

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение
высшего образования
**«Казанский государственный
медицинский университет»**
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49
Тел.: (843) 236-06-52, факс: 236-03-93
E-mail: rector@kazangmu.ru



Россия Федерациясе сәламәтлек
саклау министрлыгының
«Казан дәүләт медицина университеты»
югары белем биру федераль дәүләт
бюджет мәгариф учреждениесе
420012, Казан шәһәре, Бутлеров ур., 49
Тел.: (843) 236-06-52, факс: 236-03-93
E-mail: rector@kazangmu.ru

ОКПО 01963640, ОИ РПН 1021602848189, ИНН / КПП 1655007760/165501001

№ 6582 5.11 202 5 г.

На № _____ от _____ 202 _____ г.

Г _____

Г _____

УТВЕРЖДАЮ

И.о. ректора Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
"Казанский государственный медицинский университет"
Министерства здравоохранения Российской Федерации
доктор медицинских наук, профессор



_____ Д.И. Абдулганиева

» ноябрь _____ 2025 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Казанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу **Масленниковой Марии Сергеевны** на тему: **«Разработка состава и технологии производства твёрдой 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 выполненной работы

В работе Масленниковой М.С. освещена проблема низкой биодоступности ресвератрола при пероральном введении, обусловленной его недостаточной растворимостью и физико-химической нестабильностью.

Пероральный путь введения, несмотря на удобность применения, зачастую неэффективен для ряда лекарственных субстанций из-за их низкой растворимости и плохой кишечной проницаемости, что приводит к снижению биодоступности. Одним из таких соединений является ресвератрол — природный полифенол с мощным антиоксидантным действием, демонстрирующий значительный потенциал в терапии широкого спектра заболеваний, в патогенезе которых ключевую роль играет окислительный стресс (включая сахарный диабет, хронические воспалительные патологии и онкологические процессы).

Вследствие крайне низкой растворимости *in vivo* пероральный прием нативной субстанции ресвератрола характеризуется минимальной терапевтической эффективностью. В связи с этим разработка его твердой лекарственной формы с повышенной биодоступностью представляет собой актуальную научно-практическую задачу. Наиболее перспективным стратегическим направлением для её решения является создание солюбилизованных композиций на основе циклодекстринов, полаксомеров и полисорбатов, что и определило основную цель настоящего диссертационного исследования.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планами научно-исследовательских работ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России и является фрагментом исследования по теме: «Развитие научных и научно-методических основ, базовых и инновационных подходов при разработке, внедрении и применении лекарственных средств» (номер государственной регистрации 01.2.012.61653).

Новизна исследования и полученных результатов

В рамках проведенных исследований Масленниковой М.С. впервые разработана комплексная солюбилизованная композиция ресвератрола с метил-β-циклодекстрином, стабилизированная аскорбиновой кислотой в оптимальной концентрации 2,5% (масс.), обеспечивающая сохранение органолептических свойств и стабильности действующего вещества. Установлен профиль стабильности ресвератрола в модельных средах ЖКТ: подтверждено сохранение свойств в кислой среде (рН 1,2) и выявлено снижение стабильности при рН 6,8. Научно обоснована целесообразность разработки твердой лекарственной формы с высвобождением в желудке, основанная на выявленном профиле стабильности ресвератрола, а также

лучшей кинетике растворения при создании композиции с метил- β -циклодекстрином.

Впервые на основании комплексного технологического подхода обоснован выбор вспомогательных веществ (Лудипресс®, натрия крахмала гликолят, соль стеариновой кислоты) для создания массы, пригодной для прямого прессования таблеток с ресвератролом, соответствующих всем критериям качества ГФ РФ XV.

Экспериментально доказано, что создание композиции ресвератрола с метил- β -циклодекстрином в составе твердой лекарственной формы статистически значимо повышает скорость и степень его высвобождения *in vitro* (более 80% за 45 минут) по сравнению с нативной субстанцией.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Проведенное исследование обладает существенной научной и практической значимостью, выражающейся в следующих аспектах:

Научная значимость:

- Разработана и экспериментально обоснована методология повышения биодоступности труднорастворимых полифенольных соединений методами солюбилизации.
- Установлены количественные характеристики эффективности различных групп солюбилизаторов (циклодекстринов, полисорбатов, поллоксамеров) в отношении ресвератрола.
- Разработаны и валидированы аналитические методики контроля качества композиций и готовой лекарственной формы.

Практическая значимость:

- Создана оригинальная лекарственная форма ресвератрола с повышенной биодоступностью, готовая к внедрению в производство.
- Разработан комплект нормативно-технической документации для промышленного выпуска препарата.
- Результаты работы внедрены в учебный процесс и могут быть использованы фармацевтическими предприятиями.

Полученные результаты вносят вклад в развитие фармацевтической технологии и создают основу для разработки новых эффективных лекарственных средств на основе труднорастворимых биологически активных соединений.

Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации Масленниковой М.С. внедрены:

- в учебный процесс на кафедре фармацевтической технологии образовательного департамента Института фармации им. А.П. Нелюбина

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет);

Личный вклад автора

Авторский вклад распространяется на все этапы исследования - от постановки цели до формулирования выводов и представления результатов в научных публикациях и докладах. В рамках диссертации автором лично выполнена разработка композиций ресвератрола с солюбилизаторами, предложены составы таблеток и определены их качественные характеристики. Проведённый автором системный анализ экспериментальных данных позволил научно обосновать состав лекарственной формы и технологию её производства. Полученные результаты нашли отражение в диссертации и научных публикациях, а также были внедрены в учебный процесс и опытно-промышленное производство непосредственно автором.

Рекомендации по использованию результатов работы и выводов диссертации

Целесообразно использовать полученные научные результаты в образовательном процессе Сеченовского Университета при подготовке будущих специалистов как провизоров, так и специалистов врачебных специальностей. Перспективными направлениями для последующих исследований представляются проведение полного комплекса доклинических и клинических испытаний, изучение терапевтической эффективности разработанной лекарственной формы при конкретных патологических состояниях, а также оптимизация технологического процесса для масштабирования производства. Полученные в работе научно-практические результаты создают прочную основу для продолжения исследований в области создания лекарственных форм труднорастворимых веществ и могут быть успешно применены в фармацевтической промышленности.

Полнота освещения результатов диссертации

Результаты диссертационного исследования нашли своё отражение в 17 научных публикациях: 3 статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus, 5 статей в иных научных изданиях, а также 9 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Структура и содержание диссертации

Диссертация структурно оформлена в соответствии с предъявляемыми требованиями. Работа объёмом 144 страницы состоит из введения, четырёх

глав, содержащих обзор литературы, описание материалов и методов, а также изложение и анализ экспериментальных исследований, заключения, списка сокращений и условных обозначений, а также списка литературы. Список литературы включает 180 источников, из которых 128 представлены на иностранных языках, что демонстрирует глубокое знакомство автора с современным состоянием проблемы в мировой науке. Теоретические положения и экспериментальные данные подтверждены наглядными материалами, включающими 33 таблицы и 19 рисунков, расположенных в основной части работы и в приложениях.

Введение диссертации содержит обоснование ключевых аспектов исследования: актуальность, степень разработанности, цель и задачи, научную новизну, практическую значимость - внедрение результатов в учебный процесс и производство, методология, положения на защиту.

Глава 1. Обзор литературы

В главе представлен комплексный анализ литературных данных, послуживших теоретическим обоснованием исследования. Рассматриваются фундаментальные аспекты окислительного стресса и роль антиоксидантов в его коррекции. Детально охарактеризован объект исследования – ресвератрол: его источники, физико-химические свойства, метаболизм и фармакологическое действие (противовоспалительное, кардиопротекторное, противоопухолевое и др.). Особое внимание уделено решению центральной задачи работы – низкой растворимости ресвератрола при пероральном приеме и современным стратегиям ее повышения, в частности, методу солюбилизации с использованием полисорбатов, полоксамеров и циклодекстринов.

Глава 2. Материалы и методы

В данной главе приведено полное описание используемых в исследовании материалов (фармацевтическая субстанция ресвератрола, вспомогательные вещества, растворители) и методов проведения исследований. Описаны методы оценки физико-химических и технологических характеристик субстанций и композиций, исследования растворимости и кинетики растворения, а также валидированная методика количественного анализа (ВЭЖХ-УФ). Отдельно представлены методологии изучения стабильности разработанных композиций и готовой лекарственной формы в соответствии с требованиями регуляторных документов.

Глава 3. Получение и исследование свойств композиций ресвератрола с солюбилизаторами

Экспериментальная глава посвящена скринингу и оптимизации самодиспергирующихся композиций ресвератрола. В ней представлены результаты изучения спектральных характеристик ресвератрола в присутствии

различных солюбилизаторов, рассчитаны коэффициенты молярной солюбилизации и определены оптимальные составы композиций. Подробно описана технология их получения методом удаления растворителя. Проведено сравнительное изучение кинетики растворения и стабильности полученных композиций, на основании чего для дальнейшей разработки была выбрана наиболее перспективная композиция с метил- β -циклодекстрином.

Глава 4. Разработка лекарственной формы с ресвератролом и проведение исследований качества

В заключительной главе представлены результаты прикладной части работы. На основе сформулированного целевого профиля качества разработаны составы и технология таблеток, получаемых методом прямого прессования. Проведена комплексная оценка качества готовой лекарственной формы по всем фармакопейным показателям (описание, истираемость, прочность, распадаемость, однородность дозирования, растворение). Установлены срок годности (2 года) и условия хранения ($5\pm 3^\circ\text{C}$). Подтверждена совместимость действующего вещества с выбранными вспомогательными компонентами. По итогам главы разработан комплект проектной нормативной документации на лекарственный препарат «Таблетки с ресвератролом, 60 мг» и представлен лабораторный регламент на производство.

Заключение диссертации отражает полное соответствие выводов решению поставленных научных задач. Работа демонстрирует методологическую стройность и структурную завершённость. Автор проявил системность в исследовательском подходе, свободное владение современными аналитическими методами и способность к глубокой научной интерпретации результатов.

Проведённое исследование демонстрирует способность автора к самостоятельной научной работе. Результаты работы вносят практический вклад в решение задачи повышения низкой растворимости ресвератрола и могут служить основой для дальнейших исследований в области фармацевтической технологии.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационное исследование Масленниковой М.С. представляет собой завершённую научную работу, отличающуюся целостностью концепции и методической строгостью. Автором на всех этапах — от теоретического обоснования до апробации технологии — продемонстрирован системный подход и владение широким арсеналом современных физико-химических и технологических методов, результаты которых и грамотно интерпретированы.

Содержание автореферата и опубликованных работ полностью раскрывает основное содержание диссертации. Сформулированные выводы и положения, выносимые на защиту, носят аргументированный и доказательный характер, их достоверность имеет исчерпывающее экспериментальное подтверждение.

В ходе ознакомления с работой были сформулированы следующие рекомендации:

1. Чем обоснован выбор дозировки 60 мг ресвератрола для получения таблеток?

2. По данным таблицы 3.3, метил- β -циклодекстрин показал один из лучших результатов по молярному коэффициенту солубилизации (K_{mc}). Однако, при переходе к оптимальному содержанию ресвератрола в композиции (10%), он оказался на одном уровне с полисорбатами. Как Вы объясните этот "проигрыш" в эффективности при практическом применении, и почему в итоге был выбран именно метил- β -циклодекстрин, а не, например, полоксамер 407, у которого K_{mc} значительно выше?

3. В таблице 3 в автореферате и в таблице 4.2 в диссертационной работе «Физико-технологические характеристики составов» отсутствует погрешность измерения.

4. Разработанная технология включает стадию удаления метанола на роторном испарителе. Насколько, по Вашему мнению, эта технология пригодна для масштабирования на промышленное производство? Проводились ли пилотные испытания на более крупных партиях, чем лабораторные?

5. Насколько разработанная Вами порошковая композиция является технологически универсальной? Можно ли её использовать для наполнения капсул без существенного изменения рецептуры и без введения дополнительных технологических стадий, таких как грануляция?

Текст требует незначительной стилистической и редакторской правки для устранения отдельных опечаток и повышения цельности изложения.

Перечисленные замечания носят дискуссионный характер и не снижают научной и практической значимости проведенного диссертационного исследования

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, 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 научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи по фармацевтической разработке таблеток с ресвератролом, обладающим повышенной растворимостью, имеет существенное значение для фармацевтической промышленности и 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 ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств.

Отзыв на диссертационную работу Масленниковой Марии Сергеевны заслушан и утвержден на заседании Ученого Совета Института фармации (протокол № 3 от 31 октября 2025 г.)

Отзыв подготовил:

Директор Института фармации федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Казанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кандидат фармацевтических наук (3.4.1, Промышленная фармация и технология получения лекарств), доцент

Мустафин Руслан Ибрагимович

« 5 » октября 2025 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Казанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации
420012, РФ, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Бутлерова 49

rector@kazangmu.ru

8 (843) 236 06 52



Подпись:
Учёный секретарь Ученого Совета ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, д.м.н. И.Г. Мустафин
« 5 » 11 2025 г.