

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

доктора фармацевтических наук, профессора, и.о. проректора по научной работе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации **Флисюк Елены Владимировны** на диссертационную работу **Гутновой Таисии Скандарбековны** «Разработка составов и технологии таблетированных лекарственных препаратов на основе витамина D», представленную в постоянно действующий диссертационный совет ПДС 0300.020 при ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств

### **Актуальность темы исследований**

Актуальность направленных на разработку таблетированных монопрепаратов витамина D<sub>3</sub> доказана зависимостью многих нозологических состояний от витамина. Витамин D<sub>3</sub> в последнее время все чаще рассматривают в составе «инновационных» лекарственных форм. Включение витамина D<sub>3</sub> в состав лекарственных форм позволяет значительно уменьшить токсическое действие высоких доз витамина D<sub>3</sub> на желудочно-кишечный тракт, и увеличить эффективность проводимой фармакотерапии.

### **Достоверность и новизна результатов диссертации**

Достоверность полученных результатов подтверждена применением современных методов планирования эксперимента и оптимизации параметров технологического процесса, соответствующих им методов статистической обработки данных и корректно составленного комплекса методов анализа, а также объемом проведенных исследований.

Научная новизна заключается в разработке способа нанокапсулирования витамина D<sub>3</sub> для увеличения продолжительности терапевтического действия с одновременным снижением максимального уровня концентрации препарата в организме. Теоретически обоснован и практически апробирован состав кишечнорастворимой оболочки обеспечивающей адресное высвобождение исследуемых веществ в заданном отделе кишечника.

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

Работа Гутновой Т.С. изложена на 161 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, экспериментальной части, выводов к главам, общих выводов, библиографического списка и приложений. Работа иллюстрирована 41 таблицами и 31 рисунками. Библиографический список содержит 152 ссылки на литературные источники, из них 88 – отечественные и 64– иностранные.

*Введение* работы имеет общетребуемую структуру и содержит все обязательные разделы.

В *первой главе* рассмотрены клинические аспекты рациональной фармакотерапии витамин D-зависимых заболеваний, перспективы создания микроэмульсий и наноструктурированных форм колекальциферола. Обоснована необходимость разработки микроэмульсии с растительным полимером для пролонгации действия. Проведен анализ монопрепаратов колекальциферола и подобраны вспомогательные вещества для улучшения свойств лекарственной формы.

Во второй главе описаны объекты и методы исследования. Применялись физико-химические методы: оценка растворимости, органолептических характеристик, влажности, плотности и вязкости масляного концентрата. Также использовались технологические методы: определение гранулометрического состава, угла естественного откоса, сыпучести и прессуемости. Для оптимизации технологии прессования таблеток использовались коэффициенты Карра и Хауснера. Фармацевтико-технологические испытания включали оценку прочности таблеток, однородности массы, распадаемости, истираемости и срока годности. Для анализа масляного концентрата определялись число омыления, кислотное и йодное числа. Применялись руководства ICH Q9 и НАССР для обеспечения безопасности и качества лекарственных средств.

В *третьей главе* описан состав и технология получения лиофилизата колекальциферола. На первом этапе исследования изучена активная

фармацевтическая субстанция (АФС) — масляный концентрат колекальциферола (DSM Nutritional Products Ltd, Швейцария). Исследования показали соответствие сертификату качества. Для оценки взаимодействия колекальциферола с полимерами построены квантово-механические модели. Рассчитаны энергии Гиббса для комплексов с полимерами, из которых по прочности образования комплекса 2-гидрокси-β-циклодекстрин (-5353,65 кДж/моль) был признан оптимальным. Для микроэмульсий подобраны вспомогательные вещества. Вода выбрана диспергируемой средой. Проведены исследования стабильности и определения фазового размера частиц микроэмульсий. Для получения сухой формы препарата, образцы высушили в лиофильном сушильном шкафу.

В *четвертой главе* была проведена оценка качества и фармацевтико-технологических характеристик порошка лиофилизата колекальциферола. В результате тщательного анализа были отобраны вспомогательные вещества, включая микрокристаллическую целлюлозу (МКЦ 102), SuperTab® 30GR и Parteck® M200, что обеспечило создание оптимального состава для таблетирования. Все полученные смеси продемонстрировали высокую сыпучесть и прессуемость, что свидетельствует о их пригодности для прямого прессования. Содержание колекальциферола в каждой таблетке составило 0,125 мг (5000 МЕ), что соответствует рекомендуемой дозировке.

Были проведены комплексные исследования, включающие оценку истираемости, распадаемости и прочности таблеток-ядер при давлении 10–20 Н. Испытание растворения осуществлялось на тестере "лопастная мешалка" фирмы ERWEKA с использованием 0,1% раствора октоксилола-9 в воде. Полученные данные позволили установить оптимальные параметры для производства таблеток. На основании проведенных исследований можно сделать вывод, что разработанный состав является единственно пригодным для промышленного производства таблеток с лиофилизатом колекальциферола методом прямого прессования. Этот вывод подтверждается совокупностью полученных данных, включая физико-химические и фармацевтико-технологические характеристики, что обеспечивает высокое качество конечного продукта.

В пятой главе описан состав и технология таблеток колекальциферола покрытых оболочкой с отсроченным высвобождением. Разработана инновационная технология таблеток с субстанцией BASFA/S (Дания), которая гарантирует равномерное дозирование и стабильность препарата. Для гидрофобного колекальциферола применялись тритурация с маннитолом и прессование на гидравлическом прессе ( $0,100 \pm 0,001$  г). Оптимально подобран состав кишечнорастворимого покрытия Viva COAT® protect E (12% сухих веществ), который улучшает внешний вид таблеток, защищает их и обеспечивает пролонгированное высвобождение активного вещества. Результаты теста растворения модельных таблеток колекальциферола демонстрируют значительные различия в кинетике высвобождения активного вещества в зависимости от рН среды. В кислой среде, при экспозиции длительностью 120 минут, наблюдается высвобождение не более 10% колекальциферола. В щелочной среде, в течение 45 минут, процент высвобождения превышает 80%, что свидетельствует о высокой биодоступности препарата при оптимальных условиях рН.

Общие выводы диссертационной работы полностью отражают цель, задачи и содержание диссертационной работы.

#### **Ценность для науки и практики результатов работы**

Ценность научных положений, сформулированных в диссертации, подтверждается грамотным планированием экспериментальной части исследования и выбором методов исследования, наглядными иллюстрациями и табличными данными, а также проведенной статистической обработкой полученных результатов. Заключение диссертации доказательно, обосновано и соответствует поставленным задачам.

Практический вклад работы составляют разработки лабораторного регламента, отчета о фармацевтической разработке лекарственного препарата и проекта нормативной документации.

**Подтверждение опубликования основных результатов работы в научной печати**

По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, из них 3 статьи в научных изданиях, включенных в Перечень ВАК Минобрнауки России, 1 патент РФ на изобретение RU2743010 C1 «Способ получения нанокапсул витамина D3».

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

Автореферат Гутновой Т.С. подготовлен в соответствии со структурой диссертации и отражает содержание работы, включая актуальность, степень разработанности темы, научную новизну, теоретическую и практическую значимость, основные результаты и их обсуждение, общие выводы.

### **Замечания по работе**

При общей положительной оценке работы Гутновой Таисии Скандарбековны к диссертанту имеются некоторые вопросы и замечания:

1. Планируется ли применение других методов для проведения качественного и количественного анализа лекарственного препарата?
2. С какой целью проведены микроскопия и измерение толщины покрытия таблеток кишечнорастворимой оболочкой?
3. В тексте работы встречаются неудачные выражения, стилистические недочеты, опечатки.

Выявленные недостатки не снижают научную и практическую значимость работы и не влияют на общее положительное впечатление.

### **Заключение**

Диссертация Гутновой Таисии Скандарбековны на тему «Разработка составов и технологии специализированных таблетированных препаратов на основе витамина D», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований, содержится новое решение научной задачи современной фармацевтической технологии получения лиофилизата колекальциферола из микроэмульсии, получения таблеток методом прямого прессования и нанесение

кишечнорастворимой оболочки для обеспечения гастрорезистентности и отсроченного высвобождения АФС, имеющей важное значение для отечественного фармацевтического производства таблетированных лекарственных форм витамина D<sub>3</sub>.

Работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, согласно п. 2.2 раздела II Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», утвержденного ученым советом РУДН протокол № УС-1 от 22.01.2024 г., а ее автор, Гутнова Таисия Скандарбековна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств.

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**  
**федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России)**

*ул. Профессора Попова ул., д.14, лит. А, вн.тер.г. муниципальный округ Аптекарский остров, Санкт-Петербург, 197022*

*Телефон (812) 499-39-00. Факс: (812) 499-39-03*

*E-mail: rectorat.main@pharminnotech.com*

И.о. проректора по научной работе, заведующий кафедрой технологии лекарственных форм, доктор фармацевтических наук (15.00.01 – технология и организация фармацевтического дела), профессор

Подпись руки

удостоверяю

Начальник отдела документации

ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России

*Гутнова Т.С.*

*13.03.2026*

Павлов И.В.



Флисюк Елена Владимировна