

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора фармацевтических наук, доцента, заведующего кафедрой общей фармацевтической и биомедицинской технологии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации Суслиной Светланы Николаевны на диссертационную работу 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.

Актуальность темы исследования

Диссертационная работа Нарышкина С. посвящена разработке быстрорастворимых лекарственных форм, содержащих твёрдые дисперсии синтетического антибактериального средства – метронидазола, типичного представителя группы имидазолов. Метронидазол представляет собой активную фармацевтическую субстанцию, обладающую разносторонним фармакологическим действием – антиалкогольным, антибактериальным, противомикробным, противопротозойным, противоязвенным и трихомонацидным. Основным недостатком метронидазола является его малая растворимость в воде (примерно – $1:10^2$), которая может приводить к снижению его фармакологического эффекта. Оптимальным выходом из создавшегося положения может быть разработка быстрорастворимых лекарственных форм на основе твердых дисперсий. Эти лекарственные формы обладают рядом существенных преимуществ: удобство приема, уменьшение раздражающего действия на ЖКТ за счёт предварительного растворения в объёме воды и, как следствие, отсутствию прямого контакта со слизистой желудка, скорость наступления и полнота проявления эффекта лекарственного вещества, скорректированный вкус. Данные литературного обзора свидетельствуют, что быстрорастворимые лекарственные формы метронидазола весьма перспективны, однако не представлены на российском фармацевтическом рынке. В связи с этим разработка технологии быстрорастворимых лекарственных форм на основе твёрдых дисперсий метронидазола 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: Science XXI-century-2020, VI Международная научно-практическая конференция (Чехия – Карловы Вары, Россия – Москва, 2020); XXXVII-Студенческая международная научно-практическая конференция «Естественные и медицинские науки. Студенческий научный форум» (Москва, 2021); XXXV-XXXVI-Международная научно-практическая конференция «Естественные науки и медицина: теория и практика» (Новосибирск, 2021); XLV-Международная научно-практическая конференция «Современная медицина: новые подходы и актуальные исследования» (Москва, 2021). Апробация диссертации успешно состоялась 10.06.2023 г. на совместном заседании кафедр Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет): аналитической, физической и коллоидной химии; фармацевтической технологии; фармацевтического естествознания.

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 Нарышкиным С. впервые получены и изучены твёрдые дисперсии метронидазола с различными вспомогательными веществами полимерной природы: полиэтиленгликолем (ПЭГ) и с поливинилпирролидоном (ПВП). Доказана перспективность способа приготовления твёрдых дисперсий метронидазола – растворение субстанции и полимерных компонентов твёрдых дисперсий в общем растворителе с его последующим удалением.

Установлены причины увеличения растворимости метронидазола 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 быстрорастворимых твердых лекарственных форм (шипучие таблетки и гранулы)

с применением твёрдых дисперсий метронидазола. 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 их стабильность в процессе хранения, определены сроки годности.

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 малорастворимого метронидазола (в качестве эквивалента субстанции с улучшенными биофармацевтическими характеристиками) с полимером в такие лекарственные формы, как быстрорастворимые таблетки и гранулы.

На основании проведенных исследований:

- разработана оптимальная технология получения твёрдых дисперсий метронидазола с такими полимерами, как: ПЭГ-1500 и ПВП-10000; доказана и обоснована возможность применения твёрдых дисперсий метронидазола с ПВП для приготовления быстрорастворимых лекарственных форм для получения растворов (в 0,20 л воды) с терапевтической дозой 0,25-0,50 г метронидазола для внутреннего приема; а также для местного применения с концентрацией 6,25 мг/мл;

- разработана технологическая схема получения быстрорастворимых лекарственных форм метронидазола.

По результатам работы подана заявка на изобретение РФ «Способ получения быстрорастворимых лекарственных форм метронидазола (варианты)» № 2021129748/04(063099).

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).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

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

Полнота освещения результатов диссертации в печати

Нарышкиным С. по результатам диссертационного исследования опубликованы 9 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 2 статьи; в изданиях МБД Scopus – опубликовано 2 статьи; в иных научных изданиях – опубликована 1 статья; кроме того, в материалах конференций – опубликовано 4 тезиса.

Характеристика структуры и содержания диссертации

Диссертационная работа Нарышкина Саввы. изложена на 181 страницах компьютерного текста. Работа состоит из оглавления, введения, обзора литературы, трёх глав экспериментальной части, общих выводов, списков сокращений и литературы, а также приложений. Список цитируемой литературы содержит 150 источников, в том числе 92 иностранных. Работа содержит 15 рисунков и 13 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 всесторонне описывает аспекты производства быстрорастворимых лекарственных препаратов; кратко характеризует группу имидазолов, в общем, и метронидазол, в частности. Анализирует фармацевтический российский рынок лекарственных препаратов метронидазола. 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 (Результаты исследования свойств твёрдых дисперсий, содержащих метронидазол) приведены: результаты получения твёрдых дисперсий метронидазола удалением растворителя; результаты получения смесей метронидазола со вспомогательными веществами; результаты исследования растворимости метронидазола из твёрдых дисперсий; результаты микрокристаллоскопического анализа; рентгено-фазового метода; изучения оптических свойств растворов.

4-я глава (Разработка шипучих лекарственных форм с твёрдой дисперсией метронидазола) 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 метронидазола; изучены: фракционный состав гранулятов, их степень сыпучести, потеря в массе при высушивании, распадаемость смесей гранулятов, рН растворов, оптимальное прессование, качество и стабильность разработанных таблеток, высвобождение метронидазола из разработанных форм; приведены результаты изучения бактериостатической и фунгистатической

активности лекарственных форм метронидазола в опытах *in vitro*; предложены технологические стадии производства разработанных шипучих форм.

После каждой главы диссертант приводит обоснованные выводы.

Общие выводы полностью отражают результаты работы и соответствуют её задачам.

Часть рисунков и таблиц с 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 Нарышкина Саввы является законченным научным трудом.

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

Замечания по диссертации

1. Требуется пояснения Рисунок 12 – Графики зависимостей концентрации метронидазола в растворе от времени (высвобождение метронидазола), где сравнивается высвобождение из разных лекарственных форм: из разработанных быстрорастворимых (шипучих) таблеток и гранул метронидазола и из таблеток промышленного производства ОАО «Фармстандарт-Лексредства», Россия.

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

3. Не лишним было бы оценить возможность введения разработанных твёрдых дисперсий метронидазола в иные лекарственные формы.

Высказанные замечания не критичны и не снижают достоинств диссертационной работы Нарышкина Саввы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Нарышкина С. на тему: «Разработка лекарственных форм метронидазола с применением твёрдых дисперсий» на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук является научно квалификационной работой, содержит решение задачи по разработке состава и технологии инновационных таблеток и гранул метронидазола, имеет существенное значение для специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств, что 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 С. заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности – 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств.

Официальный оппонент:

Суслина Светлана Николаевна,
доктор фармацевтических наук,
(3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств),
доцент, заведующий кафедрой общей фармацевтической и биомедицинской технологии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

117198, Российская Федерация, город Москва, улица Миклухо-Маклая, дом 6.

Тел.: +7 (495) 434-70-27

web-сайт организации: <http://www.rudn.ru>

электронный адрес организации:

suslina-sn@rudn.ru



Светлана Николаевна Суслина

подпись

«02» 10 2023 г.

Подпись официального оппонента Суслиной Светланы Николаевны заверяю
Ученый секретарь Ученого совета медицинского института
ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса
Лумумбы»

Министерства науки и высшего образования Российской Федерации
доцент, кандидат фармацевтических наук

Т.В. Максимова



подпись