

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной деятельности
ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
доктор медицинских наук, профессор



Т.А. Демура

20 25 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский
университет имени И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)**

на основании решения заседания кафедры фармацевтической технологии
Института фармации имени А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени
И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Диссертация «Разработка состава и технологии производства твердой
лекарственной формы с ресвератролом» на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук выполнена на кафедре фармацевтической
технологии Института фармации имени А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый
МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский
Университет).

Масленникова Мария Сергеевна, 1991 года рождения, гражданство
Российской Федерации, окончила государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего профессионального образования Первый Московский

государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский
Университет) в 2014 году по специальности «Фармация».

В 2014 году зачислена в число аспирантов 1-ого курса на заочную форму
обучения по основной профессиональной образовательной программе
подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре по направлению
33.06.01 Фармация. Отчислена из аспирантуры в 2018 году в связи с
окончанием обучения.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 1902/Аз выдана в 2024 году в
ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет).

С 2023 года работает в должности ассистента кафедры фармацевтической
технологии Института фармации имени А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый
МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по
настоящее время.

Научный руководитель:

Соловьева Наталья Леонидовна, кандидат фармацевтических наук, доцент
кафедры фармацевтической технологии Института фармации имени
А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава
России (Сеченовский Университет).

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит
заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Разработка
состава и технологии производства твердой лекарственной формы с
ресвератролом», представленного на соискание ученой степени кандидата
фармацевтических наук по специальности 3.4.1. Промышленная фармация и
технология получения лекарств, принято следующее заключение:

- **Оценка выполненной соискателем работы**

Диссертационная работа Масленниковой Марии Сергеевны на тему
«Разработка состава и технологии производства твердой лекарственной формы

с ресвератролом», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств, является законченной научно-квалификационной работой, полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и представляет собой законченное, самостоятельное исследование. Полученные результаты содержат потенциал для дальнейших научных исследований, направленных на создание других пероральных лекарственных форм (ЛФ), основанных на процессе солюбилизации ресвератрола.

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

Пероральный путь введения лекарственных препаратов связан с необходимостью решения таких проблем, как низкие растворимость и кишечная проницаемость некоторых фармацевтических ингредиентов, которые в результате приводят к уменьшению всасывания лекарств и, как следствие, его низкой биодоступности.

Биодоступность является одним из важнейших показателей, определяющих скорость и степень всасывания биологически активного вещества в кровь. Поэтому возможность улучшения биодоступности является значимой задачей фармацевтической технологии, особенно актуальной для нерастворимых субстанций в твёрдых лекарственных формах.

Полифенольные соединения, представленные такими группами веществ, как флавоноиды, стильбены, танины, фенолокислоты и др., обладают широким спектром фармакологического действия и являются перспективными с клинической точки зрения биологически активными соединениями.

Ресвератрол (3,5,4'-тригидрокси-транс-стильбен) – стильбен, по биологической активности являющийся фитоалексином, естественным образом вырабатывается некоторыми растениями, как реакция на патогенную атаку бактерий или грибов. Механизм действия ресвератрола связывают с его сильным антиоксидантным эффектом, что играет важную роль в борьбе с заболеваниями, вызываемыми окислительным стрессом. Биологически

активные добавки к пище и пищевые продукты, в состав которых входит ресвератрол, давно исследуют для профилактики и лечения сахарного диабета.

Но пероральный приём ресвератрола малоперспективен из-за его низкой растворимости. Поэтому одной из актуальных задач фармацевтической технологии является разработка твёрдой ЛФ, содержащей в качестве основного действующего вещества ресвератрол с улучшенной растворимостью. Вариантом решения данной проблемы может быть введение солюбилизаторов (представителей групп циклодекстринов, полисорбатов, полуксамеров).

- **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации**

Масленниковой М.С. лично получены, проанализированы и систематизированы все полученные теоретические и практические данные во время всех этапов проводимого исследования, включая проведение эксперимента *in vivo*. В процессе проведения научно-экспериментальных исследований (от разработки композиций до определения соответствия показателей качества разработанной лекарственной формы) лично автором сформулированы положения, вынесенные на защиту, в которых отражены все полученные результаты, написаны соответствующие выводы, отраженные в каждой главе научно-квалификационной работы. Лично автором разработаны дополнительные предположения и проведена апробация исследования, принято участие в научных конференциях и подготовлены публикации в научных журналах.

- **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Достоверность полученных результатов обусловлена необходимым объемом экспериментального материала, однородностью выборки объектов эксперимента, применением современных методов исследования, использованием сертифицированного оборудования, валидацией разработанных методик, применением методов математической статистики, теоретическим обоснованием полученных экспериментальных данных. При проведении исследований экспериментального плана задействовали ряд

современных методов физико-химического исследования (спектрофотометрия, высокоэффективная жидкостная хроматография, изучение растворения, комплекс методов по оценке технологических свойств таблеток, изучение процесса солюбилизации и т.д.) и специализированное современное оборудование. Результаты, полученные независимыми различными методами, согласуются между собой, обосновывая достоверность выносимых на защиту выводов и положений. Методами статистической обработки установлена воспроизводимость и правильность результатов исследований.

- **Научная новизна результатов проведенных исследований**

С целью получения лекарственных форм с высокой растворимостью ресвератрола проведены исследования по созданию комплексов ресвератрола с солюбилизаторами.

Получены оригинальные твёрдые ЛФ с ресвератролом, обладающие высокими биофармацевтическими показателями: таблетки, содержащие комплекс ресвератрола с метил-бета-циклодекстрином.

В экспериментах *in vitro* впервые показана высокая растворимость ресвератрола из разработанных ЛФ.

Разработаны и валидированы методики для оценки показателей качества разработанных ЛФ.

Проведён комплекс исследований *in vivo*, подтверждающий результативность проведённой разработки.

- **Практическая значимость проведенных исследований**

Разработан проект нормативной документации на лекарственные препараты «Таблетки с ресвератролом, 60 мг», а также апробированы опытно-промышленные регламенты на производство. Разработана наиболее рациональная технологическая схема получения таблеток ресвератрола с улучшенной биодоступностью, содержащая в качестве солюбилизатора метил-бета-циклодекстрин. Инновационной разработкой также является технологическая схема производства другой твердой дозированной формы ресвератрола, содержащая в качестве солюбилизатора полисорбат 80 и

представляющая собой твердую капсулу с жидким содержимым. Выполненная диссертационная работа представляет ценность для развития фармацевтической науки, для практического здравоохранения и народного хозяйства, особенно в условиях импортозамещения.

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

Проанализированы литературные данные, касающиеся применения ресвератрола в качестве антиоксидантного препарата.

Доказана и экспериментально обоснована возможность создания твердых лекарственных форм (таблеток и капсул) с ресвератролом, обладающих улучшенной растворимостью.

Разработаны оригинальные по составу таблетки и капсулы, определена их технология, проведена оценка показателей качества и стабильности.

Обоснован выбор вспомогательных веществ и упаковки для полученных таблеток и капсул.

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации на тему: «Разработка состава и технологии производства твердой лекарственной формы с ресвератролом» внедрены в учебный процесс на кафедре фармацевтической технологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Акт внедрения №488 от 10.09.2024 г.

- **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств. Направления исследований: пункт 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; пункт 4. Организация фармацевтической разработки. Трансфер (перенос) фармацевтических технологий и аналитических методик из

научных лабораторий в промышленное производство; пункт 5. Изучение несовместимости лекарственных средств и разработка методов их устранения. Совершенствование технологии малосерийного получения лекарственных средств.

• **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

По результатам исследования автором опубликовано 17 работ, в том числе 3 статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus, 5 иных публикаций по результатам исследования, 9 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Оригинальные научные статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus:

1. Разработка состава и технологии капсул с ресвератролом / **М.С. Сокуренко**, С.П. Кречетов С.П., С.А. Олифер [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2019. - №8 (4). – С. 16-19. [**Scopus**]

2. Обоснование оптимального состава композиций ресвератрола с солюбилизаторами / С.П. Кречетов, **М.С. Масленникова**, Н.Л. Соловьёва [и др.] // Российский биотерапевтический журнал. – 2021. - №3 – С. 57-65. [**Scopus**]

3. Получение и исследование свойств композиций ресвератрола с солюбилизаторами / С.П. Кречетов, **М.С. Масленникова**, А.Ю. Куксин [и др.] // Российский биотерапевтический журнал. – 2023. - №2 – С. 65-73. [**Scopus**]

Иные публикации по теме диссертационного исследования:

1) Исследование технологических свойств таблеточных масс и таблеток ресвератрола / **М.С. Сокуренко**, С.П. Кречетов, С.А. Олифер [и др.] // Вестник фармации. – 2019. - № 2 (84). – С. 69-73.

2) Полифенольные соединения класса стильбеноидов: классификация, представители, содержание в растительном сырье, особенности структуры, использование в пищевой промышленности и фармации / **М.С. Сокуренко**,

Н.Л. Соловьёва, В.В. Бессонов [и др.] // Вопросы питания. – 2019. - №1 (88). – С. 17-25.

3) Полифенолы: классификация, физико-химические свойства, содержание в лекарственных пищевых растениях. / В.В. Бессонов, **Сокуренок М.С.**, А.А. Кочеткова // Растительные источники фитонутриентов для специализированных пищевых продуктов антидиабетического действия. Ред. Тутельян В.А., Киселёва Т.Л., Кочеткова А.А. М.: Библио-Глобус. 2016 – 421 с.

4) Технологии повышения стабильности полифенольных соединений в лекарственных препаратах / Н.Л. Соловьёва, **М.С. Сокуренок** // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2016. - №4 (17). – С. 82-91.

5) Разработка состава и технологии таблеток с ресвератролом / **М.С. Масленникова**, Ж.М. Козлова, И.И. Краснюк, Н.Л. Соловьёва // Естественные и технические науки. – 2024. - №9(196) – С. 74-80. [**Chemical Abstract**]

Материалы конференций по теме диссертационного исследования

1. **Сокуренок М.С.**, Бессонов В.В., Соловьёва Н.Л. / Полифенольные соединения в спортивном питании: биохимия и направленность действия // Спортивное питание и спортивная медицина: сборник материалов Научно-практической конференции с международным участием, Москва, 2015. – С. 69-70.

2. Соловьёва Н.Л., Бессонов В.В., **Сокуренок М.С.** / Полифенольные соединения: биохимия и способы улучшения биодоступности в лекарственном препарате // Материалы Региональной научно-практической конференции «Лечебное питание: актуальные вопросы», Казань, 2015. - С. 74-75.

3. **Сокуренок М.С.**, Соловьёва Н.Л. / Источники полифенольных антиоксидантов растительного происхождения. Виноград культурный (*Vitis vinifera*) // Сборник материалов XXIII Российского Национального конгресса «Человек и лекарство», Москва, 2015. – С. 262.

4. **Сокуренок М.С., Соловьёва Н.Л., Кречетов С.П.** / Методы повышения стабильности и биодоступности ресвератрола // Сборник Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы современной фармацевтической технологии», Пятигорск, 2016. – С. 145-149.

5. **Сокуренок М.С., Соловьёва Н.Л.,** Действие ресвератрола при лечении сахарного диабета 2 типа // Материалы XVI Всероссийского конгресса нутрициологов и диетологов с международным участием, посвященного 100-летию со дня рождения основателя отечественной нутрициологии А.А. Покровского "Фундаментальные и прикладные аспекты нутрициологии и диетологии, Москва, 2016. – С. 123-124.

6. **Сокуренок М.С., Соловьёва Н.Л.** / Биологически активные вещества: факторы, влияющие на их поступление в организм и биодоступность // Материалы международной конференции Школа молодых ученых «Основы здорового питания и пути профилактики алиментарно-зависимых заболеваний», Москва, 2016. – С. 235-240.

7. **Сокуренок М.С., Соловьёва Н.Л.** [и др.] / Разработка самодиспергирующей смеси ресвератрола // Сборник материалов XXIV Российского национального конгресса «Человек и лекарство», Москва, 2017. – С. 107.

8. **Сокуренок М.С., Апратин С.А., Макаренко М.А.** [и др.] / Изучение влияния ресвератрола и его композиций с солюбилизаторами на перекисное окисление липидов (пол) у крыс линии Wistar и мышей линии C57black/6j // Сборник Материалов II Всероссийской научно-практической конференции «Питание и здоровье», Москва, 2019. – С. 60-62.

9. **Масленникова М.С., Соловьёва Н.Л., Бардаков А.И.** / Разработка таблеток с ресвератролом и метил-бета-циклодекстрином // Сборник Материалов III Международной научно-практической конференции

«Разработка лекарственных средств – традиции и перспективы», Томск, 2024. – С. 48-50.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:

1) Полифенольные соединения в спортивном питании: биохимия и направленность действия / Научно-практическая конференция с международным участием «Спортивное питание и спортивная медицина» (Москва, 2015 г.)

2) Биологически активные вещества: факторы, влияющие на их поступление в организм и биодоступность / Международная конференция Школа молодых ученых «Основы здорового питания и пути профилактики алиментарно-зависимых заболеваний» (Москва, 2016 г.)

3) Источники полифенольных антиоксидантов растительного происхождения / XXIII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» (Москва, 2016 г.)

4) Изучение влияния ресвератрола и его композиций с солюбилизаторами на перекисное окисление липидов (пол) у крыс линии Wistar и мышей линии C57black/6j / II Всероссийская научно-практическая конференция «Питание и здоровье» (Москва, 2019 г.)

Заключение

Диссертация соответствует требованиям п. 21 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от 06.06.2022 г. № 0692/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на автора(ов).

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Масленниковой Марии Сергеевны «Разработка состава и технологии производства твердой лекарственной формы с ресвератролом» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств.

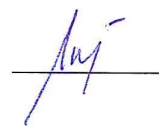
Заключение принято на заседании кафедры фармацевтической технологии Института фармации имени А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Присутствовало на заседании 19 чел.

Результаты голосования: «за» – 19 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 6 от 12 декабря 2024 г.

Председательствующий на заседании

Доктор фармацевтических наук, профессор,
заведующий кафедрой фармацевтической технологии
Института фармации имени А.П. Нелюбина
ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)



И.И. Краснюк