

## УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной и международной  
деятельности ФГАОУ ВО Первый МГМУ  
им. И.М. Сеченова Минздрава России  
(Сеченовский Университет)  
кандидат Медицинских наук, доцент

Д.В. Бутнару

20 23 г.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский  
университет имени И. М. Сеченова Минздрава России  
(Сеченовский Университет)**

на основании решения заседания научно-практической конференции кафедры фармацевтической технологии, кафедры аналитической, физической и коллоидной химии Института фармации имени А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Диссертация «Разработка быстрорастворимых лекарственных форм, содержащих твердые дисперсии фуразолидона» на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук выполнена на кафедре фармацевтической технологии Института Фармации имени А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет).

Елагина Анастасия Олеговна, 1996 года рождения, гражданство Российской Федерации, окончила ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени

И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в 2019 году по специальности 33.05.01 Фармация.

В 2019 году зачислена в аспирантуру на очную форму обучения по основной профессиональной образовательной программе высшего образования, программе подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре по специальности 14.04.01 – Технология получения лекарств (3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств). Отчислена из аспирантуры в 2022 году в связи с окончанием обучения.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов №1669/Ао от 14.04.2023 года выдана в ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет).

С 2018 года работает в должности лаборанта кафедры фармацевтической технологии Института Фармации имени А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) по настоящее время.

**Научный руководитель:** Беляцкая Анастасия Владимировна – кандидат фармацевтических наук доцент кафедры фармацевтической технологии Института Фармации имени А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Разработка быстрорастворимых лекарственных форм, содержащих твердые дисперсии фуразолидона», представленного на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств, принято следующее заключение:

#### **Оценка выполненной соискателем работы**

Диссертационная работа Елагиной Анастасии Олеговны на тему: «Разработка быстрорастворимых лекарственных форм, содержащих твердые дисперсии фуразолидона», представленная на соискание ученой степени

кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств, является законченной научно-квалификационной работой, полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям и представляет собой законченное, самостоятельное исследование. Полученные результаты содержат потенциал для дальнейших научных исследований, направленных на создание других лекарственных форм (ЛФ) на основе твердых дисперсий (ТД) производных нитрофурана с альтернативными полимерными носителями.

#### **Актуальность темы диссертационного исследования**

На фармрынке существует тенденция разработки лекарственных препаратов (ЛП) в виде новых более эффективных лекарственных форм (ЛФ) с новыми биофармацевтическими свойствами на основе уже известных активных фармацевтических субстанций (АФС). Актуальна разработка противомикробных ЛП с низкой резистентностью микроорганизмов к ним. К таким АФС относятся производные нитрофурана (НФ). Класс производных НФ широко используется для приёма внутрь и наружно как антисептическое средство. Однако низкая растворимость в воде ограничивает применение НФ и разработку новых ЛФ. С появлением новых способов повышения растворимости интерес к группе НФ возрос. В данной работе после проведенного скрининга выбран фуразолидон (ФЗ). ФЗ – синтетическое производное НФ, широко используемое как антибактериальное и противопротозойное средство для внутреннего (дизентерия, паратифы, пищевые токсикоинфекции, трихомониаз, шигеллез, лямблиоз), и наружного (обработка повреждений кожи, ссадин, царапин, трещин, ожогов II и III степени, послеоперационных шрамов, гнойных ран) применения, особенно при неэффективности других средств. Для ФЗ вследствие специфического механизма действия характерна низкая резистентность микроорганизмов. Затрудняет использование ФЗ наружно, ослабляя его терапевтическую эффективность – низкая растворимость – ФЗ практически не растворим в воде (1:25000). Это обуславливает длительное нагревание и механические усилия для получения его раствора с

терапевтической концентрацией 0,004%. Для повышения растворимости и высвобождения ФЗ (II класс БКС) выбран «метод получения твердых дисперсий» (ТД). ТД – это би- или многокомпонентные системы из АФС и носителя, суспензии или твердые растворы АФС в матрице с образованием комплексов с носителем. Цель получения ТД – увеличение растворимости ФЗ, оптимизация его высвобождения из ЛФ, что позволит вводить его в шипучие быстрорастворимые ЛФ – гранулы и таблетки. Преимущества данных ЛФ: удобство и компактность хранения; быстрое приготовление раствора (менее, чем за 5 мин при комнатной температуре); возможность совмещения взаимодействующих компонентов; прием АФС в растворе или в мелкодисперсном состоянии. Таким образом, разработка шипучих ЛФ на основе ТД ФЗ представляется актуальной задачей фармакологии, решение которой обогатит отечественный фарм. рынок эффективными ЛП с повышенной биодоступностью (БД).

#### **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации**

Елагина А.О. лично получила, проанализировала и систематизировала все полученные теоретические и практические данные во время всех этапов проводимого исследования. Соискатель выполнила полностью все функции по написанию работы. Самостоятельно проделала фундаментальный труд по изучению рассматриваемой темы. В процессе эксперимента лично сформулировала положения, вынесенные на защиту, в которых отражены все теоретические результаты проводимых исследований и подытоживание работы, написала соответствующие этому выводы. Лично разработала дополнительные предположения и провела апробацию исследования. Лично подготовила участие в научных конференциях и публикации в научных журналах.

#### **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Достоверность полученных результатов обусловлена необходимым объемом экспериментального материала, однородностью выборки объектов эксперимента, применением современных методов исследования,

сертифицированного оборудования, валидацией разработанных методик, применением методов математической статистики, теоретическим обоснованием полученных экспериментальных данных. При проведении исследований экспериментального плана задействовали ряд современных методов физико-химического исследования (УФ-спектрофотометрия, рН-метрия, микрорентгенофлуорескопия, рентгено-фазовый анализ, изучение растворения, комплекс методов по оценке технологических свойств твёрдых лекарственных форм – таблеток и гранул, изучение оптических свойств растворов и т.д.) и специализированное современное оборудование. Результаты, полученные независимыми различными методами, согласуются между собой полностью, дополняя друг друга взаимно, обосновывая достоверность выносимых на защиту выводов и положений. Результаты изучения динамики растворения подтверждаются и результатами изучения оптических свойств растворов. Выводы микрорентгенофлуорескопии согласуются с выводами рентгено-фазового анализа. Методами статистической обработки установлена воспроизводимость и правильность результатов исследований, что позволяет считать их достоверными.

### **Научная новизна результатов проведенных исследований**

Анализ научно-медицинской и патентной литературы не обнаружил упоминаний использования ФЗ и его ТД с ПВП в технологии шипучих твердых ЛФ для получения растворов для наружного применения. Необходимо отметить – в большинстве случаев твердые ЛФ, состоящие из шипучей системы и АФС рассматриваются, прежде всего, как ЛФ для внутреннего применения. В данном исследовании ТД получены методом «удаления растворителя» (растворение компонентов ТД в этиловом спирте 95% с его последующим удалением под вакуумом) и изучены с помощью современных физико-химических методов. Установлены факторы повышения растворимости ФЗ из ТД. Научно обоснованы и разработаны состав и технология производства шипучих ЛФ (гранулы и таблетки) с применением ТД ФЗ как эквивалента АФС с улучшенными биофармацевтическими свойствами. Проведена стандартизация полученных

шипучих ЛФ. Новизна полученных результатов подтверждена патентом РФ на изобретение «Быстрорастворимая лекарственная форма фуразолидона и способ ее получения» № 2772430 от 19.05.2022 г.

### **Практическая значимость проведенных исследований**

Экспериментально обоснованы преимущества введения ТД практически не растворимого ФЗ с полимерным носителем (как эквивалента субстанции с улучшенными биофармацевтическими характеристиками) в шипучие ЛФ (гранулы и таблетки). Предложенная технология шипучих ЛФ с отдельным влажным гранулированием раствором ФЗ:ПВП компонентов шипучей системы (с одномоментным получением ТД (ФЗ:ПВП) в составе получаемых гранул) успешно продолжает перспективное отечественное научно-практическое направление – «Твердые дисперсии в медицине и фармации». На основании комплекса проведенных исследований разработана оптимальная технологическая схема шипучих ЛФ (гранулы и таблетки), содержащих ТД (ФЗ:ПВП-24000), для дальнейшего приготовления растворов с терапевтической концентрацией ФЗ (0,004%) для наружного применения.

### **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

Разработанная наиболее рациональная технологическая схема быстрорастворимых ЛФ с ТД фуразолидон-носитель основанная на процессах отдельного влажного гранулирования одного из ингредиентов «шипучей» системы раствором компонентов ТД – успешная реализация научно-практического, передового направления – «твёрдые дисперсии в фармации и медицине». Выполненная диссертационная работа представляет несомненную ценность для развития фармацевтической науки, для практического здравоохранения и народного хозяйства, особенно в условиях импортозамещения.

### **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации на тему: «Разработка быстрорастворимых лекарственных форм, содержащих твердые дисперсии фуразолидона» внедрены в учебный процесс на кафедрах Сеченовского Университета – «аналитической, физической и

коллоидной химии» и «фармацевтической технологии» (Акты внедрения №1 и №2 от 07.06.2023 г.).

### **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств, а именно пунктам 2, 3, 4, 5.

### **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

По результатам исследования автором опубликовано 11 работ, в том числе 3 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 1 статья в изданиях, индексируемых в международных базах (Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer), 1 патент, 6 иных публикаций и материалов в сборниках международных и всероссийских научных конференций (из них 2 зарубежных).

Оригинальные научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Университета/ВАК при Минобрнауки России:

1. Беляцкая, А.В. Нитрофураны для наружного применения / А.В. Беляцкая, И.М. Кашликова, **А.О. Елагина** и др. // **Разработка и регистрация лекарственных средств.** – 2019. – Т. 8. – № 2. – С. 38-47. DOI: 10.33380/2305-2066-2019-8-2-38-47.

2. **Елагина, А.О.** Изучение антимикробной активности твердых быстрорастворимых лекарственных форм фуразолидона в опытах *in vitro* / **А.О. Елагина**, А.В. Беляцкая, И.И. Краснюк (мл.) и др. // **Вестник воронежского государственного университета. Серия: химия. Биология. Фармация.** – 2022. – № 1. – С.70-77.

3. **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.

Оригинальные научные статьи в научных изданиях, включенных в международные, индексируемые базы данных Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer:

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

Иные публикации по теме диссертационного исследования и материалы конференций по теме диссертационного исследования:

1. **Беляцкая, А.В.** Использование метода твердых дисперсий для повышения растворимости производного 5-нитрофурана / **А.В. Беляцкая, А.О. Елагина, И.И. (мл.) Краснюк и др.** // Сборник материалов докладов XIX международной научно-практической конференции «21 век: фундаментальная наука и технологии». 15-16 апреля 2019 г. North Charleston, USA, – 2019. – Т. 2. – С. 67-70.

2. **Беляцкая, А.В.** Изучение влияния твёрдых дисперсий с полиэтиленгликолем на растворимость фуразолидона / **А.В. Беляцкая, А.О. Елагина, И.М. Кашликова и др.** // Сборник материалов XXVI Российского национального конгресса «Человек и лекарство». 8-11 апреля 2019 г. Тезисы докладов. – М.: Видокс. – 2019. – С. 61.

3. **Беляцкая, А.В.** Изучение механизмов повышения растворимости фуразолидона из твердой дисперсии с поливинилпирролидоном / **А.В. Беляцкая, А.О. Елагина, И.И. Краснюк (мл.) и др.** // Сборник материалов Международной конференции, посвященной 60-летию фармацевтического факультета учреждения образования «Современные достижения фармацевтической науки и практики». 31 окт. 2019 г. Под ред. А.Т. Щастного. – Витебск: ВГМУ. – 2019. – С. 148-151.



4. Нарышкин, С.Р. Влияние полимера на динамику растворения антипротозойных лекарственных средств / С.Р. Нарышкин, А.О. Елагина, И.И. Краснюк (мл.) и др. // Science XXI century-2020: Proceedings of articles the V International scientific conference. June, 28-29. Czech Republic, Karlovy Vary - Russia, Moscow. – 2020. – С. 8-13.

5. Елагина, А.О. Изучение твёрдых дисперсий фуразолидона рентгенофазовым методом / А.О. Елагина, А.В. Беляцкая, И.И. Краснюк (мл.) и др. // Естественные науки и медицина: теория и практика: сб. ст. по матер. XXXI-XXXII междунар. науч.-практ. конф. № 2-3(19). – Новосибирск: СибАК. – 2021. – С. 38-44.

6. 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.

Патенты по теме диссертационного исследования:

1. 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 собственности (Роспатент). № 14-2022, 11.05.2022-20.05.2022 ФИПС. – Москва. – С. 1-3.

**Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:**

1. XIX Международная научно-практическая конференция «21 век: фундаментальная наука и технологии» (North Charleston, USA, 2019).

2. XXVI Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» (Москва, 2019).

3. Международная конференция, посвященная 60-летию фармацевтического факультета учреждения образования «Современные достижения фармацевтической науки и практики» (Витебск, 2019).

4. Science XXI century-2020: Proceedings of articles the V International scientific conference (Czech Republic, Karlovy Vary - Russia, Moscow, 2020).

5. XXXI-XXXII Международная научно-практическая конференция «Естественные науки и медицина: теория и практика» (Новосибирск, 2021).

### **Заключение**

Диссертация соответствует требованиям п. 21 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 от 06.06.2022 г. № 0692/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на автора(ов). Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Елагиной Анастасии Олеговны «Разработка быстрорастворимых лекарственных форм, содержащих твердые дисперсии фуразолидона» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств.

Заключение принято на заседании кафедры фармацевтической технологии Института Фармации имени А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет).

Присутствовало на заседании 16 чел. Результаты голосования: «за» – 16 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 2 от «14» сентября 2023 г.

#### **Председательствующий на заседании**

Доктор фармацевтических наук,  
профессор, заведующий кафедрой  
фармацевтической технологии  
Института фармации имени А.П. Нелюбина  
ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова  
Минздрава России  
(Сеченовский Университет)

 Краснюк Иван Иванович