5 (разработка шипучих таблеток) разработаны составы и технология шипучих таблеток, содержащих твёрдую дисперсию фуразолидона. Найдено оптимальное давление прессования для получения

таблетированных лекарственных форм по ключевому показателю – распадаемость, а также прочности на истирание и раздавливание; осуществлен комплекс исследований по оценке качества, стандартизации шипучих таблеток. Приведена технологическая схема производства, где подробно описаны оптимальная инновационная технология и подробная технологическая схема. Исследована стабильность хранения и определен срок годности – 2 года.

Исследована антимикробная активность полученных быстрорастворимых лекарственных форм, содержащих в качестве активной фармацевтической субстанции твердые дисперсии фуразолидона – шипучих гранул и таблеток.

Общие выводы соответствуют поставленным задачам и полученным результатам.

В приложении приведены валидация количественной методики определения фуразолидона; крупные таблицы, вынесенные отдельно из основного текста рукописи; акты внедрения; патент.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работа посвящена актуальной и значимой теме – созданию новых отечественных лекарственных препаратов, а именно шипучих лекарственных таблеток и гранул с твёрдой дисперсией фуразолидона, что является развитием перспективного направления «твёрдые дисперсии в медицине и фармации» в рамках проблематики по поиску антимикробных препаратов с не сформированной резистентностью микроорганизмов.

Диссертантом выполнена значительная по объему работа с использованием современных подходов к созданию твердых дисперсий и включению их в лекарственные формы (шипучие таблетки и гранулы). В работе использованы современные оборудование и методы анализа.

При прочтении диссертационной работы Елагиной А.О. возникли следующие замечания и вопросы:

1. Результаты комплексного исследования состояния вещества в твёрдых дисперсиях с полимерами проведённого методами микрорентгенофазового анализа можно было бы дополнить методом термического анализа, например: дифференциальная сканирующая калориметрия, дифференциальный термический анализ и/или термогравиметрия.

2. Валидацию методики количественного определения фуразолидона в целях структурирования диссертации и удобства восприятия можно было бы вынести из приложений, расположенных в конце работы, и расположить непосредственно в тексте диссертации.

3. В работе встречаются отдельные опечатки, несогласованные предложения, стилистические неточности и тавтологии.

Вышеуказанные замечания и вопросы носят дискуссионный характер и не отражаются на общей положительной оценке работы.

Заключение

В итоге, диссертационная работа Елагиной Анастасии Олеговны на тему: «Разработка быстрорастворимых лекарственных форм, содержащих твердые дисперсии фуразолидона» на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук – научно-квалификационная работа, в которой автор решает задачу по разработке и обоснованию технологических схем твёрдых лекарственных форм на основе твёрдых дисперсий фуразолидона. 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 федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский

