

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора фармацевтических наук, профессора Белоусова Михаила Валерьевича на диссертационную работу Даниловой Александры Артёмовны «Разработка технологии экструзии расплава твердых дисперсий флавоноидов для улучшения биофармацевтических свойств», представленную 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

Представленная на отзыв работа Александры Артёмовны Даниловой посвящена разработке технологии экструзии расплава твердых дисперсий флавоноидов для улучшения биофармацевтических свойств. Актуальность тематики исследований не вызывает сомнений, поскольку разработка лекарственных препаратов на основе субстанций растительного происхождения, в частности – флавоноидов, за последние десятилетия является одной из востребованных задач фармацевтической промышленности. Как известно, субстанции флавоноидов вследствие особой химической структуры обладают выраженной антиоксидантной активностью, способны оказывать действие одновременно на несколько звеньев патогенетических процессов и по сравнению с синтетическими субстанциями характеризуются сравнительно низкой токсичностью и меньшим числом побочных эффектов. Вследствие этого, рассматриваемые активные вещества являются перспективными кандидатами для включения в состав готовых лекарственных средств, предназначенных для лечения пациентов с хроническими заболеваниями, в том числе, с коморбидностью.

Однако терапевтический потенциал флавоноидов существенно ограничен вследствие их неудовлетворительных физико-химических свойств – низкой растворимости в воде и биорелевантных средах и ограниченной биодоступности при пероральном приёме. В текущих реалиях данная проблема решается двумя путями – микронизацией субстанции в совокупности с увеличением терапевтической дозировки в готовой лекарственной форме. В тоже время, используемые стратегии осложняют организацию производственного процесса в соответствии с принципами надлежащей производственной практики и сопряжены с ухудшением потребительских свойств готовых лекарственных форм, ассоциированных, в первую очередь, с большими геометрическими параметрами и неудобством приема. Таким образом, поиск альтернативного подхода, позволяющего повысить растворимость и биодоступность фитосубстанций с возможностью

эффективной промышленной адаптации, становится крайне востребованным для удовлетворения потребностей системы здравоохранения и производства.

Предлагаемая соискателем технология создания твердых дисперсий флавоноидов методом экструзии расплава является принципиально новым способом повышения растворимости и биодоступности фитосубстанций, что в полной мере отвечает большим вызовам, с которыми сталкивается отечественная фармацевтическая разработка.

Целью исследования является разработка технологии получения твёрдых дисперсных систем на основе флавоноидов методом экструзии горячего расплава для улучшения их биофармацевтических свойств. Сформулированные автором **задачи** в полной мере согласуются с целью исследования и включают в себя:

- 1) изучение фазовой растворимости выбранных полимеров-носителей и субстанций флавоноидов (кверцетина, диосмина, очищенных микронизированных флавоноидных фракций);
- 2) изучение термических свойств кверцетина, диосмина, очищенных микронизированных флавоноидных фракций и полимеров-носителей;
- 3) разработку состава и технологии экструзии твёрдых дисперсий кверцетина;
- 4) оценку физико-химических и биофармацевтических свойств твёрдых дисперсий кверцетина;
- 5) разработку состава и технологии экструзии твёрдых дисперсий диосмина и очищенных микронизированных флавоноидных фракций;
- 6) оценку физико-химических и биофармацевтических свойств твёрдых дисперсий диосмина и очищенных микронизированных флавоноидных фракций;
- 7) разработку технологии комплексов включения кверцетина и диосмина с бета-циклодекстрином и оценку их свойств.

Научная новизна исследования

В рамках проведенного исследования соискатель впервые реализовал цикл получения твердых дисперсий от этапа ранней фармацевтической разработки до стадии воспроизводимой наработки полупродукта. Автором впервые предложен и апробирован алгоритм подбора оптимального полимера-носителя для изучаемых в рамках исследования субстанций флавоноидов (кверцетина, диосмина и очищенных микронизированных флавоноидных фракций) на основе комплексной оценки свойств фазовой растворимости и термических характеристик.

На основании поставленной цели автором впервые разработаны составы твердых дисперсий кверцетина, диосмина и очищенных микронизированных флавоноидных фракций и технология их получения методом экструзии горячего расплава с использованием многокритериальной оптимизации на основе функции желательности. Необходимо отметить, что в литературе

отсутствуют данные о разработке технологии экструзии расплава твердых дисперсий флавоноидов с использованием предлагаемого автором подхода.

По совокупности данных физико-химических методов анализа впервые охарактеризованы взаимодействия между активными веществами и выбранными полимерами-носителями, на основании чего обоснованы наиболее эффективные соотношения компонентов в составе твердых дисперсий. Кроме того, для кверцетина, диосмина и очищенных микронизированных флавоноидных фракций доказано существенное улучшение свойств растворимости и растворения в биорелевантных средах, а также переход рассматриваемых веществ в высокоэнергетическое аморфное состояние с сохранением стабильности.

Для доказательства эффективности предложенного решения соискателем впервые проведена сравнительная характеристика разработанных твердых дисперсий кверцетина и диосмина и комплексов включения указанных веществ с бета-циклодекстрином.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация 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 биоаналитических методик. Исследование стабильности лекарственных средств.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая и практическая новизна и значимость работы заключается в применении потенциально нового подхода по улучшению биофармацевтических свойств известных флавоноидов (кверцетина, диосмина и очищенных микронизированных флавоноидных фракций) в технологии готовых лекарственных средств. Показана возможность использования экструзии горячего расплава для создания твердых дисперсий субстанций растительного происхождения.

Соискателем разработан алгоритм выбора полимерного носителя для флавоноидов с учетом свойств фазовой растворимости и термических характеристик, что может быть использовано не только для субстанций растительного происхождения, но и для синтетических действующих веществ.

Особый интерес, как для фармацевтической технологии, так и для фармацевтической химии представляет изучение природы взаимодействия

полимеров и/или их композиций и представителей разных классов семейства флавоноидов в составе твердых дисперсий. Дополнительно открываются перспективы разработки биосовместимых полимерных композитов для обеспечения эффективного взаимодействия молекул носителя и активного вещества в зависимости от химической структуры.

Разработанные составы твердых дисперсий составляют практическую значимость диссертационной работы, поскольку в перспективе полученные полупродукты в виде гранулята могут быть включены в состав твердых лекарственных форм. Доказанное улучшение свойств растворимости и высвобождения активных веществ может стать основой для уменьшения терапевтической дозировки субстанций растительного происхождения в готовом лекарственном препарате.

Предложенный соискателем подход к выбору полимера-носителя для активных фармацевтических субстанций на этапе ранней 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.).

Результаты диссертационного исследования внедрены в образовательный процесс (акт внедрения от 12.05.2026), а также использованы в научно-исследовательской деятельности кафедры технологии лекарственных форм и GMP-тренинг центра ФГБОУ ВО СПбФУ Минздрава России в рамках разработки состава и технологии твердых лекарственных форм (акт внедрения от 27.04.2026 г.).

Рекомендации по использованию результатов для науки и практики

Результаты проведенных исследований имеют как прикладное, так и фундаментальное значение для фармацевтической науки и практики. Разработанные составы и технология твердых дисперсий флавоноидов в перспективе могут быть внедрены в отечественное фармацевтическое производство при создании воспроизведенных лекарственных препаратов с улучшенными свойствами. Кроме того, использование подобных продуктов в технологии готовых лекарственных средств может способствовать разработке специализированных методик в области контроля качества и расширению спектра используемых на производстве методов физико-химического анализа. Благодаря улучшению физико-химических и биофармацевтических свойств активных компонентов появляются предпосылки для расширения номенклатуры флавоноидов в составе лекарственных препаратов. С позиций фундаментальной науки, открываются перспективы для изучения паттернов взаимодействия различных представителей класса полифенольных соединений и фармацевтически пригодных полимеров-носителей с целью оценки изменения ключевых характеристик. Помимо всего вышеперечисленного, в связи с актуальностью проведенных исследований, материалы диссертации рекомендуется использовать в учебном процессе высших учебных заведений при подготовке кадров для фармацевтической отрасли и при повышении квалификации сотрудников действующих

производств, научно-исследовательских лабораторий и образовательных организаций.

Личный вклад автора

Все этапы исследовательской работы, связанные с планированием, подготовкой и реализацией экспериментальной части, систематизацией материала, обработкой и интерпретацией полученных данных, а также подготовкой публикаций выполнены лично автором, в том числе при его непосредственном участии в результате совместной работы с соавторами научных публикаций.

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

Результаты диссертационного исследования получены с использованием современных физико-химических, технологических и аналитических методов исследования. В соответствии с поставленными задачами исследования, автором грамотно спланирована реализация экспериментальной части.

Диссертационная работа апробирована на 15 научных конференциях регионального, всероссийского и международного уровней. Тема исследования отмечена стипендией Президента Российской Федерации, а также Губернатором Санкт-Петербурга, Комитетом по науке и высшей школе, Фондом развития биомедицинских технологий им. В.П. Филатова.

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.

Общая характеристика диссертационной работы

Диссертационная работа Даниловой Александры Артёмовны изложена на 178 страницах, содержит 68 рисунков и 58 таблиц. Список использованной литературы представлен 188 источниками, из которых 148 являются зарубежными. Структура работы включает в себя введение, обзор литературы в рамках рассматриваемой тематики, описание использованных материалов и методов исследования, а также четыре главы экспериментальных исследований, общие выводы по проделанной работе, список литературы и приложения.

Во введении автор обозначает актуальность выбранной тематики, приводя перечень существующих проблем, ассоциированных с использованием флавоноидов в составе лекарственных средств. На основании чего формулирует цель и задачи диссертационного исследования, направленные на решение обозначенной проблематики. Дополнительно представлены научная новизна, теоретическая и практическая значимость исследования, в том числе – положения, выносимые на защиту.

В первой части главы 1 «Литературный обзор» автор детально рассматривает ключевые фармакологические и физико-химические свойства субстанций флавоноидов, дополнительно выделяя те неудовлетворительные характеристики, которые ограничивают терапевтический потенциал подобных субстанций в составе лекарственных средств. **Во второй части обзора** соискатель освещает существующие сегодня пути решения проблемы ограниченной биодоступности рассматриваемых соединений с помощью технологии твердых дисперсий. Особое внимание уделено методу экструзии расплава, его специфике и особенностям контроля качества получаемых продуктов в соответствии с требованиями надлежащей производственной практики. Для доказательства востребованности темы исследования автором проведена систематизация данных зарубежных исследований, связанных с разработкой состава и технологии твердых дисперсий, полученных методом экструзии горячего расплава.

Во второй главе приведено подробное описание выбранных объектов исследования – кверцетина, диосмина и очищенных микронизированных флавоноидных фракций, а также полимеров-носителей и вспомогательных веществ, которые использованы автором при проведении экспериментальной части диссертации. В том числе дана характеристика использованным физико-химическим, технологическим и биофармацевтическим методам анализа.

Третья глава посвящена разработке алгоритма подбора оптимального полимера-носителя для создания твердых дисперсий флавоноидов. Для этого на начальном этапе оценены физико-химические и технологические свойства выбранных объектов исследования и составлен профиль критических атрибутов качества рассматриваемых субстанций. Дополнительно проведена серия испытаний по оценке фазовой растворимости кверцетина и диосмина в водных растворах полимеров-носителей с выбором наиболее эффективных кандидатов, а также уточнены температуры стеклования носителей методом дифференциальной сканирующей калориметрии. На основании чего, автором предложена схема подбора оптимального полимера-носителя для создания твердых дисперсий флавоноидов методом экструзии расплава на этапе ранней фармацевтической разработки.

В четвертой главе представлены результаты разработки состава и технологии твердых дисперсий кверцетина с различными содержаниями активного вещества. С целью воспроизводимой наработки экструдата и выбора надлежащих параметров ведения процесса автором проведена многокритериальная оптимизация технологии экструзии для каждой композиции с использованием функции желательности. По совокупности оценки физико-химических, технологических и биофармацевтических свойств определено наиболее оптимальное содержание активного вещества в твердой дисперсии – 1 %. Доказано существенное улучшение свойств растворимости в воде, высвобождение свыше 90 % в биореlevantных средах, а также аморфизация действующего вещества наряду с сохранением термодинамической стабильности в течении 6 месяцев ускоренного хранения.

Пятая глава охватывает результаты разработки состава и технологии твердых дисперсий диосмина и очищенных микронизированных флавоноидных фракций методом экструзии расплава. Аналогичным образом для каждой композиции предложена схема оптимизации технологии методом многокритериальной оптимизации через функцию желательности с последующим выбором надлежащих параметров ведения процесса.

Для твердых дисперсий диосмина на основе родственных полимеров-носителей (сополимера поливинилпирролидона с винилацетатом в соотношении 60:40 и поливинилпирролидона K17) проведена сравнительная характеристика физико-химических и технологических свойств. Установлена непригодность поливинилпирролидона K17 в качестве полимерной матрицы для разработки твердых дисперсий диосмина, на основании чего для дальнейших исследований выбран носитель в виде поливинилпирролидона-винилацетата. Показано существенное улучшение свойств растворимости и растворения диосмина в твердых дисперсиях, на основании оценки термических и структурных свойств сделан вывод о переходе моногидратной формы действующего вещества в аморфное состояние в композициях с его низким содержанием. Установлена сохранность свойств диосмина в составе 1 % твердой дисперсии в течении 6 месяцев хранения.

Для твердых дисперсий очищенных микронизированных флавоноидных фракций установлено изменение термических характеристик образцов после экструзионной обработки. Вследствие этого, автором проведена модификация состава путем введения в композицию пластифицирующего агента – полиэтиленгликоля 6000, разработана и оптимизирована технология экструзии для воспроизводимой наработки. Методом дифференциальной сканирующей калориметрии определено максимально допустимое содержание пластификатора в твердой дисперсии – не более 5 %. Показано значительное улучшение свойств растворимости и растворения активного вещества в трехкомпонентной твердой дисперсии, доказана аморфизация вещества и сохранение его ключевых свойств в течении ускоренного хранения.

В шестой главе обсуждается альтернативный подход к повышению растворимости флавоноидов путем создания комплексов с β -циклодекстрином. Автором выбран наиболее эффективный способ получения комплексов кверцетина и диосмина – метод растирания, являющийся аналогом влажного гранулирования. Далее проведена сравнительная оценка физико-химических и технологических свойств комплексов включения рассматриваемых веществ и разработанных ранее твердых дисперсий. На основании чего определена эффективность и перспективность получения твердых дисперсий флавоноидов методом экструзии горячего расплава для внедрения в технологию готовых лекарственных средств с соблюдением требований надлежащей производственной практики.

В заключении обобщены основные результаты исследования, соответствующие поставленным цели и задачам.

Автореферат отражает основное содержание диссертации.

Достоинства и недостатки по содержанию и оформлению диссертации

С учетом научной новизны тематики исследования, достигнутых результатов, а также практической значимости, при рассмотрении диссертационной работы Даниловой А.А. возникли следующие вопросы:

1. Почему при входном контроле термических характеристик субстанций флавоноидов проведен синхронный термический анализ, а при оценке полимеров-носителей – лишь дифференциальная сканирующая калориметрия?
2. С какой целью при изучении термических свойств полученных в ходе работы твердых дисперсий для анализа ДСК-кривых использовались данные второго нагрева образцов?
3. Почему в качестве пластифицирующего агента в составе твердой дисперсии очищенных микронизированных флавоноидных фракций Вами выбран именно полиэтиленгликоль 6000? Рассматривалось ли влияние других пластификаторов, или, например, полиэтиленгликолей с более низкими молекулярными массами?
4. С учетом значительного увеличения растворимости диосмина и флавоноидных фракций и, соответственно, улучшения их биофармацевтических характеристик, предполагаете ли Вы снижение дозировки модифицированных субстанций в готовой лекарственной форме и насколько?
5. Планируется ли автором оценка фармакологического профиля разработанных твердых дисперсий на моделях *in vivo*, что значительно повысит релевантность проведенных исследований?

Указанные вопросы носят уточняющий характер, не снижают достоинство и значимость проделанной работы и не влияют на общую положительную оценку.

Заключение

Принимая во внимание все вышеперечисленное, можно сделать заключение о том, что диссертационная работа Даниловой Александры Артёмовны по теме: «Разработка технологии экструзии расплава твердых дисперсий флавоноидов для улучшения биофармацевтических свойств», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, является завершенным научным исследованием, которое имеет перспективы для дальнейшей научно-практической реализации.

Разработанные составы и технология твердых дисперсий флавоноидов, полученных методом экструзии расплава, представляют собой решение важной научной задачи, связанной с улучшением биофармацевтических свойств фитосубстанций для обеспечения надлежащего терапевтического профиля в совокупности со снижением дозировок активных веществ в готовых лекарственных формах.

По актуальности и важности темы, объему и глубине исследования, теоретической и практической значимости, обоснованности и достоверности полученных результатов и выводов, диссертационная работа Даниловой Александры Артёмовны 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, Данилова Александра Артёмовна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по научной специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств.

ОФИЦИАЛЬНЫЙ ОППОНЕНТ

Заведующий кафедрой фармацевтического анализа федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор фармацевтических наук (15.00.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия, 14.00.25 – фармакология, клиническая фармакология), профессор

03.09.2026

Михаил Валерьевич Белоусов



ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
634050, Российская Федерация, Томская область, г. Томск, Московский тракт, д. 2
Телефон: +7 913 825-17-71
e-mail: mvb63@mail.ru