

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

доктора фармацевтических наук (3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств), доцента, заведующего кафедрой общей фармацевтической и биомедицинской технологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Суслиной Светланы Николаевны, на диссертационную работу Масленниковой Марии Сергеевны на тему: «Разработка состава и технологии производства твердой лекарственной формы с ресвератролом», представленную в диссертационный совет ДСУ 208.002.02 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по научной специальности: 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств.

### ***Актуальность темы исследования***

Ресвератрол является высокоперспективным полифенолом с доказанным широким спектром фармакологической активности (антиоксидантной, кардиопротекторной, противовоспалительной, противоопухолевой и др.). Однако его практическое применение в терапии ограничено фармакокинетическими проблемами при пероральном приеме. Согласно Биофармацевтической классификационной системе (БКС), ресвератрол относится ко II классу, характеризующемуся низкой растворимостью в воде при одновременно высокой проницаемости. Это приводит к его недостаточному высвобождению в просвете желудочно-кишечного тракта, пресистемному метаболизму (глюкуронизации и сульфатированию) и, как следствие, низкой биодоступности. Следовательно, несмотря на доказанную фармакологическую активность, основная проблема ресвератрола обусловлена сложностями, решаемыми областью фармацевтической технологии: создание его эффективной и воспроизводимой пероральной лекарственной формы. Преодоление этого ограничения представляет собой актуальную научно-практическую задачу. Работа Масленниковой М.С. направлена на решение именно этой практической задачи путем применения метода солюбилизации, что делает ее актуальной задачей как для фармацевтической науки, так и для потенциального внедрения в лечебную практику.

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

В ходе экспериментальных исследований был применен комплекс современных физико-химических методов анализа с использованием

сертифицированного оборудования. Согласованность результатов, полученных независимыми методами, их взаимодополняемость и непротиворечивость служат веским основанием достоверности выводов и положений, выносимых на защиту. Материалы научных исследований по теме диссертации представлены на конференциях: научно-практическая конференции с международным участием "Спортивное питание и спортивная медицина" (1-2 июня 2015 г., Москва); XXIII Российский Национальный конгресс «Человек и лекарство» (2016, г. Москва); Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы современной фармацевтической технологии» (29 апреля 2016 г.), проводимая на базе Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ГБОУ ВПО ВолГМУ Минздрава России; Школа молодых ученых «Основы здорового питания и пути профилактики алиментарно-зависимых заболеваний» (23-25 ноября 2016, г. Москва); XXIV Российский Национальный конгресс «Человек и лекарство» (2017, г. Москва); III Международная научно-практическая конференция «Разработка лекарственных средств – традиции и перспективы» (2024, г. Томск).

#### *Достоверность и научная новизна исследования полученных результатов*

Все научные положения, выводы и практические рекомендации, представленные в диссертации, являются логичным следствием глубокого анализа литературных данных и тщательно спланированного, комплексного экспериментального исследования. Автором последовательно решен ряд задач:

Теоретически и экспериментально обоснована целесообразность применения метода солюбилизации для повышения растворимости ресвератрола.

Проведен скрининг различных классов солюбилизаторов (полоксамеров, полисорбатов, циклодекстринов и их модифицированных производных) с расчетом молярных коэффициентов солюбилизации и определением оптимального состава композиций.

Научно обоснован выбор метил- $\beta$ -циклодекстрина в качестве наиболее эффективного солюбилизатора для ресвератрола и разработан стабильный состав самодиспергирующейся композиции.

Обоснован выбор технологии прямого прессования и состава вспомогательных веществ для получения качественных таблеток.

Экспериментально подтверждено соответствие разработанной лекарственной формы требованиям действующей нормативной документации (ГФ РФ XV изд.).

Выводы и рекомендации работы полностью вытекают из полученных результатов и являются достоверными и обоснованными.

### ***Значимость для науки и практики полученных автором результатов***

Теоретическая значимость работы состоит в углублении представлений о процессах солюбилизации труднорастворимых полифенольных соединений и установлении закономерностей влияния структуры солюбилизаторов на их эффективность. Полученные данные могут служить основой для разработки лекарственных форм и с другими плохо растворимыми веществами.

Практическая значимость заключается в создании готового к внедрению проекта лекарственного препарата. Разработаны:

- Проект нормативной документации (НД) на лекарственный препарат «Таблетки с ресвератролом, 60 мг».

- Технологический регламент и схема производства.

- Валидированная методика контроля качества.

Результаты работы уже внедрены в учебный процесс Сеченовского Университета и в опытно-промышленное производство ООО «В-МИН», что подтверждено соответствующими актами.

### ***Соответствие диссертации паспорту специальности***

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств, пунктам 3, 4, 5.

### ***Полнота освещения результатов диссертации в печати***

Результаты диссертации Масленниковой М.С. отражены в научных публикациях. По теме диссертации опубликовано 17 работ, в том числе 3 статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus, в иных научных изданиях – 5 публикаций; в материалах всероссийских и международных конференций представлено 9 тезисов.

### ***Структура и содержание диссертации***

Диссертация изложена на 144 страницах и имеет традиционную структуру. Она включает введение, четыре главы, включающие обзор литературы и три экспериментальные главы, общие выводы, заключение, практические рекомендации, список литературы, список условных обозначений и сокращений, приложения. Работа логически выстроена, материал изложен последовательно и ясно. Текст хорошо структурирован, иллюстрирован необходимыми таблицами, рисунками и графиками, в которых отражены основные результаты экспериментального исследования.

**Во введении** обоснована актуальность темы, сформулированы цель, задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы.

**В главе 1 «Обзор литературы»** представлен аналитический обзор литературы, посвященный проблеме окислительного стресса, антиоксидантам, ресвератролу (его свойствам и фармакологическим эффектам), а также современным подходам к повышению его биодоступности, в частности, методу солюбилизации.

**В главе 2 «Материалы и методы»** описаны материалы и методы исследования, включая характеристику субстанции ресвератрола, вспомогательных веществ (солюбилизаторов, стабилизаторов, наполнителей), а также фармакопейные и валидированные методики анализа.

**В главе 3 «Получение и исследование свойств композиций ресвератрола с солюбилизаторами»** представлены результаты получения и исследования самодиспергирующихся композиций ресвератрола с различными солюбилизаторами: изучены их спектральные характеристики, определены коэффициенты солюбилизации, кинетика растворения и стабильность, в результате чего выбрана оптимальная композиция с метил- $\beta$ -циклодекстрином.

**В Главе 4 «Разработка лекарственной формы с ресвератролом и проведение исследований качества»** изложены этапы разработки непосредственно лекарственной формы – таблеток: обоснован их состав и технология прямого прессования, изучены физико-технологические параметры и показатели качества готовых таблеток, установлены сроки годности, условия хранения. Также представлены целевой профиль разрабатываемой лекарственной формы с ресвератролом и совместимость с действующего вещества с вспомогательными веществами.

После каждой главы представлены обоснованные выводы, отражающие основные результаты данной части работы.

**В Заключении** подведены итоги работы, сформулированы основные выводы, подтверждающие достижение цели диссертации и решение поставленных задач.

Представлены практические рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы.

В части «**Приложения**» представлены первичные экспериментальные данные (рисунки с хроматограммами, таблицы с результатами исследований стабильности таблеток с ресвератролом и разработанных композиций, внешний вид таблеток); отчет по валидации методики, технологическая схема, проект НД, лабораторный регламент на производство, дополнительные исследовательские данные по результатам *in vivo*.

Общие выводы, представленные в диссертации, лаконично и точно отражают основные научные и практические результаты работы, которые полностью соответствуют поставленным во введении цели и задачам. Сформулированные выводы являются конкретными и доказанными.

соответствуют поставленным во введении цели и задачам. Сформулированные выводы являются конкретными и доказанными.

### ***Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации***

Автореферат адекватно отражает содержание диссертационной работы. Основные положения, выносимые на защиту, выводы и научные результаты, изложенные в автореферате, полностью соответствуют материалам диссертации.

### ***Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации***

Диссертационное исследование Масленниковой М.С. представляет собой завершённую научную работу, в которой решена актуальная задача повышения растворимости плохо растворимого полифенольного соединения. При этом в ходе ознакомления с материалами диссертации возникли следующие вопросы и замечания, требующие дополнительного пояснения:

1. Каковы основные природные источники ресвератрола и почему в качестве сырья для фармацевтической субстанции был выбран именно синтетический транс-ресвератрол (ResVida)?

2. Три типа композиций на основе полуксамера 407, твина 80 и метил-бета-циклодекстрина показали высокую солюбилизирующую способность. С практической точки зрения, что является основным барьером для внедрения в промышленность композиций на основе Р407 и Т80, кроме стабильности, и есть ли пути преодоления этих ограничений?

3. Проводился ли мониторинг образования цис-изомера ресвератрола при хранении разработанных лекарственных форм?

4. Изучалось ли влияние солюбилизации на фармакологическую активность ресвератрола?

Данные замечания носят конструктивный характер и не снижают научной и практической ценности выполненного исследования

### ***Заключение***

Таким образом, диссертационная работа Масленниковой Марии Сергеевны на тему: «Разработка состава и технологии производства твёрдой лекарственной формы с ресвератролом», представленная на соискание ученой степени кандидата

фармацевтических наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится комплексное решение актуальной научно-практической задачи по разработке и созданию таблеток полифенольного соединения ресвератрола с улучшенной растворимостью на основе его самодиспергирующейся композиции с метил- $\beta$ -циклодекстрином, представляющей научно-методическую основу для разработки лекарственных форм с улучшенными биофармацевтическими свойствами, что имеет важное практическое значение для фармацевтической науки в целом и технологии в частности. Диссертация соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора от 06.06.2022 г. № 0692/Р (с изменениями, утвержденными: приказом № 1179/Р от 29.08.2023 г., приказом № 0787/Р от 24.05.2024 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Масленникова Мария Сергеевна заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой общей фармацевтической и биомедицинской технологии  
ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы»,  
доктор фармацевтических наук, доцент

Суслина Светлана Николаевна

Подпись Суслиной Светланы Николаевны заверяю:

Ученый секретарь ученого совета медицинского института ФГАОУ ВО РУДН

«10» ноября 2024



к.ф.н. Максимова Т.В.

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы»  
117198, Российская Федерация, г. Москва, ул. Миклухо-Макля, д. 6.  
Тел.: +7 (495) 434-70-27