

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора фармацевтических наук, доцента, доцента кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации Полковниковой Юлии Александровны на диссертационную работу Елагиной Анастасии Олеговны на тему «Разработка быстрорастворимых лекарственных форм, содержащих твердые дисперсии фуразолидона», 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.

Актуальность темы исследования

Диссертационная работа Елагиной Анастасии посвящена разработке быстрорастворимых лекарственных форм, содержащих твердые дисперсии практически нерастворимого в воде фуразолидона. Актуальность данного диссертационного исследования обусловлена непреходящей проблемой поиска противомикробных средств, отличающихся низкой резистентностью. Низкой и медленно развивающейся резистентностью микроорганизмов вследствие специфического механизма действия характеризуется класс нитрофуранов. Представителем класса нитрофуранов был выбран фуразолидон, так как Клиническими рекомендациями Минздрава рекомендуют фуразолидон для терапии многих инфекционных заболеваний мочеполовой системы, кожи и слизистых, эрадикации *H.pylori*, для применения в виде индивидуальной субстанции и в составе комбинированных лекарственных препаратов, а также в виде растворов для орошения и промывания. Однако крайне низкая растворимость (1:25000) в воде является существенным фактором, ограничивающим его применение. Для получения растворов фуразолидона предлагается использовать технологию твердых дисперсий, позволяющую повысить растворимость и скорость растворения фуразолидона, а также ввести полученные дисперсии в шипучие лекарственные формы, отличающиеся удобством применения и лояльностью покупателей, вследствие получения раствора терапевтической концентрации менее чем за 5 минут без приложения усилий. Данные литературного анализа свидетельствуют, что шипучие лекарственные формы фуразолидона весьма перспективны, однако не представлены на российском и даже мировом фармацевтическом рынке. Имеются отдельные публикации иностранных и отечественных авторов относительно получения и применения твердых дисперсий различных активных фармацевтических субстанций, а также по разработке шипучих лекарственных форм, однако эти работы не решали задачу получения быстрорастворимых лекарственных форм с твердыми дисперсиями фуразолидона.

В связи с этим разработка технологии шипучих лекарственных форм на основе твёрдых дисперсий фуразолидона является актуальной задачей, решение которой позволит расширить ассортимент отечественных противомикробных лекарственных препаратов.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

При проведении исследований экспериментального плана задействовали ряд современных методов физико-химического исследования и специализированное поверенное оборудование. Результаты, полученные независимыми различными методами, согласуются между собой полностью, дополняя друг друга взаимно, обосновывая достоверность выносимых на защиту выводов и положений. Основные положения диссертационной работы доложены на: XIX международной научно-практической конференции «21 век: фундаментальная наука и технологии» (США, 2019), XXVI российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2019), международной конференции, посвященной 60-летию фармацевтического факультета учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», «Современные достижения фармацевтической науки и практики» (Витебск, 2019), V международной конференции «Science, society, progress» (Карловы Вары, 2020), XXXI-XXXII международной научно-практической конференции «Естественные науки и медицина: теория и практика» (Новосибирск, 2021). Апробация диссертации проведена «14» сентября 2023 г. (Протокол № 2) на заседании кафедр: фармацевтической технологии; аналитической, физической и коллоидной химии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Обоснованность положений диссертации, полученных в результате экспериментальных исследований, обусловлена выполнением данной работы с использованием современных физико-химических методов.

Полученные результаты, научные положения и выводы диссертационной работы являются обоснованными и подтверждаются статистически обработанными экспериментальными данными, представленными в виде таблиц, рисунков и графиков.

В результате проведенных исследований Елагиной А. впервые получены и изучены твёрдые дисперсии фуразолидона с различными вспомогательными веществами полимерной природы: полиэтиленгликолем и с поливинилпирролидоном (ПВП). Доказана перспективность способа приготовления твёрдых дисперсий фуразолидона – растворение субстанции и полимерных компонентов твёрдых дисперсий в общем растворителе с его последующим удалением. Установлены причины увеличения растворимости фуразолидона из твёрдых дисперсий: потеря кристаллической структуры субстанции в твёрдой дисперсии, повышение её аморфности и получение твердых

растворов в матрице полимера и образование коллоидных растворов при растворении твёрдых дисперсий.

Разработана и теоретически обоснована технология получения шипучих твердых лекарственных форм (шипучих таблеток и гранул) с применением твёрдых дисперсий фуразолидона.

Технология получения лекарственных форм предполагает отдельное влажное гранулирование в псевдооживленном слое кислотного и основного компонентов шипучей системы с применением в качестве гранулирующей жидкости спиртового раствора компонентов твёрдой дисперсии.

Оценено качество разработанных лекарственных форм по критериям нормативной документации. Исследована стабильность и определены сроки годности. Исследована антимикробная активность растворов, полученных растворением разработанных лекарственных форм.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Данная работа является дальнейшей реализацией научно-практического, передового направления – «твёрдые дисперсии в фармации и медицине». Экспериментально обоснована возможность введения твёрдых дисперсий практически не растворимого в воде фуразолидона (в качестве эквивалента субстанции с улучшенными биофармацевтическими характеристиками) с носителем в такие лекарственные формы, как шипучие таблетки и гранулы.

На основании проведенных исследований:

1. Разработана оптимальная технология получения твёрдых дисперсий фуразолидона с ПВП-24000±2000, соотношение компонентов (фуразолидон: ПВП-24000) – для твердых дисперсий – 1: 6; для введения в состав гранул и таблеток – 1 : 15 (по массе). Выявлены и доказаны возможные механизмы изменения растворимости и скорости высвобождения фуразолидона из полученных твердых дисперсий.

2. Разработаны составы и технологическая схема получения шипучих лекарственных форм фуразолидона (гранул и таблеток), с применением твёрдых дисперсий фуразолидона в качестве эквивалента субстанции с улучшенными биофармацевтическими характеристиками, для получения растворов с фуразолидона с терапевтической концентрацией. Доказано наличие антимикробной активности разработанных шипучих таблеток и гранул с твёрдой дисперсией фуразолидона.

По результатам работы получен 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.

Материалы исследования используются в учебном процессе кафедр Института фармации имени А.П. Нелюбина Сеченовского Университета: аналитической, физической и коллоидной химии; и фармацевтической технологии (акты прилагаются).

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств, по пунктам 2, 3, 4, 5.

Полнота освещения результатов диссертации в печати

Елагиной А.О. по результатам диссертационного исследования опубликованы 11 работ, из которых в изданиях, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты – опубликованы 3 статьи; в изданиях МБД Scopus – опубликована 1 статья; в иных научных изданиях – 6 публикаций; а также 1 патент РФ на изобретение «Быстрорастворимая лекарственная форма фуразолидона и способ ее получения» № 2772430 от 19.05.2022 г.

Характеристика структуры и содержания диссертации

Диссертационная работа Елагиной Анастасии Олеговны изложена на 205 страницах компьютерного текста. Работа состоит из оглавления, введения, обзора литературы (1 глава), трёх глав экспериментальной части (2-5 главы), общих выводов, списков сокращений и литературы, а также приложений. Список цитируемой литературы содержит 253 источника, в том числе 106 иностранных. Работа содержит 28 рисунков и 40 таблиц.

Автором сформулированы цель и задачи диссертационной работы, раскрыта её научная новизна, теоретическая и практическая значимости; получены достоверные результаты, отраженные в положениях, выносимых на защиту.

1-я глава представляет собой обзор источников литературы по исследуемой теме. Диссертант кратко характеризует группу нитрофуранов, и, в особенности, фуразолидона. Анализирует фармацевтический российский рынок лекарственных препаратов фуразолидона. Всесторонне описывает аспекты производства быстрорастворимых лекарственных препаратов. В совокупности с биофармацевтическими факторами раскрывает метод твёрдых дисперсий.

Во 2-й глава (Материалы и методы) описаны действующие и вспомогательные вещества, а также методы, использованные в работе.

В 3-й главе (Изучение твёрдых дисперсий фуразолидона) приведены: результаты получения твёрдых дисперсий фуразолидона удалением растворителя; результаты получения смесей фуразолидона со вспомогательными веществами; результаты исследования растворимости фуразолидона из твёрдых дисперсий; результаты микрокристаллоскопического анализа; рентгенофазового метода; изучения оптических свойств растворов.

4-я глава (Разработка шипучих гранул) содержит: предпосылки разработки шипучих составов; разработку метода гранулирования, получение основного и кислотных гранулятов; разработку составов смесей шипучих гранулятов; оценку качества и технологических характеристик смесей разработанных гранулятов;

изучен и описан внешний вид гранулятов; проведено качественно-количественное определение фуразолидона; изучены: фракционный состав гранулятов, их степень сыпучести, потеря в массе при высушивании, распадаемость смесей гранулятов, рН растворов; изучена стабильность; предложены технологические стадии производства разработанных шипучих форм.

5-я глава (Разработка шипучих таблеток) содержит: исследование параметров оптимального прессования при получении таблеток из разработанных гранулятов, проведено исследование кинетики растворимости фуразолидона; исследование и оценку качества и стабильности разработанных таблеток; сравнительное исследование высвобождения фуразолидона из разработанных шипучих форм и заводского образца таблетки (прямого прессования) единственной лекарственной формой на рынке; предложены технологическая схема производства разработанных шипучих таблеток; приведены результаты изучения антимикробной активности лекарственных форм фуразолидона в опытах *in vitro*.

После каждой главы диссертант приводит обоснованные выводы. Общие выводы полностью отражают результаты работы и соответствуют её задачам.

Часть рисунков и таблиц с валидацией количественного определения, показателями качества разработанных шипучих лекарственных форм в условиях ускоренных и долгосрочных испытаний, а также акты внедрения диссертант расположил в приложениях в конце рукописи.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работа Елагиной Анастасии Олеговны является законченным научным трудом.

В то же время, при ознакомлении с диссертацией возникли следующие замечания и вопросы:

Замечания по диссертации

1. В работе значительное внимание уделено комплексу физико-химических методов исследования полученных твёрдых дисперсий фуразолидона и причинам повышения его растворимости и скорости растворения. Однако остаётся открытым вопрос о возможной стехиометрии образующихся комплексов с полимерами.

2. Требуется дополнительное пояснение Рисунок 5.6 – Высвобождение фуразолидона из разработанных шипучих таблеток и таблеток промышленного производства, где сравнивается кинетика высвобождения из разных лекарственных форм: из разработанных быстрорастворимых (шипучих) таблеток и гранул фуразолидона и из таблеток промышленного производства ОАО «Авексима», Россия.

3. Диссертантом в практических рекомендациях указано, что возможно введение фуразолидона в виде твердых дисперсий в свечи и мази. Получение твердых дисперсий для указанных лекарственных форм Вы планируете так же классическим методом, либо возможно будет применить методы, основанные на процессах растворения и плавления?

4. В главе 4 названия параграфов указаны не полностью.

