

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора фармацевтических наук Блынской Евгении Викторовны на диссертационную работу Даниловой Александры Артёмовны «Разработка технологии экструзии расплава твердых дисперсий флавоноидов для улучшения биофармацевтических свойств», представленную на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по научной специальности

3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств 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

Актуальность темы исследований

Низкая растворимость и ограниченная биодоступность большей части существующих активных фармацевтических субстанций (АФС) препятствуют надлежащей фармакологической эффективности лекарственных средств на их основе, что приводит к необходимости поиска способов нивелирования рассматриваемой проблемы. Примечательно, что указанная тенденция характерна не только для синтетических действующих веществ, но и субстанций растительного происхождения.

Из существующих в настоящее время способов повышения растворимости создание твердых дисперсий методом экструзии расплава представляется наиболее универсальной стратегией, соответствующей современным требованиям фармацевтической системы качества. Эффективность данного подхода подтверждается увеличением числа одобренных для применения лекарственных средств, содержащих в своем составе твердые дисперсные системы. В связи с чем, актуальность диссертационной работы не вызывает сомнений.

Выбранные автором объекты исследования – субстанции флавоноидов (кверцетина, диосмина и очищенных микронизированных флавоноидных фракций) в настоящее время широко используются в медицинской практике и обладают значительным терапевтическим потенциалом. Однако крайне низкая растворимость рассматриваемых соединений приводит к усложнению производственных процессов и ухудшению потребительских характеристик готовых лекарственных средств на их основе.

Для решения данной проблемы соискателем выполнено комплексное исследование, посвященное разработке технологии получения твердых дисперсных систем флавоноидов методом экструзии расплава и оценке ключевых свойств экструдатов.

В соответствии с чем, **целью исследования** является разработка технологии получения твёрдых дисперсных систем на основе флавоноидов методом экструзии горячего расплава для улучшения их биофармацевтических свойств. **Задачи**, сформулированные автором для достижения цели, 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.

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.

Научная новизна исследования

Соискателем выполнено системное исследование возможности применения технологии экструзии расплава для получения аморфных твердых дисперсий флавоноидов с использованием сополимера поливинилпирролидона с винилацетатом. Следует отметить, что в отечественной литературе подобные исследования представлены ограниченно, а для ряда исследуемых объектов данные фактически отсутствуют.

Особый интерес представляет разработанный автором алгоритм выбора полимеров-носителей для создания твердых дисперсных систем активных

субстанций. В отличие от традиционного эмпирического подхода, основанного преимущественно на литературных данных, автор предлагает обоснованную схему скрининга носителей на основе оценки фазовой растворимости и термических свойств. Подобный подход имеет важное научное значение и может быть использован при разработке твердых дисперсий других классов труднорастворимых веществ.

Дополнительно предложена разработка оригинальной схемы оптимизации экструзии горячего расплава с использованием функции желательности Харингтона, что создает основу для рационального выбора параметров протекания процесса.

Соискателем впервые получены аморфные твердые дисперсии кверцетина, диосмина и очищенных микронизированных флавоноидных фракций на основе сополимера поливинилпирролидона с винилацетатом, обоснованы соотношения компонентов и доказано существенное улучшение биофармацевтических свойств флавоноидов.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость исследования определяется разработкой и научным обоснованием перспективного подхода к повышению биодоступности флавоноидов посредством их сплавления с полимерными носителями при получении твердых дисперсных систем методом экструзии расплава. Предлагаемый подход способствует расширению существующих представлений о механизмах модификации физико-химических свойств природных биологически активных соединений и открывает новые возможности для повышения эффективности их практического применения.

С фундаментальной точки зрения работа вносит вклад в развитие представлений о закономерностях межмолекулярного взаимодействия между полимерами различной природы и представителями флавоноидов, позволяя установить взаимосвязь между химическим строением компонентов и особенностями формирования устойчивых супрамолекулярных систем. Полученные в рамках исследования результаты расширяют научные знания в области фитохимии, химии природных соединений и химии полимеров.

Практическая значимость исследования подтверждается возможностью использования разработанных твердых дисперсий в качестве промежуточных продуктов для производства твердых лекарственных форм. Результаты диссертационной работы вносят вклад в формирование научно-технологической основы для масштабирования процесса и дальнейшего его внедрения в практику отечественных фармацевтических предприятий. Кроме того, теоретические положения работы могут служить основой для дальнейших научных исследований, направленных на создание новых систем доставки и обеспечения контролируемого высвобождения природных биологически активных соединений.

Рекомендации по использованию результатов для науки и практики

Результаты проведенного исследования имеют существенное значение для развития отечественной технологии лекарственных средств.

Разработанные методические подходы к выбору полимеров-носителей, оптимизации параметров экструзии горячего расплава и оценке качества твердых дисперсных систем целесообразно использовать при создании новых лекарственных препаратов на основе активных субстанций с низкой растворимостью.

Помимо прочего, полученные результаты могут оказаться востребованными для научно-исследовательских организаций и фармацевтических предприятий при разработке и масштабировании технологии экструзии, а также при внедрении данного процесса в непрерывный цикл производства лекарственных средств в соответствии с современными требованиями фармацевтической системы качества.

Представленные в работе данные расширяют научные представления о закономерностях формирования твердых дисперсных систем флавоноидов и могут быть использованы при проведении дальнейших исследований взаимодействия биологически активных веществ с полимерными матрицами и разработки современных систем доставки.

Материалы диссертации рекомендуется использовать в образовательном процессе по направлениям подготовки специалистов фармацевтического, химико-технологического и биотехнологического профиля, а также в программах повышения квалификации работников фармацевтической промышленности.

Личный вклад автора

Все этапы диссертационного исследования, включая систематизацию материала по теме работы, планирование, подготовку и проведение экспериментальной части, обработку и анализ полученных данных, а также подготовку научных публикаций, выполнены автором самостоятельно.

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

На основании поставленных в рамках исследования задач соискатель грамотно спланировал реализацию экспериментальной части работы. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений и подтверждается использованием современных методов физико-химического анализа: дифференциальной сканирующей калориметрии, ИК-Фурье спектроскопии, рентгеноструктурного анализа, высокоэффективной жидкостной хроматографии, а также корректной статистической обработкой экспериментальных данных с использованием языков программирования *R* и *python*.

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.

Апробация работы

Отдельные результаты исследования обсуждены на 15 научных конференциях, форумах и симпозиумах, а также удостоены признания

Губернатором Санкт-Петербурга и Комитетом по науке и высшей школе. Тема диссертационной работы отмечена стипендией Президента Российской Федерации.

Общая характеристика диссертационной работы

Диссертационная работа Даниловой Александры Артёмовны изложена на 178 страницах, содержит 68 рисунков и 58 таблиц. В список использованной литературы входят 188 источников, в том числе 148 зарубежных. По структуре работа представлена следующими разделами: введением, обзором литературы по рассматриваемой тематике, использованными материалами и методами исследования, результатами экспериментальной части работы, которые отражены в четырех главах, заключением по проделанной работе, списком использованных литературных источников и приложениями.

В первой главе приведена подробная характеристика субстанций флавоноидов, а также систематизированы данные о подходах к повышению растворимости рассматриваемых биологически активных веществ. Особое внимание уделено технологии твердых дисперсных систем, полученных методом экструзии расплава, в том числе принципу действия, оборудованию и технологическим параметрам ведения процесса. Кроме того, впервые систематизированы данные зарубежных работ, посвященных созданию твердых дисперсий флавоноидов указанным методом. Обозначена перспективность расширения номенклатуры активных веществ растительного происхождения в составе твердых дисперсий.

Во второй главе представлена характеристика выбранных объектов исследования – субстанций кверцетина, диосмина и комбинации диосмина с гесперидином 9:1, приведен перечень вспомогательных компонентов, описаны использованные способы получения твердых дисперсий и комплексов включения, а также методы анализа, позволяющие провести комплексный контроль качества полученных образцов.

Третья глава посвящена оценке критических атрибутов качества объектов исследования (включая термические и технологические характеристики субстанций) и подбору оптимального полимерного носителя для них с учетом изучения свойств взаимной растворимости и температур стеклования полимеров. В результате разработан и апробирован алгоритм, позволяющий выбирать соответствующий носитель для конкретного действующего вещества, что в перспективе может быть использовано не только для субстанций флавоноидов, но и для синтетических веществ.

Четвертая глава посвящена разработке твердых дисперсий кверцетина. Для выбора технологических параметров процесса проведена оптимизация экструзии расплава через функцию желательности Харрингтона. В результате получено 4 варианта составов твердых дисперсий с различным содержанием активного вещества и изучены ключевые параметры качества. Показано существенное улучшение не только физико-химических, биофармацевтических, но и технологических свойств кверцетина в составе

твердых дисперсных систем, оценена степень кристалличности вещества в зависимости от содержания в композиции.

В пятой главе рассмотрены аспекты получения твердых дисперсных систем диосмина и микронизированных фракций методом экструзии расплава с дальнейшим подбором технологических параметров посредством функции желательности. Для диосмина исследовано два варианта композитов твердых дисперсий на основе поливинилпирролидона (ПВП) K17 и сополимера поливинилпирролидона с винилацетатом (ПВПВА). Показана большая эффективность матрицы ПВПВА для улучшения свойств активного вещества. По совокупности исследований определено допустимое содержание диосмина в твердых дисперсиях, достигнуто существенное улучшение функциональных, физико-химических и биофармацевтических свойств и доказан переход активного вещества в аморфную форму с сохранением стабильности при хранении в течение 6 месяцев.

Для микронизированных фракций показано не только применение технологии экструзии расплава, но и возможность модификации состава путем введения в композицию твердой дисперсии пластифицирующего агента в виде полиэтиленгликоля 6000. Исследовано влияние пластификатора на параметры протекания процесса, а также методом дифференциальной сканирующей калориметрии определено допустимое содержание полиэтиленгликоля 6000 для получения однородной твердой дисперсии. С использованием комплексного подхода к контролю качества полученных образцов доказан переход активной субстанции в аморфное состояние, сопровождающееся закономерным улучшением ключевых характеристик вещества в составе твердых дисперсий.

В шестой главе автор проводит сравнительную характеристику подходов к повышению растворимости, сопоставляя эффективность рассмотренной ранее технологии твердых дисперсий, полученных методом экструзии расплава, и комплексообразования с циклическим олигомером глюкозы – β -циклодекстрином. На основании оценки физико-химических и технологических свойств полученных комплексов включения кверцетина и диосмина, а также принимая во внимание результаты аналогичных анализов для твердых дисперсий изучаемых веществ, соискателем убедительно показана целесообразность внедрения технологии экструзии расплава в производственный цикл готовых лекарственных средств.

В заключении соискатель обобщает ключевые результаты диссертационного исследования, которые в полной мере соответствуют поставленным цели и задачам.

Автореферат отражает основное содержание диссертации.

Достоинства и недостатки по содержанию и оформлению диссертации

Оценивая диссертационную работу Александры Артёмовны Даниловой, необходимо отметить, что представленное исследование характеризуется грамотным и последовательным изложением материала, научной новизной и

практической значимостью. Тем не менее, при подготовке отзыва возникли следующие вопросы:

1. Для 1% ТДС согласно данным рентгенограмм, заявляется, что ввиду отсутствия пиков, свойственных кристаллам, АФС находится в полностью аморфном состоянии. При интерпретации данных учитывалась ли чувствительность прибора и невозможность выявления пиков, свойственных кристаллическим структурам, на фоне аморфного гало, создаваемого полимером?
2. Какие критические параметры процесса экструзии существенно влияют на степень аморфизации субстанций флавоноидов?
3. Проводилась ли предварительная оценка возможности масштабирования разработанной технологии на промышленных двухшнековых экструдерах производительностью свыше 20–50 кг/ч?
4. Планируется ли использование разработанных твердых дисперсий для получения таблетированных лекарственных форм методом прямого прессования (учитывая тот факт, что АФС и полимер должны будут содержаться в составе в соотношении 1:99)?
5. В работе заявлено, что отклонение по температуре стеклования АФС в ТДС, когда экспериментальные значения температур стеклования превышают расчетные, косвенно свидетельствует о наличии кристаллических структур АФС. Может ли это быть связано с другими процессами и явлениями, происходящими при остывании смеси?

Вопросы носят дискуссионный характер и не снижают общей высокой оценки диссертации.

Заключение

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 вносит существенный вклад в современную фармацевтическую разработку и производство готовых лекарственных средств. Предложенные технологические решения для создания твердых дисперсий флавоноидов представляют собой решение важной научной задачи по улучшению физико-химических и биофармацевтических свойств биологически 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

заведующая лабораторией технологии
лекарственных препаратов ФГБНУ
«ФИЦ оригинальных и перспективных
биомедицинских и фармацевтических
технологий», доктор фармацевтических наук
(14.04.01 – технология получения лекарств)



27.08.2026 г.

Ученый секретарь ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»,
кандидат биологических наук

И фарма /В:

/Васильева Е.В.



Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»

125315, Российская Федерация, г. Москва, ул. Балтийская, д. 8

Телефон: +7(903) 237-23-82

e-mail: blynskaya_ev@academpharm.ru