

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**
федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
**«Пермская государственная
фармацевтическая академия»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации**
(ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России)
Юридический адрес: ул. Екатерининская, д. 101, г.
Пермь, 614990
Почтовый адрес: ул. Полевая, д.2, г. Пермь, 614990
Тел/факс (342) 233-55-01; 236-90-50;
E-mail: perm@pfa.ru <http://www.pfa.ru>
ИНН 5902291011; КПП 590201001

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор ФГБОУ ВО «Пермская
государственная фармацевтическая
академия» Минздрава России,
доктор фармацевтических наук, доцент



В.Г.Лужанин

2025 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертационной работы

Перес Гусман Баирон Альберто

**«Разработка состава и технологии комбинированного препарата
гепатотропной терапии»,**

представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по научной специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств (фармацевтические науки)

Актуальность темы исследований

В настоящее время в гепатотропной терапии широко используются комбинированные пероральные лекарственные средства, содержащие действующие веществ, оказывающих комплексное воздействие при защите и восстановлении печени на ранних стадиях заболевания.

Одним из перспективных направлений является разработка лекарственных средств, в состав которых включена урсодезоксихолевая кислота (УДХК). Для повышения эффективности УДХК представляет интерес его комбинирование с гепатотропным средством растительного происхождения - сухим экстрактом расторопши пятнистой плодов (СЭР). Фармакологическое действие этих субстанций изучено хорошо, показана перспективность их совместного использования, однако технологических исследований по созданию комбинированных лекарственных средств на их основе не проводилось.

При разработке технологии комбинированного препарата актуальной является задача повышение растворимости силибина, обладающего эффективными фармакологическими свойствами и составляющего 50-60% от

общего количества флаволигнанов сухого экстракта расторопши пятнистой плодов. Среди технологических приемов повышения растворимости труднорастворимых субстанций представляет интерес использование микронизации и получение твердых дисперсионных систем (ТДС).

Учитывая вышеизложенное, актуальной является разработка состава и технологии лекарственного средства на основе УДХК и СЭР, предназначенного для защиты и восстановления функций печени.

Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Цель исследований

Разработка технологии комбинированного препарата, содержащего сухой экстракт расторопши пятнистой плодов и урсодезоксихолевую кислоту.

Задачи, сформулированные соискателем, полностью соответствуют поставленной цели.

Научная новизна

1. Впервые теоретически и экспериментально обоснован состав гепатопротекторного средств на основе ТДС сухого экстракта расторопши пятнистой плодов (СЭР) и урсодезоксихолевой кислоты.

2. С целью повышения биодоступности в технологии СЭР применены методы микронизации.

3. Разработана технология ТДС сухого экстракта расторопши пятнистой плодов, позволяющая значительно повысить биодоступность фитосубстанции за счет увеличения степени высвобождения силибина из ТДС.

4. На основе сравнительного анализа обосновано использование в качестве полимера –носителя - сополимера поливинилпирролидон винилацетат – ПВП ВА-64, обеспечивающего увеличение степени высвобождения силибина из ТДС СЭР в 3 раза по сравнению с контрольным образцом СЭР.

5. Использован риск-ориентированный подход, лежащий в концепции QbD, путем разработки диаграммы Исикавы учитывающей риски, возникающие при получении ТДС СЭР, и определены критические параметры процесса.

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическая значимость диссертационной работы Перес Гусман Баирон Альберто заключается в научном обосновании разработки эффективного состава и технологии комбинированного препарата для проведения гепатотропной терапии.

Выявлены закономерности и разработаны режимы экстрагирования расторопши пятнистой плодов, с последующей очисткой отстаиванием при пониженной температуре и отделением липофильных баластных веществ гексаном методом жидкостной экстракцией, обеспечивающие максимальный выход БАВ.

Проведена стандартизация полученного сухого экстракта расторопши по показателям качества: описание, потеря в массе при высушивании, подлинность, количественное определение суммы флаволигнанов в пересчете на силибин, насыпная плотность, степень сыпучести, остаточные органические растворители и гигроскопичность. Составлены процессуальная и технологическая схемы производства СЭР.

Разработана технология ТДС СЭР с учетом риск-ориентированного подхода. ТДС СЭР проанализирована с помощью ИК-Фурье спектроскопии. Показана совместимость между СЭР и полимером-носителем поливинилпирролидоном винилацетатом. Проведена стандартизация ТДС СЭР по таким показателям качества, как, подлинность, содержание суммы флаволигнанов в пересчете на силибин, остаточная влажность, насыпная плотность, гигроскопичность. Проведен тест «Растворение». Разработана процессуальная схема получения ТДС СЭР.

Разработаны состав и технология гранул композиции ТДС СЭР и УДХК в твердых желатиновых капсулах для проведения гепатотропной терапии. Предложены показатели качества и составлен проект спецификации на лекарственный препарат. Составлена технологическая схема производства твердых желатиновых капсулах с гранулами ТДС СЭР и УДХК.

Результаты исследования по разработке комбинированного препарата на основе сухого экстракта расторопши пятнистой плодов и урсодезоксихолевой кислоты для проведения гепатотропной терапии внедрены в ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России в научно-исследовательскую работу и в учебный процесс кафедры промышленной технологии лекарственных препаратов им. Ю.К. Сандера в рамках выполнения темы «Инновационные технологии в разработке фитопрепаратов» (акт внедрения от 25.03.2025), а также на кафедре фармацевтической технологии института фармации, химии и биологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный

исследовательский университет» Минобрнауки России по дисциплине «Фармацевтическая технология. Промышленное производство» обучающихся по специальности 33.05.01. Фармация (акт внедрения от 06.03.2025).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств, а именно пунктам:

2. Проектирование и разработка технологий получения фармацевтических субстанций и лекарственных форм, утилизация производственных отходов с учетом экологической направленности. Стандартизация и валидация процессов и методик, продуктов и материалов. Оптимизация организационных и технологических процессов при разработке и получении лекарственных средств.

3. Исследование биофармацевтических аспектов в технологии получения лекарственных средств, их дизайн и изучение фармацевтических факторов, влияющих на биодоступность. Разработка и валидация бионалитических методик. Исследование стабильности лекарственных средств.

Личный вклад автора

Автором лично проведены основные этапы диссертационного исследования, включающие поиск, систематизацию, и обобщение литературных данных, планирование и осуществление экспериментальных работ, анализ и обработку полученных результатов. Основные публикации подготовлены соискателем в результате совместной работы с соавторами. Степень личного участия автора в выполнении совместных работ составила не менее 90%.

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

Диссертация выполнена на высоком научном уровне, каждая глава заканчивается выводами, приведенные в тексте диссертации таблицы и рисунки информативны и статистически достоверны.

Обоснованность и достоверность результатов исследования определяется воспроизводимостью данных, применением аттестованного технологического и аналитического оборудования, поверенных средств измерений.

Основные научные положения диссертации доложены и обсуждены на Международных и всероссийских научно-практических конференциях.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, в том числе 2 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, и индексируемых в международной наукометрической базе данных Scopus.

Общая характеристика диссертационной работы

Диссертация состоит из введения, 5 взаимосвязанных глав, заключения, списков сокращений и литературы, приложены акты внедрения. Работа изложена на 144 страницах машинописного текста, содержит 30 рисунков, 24 таблицы. Список литературы включает 130 источников, из них 89 на иностранном языке.

Материал диссертационного исследования Перес Гусман Баирон Альберто изложен логично и последовательно, экспериментальные работы и сформулированные выводы соответствуют поставленным задачам.

Во введении обоснована актуальность темы исследования, сформулированы цель и задачи, показана научная новизна, теоретическая и практическая значимость исследования, приведены положения, выносимые на защиту.

Первая глава диссертации представляет собой обзор литературы, в котором проводится обобщение материалов научных публикаций в области применения и классификации гепатопротекторов, фитохимической характеристике используемого растительного сырья - расторопши пятнистой, ее фармакологической активности. Обсуждены особенности технологии, характеристика и свойства сухих экстрактов, а также современные методы получения и анализа твердых дисперсионных систем, гранул и капсул.

На основании данных литературы обоснована целесообразность разработки технологии дозированной лекарственной формы – твердые желатиновые капсулы с гранулами ТДС СЭР и УДХК, позволяющих увеличить биодоступность и повысить устойчивость сухого экстракта к воздействию внешних факторов окружающей среды.

Во второй главе представлены сведения о материалах и методах, используемых в работе. Представлены результаты товароведческого и фитохимического анализа расторопши пятнистой плоды и сухого экстракта на ее основе. При изучении качественного и количественного состава биологически активных веществ в растительном сырье и полученных сухих экстрактов использованы УФ-спектрофотометрия и тонкослойная хроматография. Содержание УДХК определяли методом ВЭЖХ.

Описаны методики определения остаточных органических растворителей в сухом экстракте и ТДС на его основе. Для определения

технологических показателей качества полученных сухого экстракта, ТДС, гранул и капсул использовали такие показатели как насыпная плотность, степень сыпучести порошков и гранулятов, гранулометрический состав, размер частиц и гигроскопичность, а также тесты растворения, распадаемости для ТДС СЭР и капсул.

Определение стабильности и сроков годности сухого экстракта расторопши и капсул с ТДС СЭР и УДХК методом естественного хранения (долгосрочные испытания стабильности) проводили в соответствии с требованиями ОФС.1.1.0009 «Стабильность и сроки годности лекарственных средств» ГФ РФ XV изд. Обработка экспериментальных данных проведена с использованием стандартных компьютерных программ Excel в соответствии с требованиями ГФ РФ XV издания.

В третьей главе описаны результаты исследований по повышению эффективности технологии экстрагирования расторопши пятнистой плодов и получения СЭР, обогащенного силибином: выбор экстрагента, метода и времени экстракции, модуля экстрагирования, способов очистки спирто-водного извлечения. По разработанной технологии получены 3 серии СЭР и определены показатели его качества.

В четвертой главе приводятся данные экспериментов по микронизации СЭР физическим методом и по созданию ТДС СЭР методом удаления растворения. При сравнительном анализе полученных образцов установлено, что для повышения биодоступности силибина наиболее целесообразно использовать метод получения ТДС с использованием полимера-носителя – поливинилпирролидона винилацетат.

В пятой главе описан процесс разработки состава и технологии комбинированного препарата в твердых желатиновых капсулах с гранулами ТДС СЭР и УДХК. Обоснованы показатели качества и составлен проект спецификации на готовый продукт. Определен профиль растворения активных компонентов из кишечнорастворимых капсул. При этом установлено, что к 45 мин высвободилось из ТДС СЭР $89 \pm 0,5\%$ суммы флаволигнанов в пересчете на силибин и $97 \pm 0,3\%$ УДХК.

Диссертация завершается заключением, в котором отражены основные результаты исследования, соответствующие цели работы и поставленным задачам. Результаты исследований убедительны и достаточно хорошо апробированы.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Достоинства и недостатки по содержанию, оформлению, общая оценка диссертации

Работа построена логично, выводы по главам и общие выводы полностью соответствуют проведенным исследованиям. Однако несмотря на то, что диссертация Перес Гусман Баирон Альберто оценивается положительно, при ее рассмотрении возникли следующие вопросы и замечания:

1. Чем руководствовался диссертант при выборе способа экстракции и гексана в качестве гидрофобного компонента в экстракционной системе?

2. На стр. 75 в таблице 3.1. «Результаты сравнительного анализа методов экстрагирования» было бы целесообразно определить достоверность различий полученных результатов.

3. При изложении технологического процесса производства сухого экстракта расторопши пятнистой плодов не указаны условия выпаривания извлечения в вакуум-выпарном аппарате и режимы сушки сгущенной вытяжки в распылительной сушилке.

4. На стр.96 в табл. 4.3. «Полимеры, используемые в разработке ТДС сухого экстракта расторопши» расчет количества полимеров в образцах ТДС более рационально произвести на 10,0 г.

5. Хотелось бы более подробных пояснений автора по результатам ИК-спектрометрии с преобразованием по Фурье, представленных на рис.4.8.

В тексте диссертации встречаются стилистические ошибки, компьютерные сбои, однако, в целом, работа написана хорошим литературным языком и легко читается.

Указанные замечания и вопросы носят рекомендательный характер и не уменьшают научную значимость диссертационного исследования.

Рекомендации по использованию результатов для науки и практики

Теоретические положения и экспериментальные подходы, сформулированные в диссертационном исследовании Перес Гусман Баирон Альберто, целесообразно использовать в исследованиях лабораторий R&D при разработке состава и технологии комбинированных пероральных лекарственных препаратов, включающих твердые дисперсные системы с сухими экстрактами лекарственных растений, и в учебном процессе ВУЗов фармацевтического профиля. Автору следует продолжить исследование стабильности разработанного препарата методом долгосрочных испытаний в опытно-промышленных образцах и осуществить масштабирование технологии комбинированного препарата гепатотропной терапии для наработки серий для проведения фармакологических испытаний.

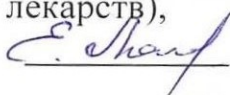
ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

Учитывая все вышеизложенное, можно сделать заключение, что диссертационная работа **Перес Гусман Баирон Альберто** на тему: «Разработка состава и технологии комбинированного препарата гепатотропной терапии» является законченным научным исследованием, имеющим существенное значение для развития фармацевтической науки и практики. В диссертации Перес Гусман Баирон Альберто решена актуальная научная задача, заключающаяся в разработке состава и технологии капсул, содержащих урсодезоксихолевую кислоту и твердую дисперсию сухого экстракта расторопши пятнистой плодов, предназначенных для защиты и восстановления печени на ранних стадиях заболеваний.

По актуальности и важности темы, объему и глубине исследования, теоретической и практической значимости, обоснованности и достоверности результатов и выводов диссертационная работа Перес Гусман Баирон Альберто соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335, от 02.08.2016 г. № 748, от 29.05.2017 г. № 650, от 28.08.2017 г. № 1024, от 01.10.2018 г. № 1168, от 20.03.2021 г. № 426, от 11.09.2021 г. № 1539, от 26.09.2022 г. № 1690, от 26.01.2023 г. № 101, от 18.03.2023 г. № 415, от 26.10.2023 г. № 1786, от 25.01.2024 г. № 62, 16.10.2024 г. № 1382), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, **Перес Гусман Баирон Альберто**, заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по научной специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств.

Отзыв обсужден и утвержден на заседании кафедры промышленной технологии лекарств с курсом биотехнологии ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России (протокол № 17 от 18 июля 2025 г.).

Профессор кафедры промышленной
технологии лекарств с курсом биотехнологии
ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России,
доктор фармацевтических наук
(14.04.01 – технология получения лекарств),
профессор



Молохова Елена Игоревна

18 июля 2025 года

Почтовый адрес: 614990, Российская Федерация, Пермский край, г. Пермь,
ул. Полевая, д.2, телефон: +7(342)233-55-01, e-mail: perm@pfa.ru

