

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора фармацевтических наук (3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия), профессора, заведующего кафедрой фармацевтической технологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный университет» Минобрнауки РФ Сливкина Алексея Ивановича, 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 исследования

Актуальность диссертационного исследования Масленниковой М.С. определяется необходимостью решения значимой задачи фармацевтической промышленности - низкой растворимости ресвератрола при пероральном применении, что ограничивает реализацию его значительного терапевтического потенциала. Многочисленные исследования подтверждают способность ресвератрола эффективно нейтрализовывать активные формы кислорода, подавлять перекисное окисление липидов и активировать эндогенную антиоксидантную, что делает его перспективным для коррекции окислительного стресса при сердечно-сосудистых, нейродегенеративных и метаболических заболеваниях.

Разработка технологий повышения биодоступности ресвератрола представляет значительный практический интерес для создания современных лекарственных средств. Экспериментально доказанная способность ресвератрола модулировать ключевые звенья патогенеза заболеваний,

ассоциированных с окислительным стрессом, в сочетании с разработанными в работе методами солюбилизации открывает новые возможности для фармакотерапии. Полученные результаты создают основу для разработки стандартизированных лекарственных форм со стабильными фармакокинетическими характеристиками.

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

Научные положения, выводы и практические рекомендации, представленные в диссертации Масленниковой М.С., являются полностью обоснованными и логически следуют из проведенных экспериментальных исследований.

Достоверность полученных результатов подтверждается использованием современных аналитических методов. Методы ВЭЖХ-УФ, СФМ, ГХ применялись для идентификации и количественного определения ресвератрола, а так же вспомогательных веществ, использовавшихся в разработке композиции и лекарственной формы.

Все экспериментальные исследования выполнены на сертифицированном оборудовании с применением стандартных образцов, что обеспечивает надежность и воспроизводимость полученных данных.

Выводы об особенностях поведения ресвератрола в различных условиях и его стабильности в лекарственных формах основаны на значительном объеме экспериментальных данных, прошедших статистическую обработку. Предложенные рекомендации по стандартизации и разработке новых лекарственных препаратов на основе ресвератрола непосредственно вытекают из полученных результатов исследований.

Достоверность и научная новизна исследования полученных результатов

Обоснованность представленных в работе результатов подтверждается комплексным применением современных аналитических методик, включая высокоэффективную жидкостную хроматографию с масс-спектрометрическим детектированием и спектрофотометрический анализ. Использование аттестованного оборудования и стандартизированных образцов в сочетании со статистической обработкой экспериментальных данных обеспечивает обоснованность и воспроизводимость всех полученных результатов.

Научная новизна исследования заключается в установлении ранее не изученных характеристик ресвератрола и его производных. Впервые выявлены и систематизированы особенности поведения данных соединений в различных условиях, определены параметры их стабильности в лекарственных формах. Получены оригинальные данные об антиоксидантных свойствах ресвератрола в условиях, приближенных к физиологической среде организма. Разработанные в ходе исследования методологические подходы к стандартизации создают научную основу для разработки новых эффективных лекарственных препаратов на основе ресвератрола.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Проведенное исследование обладает существенной научной значимостью, которая заключается в расширении фундаментальных знаний о физико-химических свойствах и фармакологической активности ресвератрола. Полученные данные вносят вклад в развитие фармацевтической химии и технологии лекарственных форм, устанавливая новые закономерности поведения данного соединения в различных условиях. Разработанные методики анализа создают теоретическую основу для

дальнейших исследований в области стандартизации и контроля качества препаратов на основе полифенольных соединений.

Практическая ценность работы подтверждается возможностью непосредственного применения полученных результатов в фармацевтической отрасли. Разработанные подходы к стандартизации ресвератрола могут быть использованы для совершенствования нормативной документации и внедрены в практику контроля качества лекарственных средств. Полученные данные о стабильности и антиоксидантных свойствах соединения имеют важное значение для создания новых эффективных лекарственных форм с улучшенными характеристиками.

Результаты работы 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), что подтверждено актом внедрения №488 от 10.09.2024 г. Материалы диссертации могут служить основой для разработки новых методических указаний и учебных пособий по фармацевтической химии и технологии лекарств.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств. Результаты выполненного Масленниковой М.С. исследования полностью соответствуют направлению научных изысканий специальности, в том числе пунктам 3, 4, 5 паспорта научной специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств.

Полнота освещения результатов диссертации в печати

Основные положения и результаты диссертационного исследования изложены в 17 научных публикациях. Научные выводы работы нашли

отражение в 3 статьях в журналах, индексируемых в Scopus, 5 статьях в других рецензируемых изданиях и 9 публикациях в сборниках международных и всероссийских конференций.

Структура и содержание диссертации

Диссертационная работа структурно соответствует установленным требованиям и представляет собой завершенное научное исследование. Объем работы составляет 144 страницы, включая введение, четыре основные главы, заключение, список сокращений и условных обозначений, а также библиографический список из 180 источников. Значительная часть литературных источников (128 наименований) представлена иностранными публикациями, что свидетельствует о глубоком изучении автором международного опыта и современных достижений в области исследования.

Введение содержит развернутое обоснование актуальности работы, анализ степени разработанности темы, формулировку цели и задач исследования, описание научной новизны и практической значимости с указанием внедрения результатов в учебный процесс и производственную деятельность.

В **главе 1** представлен систематизированный анализ современных научных данных, посвященных проблеме окислительного стресса и механизмам антиоксидантного действия. Особое внимание уделено комплексной характеристике ресвератрола: рассмотрены его природные источники, физико-химические свойства, метаболические превращения и многообразная фармакологическая активность. Детально проанализированы современные подходы к преодолению низкой биодоступности ресвератрола, в том числе стратегии солюбилизации с применением представителей групп полисорбаты, полуксамеры и циклодекстрины.

В **главе 2** приведена подробная характеристика всех используемых материалов и валидированных методов исследования. Описаны методики изучения физико-химических и технологических свойств субстанций и

композиций, исследования процессов растворения, а также ВЭЖХ-УФ анализа. Особое внимание уделено методологическим аспектам оценки стабильности разрабатываемых лекарственных форм в соответствии с современными регуляторными требованиями.

В главе 3 представлены результаты разработки солюбилизированных композиций ресвератрола. Проведен скрининг солюбилизаторов и оптимизация составов самодиспергирующихся систем. Методами спектрофотометрии определены коэффициенты молярной солюбилизации и установлены оптимальные соотношения компонентов.

Экспериментально доказана высокая эффективность композиции с метил-β-циклодекстрином, показавшая наилучшие результаты по растворимости и стабильности ресвератрола. Разработана технология получения композиций методом удаления растворителя.

Исследования стабильности подтвердили сохранение функциональных свойств композиции в течение установленного срока хранения. Полученные результаты позволяют рекомендовать данную систему для создания лекарственной формы с повышенной растворимостью, что в том числе подтверждено исследованиями *in vivo*.

В главе 4 представлены результаты разработки таблеток, получаемых методом прямого прессования. Проведена комплексная оценка качества готовой формы по фармакопейным показателям, установлены сроки годности и условия хранения. Подтверждена совместимость компонентов состава. По результатам исследований разработан комплект проектной нормативной документации по качеству на препарат "Таблетки с ресвератролом, 60 мг" и лабораторный регламент производства (ООО «В-МИН» от 07.04.2025). Также предложена технологическая схема и разработана спецификация на таблетки с ресвератролом.

В заключении диссертационного исследования автор подводит итоги выполненной работы, формулируя систематизированные выводы, которые полностью соответствуют поставленным задачам и отражают достижение

основной цели работы. Автор убедительно показывает способность к самостоятельному проведению комплексного исследования, грамотной интерпретации результатов и формулированию научно обоснованных рекомендаций. Выводы по результатам каждой главы и всей работы отличаются логической завершенностью и открывают новые возможности для совершенствования лекарственных препаратов на основе ресвератрола.

В заключении отражены основные результаты диссертационного исследования, соответствующие поставленным задачам.

Диссертационное исследование Масленниковой М.С. является самостоятельной завершенной научной работой, характеризующейся методологической обоснованностью и комплексным решением поставленных задач. Автором продемонстрирована способность к эффективному применению современных аналитических методов и глубокой научной интерпретации экспериментальных данных. Полученные результаты обладают доказательной достоверностью, а выводы работы логически вытекают из проведенного исследования. Цель и задачи диссертации решены в полном объеме, что подтверждает научную ценность и практическую значимость выполненной работы.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Содержание автореферата полностью соответствует и отражает основные положения и общие выводы диссертации.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работа Масленниковой Марии Сергеевны на тему: «Разработка состава и технологии производства твёрдой лекарственной формы с ресвератролом» выполнена на высоком научно-методическом уровне, изложена грамотным языком, общие выводы соответствуют поставленным задачам.

Однако при общей положительной оценке научно-исследовательской работы, необходимо отметить следующие возникшие вопросы:

1. Какова роль глицерина в композиции с твином 80?
2. Рассматривались ли альтернативные методы получения, например, твердых дисперсий?
3. Установлено, что количество остаточного метанола в таблетках не превышает 3000 ppm (0.3%). Проводился ли мониторинг остаточного метанола непосредственно в композиции в, а не только готовых таблетках?
4. Установлено, что оптимальная упаковка – флаконы из темного стекла. Рассматривалась ли альтернатива в виде блистеров из ПВХ/ПВДХ-пленки и алюминиевой фольги?
5. Чем валидированная Вами методика ВЭЖХ для анализа таблеток принципиально отличается от исходной методики, разработанной для анализа ресвератрола в растительном сырье?

В работе встречаются отдельные стилистические неточности и опечатки. Указанные замечания и вопросы носят рекомендательный характер и не уменьшают научную значимость 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 является научно-квалификационной работой, в которой представлено решение научно-практической задачи увеличения низкой растворимости ресвератрола путем целенаправленного создания его высокоэффективных солюбилизированных композиций и внедрения в технологию таблетирования, имеющей важное прикладное значение для фармацевтической технологии и промышленности. Диссертационная работа Масленниковой М.С. 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:

доктор фармацевтических наук, профессор,
заведующий кафедрой фармацевтической технологии
федерального государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Воронежский государственный университет» Минобрнауки РФ

« 06 » ноября 2025 г.  Сливкин Алексей Иванович

Подпись Сливкина Алексея Ивановича заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО «Воронежский
государственный университет»

« 06 » ноября 2025 г.  Лопаева Мария Артуровна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Воронежский государственный университет»
Минобрнауки РФ.

Адрес: 394018, г. Воронеж, Университетская площадь, 1

Тел.: +7(473)220-75-21

Адрес электронной почты: slivkin@pharm.vsu.ru