

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

диссертационного совета ДСУ 208.002.02 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук

аттестационное дело № 74.01-05/016а-2024

решение диссертационного совета от «24» апреля 2024 года, № 11

о присуждении Елагиной Анастасии Олеговне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата фармацевтических наук.

Диссертация « Разработка быстрорастворимых лекарственных форм, содержащих твердые дисперсии фуразолидона» в виде рукописи по специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств принята к защите «20» марта 2024 года (протокол заседания № 9/1) диссертационным советом ДСУ 208.002.02 на базе ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2 (Приказ ректора № 0864 от 18.07.2022 г).

Соискатель Елагина Анастасия Олеговна, 1996 года рождения, в 2019 году окончила ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по специальности 33.05.01 Фармация, квалификация провизор.

В 2022 году окончила программу подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре на кафедре фармацевтической технологии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый Московский

государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России Сеченовский Университет) по направлению 33.06.01 «Фармация», квалификация «Исследователь. Преподаватель-исследователь».

Работает ассистентом кафедры биотехнологии и промышленной фармации в ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» РТУ МИРЭА Минобрнауки России.

Диссертация выполнена на кафедре фармацевтической технологии Института фармации имени А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Научный руководитель:

кандидат фармацевтических наук, доцент **Беляцкая Анастасия Владимировна**, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Институт фармации имени А.П. Нелюбина, кафедра фармацевтической технологии, доцент кафедры.

Официальные оппоненты:

доктор фармацевтических наук, доцент, **Абрамович Римма Александровна**, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Медицинский научно-образовательный центр, начальник научно-производственного участка; факультет фундаментальной медицины, кафедра фармакогнозии и промышленной фармации, профессор кафедры;

доктор фармацевтических наук, доцент, **Полковникова Юлия Александровна**, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, фармацевтический факультет, кафедра фармацевтической химии и фармацевтической технологии, доцент кафедры

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: ФГНУ «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в своем положительном отзыве, утвержденном исполняющим обязанности генерального директора доктором фармацевтических наук, профессором Владимиром Львовичем Дорофеевым и подписанным доктором фармацевтических наук, профессором, главным научным сотрудником лаборатории лекарственных препаратов Алексеевым Константином Викторовичем, указала, что 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 ФГАОУ ВО 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 Елагина Анастасия Олеговна заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности – 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств.

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.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Beliatskaya, A.V. Study of the solubility of furazolidone from solid dispersions with polyvinylpyrrolidone / A.V. Beliatskaya, I.I. Krasnyuk (Jr.), **A.O. Elagina** et al. // Moscow university chemistry bulletin. – 2020. – Vol. 75. – N. 1. – P. 43-46. DOI: 10.3103/S0027131420010046.

2. **Елагина, А.О.** Разработка шипучих гранул с твердой дисперсией фуразолидона / **А.О. Елагина**, А.В. Беляцкая, И.И. Краснюк (мл.) и др. // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2022. – Т. 11. – № 1. – С. 75-81. DOI: 10.33380/2305-2066-2022-11-1-75-81.

3. **Elagina, A.O.** Development of nitrofuran derivative: composition and technology of effervescent tablets with solid dispersions / **A.O. Elagina**, A.V. Belyatskaya et al. // Farmatsiya i Farmakologiya. – 2022. – Vol. 10. – Issue 1. – P. 55-68. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-1-55-68 [Scopus].

4. Беляцкая, А.В. Быстрорастворимая лекарственная форма фуразолидона и способ ее получения (Патент РФ № 2772430 от 19.05.2022 г.) / А.В. Беляцкая, **А.О. Елагина**, И.И. Краснюк (мл.) и др. // Изобретения полезные модели. Официальный бюллетень федеральной службы по интеллектуальной

Общий объем публикаций составляет 4,2 печатных листа.

На автореферат поступили отзывы от:

Гордиенко Марии Геннадьевны, доктора технических наук, доцента, профессор кафедры химического и фармацевтического инжиниринга ФГБОУ ВО "Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева" Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Гузева Константина Сергеевича, доктора фармацевтических наук, уполномоченного лица Фармацевтического научно-производственного предприятия «Ретиноиды» (АО «Ретиноиды»)

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что оппоненты являются известными специалистами в данной области и имеют публикации в рецензируемых изданиях.

ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации выбрано ведущей организацией в связи с широкой известностью своими достижениями в области фармации, также одно из научных направлений, разрабатываемых данным учреждением, соответствует профилю представленной диссертационной работы.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработаны быстрорастворимые лекарственные формы (шипучие таблетки и гранулы) для приготовления растворов для наружного применения, где в качестве действующего компонента использованы твердые дисперсии малорастворимой активной фармацевтической субстанции – фуразолидона;

предложен оптимальный полимерный носитель для получения твердой дисперсии фуразолидона – поливинилпирролидон-240000 (ПВП); технология получения быстрорастворимых лекарственных форм – гранул и таблеток с улучшенными биофармацевтическими характеристиками, получаемых с применением твердых дисперсий фуразолидона в качестве активной фармацевтической субстанции;

доказана возможность получения быстрорастворимых лекарственных форм фуразолидона на основе его твердых дисперсий;

введены новые подходы к получению быстрорастворимых лекарственных форм на основе малорастворимой активной фармацевтической субстанции – фуразолидона.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказаны преимущества разработанных составов шипучих таблеток и гранул фуразолидона; обоснована возможность введения твердой дисперсии малорастворимой активной фармацевтической субстанции (фуразолидона) с полимером в состав таких лекарственных форм, как быстрорастворимые таблетки и гранулы; доказаны и обоснованы преимущества предложенной технологии получения быстрорастворимых лекарственных форм, по которой активная фармацевтическая субстанция вводится в состав шипучих гранулятов в виде раствора компонентов твердой дисперсии в общем растворителе;

применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс существующих базовых методов исследования, в том числе УФ-спектрофотометрия, микрокристаллоскопия, рентгенофазовый анализ, микробиологические исследования;

изложены этапы разработки составов шипучих гранул и таблеток фуразолидона, основанные на анализе комплекса показателей качества лекарственных форм и результатов изучения стабильности полученных составов в процессе хранения;

раскрыты причины увеличения растворимости фуразолидона из твердых дисперсий – микронизация и снижение кристалличности активной фармацевтической субстанции в матрице полимера, солюбилизация и образование коллоидных растворов; принципиальное значение получения твердых дисперсий с полимером, (а не смесей с ним) для оптимизации биофармацевтических свойств лекарственных форм; перспективы получения и применения фуразолидона в виде шипучих таблеток и гранул для приготовления растворов для наружного применения;

изучены твёрдые дисперсии фуразолидона с поливинилпирролидоном с молекулярной массой 24000, полиэтиленгликолем с молекулярной массой: 400, 1500, 2000, 3000, 4000, 6000 полученные методом растворения

компонентов твёрдой дисперсии в общем растворителе с его последующим удалением;

Изучены показатели качества: внешний вид, подлинность, содержание активной фармацевтической субстанции, потеря в массе при высушивании, распадаемость, значение рН водного раствора (для гранул и таблеток), однородность массы, насыпной объем, насыпная плотность, сыпучесть, угол естественного откоса, фракционный состав (дополнительно для гранул); прочность таблеток на раздавливание, коэффициент прессуемости, истираемость (дополнительно для таблеток) и стабильность разработанных быстрорастворимых лекарственных форм, содержащих твердую дисперсию фуразолидона;

проведена модернизация применения твёрдых лекарственных форм фуразолидона с целью повышения его растворимости, скорости растворения в воде и удобства применения.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработаны и внедрены в учебный процесс на кафедрах (аналитической, физической и коллоидной химии; фармацевтической технологии) Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) теоретические и технологические результаты комплексных исследований по выбору оптимальных составов и технологии получения быстрорастворимых лекарственных форм фуразолидона;

определены перспективы организации промышленного производства и выпуска разработанных лекарственных форм;

созданы технологические схемы получения быстрорастворимых лекарственных форм фуразолидона, содержащих его твердую дисперсию;

представлены практические рекомендации по дальнейшему применению полученных результатов, включающие возможность их использования квалифицированными специалистами в исследованиях,

направленных на внедрение разработанных лекарственных средств в производство и на развитие современной фармацевтической технологии в целом;

другие научные достижения, свидетельствующие о научной новизне и значимости полученных результатов: по теме диссертации опубликовано 11 работ, в том числе 3 статьи в изданиях, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты, 1 статья в научных изданиях, индексируемых в Scopus, 6 статей в иных научных изданиях, 4 тезиса в материалах конференций, 1 патент РФ на изобретение «Быстрорастворимая лекарственная форма фуразолидона и способ ее получения» № 2772430 от 19.05.2022 г. По теме исследования выигран конкурс программы УМНИК-2020 и получен грант Фонда содействия инновациям, договор № 16508ГУ/2021 от 31.05.2021.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

для экспериментальных работ использовано современное верифицированное оборудование: УФ-спектрофотометр, магнитная мешалка, насос мембранный, шприцевые насадки-фильтры, микроскоп цифровой, рентгеновский дифрактометр, иономер, сушилка-гранулятор, набор сит, тестер для исследования сыпучести гранулята, тестер для исследования насыпного объёма, анализатор влажности, пресс ручной гидравлический, тестер для исследования истираемости, прибор для исследования прочности на раздавливание, термостаты. Используются такие методы фармакопейного анализа, как УФ-спектрофотометрия, рентгеновская дифрактометрия, оптическая микрорископия, потенциометрия, позволяющие получить результаты, отвечающие критериям Государственной Фармакопеи Российской Федерации;

теория основана на глубоком анализе 205 литературных источников по проблематике диссертационной работы, из них, из которых 103 наименования на иностранных языках;

идея базируется на современных требованиях нормативно-правовой документации, а также на анализе отечественных и зарубежных литературных источников;

использованы современные методы фармакопейного анализа, применяемые на практике, а также методы сбора и обработки исходных данных с использованием общей фармакопейной статьи (ОФС.1.1.0013.15) «Статистическая обработка результатов химического эксперимента» и компьютерной программы Microsoft Excel 2010.

Личный вклад соискателя состоит в выборе темы диссертационного исследования, обобщении литературных данных, посвященных опыту применения твёрдых дисперсий и фуразолидона в медицине и фармации. Автору принадлежит основная роль в реализации экспериментальных исследований, анализе, обобщении, научной интерпретации полученных данных и написании публикаций по теме исследования. Диссертация и автореферат подготовлены автором лично.

Для получения результатов, изложенных в диссертации, автором:

- проведён скрининг активных фармацевтических субстанций и носителей с целью введения их в виде твёрдых дисперсий в быстрорастворимые лекарственные формы, в результате обоснована перспективность использования мало растворимой субстанции фуразолидона, поливинилпирролидона и полиэтиленгликоля в качестве носителей
- проведена оценка влияния получения твёрдых дисперсий на динамику высвобождения мало растворимого в воде фуразолидона;
- изучен комплекс предположительных факторов, влияющих на данный процесс, среди которых потеря кристалличности фуразолидона при введении в твёрдую дисперсию, а при растворении твёрдой дисперсии – формирование

коллоидного раствора фуразолидона и солубилизация его молекулами полимера;

- разработана технология и составы быстрорастворимых твёрдых лекарственных форм (таблетки и гранулы), содержащих твёрдые дисперсии фуразолидона в высокомолекулярном носителе;
- проведена оценка качества разработанных лекарственных форм и изучена их стабильность при хранении;
- сформулированы технологические схемы разработанных лекарственных форм – быстрорастворимых таблеток и гранул с твёрдой дисперсией фуразолидона.

Вклад автора на всех этапах экспериментальных и теоретических исследований, а также внедрения в практическую деятельность являлся определяющим.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации, и полностью 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.

В ходе защиты диссертации критических замечаний высказано не было, членами диссертационного совета был задан ряд вопросов, на которые соискатель Елагина Анастасия Олеговна дала исчерпывающие ответы.

На заседании 24 апреля 2024 года по результатам защиты диссертационный совет принял решение: за решение актуальной научно-

практической задачи фармацевтической технологии по разработке новых антимикробных противовоспалительных лекарственных средств (шипучих лекарственных форм фуразолидона) с оптимальными свойствами: модифицированной растворимостью и с низким уровнем антибактериальной резистентности, что имеет существенное значение для отечественной фармацевтической науки, присудить Елагиной Анастасии Олеговне ученую степень кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 19 человек, присутствовавших на заседании, из них 5 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, из 21 человека, входящего в состав совета, утвержденного Приказом ректора, проголосовали: «за» - 19, «против» - нет, «недействительных бюллетеней» - нет.

Председательствующий
диссертационного совета

Горячев Андрей Борисович

Ученый секретарь
диссертационного совета

Демина Наталья Борисовна

«25» апреля 2024 года