

Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение  
высшего образования  
**«Казанский государственный  
медицинский университет»**  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации  
420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49  
Тел.: (843) 236-06-52, факс: 236-03-93  
E-mail: rector@kazangmu.ru



Россия Федерациясе сәламәтлек  
саклау министрлыгының  
**«Казан дәүләт медицина университеты»**  
югары белем бирү федераль дәүләт  
бюджет мәгариф учреждениесе  
420012, Казан шәһәре, Бутлеров ур., 49  
Тел.: (843) 236-06-52, факс: 236-03-93  
E-mail: rector@kazangmu.ru

ОКПО 01963640, ОГРН 1021602848189, ИНН / КПП 1655007760/165501001

№ 4152 30 сентябрь 20 10 г.  
На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_ 20 \_\_\_\_ г.  
Г \_\_\_\_\_ 7

### «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.

«30» сентябрь 2020 г.

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертационной работы **Кашликовой Ирины Михайловны** на тему: **«Разработка состава и технологии мягких лекарственных форм производных нитрофурана»**, представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности: 14.04.01 – Технология получения лекарств в Диссертационный совет ДСУ 208.002.01 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

#### Актуальность темы выполненной работы

Диссертационная работа Кашликовой И.М. посвящена разработке составов и технологии мягких лекарственных форм (ЛФ) на гидрофильной

основе (гелей), содержащих твёрдые дисперсии (ТД) малорастворимых в воде фармацевтических субстанций.

Одной из основных биофармацевтических характеристик в процессе разработки и совершенствования технологии ЛФ является фармацевтическая доступность. Лекарственные препараты (ЛП), используемые для наружного применения, так же, как и ЛП для приема внутрь должны обладать высокой степенью проникновения действующего вещества (ДВ) в орган-мишень. При этом, важными параметрами для оценки фармацевтической доступности наружных ЛФ являются скорость и полнота высвобождения лекарственного вещества (ЛВ) из ЛФ, а также способность к прохождению через биологические мембраны и всасыванию. При использовании в качестве ДВ труднорастворимых субстанций оптимальных параметров фармацевтической доступности можно достичь посредством повышения растворимости ЛВ.

Перспективным направлением повышения растворимости ЛВ и оптимизации биофармацевтических свойств ЛП является метод получения ТД. ТД – это би- или многокомпонентные дисперсные системы, состоящие по меньшей мере из двух компонентов: труднорастворимого ДВ и носителя. В качестве носителей ТД наиболее часто используются различные полимеры или их комбинации.

Использование ТД фармацевтических субстанций позволяет совершенствовать технологию производства, а также оптимизировать и упрощать стадии технологического процесса за счет модификации физико-химических характеристик ДВ, а также за счет возможности создания новой ЛФ для данного ДВ.

В работе описано использование ТД малорастворимых в воде производных 5-нитрофурана в разработке составов и технологии мягких водорастворимых ЛФ. Производные 5-нитрофурана – группа высокоэффективных антибактериальных фармацевтических субстанций, обладающих широким спектром антимикробного действия. Представители



группы производных 5-нитрофурана эффективны в отношении многих грамположительных и грамотрицательных бактерий, грибов и вирусов. Уровень резистентности у микроорганизмов к производным нитрофурана достаточно низок и не достигает высокой степени, несмотря на довольно продолжительное их использование в фармацевтической практике.

Для наружного применения в медицинской практике наиболее часто используются представители группы нитрофуранов – нитрофурал и фуразолидон. Однако, ассортимент ЛФ, содержащих в своем составе производные 5-нитрофурана, достаточно ограничен, что связано с низкой растворимостью в воде ЛВ данной группы. Использование нитрофурала и фуразолидона в виде комплексов с полимерами позволяет получить новые водорастворимые ЛФ на их основе. ТД производных нитрофурана также позволяют вводить ДВ в ЛФ в более высокой концентрации, превышающей предельную растворимость фармацевтических субстанций.

Перспективной ЛФ для наружного применения являются гели. За счет высокой адгезивной способности при нанесении на кожу гели легко распределяются и образуют равномерную пленку, обеспечивающую полное и равномерное высвобождение ДВ из ЛФ.

Таким образом, разработка новых антимикробных ЛП в виде гелей для наружного применения на основе данных ДВ является актуальной и перспективной.

### **Связь работы с планом соответствующих отраслей науки**

Диссертационная работа выполнена в соответствии с тематикой и планом научных исследований ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации «Разработка современных технологий подготовки специалистов с высшим медицинским и фармацевтическим образованием на основе достижений

медико-биологических исследований». Номер государственной регистрации 01.2.006.06352.

### **Научная новизна исследований и полученных результатов**

В настоящее время в РФ зарегистрирована и производится единственная мягкая ЛФ нитрофурала – мазь на гидрофобной основе. Однако, в патентной документации зачастую предлагается создание комбинированных составов мягких ЛФ, содержащих нитрофурал. В зарубежной литературе описано применение фуразолидона в виде порошка в качестве наружного антимикробного средства. Мягкие ЛФ с фуразолидоном отсутствуют на отечественном и зарубежном фармацевтических рынках.

Сведений об использовании нитрофурала и фуразолидона в технологии мягких ЛФ на основе редкосшитых полимеров акриловой кислоты не приведено в научной медицинской и патентной документации. В работе *впервые* предложены составы гелей производных нитрофурана на основе карбополов различных марок.

В работах ряда авторов предлагается способ повышения растворимости нитрофурала и фуразолидона методом образования ТД. В работе Кашликовой И.М. *впервые* представлены результаты исследований по получению мягких гидрофильных ЛФ на основе ТД малорастворимых в воде производных нитрофурана.

Новизна полученных результатов подтверждена патентом РФ на изобретение «Средство для лечения заболеваний кожи и способ его получения (варианты)» № 2716158.

Таким образом, в данной работе *впервые* научно обоснованы и экспериментально разработаны составы и технология гелей с ТД нитрофурала и фуразолидона с оптимальными биофармацевтическими и технологическими характеристиками, а также проведен комплекс исследований, посвященных стандартизации полученных составов.



## **Значимость полученных автором результатов для науки и практики**

Доказана и экспериментально обоснована возможность введения ТД нитрофурала и фуразолидона в виде раствора в мягкие водорастворимые ЛФ – гели. Обоснована возможность создания мягких ЛФ с ТД данных ДВ. Обоснованы преимущества использования ТД малорастворимых веществ в разработке гелей.

Разработанная технология введения нитрофурала и фуразолидона с поливинилпирролидоном или полиэтиленгликолями в гелевую основу в виде водного раствора компонентов ТД является успешным продолжением перспективного научно-практического направления – ТД в медицине и фармации.

Разработаны технологические схемы получения гелей нитрофурала с концентрацией 0,02 и 0,04% и гелей фуразолидона с концентрацией 0,004 и 0,006%, характеризующиеся простотой процесса, экономичностью, низкой трудоемкостью и себестоимостью, высокой распространённостью и доступностью вспомогательных веществ, что определяет дальнейшую перспективу их внедрения в производство.

Результаты исследования внедрены в учебный процесс на кафедре фармацевтической технологии и на кафедре аналитической, физической и коллоидной химии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Разработаны проекты нормативной документации на предложенные автором ЛФ.

## **Личный вклад автора**

Автору диссертации принадлежит основная роль в постановке цели и задач исследования, разработке методологических подходов к их решению. Кашликова И.М. принимала непосредственное участие в планировании и

реализации эксперимента; обработке экспериментальных данных, их обобщении и систематизации, формулировке общих выводов.

Диссертант лично участвовала во всех этапах исследования по разработке составов и технологии гелей нитрофурала и фуразолидона, содержащих ТД данных ДВ.

Кашликовой И.М. принадлежит ведущая роль в написании публикаций по теме диссертации, патента РФ на изобретение и проектов нормативной документации на предложенные составы. Заслугой автора является внедрение результатов экспериментальных исследований в учебный процесс на кафедрах Института фармации им. А.П. Нелюбина Сеченовского Университета. Все главы диссертации и автореферат являются личным трудом автора.

#### **Рекомендации по практическому использованию результатов и выводов диссертационного исследования**

Методики введения труднорастворимых ЛВ в виде их ТД с полимерами-носителями в состав мягких ЛФ на гидрофильных основах могут быть использованы в учебном процессе высших учебных медицинских и фармацевтических заведений по дисциплине «Фармацевтическая технология» как способы изготовления ЛП с улучшенными биофармацевтическими характеристиками.

Полученные в процессе работы данные и сформулированные выводы могут служить основой для дальнейших исследований в данной области сотрудниками медицинских и фармацевтических научно-исследовательских институтов. Приведенные автором результаты имеют высокую значимость для фармацевтической науки и практики и могут быть использованы и внедрены на фармацевтических предприятиях в случае выпуска данных мягких ЛФ. Проекты нормативной документации на предложенные составы



гелей нитрофурала с концентрацией 0,02 и 0,04% могут служить основой для организации дальнейшего производства мягких ЛФ.

Результаты диссертации также могут быть использованы специалистами в области разработки инновационных ЛФ.

### **Публикации по теме исследования**

По результатам диссертационного исследования опубликовано 10 работ, в том числе 4 статьи в научных журналах, входящих в «Перечень рецензируемых изданий», рекомендуемых ВАК РФ, из которых 2 статьи, рецензируемые базой Scopus. Получен патент РФ на изобретение № 2716158.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертационная работа изложена на 176 страницах компьютерного текста, включает 37 рисунков и 32 таблицы. Список литературы включает 175 источников, в том числе 38 зарубежных.

В объём диссертации входят: введение, литературный обзор, экспериментальная часть, общие выводы, список сокращений, список литературы, приложения.

В главе 1 представлены литературные данные, включающие характеристику группы нитрофуранов как ДВ при разработке мягких ЛФ. Описаны способы повышения растворимости труднорастворимых веществ, в том числе метод ТД и методы исследования мягких ЛФ. Дана характеристика гидрофильным мягким ЛФ и номенклатуре современных полимеров-гелеобразователей. Обоснован выбор объектов и методов исследования.

В главе 2 описаны материалы и методы. Экспериментальные данные приведены в главах 3 и 4, которые посвящены описанию исследований по разработке состава и технологии гелей с ТД нитрофурала с концентрацией 0,02 и 0,04%, и гелей с ТД фуразолидона с концентрацией 0,004 и 0,006%.

Изучены показатели качества разработанных составов и определены условия хранения и сроки годности. Далее следуют общие выводы, список используемых сокращений, библиографические ссылки, приложения.

### **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

Диссертантом грамотно сформулированы и профессионально решены все поставленные в диссертационной работе задачи, достоверно изложены полученные результаты. Выводы научно-квалификационной работы соответствуют цели и задачам исследования. Работа написана стилистически грамотным научным языком. Научные положения, выводы и заключения вытекают из представленных автором экспериментальных данных.

Однако при общей положительной оценке диссертационной работы, при ее рассмотрении возникли следующие вопросы и замечания:

1. Существуют ли зарубежные ЛП – мягкие ЛФ, содержащие нитрофура́л?
2. Влияет ли введение фармацевтических субстанций в виде ТД на динамику накопления примесей – продуктов деструкции производных нитрофурана в мягких ЛФ?
3. На рисунках кривых высвобождения действующих веществ (3.17-3.19) не указаны доверительные интервалы.
4. Раздел «Общие выводы» было бы целесообразно озаглавить «Заключение».
5. На технологических схемах получения гелей нитрофурала не указаны контрольные критические точки (рис. 3.13, 3.25).

Указанные замечания не снижают значимости диссертационной работы, полученные результаты и выводы не подлежат сомнению.



## Заключение

Диссертационная работа Кашликовой И.М. на тему «Разработка состава и технологии мягких лекарственных форм производных нитрофурана», представленная в Диссертационный совет ДСУ 208.002.01 на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук является законченной диссертационной работой.

В ней предложено решение актуальной научно-практической задачи по разработке составов гелей малорастворимых антимикробных ЛВ, и предложена технология их получения, а также доказаны преимущества введения труднорастворимых субстанций в гели в виде раствора их ТД с полимерами, что представляет высокую значимость для развития фармацевтической технологии.

По своей актуальности, новизне полученных результатов, научно-практической значимости, достоверности полученных результатов и опубликованию основных положений в печати диссертационная работа 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 31.01.2020 г. № 0094/Р, а ее автор, Кашликова Ирина Михайловна, заслуживает присуждения искомой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – Технология получения лекарств.

Отзыв на диссертационную работу Кашликовой Ирины Михайловны заслушан и утвержден на заседании Ученого совета Института фармации федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

(ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России),  
протокол № 1 от 30 сентября 2020 г.

**Отзыв подготовили:**

Директор Института фармации,  
руководитель лаборатории по системам доставки лекарств  
ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России  
кандидат фармацевтических наук  
(15.00.01 – Технология лекарств и организация  
фармацевтического дела),  
доцент

  
Мустафин Руслан Ибрагимович

Заместитель директора по образовательной  
деятельности Института фармации,  
ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России  
доктор фармацевтических наук  
(15.00.01 – Технология лекарств и организация  
фармацевтического дела),  
профессор

  
Егорова Светлана Николаевна

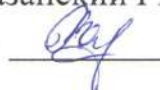
« 30 » сентября 2020 г.

ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России  
420012, Приволжский федеральный округ, РТ, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49  
Тел.: +7 (843) 236-06-52, e-mail: [rector@kazangmu.ru](mailto:rector@kazangmu.ru)



Подписи Мустафина Р.И. и Егоровой С.Н. заверяю.

Ученый секретарь ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России  
доктор медицинских наук, доцент

  
Радченко Ольга Рафаиловна