

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор Абдулганиева Д.И.



Абдулганиева Д.И.

» октябрь 2023 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Нарышкина Саввы на тему «Разработка лекарственных форм метронидазола с применением твёрдых дисперсий», представленной в диссертационный совет ДСУ 208.002.02 ФГАО ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств

Актуальность темы выполненной работы

Актуальность выполненного Нарышкиным С. исследования обусловлена развитием перспективного направления «твёрдые дисперсии в медицине и фармации» с целью оптимизации биофармацевтических свойств лекарственных препаратов на основе малорастворимых в воде активных фармацевтических субстанций. Целью работы являлось: теоретическое обоснование и экспериментальная разработка состава и технологии получения быстрорастворимых лекарственных форм метронидазола, содержащих его твёрдую дисперсию, для приготовления растворов для внутреннего и местного применения.

Для реализации поставленной цели автором: осуществлён скрининг активных фармацевтических субстанций для последующего введения в виде твёрдых дисперсий в быстрорастворимые лекарственные формы по

критериям: низкая растворимость в воде; применение активных фармацевтических субстанций в составе таблеток или гранул; отсутствие на фармацевтическом рынке для данной активной фармацевтической субстанции таковых лекарственных форм в быстрорастворимом виде; осуществлён скрининг носителей оптимальных для введения метронидазола в твёрдые дисперсии; научно обоснована и экспериментально разработана оптимальная технология введения метронидазола в твёрдые дисперсии, применяемых в дальнейшем для введения в шипучие лекарственные формы; изучены факторы повышающие высвобождения метронидазола из разработанных твёрдых дисперсий; обоснованы составы и предложена технология быстрорастворимых лекарственных форм с применением твёрдых дисперсий метронидазол-носитель; проведён комплекс исследований по стандартизации разработанных шипучих лекарственных форм.

Благодаря широкому антимикробному действию метронидазол успешно применяется как антиалкогольное, антибактериальное, противомикробное, противопаразитарное, противоязвенное, трихомонацидное. Из-за малой растворимости метронидазола в воде на современном фармацевтическом рынке отсутствуют его шипучие лекарственные формы. Данные лекарственные формы весьма перспективны по ряду характеристик и позволяют принять активную фармацевтическую субстанцию в виде раствора.

Автор использует – передовой способ, решения проблемы низкой растворимости метронидазола – «метод твердых дисперсий» с полимерными носителями.

Таким образом, разработка лекарственных форм метронидазола 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 инновационных подходов при разработке, внедрении и применении лекарственных средств» (номер государственной регистрации 01.2.012.61653).

Новизна исследования и полученных результатов

Диссертационная работа С. Нарышкина 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 быстрорастворимых гранул и таблеток с твёрдой дисперсией метронидазол-носитель. Выполнен комплекс исследований по стандартизации разработанных шипучих лекарственных форм. По результатам исследования подана заявка на изобретение РФ № 2021129748/04(063099) «Способ получения быстрорастворимых лекарственных форм метронидазола (варианты)».

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Теоретическая значимость диссертационной работы Нарышкина С. заключается в формировании оптимальных (с позиции растворения в воде) условий введения метронидазола в твёрдые дисперсии.

Диссертантом экспериментально доказана возможность введения твёрдых дисперсий метронидазол-носитель в шипучие таблетки и гранулы для быстрого приготовления (менее, чем за 5 мин) водных растворов объёмом 0,20 л с дозой метронидазола от 0,25 до 0,50 г для внутреннего приема; и местного применения – с концентрацией 6,25 мг/мл.

Разработана оптимальная технологическая схема инновационных быстрорастворимых таблеток и гранул с твёрдой дисперсией метронидазола с применением отдельного влажного гранулирования

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль при выборе научного направления диссертационного исследования, определении цели и задач работы. Автором самостоятельно проведены экспериментальные исследования, сделан анализ и обобщение полученных результатов, предложены проекты нормативных документов на разработанные лекарственные препараты.

Автору принадлежит основная роль во внедрении результатов исследования, подготовке научных публикаций и докладов. Личный вклад автора является определяющим и состоит в непосредственном участии на всех этапах выполнения исследования и оформления автореферата и диссертационной работы.

Рекомендации по практическому использованию результатов и выводов диссертационного исследования

Разработанные автором теоретический подход, методики, составы и технологические схемы создания быстрорастворимых лекарственных препаратов метронидазола могут использоваться фармацевтическими предприятиями и научными лабораториями для создания лекарственных форм на основе как оригинальных, так и воспроизведенных лекарственных средств.

Предлагаемые подходы позволят сократить как временные, так и материальные затраты на выбор рациональной лекарственной формы и технологии ее создания. Разработанные составы могут быть предложены в качестве эффективных и стабильных лекарственных препаратов.

Результаты исследования внедрены в учебный процесс на кафедрах ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет): аналитической, физической и коллоидной химии; и фармацевтической технологии (Акты от 20.04.2023 г.).

Публикации по теме исследования

По результатам диссертационной работы Нарышкиным С. опубликовано: 9 печатных работ, в том числе статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России – 2; статей в изданиях, индексируемых в международных базах данных – 2, 4 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций, 1 статья в иных научных изданиях.

Структура и содержание диссертации

Диссертация изложена на 118 страницах, состоит из введения, обзора литературы (1 глава), экспериментальной части (2, 3, 4 главы), общих выводов, списка литературы и приложений. В работе имеется 13 таблиц и 15 рисунков. Список литературы представлен 150 источниками.

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) охватывает такие разделы как основные исторические особенности производства лекарственных препаратов и современные тенденции их разработки. Описаны: имидазолы и их типичный представитель – метронидазол. А так же анализ лекарственных препаратов

метронидазола на фармацевтическом рынке России, и кратко изложена сущность метода твёрдых дисперсий. Автор анализирует основные данные научных исследований в области применения твёрдых дисперсий из активной фармацевтической субстанции и носителя в лекарственной форме и обобщённо характеризует быстрорастворимые лекарственных формы – это наиболее значимые и выраженные позиции.

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.

В главе 3 (результаты исследования свойств твёрдых дисперсий, содержащих метронидазол) описано положительное влияние процесса получения твёрдых дисперсий на растворение метронидазола в воде. Предложена технология получения твёрдых дисперсий – растворение метронидазола и полимера в спирте этиловом с дальнейшим его выпаривание под вакуумом. Комплексом методов анализа, доказано, что основными причинами повышения растворимости и скорости растворения метронидазола в воде являются: потеря его кристалличности и образование твёрдого раствора в твёрдой дисперсии, а также: получение коллоидного раствора метронидазола при растворении твёрдой дисперсии в воде, и его солубилизация ПВП.

В главе 4 (разработка шипучих лекарственных форм с твёрдой дисперсией метронидазола) разработаны составы и технология шипучих таблеток и гранул, содержащих твёрдую дисперсию метронидазола. Разработанный метод гранулирования представляет собой псевдооживленную грануляцию основных и кислотных гранулятов. Диссертант: провёл оценку качества и технологических характеристик разработанных гранулятов и таблеток; нашёл оптимальное давление прессования для получения таблетированных лекарственных форм; и осуществил комплекс исследований по их стандартизации. Изучена стабильность разработанных шипучих таблеток и гранул метронидазола. Подробно описаны оптимальные, перспективные технологические схемы получения быстрорастворимых лекарственных форм, содержащих в качестве активной фармацевтической субстанции метронидазол – шипучих гранулятов и таблеток.

Общие выводы соответствуют поставленным задачам и полученным результатам.

В Приложении приведены акты внедрения, титульные листы разработанных НД, рисунки и крупные таблицы, вынесенные отдельно из основного текста рукописи.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работа посвящена актуальной и значимой теме – созданию отечественных быстрорастворимых лекарственных препаратов метронидазола.

Диссертантом выполнена значительная по объему работа с использованием современных подходов к созданию шипучих таблеток и гранул.

В работе использованы современные оборудование и методы анализа (физико-химические, химико-технологические, фармакологические).

При прочтении диссертационной работы Нарышкина С. возникли следующие замечания и вопросы:

1. В качестве скользящего вспомогательного вещества в состав быстрорастворимых лекарственных форм диссертант вводит единственное скользящее вещество – бензоат натрия. Более рациональным было бы сравнительное использование ряда растворимых в воде скользящих вспомогательного вещества.

2. Автором проведён достаточно полный комплекс физико-химических методов исследования состояния вещества в твёрдых дисперсиях с полимерами, не исключая, однако применение таких разновидностей термического метода анализа как: дифференциальная сканирующая калориметрия и термогравиметрия, в целом дополняющих результаты проведённых микрорентгенографии и рентгено-фазового анализов.

3. Часть богатого, иллюстративного материала в целях удобства работы с текстом диссертации можно было бы вынести из приложений, расположенных в конце работы, и расположить непосредственно в тексте.

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

Вышеуказанные замечания и вопросы носят дискуссионный характер, что не отражается на общей положительной оценке работы.

Заключение


В итоге, диссертационная работа Нарышкина С. на тему: «Разработка лекарственных форм метронидазола с применением твёрдых дисперсий» 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 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 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.

Отзыв на диссертационную работу Нарышкина Саввы заслушан и утвержден на заседании Ученого совета Института фармации федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 2 от «5» октября 2023 г.

Отзыв подготовил:

Директор Института фармации
федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Казанский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Кандидат фармацевтических наук,
(15.00.01 – Технология лекарств и организация фармацевтического дела),

доцент  Мустафин Руслан Ибрагимович

« 5 » сентября 2023 г.

Контактные данные:

420012, Россия, Приволжский федеральный округ, Республика Татарстан,
город Казань, улица Бутлерова, дом 49, +7(843) 236-06-52; e-mail:
rector@kazangmu.ru; сайт: <https://kazangmu.ru>

