

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.2.063.01,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФГБОУ ВО «САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ» МИНЗДРАВА РОССИИ, ПО ДИССЕРТАЦИИ НА
СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК**

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 22.09.2026 г. № 14

О присуждении **Даниловой Александре Артёмовне**, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата фармацевтических наук.

Диссертация «Разработка технологии экструзии расплава твердых дисперсий флавоноидов для улучшения биофармацевтических свойств» по научной специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств принята к защите 03 июля 2026 г., протокол № 12 диссертационным советом 21.2.063.01, созданным на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197022, г.Санкт-Петербург, вн. тер. г. муниципальный округ Аптекарский остров, ул. Профессора Попова, д.14, лит. А) на основании приказа Минобрнауки России № 105/нк от 11.04.2012 г.

Соискатель Данилова Александра Артёмовна, 28 ноября 1999 года рождения.

В 2021 г. с отличием окончила федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, получив квалификацию бакалавра по направлению подготовки «Химическая технология».

В 2023 г. с отличием окончила федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, получив квалификацию магистра по направлению подготовки «Химическая технология».

Работает в должности младшего научного сотрудника лаборатории аддитивных технологий федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация выполнена в лаборатории аддитивных технологий, на кафедре технологии лекарственных форм и на базе GMP-тренинг центра федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель – доктор фармацевтических наук, профессор Флисюк Елена Владимировна, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра технологии лекарственных форм, заведующая.

Официальные оппоненты:

1. Белоусов Михаил Валерьевич – доктор фармацевтических наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фармацевтического анализа, заведующий.

2. Блынская Евгения Викторовна – доктор фармацевтических наук, федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», лаборатория технологии лекарственных препаратов, заведующая

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Пермь) в своем положительном отзыве, подписанном Молоховой Еленой Игоревной, доктором фармацевтических наук, профессором, профессором кафедры промышленной технологии лекарств с курсом биотехнологии, указала, что диссертация Даниловой Александры Артёмовны на тему «Разработка технологии экструзии расплава твердых дисперсий флавоноидов для улучшения биофармацевтических свойств», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по научной специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств, является завершённой научно-квалифицированной работой, в которой решена важная научная задача по разработке состава и технологии экструзии расплава твердых дисперсий флавоноидов кверцетина и диосмина с повышенной биодоступностью. Таким образом, по актуальности и важности темы, объёму и глубине исследования, теоретической и практической значимости, обоснованности и достоверности результатов и выводов диссертационная работа Даниловой Александры Артёмовны соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утверждённого 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, № 1382 от 16.10.2024 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор, Данилова Александра Артёмовна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по научной специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств.

Соискатель имеет 35 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 15 работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 4 работы. Общий объем опубликованных работ составляет 4,8 печатных листа, авторский вклад – 90%. Опубликованные работы по теоретическим и экспериментальным данным, полученным в ходе подготовки автором диссертации, отражают основное её содержание.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных работах, в которых изложены основные научные результаты исследования.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. **Данилова, А. А.** Сравнительная характеристика способов получения комплексов включения кверцетина с бета-циклодекстрином для повышения растворимости / **А. А. Данилова**, К. А. Гусев, Е. В. Вишняков, Д. Н. Маймистов, Е. В. Флисюк // Химико-фармацевтический журнал. – 2025. – Т. 59. – № 4. – С. 50-54.

2. **Данилова, А. А.** Выбор полимерного носителя для создания твёрдой дисперсной системы диосмина методом экструзии горячего расплава / **А. А. Данилова**, Е. В. Вишняков, Е. С. Сурбеева, К. А. Гусев, Д. Н. Маймистов, Е. В. Флисюк // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2025. – Т. 14. – № 3. – С. 98-107.

3. **Данилова, А. А.** Оценка влияния поливинилпирролидон-винилацетата на свойства кверцетина в составе бинарной твердой дисперсии, полученной методом экструзии горячего расплава / **А. А. Данилова**, К. А. Гусев, Н. О. Архипова, Л. Г. Данилов, Д. Н. Маймистов, Е. В. Флисюк // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2025. – Т. 14. – № 1. – С. 127-137.

4. **Данилова, А. А.** Технология экструзии горячего расплава как современная стратегия улучшения биодоступности флавоноидов / **А. А. Данилова**, К. А. Гусев, Д. Н. Маймистов, Е. В. Флисюк // Химико-фармацевтический журнал. – 2024. – Т. 58. – № 2. – С. 26-35.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

1. От доцента кафедры фармации и фармакологии ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, кандидата фармацевтических наук, доцента Башарова А. Я. Отзыв положительный, замечаний и вопросов к диссертанту нет.

2. От заведующего кафедрой молекулярной биотехнологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский технологический институт (технический университет)» Минобрнауки России, доктора биологических наук, профессора Виноходова Д. О. Отзыв положительный, но имеются вопросы: 1) Какое место могла бы занять в развитии данной темы оценка фармакологической эффективности разработанных твердых дисперсий на каких-либо клеточных или животных моделях? 2) Может ли переход флавоноидов в аморфную форму повлечь за собой изменение антиоксидантной активности препаратов? И если да, то каким именно образом? Вопросы не имеют принципиального значения и предполагаются для обсуждения в рамках дискуссии.

3. От заместителя директора научно-образовательного института фармации имени К. М. Лакина ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, доктора фармацевтических наук, доцента Джавахян М. А. Отзыв положительный, но имеются вопросы: 1) Рассматривалась ли возможность применения разработанной технологии для стандартизованных растительных экстрактов, содержащих комплекс полифенольных соединений? 2) Учитывая различия в химическом строении представителей класса флавоноидов, можно ли ожидать аналогичной эффективности разработанного подхода при модификации свойств других природных полифенольных соединений, например, катехинов, антоцианов или изофлавонов? Указанные вопросы не снижают общего положительного впечатления от диссертационной работы и носят исключительно дискуссионный характер.

4. От заведующего кафедрой фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный

медицинский университет» Минздрава России, доктора фармацевтических наук, доцента Компанцева Д. В. Отзыв положительный, замечаний и вопросов к диссертанту нет.

5. От директора института фармации ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, кандидата фармацевтических наук, доцента Мустафина Р. И. Отзыв положительный, но имеются вопросы: 1) Планируется ли проведение исследований биодоступности разработанных твердых дисперсий в условиях *in vivo* для подтверждения выявленных преимуществ по растворимости и скорости растворения? 2) Возможно ли применение предложенных подходов для создания пролонгированных или модифицированных лекарственных форм на основе исследованных флавоноидов? Вопросы носят уточняющий характер и не снижают общей высокой оценки диссертационной работы.

6. От доцента кафедры фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет» Минобрнауки России, доктора фармацевтических наук, доцента Полковниковой Ю. А. Отзыв положительный, замечаний и вопросов к диссертанту нет.

7. От доцента кафедры фармацевтической технологии и биотехнологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Минздрава России, кандидата фармацевтических наук, доцента Романтеевой Ю. В. Отзыв положительный, замечаний и вопросов к диссертанту нет.

8. От начальника лаборатории твердых лекарственных форм АО «Вертекс», кандидата фармацевтических наук Черкасовой А. В. Отзыв положительный, но имеются вопросы: 1) Возможно ли дальнейшее повышение стабильности аморфного состояния за счет использования комбинаций нескольких полимеров-носителей? 2) Чем, по мнению автора, обусловлено столь существенное различие в эффективности сополимера поливинилпирролидона с винилацетатом и поливинилпирролидоном К17 при разработке твердых дисперсий диосмина?

9. От заведующей кафедрой фармации и фармакологии Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» Минобрнауки России, доктора фармацевтических наук, профессора Шакировой Д. Х. Отзыв положительный, но имеются вопросы: 1) Можно ли использовать предложенный подход по оптимизации процесса экструзии для разработки твердых дисперсий других труднорастворимых природных соединений, или эффективность данного подхода в большей степени будет определяться индивидуальными физико-химическими свойствами конкретной субстанции? 2) Какие преимущества экструзии горячего расплава по сравнению с влажной грануляцией автор считает определяющими при промышленной разработке лекарственных форм на основе флавоноидов? Высказанные вопросы носят дискуссионный характер и обусловлены научным и практическим интересом к представленному исследованию.

10. От заведующей кафедрой фармацевтической технологии и биотехнологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктора фармацевтических наук, профессора Шиковой Ю. В. Отзыв положительный, но имеются вопросы: 1) Какие этапы внедрения технологии экструзии горячего расплава на отечественных предприятиях автор считает наиболее критичными с организационно-технологической точки зрения? 2) Возможно ли использование предложенных подходов для разработки лекарственных препаратов на основе других классов природных соединений, перспективных для отечественной фармацевтической промышленности?

11. От заведующей кафедрой фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, руководителя научно-исследовательского центра ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктора медицинских наук, доцента Ясенявской А. Л. Отзыв положительный, замечаний и вопросов к диссертанту нет.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их соответствием критериям, предъявляемым пунктами 22 и 24 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (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), а также их широкой известностью в области технологии лекарственных форм и решения вопросов растворимости и биодоступности активных фармацевтических субстанций, значительным числом опубликованных научных и учебно-методических работ, соответствующих тематике диссертационного исследования соискателя, что позволяет им квалифицированно определить научную и практическую ценность диссертации Даниловой Александры Артёмовны.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

– *разработаны* составы и технология твердых дисперсий флавоноидов (кверцетина, диосмина и очищенных микронизированных флавоноидных фракций) методом экструзии горячего расплава. Для полученных продуктов доказано существенное улучшение физико-химических, биофармацевтических и технологических свойств;

– *предложен* подход к оценке фазовой (взаимной) растворимости фитосубстанций в водных растворах полимеров-носителей на этапе ранней разработки состава твердых дисперсий;

– *доказана* перспективность использования сополимера поливинилпирролидона с винилацетатом в соотношении 60:40 в качестве носителя для разработки твердых дисперсий флавоноидов методом экструзии расплава;

– *введен* алгоритм выбора полимерной матрицы для конкретной активной фармацевтической субстанции по результатам совокупной оценки термических свойств и свойств фазовой растворимости.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

– *доказана* взаимосвязь между содержанием полиэтиленгликоля-6000 (ПЭГ-6000) и величиной температуры стеклования твердых дисперсий очищенных флавоноидных фракций;

– *применительно к проблематике диссертации результативно использован* комплекс современных физико-химических, технологических, биофармацевтических, аналитических и статистических методов исследования;

– *изложены* этапы получения твердых дисперсий посредством оптимизации технологии экструзии расплава и изучения ключевых свойств разработанных продуктов с последовательным использованием комплекса физико-химических методов анализа (дифференциальной сканирующей калориметрии, ИК-Фурье спектроскопии, порошковой рентгеновской дифракции, количественной оценки содержания активных веществ с помощью УФ-спектрофотометрии и высокоэффективной жидкостной хроматографии);

– *раскрыты* особенности формирования аморфных твердых дисперсий флавоноидов в зависимости от соотношения активного вещества и полимера-носителя;

– *изучен* альтернативный подход к повышению растворимости флавоноидов путем комплексообразования с циклическими олигомерами глюкозы (циклодекстринами), а также дана сравнительная характеристика физико-химических и технологических свойств полученных продуктов и разработанных ранее твердых дисперсий;

– *проведена модернизация* существующего подхода к оценке растворимости субстанций в растворах полимеров-носителей путем подбора соответствующих условий проведения эксперимента на основании статистического анализа данных.

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

– *разработаны и внедрены* методические указания по теме: «Подходы к повышению растворимости лекарственных веществ растительного происхождения и биофармацевтическая оценка качества модифицированных продуктов» в образовательный процесс по учебной дисциплине «Биофармацевтические основы технологии лекарственных препаратов, БАД и косметических средств» в рамках программы высшего образования – программы магистратуры ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России по направлению подготовки 18.04.01 «Химическая технология», профиль: «Химическая технология индивидуальных органических веществ» (акт внедрения от 12.05.2026 г.). Результаты диссертационного исследования используются в научно-исследовательской деятельности кафедры технологии лекарственных форм и GMP-тренинг центра ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России в рамках разработки состава и технологии твердых лекарственных форм (акт внедрения 27.04.2026 г.). Разработанные подходы к выбору полимера-носителя для активных фармацевтических субстанций на этапе ранней разработки технологии твердых дисперсий, получаемых методом экструзии горячего расплава, используются в деятельности службы разработки и отдела контроля качества ООО «ФармаДжет» (акт внедрения от 25.05.2026 г.);

– *определен* предел количественного содержания пластификатора ПЭГ-6000 в трехкомпонентной твердой дисперсии очищенных микронизированных флавоноидных фракций – не более 5 % по массе, для образования гомогенной системы;

– *созданы* полупродукты в виде твердых дисперсий кверцетина, диосмина и очищенных микронизированных флавоноидных фракций для последующей разработки твердых лекарственных форм с меньшим содержанием активных веществ;

– *представлен* методический подход к разработке твердых дисперсий флавоноидов с использованием технологии экструзии расплава от этапа подбора состава до оптимизации параметров ведения процесса.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

– *для экспериментальных работ* использованы современные физико-химические, технологические, биофармацевтические, аналитические и статистические методы исследования, современное оборудование, прошедшее аттестацию и поверенные средства измерения;

– *теория* построена на известных, проверяемых фактах о свойствах активных фармацевтических субстанций растительного происхождения и фармацевтически пригодных вспомогательных веществ, согласуется с опубликованными экспериментальными данными по теме диссертации и не противоречит результатам, полученным в ходе выполнения диссертационного исследования;

– *идея базируется* на обобщении передового опыта в области технологических подходов к повышению биодоступности труднорастворимых субстанций и разработки пероральных твердых лекарственных форм;

– *использовано* сравнение авторских данных и данных, полученных ранее по рассматриваемой тематике, проведен анализ описанных в зарубежной литературе составов твердых дисперсий флавоноидов;

– *установлена* зависимость термического поведения твердых дисперсных систем от содержания активных веществ: для низких концентраций флавоноидов температуры стеклования оказались близкими к соответствующему значению у полимера-носителя, а при увеличении содержания действующих веществ наблюдались характерные эффекты антипластификации;

– *использованы* современные методики сбора и статистической обработки исходной информации, в том числе методологические подходы, базирующиеся на анализе современной отечественной и зарубежной научной литературы и патентном поиске; полученные результаты статистически обработаны, показана их воспроизводимость.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии в реализации всех этапов диссертационного исследования, охватывающих планирование и проведение экспериментальной части, сбор, анализ и

интерпретацию полученных данных, а также оформление текста рукописи и автореферата. Автором внесён основополагающий вклад в формулирование и интерпретацию результатов научной работы.

В ходе защиты диссертации были высказаны критические замечания, связанные с целесообразностью обобщения показателей качества экстрактов флавоноидов в виде спецификации для дальнейших доклинических испытаний, а также то, что при интерпретации данных порошковой рентгеновской дифракции не учитывалась чувствительность прибора и невозможность выявления пиков, свойственных кристаллическим структурам, на фоне аморфного гало, создаваемого полимером.

Соискатель Данилова Александра Артёмовна согласилась с высказанными замечаниями, ответила на заданные ей в ходе заседания вопросы и привела собственную аргументацию, указав, что в диссертации выполнен более широкий комплекс исследований по оценке свойств твердых дисперсий для всесторонней характеристики полученных продуктов и установления механизма их формирования, по сравнению с теми показателями качества, которые необходимо включить в проект спецификации (например, описание, количественное содержание АФС, родственные примеси, вода, кристалличность, термические характеристики, однородность и пр.). На следующих этапах исследования предполагается разработка спецификации с учетом масштабирования процесса экструзии, результатов исследований долгосрочной стабильности и подтверждения воспроизводимости характеристик образцов на полупромышленном и промышленном оборудовании. Вывод об аморфизации флавоноидов сделан не только на основании рентгенограмм, а по совокупности аналитических данных. Так, по результатам ДСК, ИК-Фурье спектроскопии, а также оценки растворимости и скорости растворения не обнаружено признаков сохранения кристаллической фазы. При интерпретации результатов рентгенофазового анализа в качестве референсных образцов рассматривались как субстанция чистого кверцетина, так и механическая смесь. На основании полученных данных установлено, что даже у механической смеси дифракционные пики сохранялись. При 1% содержании субстанции возможность обнаружения

небольшого количества остаточной кристаллической фазы указанным методом действительно ограничена. Для количественного подтверждения отсутствия остаточной кристалличности в перспективе исследования планируется дополнительно определить предел обнаружения субстанции непосредственно в матрице ПВПА путем анализа модельных смесей с различным содержанием кристаллической фазы.

На заседании 22 сентября 2026 г. диссертационный совет за решение научной задачи, имеющей значение для развития отечественной фармацевтической науки и практики и заключающейся в разработке состава и технологии твердых дисперсий кверцетина, диосмина и очищенных флавоноидных фракций методом экструзии расплава для улучшения биофармацевтических свойств, принял решение присудить Даниловой Александре Артёмовне ученую степень кандидата фармацевтических наук.

При проведении тайного голосования с использованием информационно-коммуникационных технологий диссертационный совет в количестве 15 человек (очно – 10, удаленно – 5), из них 6 докторов наук по научной специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств (фармацевтические науки), участвовавших в заседании, из 20 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 15, против – нет.

Заместитель председателя

диссертационного совета 21.2.063.01,

доктор фарм. наук, профессор

Каухова Ирина Евгеньевна

Ученый секретарь

диссертационного совета 21.2.063.01,

кандидат фарм. наук, доцент

22.09.2026 г.



Орлов Александр Сергеевич



Подпись руки

удостоверяю

22.09.2026

Начальник отдела документации

Павлюк И.Е.

ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России

Подпись руки

удостоверяю

22.09.2026

Начальник отдела документации

Павлюк И.Е.

ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России