

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; ОГРН 1025900536760

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Пермская государственная фармацевтическая
академия»

Министерства здравоохранения
Российской Федерации
доктор фармацевтических наук, профессор
В.Г. Лужанин

август 2026 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертационной работы Даниловой Александры Артёмовны на тему «Разработка технологии экструзии расплава твердых дисперсий флавоноидов для улучшения биофармацевтических свойств», представленной в диссертационный совет 21.2.063.01, созданный на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по научной специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств

Актуальность темы исследований

Среди вторичных метаболитов растений особое место занимают флавоноиды, отличающиеся разнообразием химических структур и широким спектром биологической активности. Это объясняет многочисленные исследования по изучению флавоноидного профиля растений и использования флавоноидов в качестве субстанций при разработке лекарственных препаратов (ЛП) и биологически активных добавок (БАД).

В растениях флавоноидные соединения присутствуют в виде агликонов и гликозидных форм, которые отличаются низкой растворимостью в воде и биорелевантных средах, что влияет на их биодоступность и ограничивает

применение в фармацевтической практике. Кроме того, субстанции флавоноидов обладают плохой сыпучестью, сжимаемостью и прессуемостью, что затрудняет организацию процесса производства пероральных лекарственных форм на их основе.

Диссертация Даниловой Александры Артёмовны посвящена разработке состава и технологии твердых дисперсий флавоноидов с использованием технологии экструзии горячего расплава (ЭГР). При этом предполагается, что активное вещество за счет равномерного сплавления с полимерным носителем переходит в аморфное состояние, что способствует улучшению физико-химических свойств и термодинамической стабильности субстанции.

Предложенные автором подходы позволяют решить ряд проблем, связанных как с физико-химическими и технологическими характеристиками субстанций в составе готовых лекарственных средств, так и с реализацией производственного процесса в контексте требований надлежащей производственной практики. Анализ зарубежных и отечественных литературных источников выявил очень ограниченное количество публикаций по использованию ЭГР для повышения биодоступности флавоноидов. В связи с этим актуальность проведенной работы не вызывает сомнений.

Диссертация соответствует Перечню важнейших наукоемких технологий, утверждённому Указом Президента Российской Федерации от 18.06.2024 № 529 «Об утверждении приоритетных направлений научно-технологического развития и перечня важнейших наукоемких технологий» (п.2 «Превентивная и персонализированная медицина, обеспечение здорового долголетия», в том числе раздел I, п.4 «Технологии разработки лекарственных средств и платформ нового поколения» и п.5 «Технологии персонализированного, лечебного и функционального питания для здоровьесбережения») и приоритетному направлению поисковых научных исследований, опытно-конструкторских и технологических работ федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Целью исследования является разработка технологии твёрдых дисперсных систем на основе флавоноидов методом экструзии горячего расплава для улучшения их биофармацевтических свойств.

Задачи, сформулированные соискателем, полностью соответствуют поставленной цели.

Научная новизна исследования

1. Впервые предложен алгоритм подбора селективного полимерного носителя для флавоноидов (кверцетина, диосмина и очищенных микронизированных флавоноидных фракций (ОМФФ)) на основе изучения свойств фазовой растворимости и термических характеристик.

2. Предложена схема разработки процесса экструзии горячего расплава для субстанций растительного происхождения с использованием многокритериальной оптимизации на основе функции желательности.

3. Впервые получена твёрдая дисперсная система кверцетина на основе сополимера поливинилпирролидона с винилацетатом в аморфной форме, и доказано существенное улучшение её растворимости и скорости растворения в воде и биорелевантных средах. Проведено сравнительное изучение характеристик комплексов включения с бета-циклодекстрином и твёрдой дисперсной системы кверцетина.

4. Исследовано влияние двух родственных полимеров-носителей (сополимера поливинилпирролидона с винилацетатом (ПВПВА) и Kollidon K17 PF) на свойства твёрдой дисперсной системы диосмина. Обоснован выбор в качестве полимера-носителя ПВПВА и получена твёрдая дисперсная система диосмина на его основе. Доказано существенное улучшение растворимости полученного продукта в воде и биорелевантных средах. Проведено сравнительное изучение характеристик комплексов включения с бета-циклодекстрином и твёрдой дисперсной системы диосмина.

5. Впервые получена твёрдая дисперсная система ОМФФ на основе ПВПВА сополимера, а также в комбинации с пластифицирующим агентом – полиэтиленгликолем 6000. Обосновано соотношение активного вещества и полимера-носителя и доказано существенное улучшение физико-химических и технологических свойств субстанции в составе твёрдой дисперсии.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость работы Даниловой Александры Артёмовны заключается в применении инновационного подхода к повышению биодоступности кверцетина, диосмина и ОМФФ – экструзии горячего расплава для создания твердых дисперсий. Соискателем предложен научно обоснованный подход с целью выбора соответствующих полимеров-носителей для субстанций растительного происхождения на основании свойств взаимной растворимости и термических характеристик компонентов.

Предложенный соискателем подход к выбору полимера-носителя для активных фармацевтических субстанций в ходе разработки технологии твердых дисперсий, получаемых методом экструзии горячего расплава, внедрен в деятельность службы разработки и отдела контроля качества ООО «ФармаДжет» (акт внедрения от 25.05.2026 г.).

Разработаны составы твердых дисперсий флавоноидов, которые в перспективе могут быть использованы в качестве субстанции в технологии твердых пероральных лекарственных форм в виде таблеток со сниженной терапевтической дозировкой активных веществ вследствие доказанного повышения их растворимости.

Результаты диссертационной работы, а именно «Оценка свойств взаимной растворимости субстанций и полимеров-носителей на этапе ранней разработки состава твердых дисперсий», использованы 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 от 27.04.2026 г.).

Фрагменты диссертационного исследования внедрены в образовательный процесс ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России по дисциплине «Биофармацевтические основы технологии лекарственных препаратов, БАД и косметических средств» в рамках программы высшего образования – программы магистратуры по направлению подготовки 18.04.01 «Химическая технология», профиль: «Химическая технология индивидуальных органических веществ» (акт внедрения от 12.05.2026).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация Даниловой Александры Артёмовны соответствует паспорту научной специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств, а именно следующим 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.

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

Обоснованность и достоверность результатов исследования определяется воспроизводимостью данных, достаточным количеством проведенных экспериментов, использованием современных методов физико-химического анализа с применением аттестованного технологического и аналитического оборудования, поверенных средств измерений.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с использованием языка программирования R (v. 4.0.1), среды разработки Rstudio (*R Foundation for Statistical Computing*) и Python 3.9 (пакет программ *matplotlib*).

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

Основные положения диссертационной работы доложены в рамках конференций, форумов и круглых столов регионального, всероссийского и международного уровней в период с 2023 по 2025 гг. Диссертационная работа отмечена в качестве победителя конкурса грантов для аспирантов вузов, отраслевых и академических институтов, расположенных на территории Санкт-Петербурга в 2025 году.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 15 научных работ, в том числе 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России и индексируемых в международной базе данных Scopus.

Личный вклад автора

Соискателем лично выполнены все этапы диссертационного исследования, а именно: сбор, анализ и систематизация данных о физико-химических свойствах флавоноидов и способах повышения их растворимости, планирование экспериментальной части работы, выбор полимеров на этапе ранней разработки состава твердых дисперсных систем, оптимизация экструзии расплава для подбора диапазона переменных факторов процесса, а также комплексный контроль качества полученных продуктов и статистический анализ данных. Даниловой Александрой Артёмовной внесён основополагающий вклад в формулирование и интерпретацию результатов диссертации, что подтверждается опубликованными по теме работы статьями.

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации Даниловой Александры Артёмовны, логично вытекают из результатов экспериментов.

Общая характеристика диссертационной работы

Диссертационная работа Даниловой Александры Артёмовны изложена на 177 страницах, содержит 68 рисунков, 58 таблиц. Список использованной в рамках исследования литературы представлен 188 источниками, 148 из которых являются зарубежными.

Во введении отражена актуальность выбранной темы исследования, сформулированы цель исследования и задачи, показаны научная новизна, а также теоретическая и практическая значимость работы, приведены положения, выносимые на защиту.

В первой главе систематизированы сведения по характеристике основных групп флавоноидов, включая их биологические и биофармацевтические характеристики. Рассмотрены основные технологические пути повышения растворимости данного класса

соединений: микронизирование и получение твердых дисперсий. Отдельно выделена технология экструзии расплава для создания твердых дисперсий с указанием факторов, оказывающих влияние на качество экструдата, и методов контроля. В обзоре представлена информация о существующих современных зарубежных разработках твердых дисперсий флавоноидов.

Вторая глава содержит подробную характеристику выбранных объектов исследования – кверцетина, диосмина и ОМФФ, широко используемых в производстве биологически активных добавок и лекарственных препаратов, вспомогательных веществ в виде фармацевтически пригодных полимеров-носителей, а также используемого технологического и аналитического оборудования, современных методов и методик исследования.

В третьей главе Даниловой Александрой Артемовной при выборе состава и технологии твердой дисперсии на основе флавоноидов применен систематический подход, основанный на взаимосвязи атрибутов качества продукта и процесса с использованием научного обоснования и управления рисками. В ходе работы выделены критические факторы объектов исследования, процесса проведения экструзии (температурный профиль, скорость и объём подачи физической смеси, скорость вращения шнеков и характеристики оборудования (геометрическую конфигурацию шнеков, отношение длины материального цилиндра к диаметру и т.п.).

Разработан подход по оценке свойств взаимной растворимости флавоноидов в растворах полимеров-носителей с обоснованным выбором параметров эксперимента посредством дисперсионного анализа. Методом синхронного термического анализа уточнены температуры плавления субстанций флавоноидов и температуры стеклования выбранных полимеров-носителей. На основании проведенных экспериментов Даниловой А.А. предложен алгоритм выбора полимерных носителей для разработки твердых дисперсий флавоноидов.

В четвертой главе представлены экспериментальные исследования по разработке состава и технологии твердых дисперсий кверцетина методом экструзии расплава. С помощью функции желательности проведена оптимизация процесса экструзии, в результате которой обоснованы диапазоны выбранных переменных факторов – температуры и скорости вращения шнеков. Для обоснования наиболее оптимального содержания активного вещества в составе твердых дисперсий проведено комплексное исследование технологических, физико-химических (термических и структурных характеристик) и биофармацевтических свойств разработанных композиций. При этом доказано улучшение свойств растворимости кверцетина в составе твердых дисперсий с низкими концентрациями вещества (1% и 5%, соответственно) за счет его перехода в аморфную форму.

Пятая глава обобщает результаты разработки состава и технологии твердых дисперсий диосмина и ОМФФ методом экструзии расплава на основе родственных полимеров-носителей (ПВПВА и Kollidon K17). Путем исследования технологических и физико-химических свойств образцов

твердых дисперсий диосмина обоснована целесообразность получения полимерной матрицы на основе ПВПА. В разработанных составах достигнуто существенное увеличение растворимости, что подтверждается и доказанной аморфизацией диосмина в полученных образцах.

На основании оценки термических свойств произведена дополнительная модификация состава 1 %-ой твёрдой дисперсии ОМФФ с добавлением пластифицирующего агента – ПЭГ-6000 в количестве 5 % и 10 %. По результатам проведенных экспериментов доказано получение аморфной твёрдой дисперсии ОМФФ с 1%-м содержанием активного вещества.

В шестой главе на основе сравнительного анализа установлена более высокая эффективность разработанных твердых дисперсий кверцетина и диосмина с использованием метода экструзии горячего расплава относительно комплексов включения с циклическим олигомером глюкозы - β -циклодекстрином.

Диссертация завершается заключением, в котором отражены основные результаты исследования, соответствующие поставленным цели и задачам.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Достоинства и недостатки по содержанию, оформлению, общая оценка диссертации

Диссертационная работа структурирована логично и последовательно, выводы по главам и общие заключения полностью соответствуют проведённым экспериментальным исследованиям. Однако несмотря на то, что диссертация Даниловой Александры Артёмовны оценивается положительно, при ее рассмотрении возникли следующие **замечания и вопросы:**

1. Для разработки твердых дисперсий диосмина и ОМФФ использована матрица в виде сополимера поливинилпирролидона с винилацетатом, который является крайне гигроскопичным полимером. С учетом изученных автором критических атрибутов субстанций (гл.3, п.3.1.2), а именно свойств повышенной гигроскопичности образцов, возникает вопрос, не будет ли данный параметр влиять на свойства стабильности твердых дисперсий при хранении и в составе готовых лекарственных средств?
2. В главе 2 «Материалы и методы» указано, что практически все вспомогательные вещества являются продукцией зарубежного производства. Какие возможности диссертант видит в плане импорт замещения этих вспомогательных веществ?
3. В каких повторностях проводились эксперименты по определению основных факторов процессов получения твердых дисперсионных систем кверцетина, диосмина и очищенных ОМФФ (табл.27, 28, 36-40).

4. В результате проведенных экспериментов существенно увеличилась растворимость изучаемых субстанций. Проводились ли эксперименты по определению токсичности полученных твердых дисперсий?
5. Диссертантом проведена большая работа по оценке качества твердых дисперсий ряда флавоноидов. Было бы целесообразно обобщить их в спецификации оценки качества полученных экстрактов для дальнейших доклинических испытаний

Высказанные замечания и вопросы носят дискуссионный характер и не снижают общей положительной оценки выполненной диссертационной работы.

Рекомендации по использованию результатов для науки и практики

Автором предложена инновационная методология получения субстанций флавоноидов кверцетина, диосмина и ОМФФ, позволяющая значительно улучшить их физико-химические и технологические свойства. Это способствует повышению их биодоступности в биологических средах и, как следствие, увеличению эффективности фармакотерапии.

Результаты диссертационного исследования Даниловой Александры Артёмовны представляют значительный научный и практический интерес для предприятий-производителей фитопрепаратов, содержащих флавоноиды. В частности, они могут быть рекомендованы для внедрения в процессы разработки и производства отечественных лекарственных средств, обладающих низкой биодоступностью, технологии экструзии горячего расплава.

Сформулированные Даниловой Александрой Артёмовной теоретические положения и экспериментальные подходы целесообразно использовать в образовательном процессе при подготовке кадров в высших учебных заведениях фармацевтического профиля и при повышении квалификации специалистов производства, научно-исследовательских лабораторий и образовательных организаций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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 завершенной 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.

