

В диссертационный совет ДСУ 208.002.02 ФГАО ВО
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Нарышкина Саввы на тему «Разработка лекарственных форм метронидазола с применением твёрдых дисперсий», представленную в диссертационный совет ДСУ 208.002.02 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств

Диссертационная работа Нарышкина Саввы посвящена разработке быстрорастворимых противомикробных лекарственных препаратов, содержащих твёрдые дисперсии (ТД) малорастворимого в воде метронидазола. Актуальность данного диссертационного исследования обусловлена тем обстоятельством, что, несмотря на широкое применение в фармации быстрорастворимых (шипучих) лекарственных форм (ЛФ), ассортимент противомикробных лекарственных препаратов на сегодняшний день явно недостаточен. Кроме того, в случае некоторых активных фармацевтических субстанций, например, метронидазола, быстрорастворимые ЛФ отсутствуют вовсе, причем как на российском, так и на зарубежных фармацевтических рынках.

Так, метронидазол широко применяется в виде индивидуальной субстанции и в составе комбинированных лекарственных препаратов, однако его крайне низкая растворимость в воде является существенным фактором, ограничивающим его применение.

Характеризуя степень разработанности темы исследования, следует отметить, что в литературе имеются отдельные публикации иностранных и отечественных авторов относительно получения и применения ТД различных активных фармацевтических субстанций, а также по разработке шипучих ЛФ, однако эти работы не решили проблему получения быстрорастворимых ЛФ с ТД метронидазола.

Следовательно, разработка технологии быстрорастворимых ЛФ с применением ТД метронидазола представляется актуальной проблемой фармацевтической науки и практики, решение которой обогатит современную

фармацию эффективными антибактериальными, противомикробными, противопротозойными, противоязвенными и трихомонацидными препаратами с повышенной биологической доступностью.

Цель диссертационного исследования – теоретически обосновать и экспериментально разработать состав и технологию изготовления быстрорастворимых лекарственных форм метронидазола, содержащих его твердые дисперсии, для приготовления растворов для наружного и внутреннего применения.

Для достижения поставленной цели автором проведен большой объем экспериментальной работы. Нарышкиным С. проведен выбор оптимальных носителей для приготовления ТД метронидазола, научно обоснована и экспериментально разработана оптимальная в биофармацевтическом отношении технология получения ТД метронидазола, используемых далее для создания его быстрорастворимых ЛФ, выявлены возможные механизмы изменения растворимости и скорости высвобождения метронидазола из полученных ТД, разработаны состав и технология получения быстрорастворимых ЛФ метронидазола с применением его ТД, а также исследовано их антимикробное действие.

С точки зрения научной новизны важным является то обстоятельство, что автором впервые с использованием современных физико-химических методов исследования и изучены ТД метронидазола с широко применяемыми в фармации полимерами-носителями (ПВП-10000, ПЭГ-15000), полученные методом растворения компонентов ТД в общем растворителе с его последующим удалением. Доказана ведущая роль приготовления ТД в увеличении скорости растворения и растворимости метронидазола в сравнении со смесью компонентов ТД. Выявлены причины увеличения растворимости метронидазола из ТД – микронизация и повышение аморфности метронидазола в матрице полимера, образование комплексов с полимером, солюбилизация и образование коллоидных растворов. Впервые на основании проведенного комплекса биофармацевтических исследований разработана и теоретически обоснована технология получения быстрорастворимых твердых ЛФ (таблетки и гранулы) с применением ТД метронидазола в качестве эквивалента субстанции с улучшенными биофармацевтическими характеристиками. Впервые научно обоснованы и экспериментально разработаны оптимальные в технологическом и фармакологическом отношении составы шипучих гранул и таблеток типичного представителя имидазолов – метронидазола для приготовления растворов для наружного применения, обладающих противомикробной активностью, а также проведён комплекс исследований, посвященных стандартизации полученных составов.

Теоретическая значимость исследования заключается в том, что автором, доказана и экспериментально обоснована возможность введения ТД малорастворимого представителя имидазолов с полимером в такие ЛФ, как быстрорастворимые таблетки и гранулы. Разработанная технология раздельного влажного гранулирования раствором компонентов ТД является успешным продолжением развиваемого в Российской Федерации перспективного научно-практического направления – твёрдые дисперсии в медицине и фармации.

Практическая значимость работы Нарышкина С. также убедительна. На основании проведенных исследований автором разработана оптимальная технология ТД метронидазола с ПЭГ-15000 и с ПВП-10000. Доказана и обоснована возможность применения ТД метронидазола с ПВП для получения быстрорастворимых ЛФ, для получения растворов с терапевтической концентрацией метронидазола 1,25 мг/мл готовых к употреблению. Разработана технологическая схема получения быстрорастворимых ЛФ метронидазола. Результаты исследования внедрены в учебный процесс на кафедрах Института фармации ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Разработан проект ФСП «Метронидазол быстрорастворимый, таблетки шипучие 250 мг».

Важно подчеркнуть, что в ходе выполнения диссертационной работы автором использована методологическая основа, разработанная ведущими отечественными и зарубежными учеными, а в качестве методов исследования использовался комплекс современных фармакопейных физико-химических методов анализа.

По теме диссертации Нарышкиным С. 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, а результаты доложены и обсуждены на 4 различных научных конференциях.

Степень достоверности результатов подтверждается также тем, что автором использовано сертифицированное оборудование, методами статистической обработки установлена воспроизводимость и правильность результатов исследований. Результаты, полученные различными независимыми методами, хорошо согласуются между собой и взаимно дополняют друг друга. Выводы и положения, выносимые на защиту, обоснованы и логичны.

Критических замечаний нет.

В итоге, анализ автореферата показал, что диссертационная работа Нарышкина Саввы на тему «Разработка лекарственных форм метронидазола с применением твёрдых дисперсий» является научно-квалификационной работой. В данной работе автором на примере создания быстрорастворимых твёрдых

лекарственных форм метронидазола решена задача по дальнейшему развитию в нашей стране перспективного направления – твёрдые дисперсии в медицине и фармации. По актуальности, новизне и значимости работа 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, а ее автор Нарышкин Савва заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств.

Доктор фармацевтических наук (3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств), доцент, доцент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Полковникова Юлия Александровна

«19» октября 2023 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Почтовый адрес:

394018, Воронеж, Университетская площадь, 1.

Телефон: 8(473)220-75-21

E-mail: polkovnikova@pharm.vsu.ru.

Подпись Полковниковой Юлии Александровны заверяю:

Ученый секретарь федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный университет» Министерства науки и высшего образования

Российской Федерации



Лопалева Мария Артуровна