

ОТЗЫВ

официального оппонента профессора кафедры фармации федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора фармацевтических наук (15.00.01 – технология лекарств и организация фармацевтического дела, 15.00.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия), профессора Федосеевой Людмилы Михайловны по диссертации Веселовой Дарьи Валерьевны на тему: «Разработка ресурсосберегающей технологии липы сердцевидной цветков экстракта жидкого и лекарственных форм на его основе», представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, по специальности 14.04.01 – технология получения лекарств.

Актуальность выполненного исследования. В настоящее время вопросы расширения возможностей использования отечественного лекарственного растительного сырья, отличающегося эффективностью, безопасностью и качеством являются основным стратегическим направлением развития фармацевтической отрасли Российской Федерации в соответствии с основными документами «Стратегия развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 года» и «Стратегия лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года». Важное значение при получении фитопрепаратов имеет разработка рациональной ресурсосберегающей технологии, которая способствует повышению качества и экономической эффективности готовой продукции.

Липы сердцевидной цветки с давних пор используются в народной медицине, благодаря содержанию комплекса биологически активных соединений и широкому спектру фармакологической активности. Однако на современном фармацевтическом рынке практически отсутствуют официальные лекарственные средства из данного лекарственного растительного сырья.

Анализ ассортимента лекарственных препаратов, зарегистрированных в Государственном реестре лекарственных средств, показал, что доля противовоспалительных, иммуностимулирующих, адаптогенных и антиоксидантных ЛС составляет всего 1,32% от общего числа, из них лишь 1/5 приходится на долю лекарственных растительных препаратов. Применение ЛС на основе фитокомпонентов обусловлено возможностью их длительного приёма за счет сведённого к минимуму побочного действия. В тоже время лекарственные средства растительного происхождения, содержащие фенольные соединения проявляют антиоксидантную активность и применяют для лечения и профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний и иммунодефицитных состояний.

Вышеизложенное свидетельствует об актуальности разработки рациональной ресурсосберегающей технологии из липы сердцевидной цветков экстракта жидкого и скорректированных лекарственных форм на его основе - сиропа и леденцов, которые позволят расширить ассортимент современных иммуностропных и антиоксидантных лекарственных средств на основе фитокомпонентов.

Связь задач с проблемным планом фармацевтических наук. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научноисследовательских работ Пятигорского медико-фармацевтического института - филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, номер государственной регистрации темы 115081110023.

Соответствие паспорту научной специальности. Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 14.04.01 - технология получения лекарств. Результаты данного исследования отвечают пунктам 3, 7 паспорта научной специальности технология получения лекарств.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа построена традиционно и состоит из введения, 5 глав, заключения и списка литературы, включающего 181 источник из них 19 - иностранных авторов, приложений. Работа изложена на 187 страницах, содержит 62 таблицы, 22 рисунка.

Содержание работы соответствует цели исследования и отражает последовательность выполнения поставленных автором задач.

Во введении представлена актуальность темы запланированных исследований, сформулированы цель и задачи, показана научная новизна, теоретическая и практическая значимость, сведения об апробации диссертации и внедрении результатов диссертационного исследования, личный вклад автора в исследованиях, обосновано соответствие исследования паспорту специальности, сформулированы положения, выносимые на защиту.

В главе первой приведен обзор литературы, содержит сведения о применении липы сердцевидной в народной и научной медицине, степень изученности фармакологического действия. Рассмотрена актуальность создания скорректированных лекарственных форм на базе фитосоставов иммуностимулирующей активностью. Представлено обоснование актуальности разработки скорректированных лекарственных форм с экстрактом цветков липы.

Во второй главе представлено описание объектов и методов, используемых при проведении исследования. Описаны химические, физико-химические, технологические, микробиологические и фармакологические методы.

Третья глава посвящена разработке технологической схемы и определению показателей качества для стандартизации липы сердцевидной цветков экстракта жидкого. В ходе фармакогнозических исследований определены товароведческие показатели лекарственного растительного сырья. Для выбора оптимальных условий экстрагирования и разработки рациональной технологии получения экстракта установлены технологические показатели цветков липы: коэффициент наполнения сухого сырья, коэффициент вытеснения сырья, коэффициент наполнения набухшего сырья, насыпная масса, коэффициент поглощения сырья, коэффициент образования внутреннего сока, коэффициент увеличения объема при растворении экстрактивных веществ.

В ходе исследований проведен подбор экстрагента, обеспечивающего оптимальный выход флавоноидов из цветков липы, как веществ потенциально обладающих иммуностимулирующим, антиоксидантным действием и восстановительным потенциалом в реакциях окислительного взрыва при митохондриальном окислении субстрата и в реакциях иммунной защиты.

Проведен выбор условий и параметров процесса экстрагирования, обеспечивающих эффективность реперколяции в производстве путем подбора оптимального числа перколяторов и соотношения фаз при сохранении концентрации сухих веществ в экстракте.

Разработана технологическая схема получения липы сердцевидной цветков экстракта жидкого и проведена сравнительная оценка эффективности традиционной и предложенной ресурсосберегающей технологии.

В результате анализа фармакопейных статей и проведенных экспериментальных исследований разработана оптимальная методика определения содержания флавоноидов в экстракте липы в пересчете на рутин.

Установлены показатели качества липы сердцевидной цветков экстракта жидкого.

В главе четвертой экспериментально доказано отсутствие острой токсичности липы сердцевидной цветков экстракта жидкого. Анализ полученных данных, свидетельствует, что при пероральном введении экстракт липы сердцевидной жидкий 1:1,8 относится к веществам малоопасным (4 класс опасности).

Проведены исследования влияния липы сердцевидной цветков экстракта жидкого

1:1,0 и 1:1,8 на функциональную активность нейтрофильных гранулоцитов у здоровых лиц, при острой бактериальной инфекции и при острой вирусной инфекции. Установлена достоверная нормализация относительного содержания фагоцитирующих нейтрофильных гранулоцитов в периферической крови больных острой бактериальной инфекцией и тенденция к таковой при острой вирусной инфекции и достоверное возрастание относительно исходного уровня и нормализация большинства показателей поглотительной и переваривающей функции фагоцитов в обеих клинических группах под действием разовой и суточной дозы липы сердцевидной цветков экстракта жидкого 1:1,8 и 1:1,0, что позволяет сделать вывод об иммуномодулирующей способности исследуемых экстрактов.

Проведено биотестирование липы сердцевидной цветков экстракта жидкого и установлено, что изучаемый экстракт обладает антиоксидантным и мембраностабилизирующим действием.

В главе пятой приведены исследования по разработке состава и технологии скорректированных лекарственных форм на основе цветков липы экстракта жидкого. Разработан состав, технология и технологическая схема получения сиропа и леденцов на основе липы сердцевидной цветков экстракта жидкого 1:1,8. Установлены показатели качества лекарственных форм. Установлен срок годности для сиропа.

В заключении представлены выводы, основанные на результатах проведенных исследований, и перспективы их использования.

Научная новизна исследования и полученных результатов, их достоверность.

Предложен способ получения липы сердцевидной цветков экстракта жидкого методом реперколяции с применением ресурсосберегающей технологии. Разработана технология получения скорректированных лекарственных форм на основе экстракта цветков липы сердцевидной - сиропа и леденцов и обоснование их состава также проведено впервые. Разработана технологическая схема производства экстракта, способы качественного и количественного анализа действующих веществ в экстракте и скорректированных лекарственных формах. При проведении доклинических исследований впервые получены данные об иммуностимулирующей активности экстракта цветков липы сердцевидной в отношении функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов. Установлены показатели качества для проведения стандартизации липы сердцевидной цветков экстракта жидкого.

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

Достоверность полученных результатов достигнута благодаря использованию современных технологических, химических, физико-химических, математических методов, позволяющих получать воспроизводимые и достоверные результаты. Все данные обработаны математически и являются статистически достоверными.

Выводы и рекомендации логичны, вытекают из экспериментального материала диссертации, соответствуют цели и задачам исследования.

Значимость результатов исследований для науки и практики, возможные пути их применения.

Теоретическая значимость диссертационного исследования заключается в том, что изучена возможность разработки технологической схемы рационального ресурсосберегающего производства цветков липы экстракта жидкого, содержащего флавоноиды и обладающего иммуностимулирующим действием. Установлена возможность получения скорректированных лекарственных форм на основе экстракта цветков липы сердцевидной, полученного методом реперколяции, обладающих иммуностимулирующим и антиоксидантным действием в отношении клеток врожденной иммунной системы - нейтрофильных гранулоцитов.

Практическая значимость диссертационного исследования заключается в том, что на разработанный экстракт цветков липы сердцевидной жидкий 1:1,8 составлен

лабораторный регламент, утвержденный в ПМФИ - филиале ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России от 10.04.2018г. Технологическая апробация экстракта подтверждена актом ООО «Флора Кавказа» от 05.06.2018г., технологическая апробация сиропа липы подтверждена актом ООО «Флора Кавказа» от 27.09.2018г. (Карачаево-Черкесская Республика). Критерии и способы оценки качества разработанного экстракта, методики исследования иммунологической активности внедрены в работу центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (акт внедрения от 18.12.2019). Показатели ресурсосберегающей технологии экстракта липы, используются в учебном процессе на кафедре фармации ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (акт внедрения от 18.12.2019) с целью обобщения ресурсосберегающих направлений этой группы биологически активных веществ.

Соответствие публикаций требованиям ВАК РФ.

Основные теоретические и экспериментальные результаты исследования отражены в 15 статьях, в том числе 2 - в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций, 3 статьи, индексируемые в базах цитирования Web of Science, Scopus, 7 работ в материалах региональных, всероссийских и международных конференций, 1 статья, индексируемая в РИНЦ, 1 зарубежная публикация.

Достоинства и недостатки по содержанию и оформлению диссертационной работы.

Замечания, вопросы и предложения по содержанию и оформлению работы:

Материал, представленный в диссертационной работе, изложен последовательно, аргументировано и логично, однако при прочтении возникли следующие замечания и вопросы:

- Проведен анализ фармакопейных методик определения количественного содержания флавоноидов в 20 видах лекарственного растительного сырья. С какой целью. Разное содержание комплекса БАВ предполагает установление разных значений pH, поэтому используют разные объемы уксусной кислоты для реакции комплексообразования флавоноидов с раствором алюминия хлорида. При каком значении pH для цветков липы идет реакция; как проводили контроль.

- В настоящее время для определения идентификации флавоноидов используют тонкослойную хроматографию и спектрофотометрию согласно ГФ 13 и 14 изд. ФС «Цветки липы». Почему вы ограничились только качественной реакцией (таблице 3.6.1) .

- В выводах 1 и 6 содержание флавоноидов в сырье 0,436%, в экстракте – 0,26%. Предусмотрена ресурсосберегающая технология с оптимальным выходом действующих веществ, у ВАС выход составил 59%, ранее ВУИ говорите о 73%.; а какой оптимальный.

Указанные замечания не носят принципиального характера и не снижают ценности проведенного исследования, достоверности и несомненных достоинств данной диссертационной работы.

Заключение о соответствии диссертации критериям «Положения о присуждении ученых степеней»

Таким образом, диссертационная работа Веселовой Дарьи Валерьевны на тему: «Разработка ресурсосберегающей технологии липы сердцевидной цветков экстракта жидкого и лекарственных форм на его основе», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 - технология получения лекарств, является завершенной научной квалификационной работой, в

которой на основании исследований предложено решение важной задачи в области фармации: создание лекарственных препаратов и лекарственных форм из растительного сырья с иммуностропной активностью. Диссертационная работа Веселовой Дарьи Валерьевны соответствует требованиям пунктов 9 – 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции Постановления Правительства от 21.04.2016 года № 335), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Веселова Дарья Валерьевна, заслуживает присуждения учёной степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – технология получения лекарств.

Официальный оппонент:

профессор кафедры фармации федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,

доктор фармацевтических наук (15.00.01 – технология лекарств и

организация фармацевтического дела, 15.00.02 – фармацевтическая химия

и фармакогнозия), профессор

Федосеева Людмила Михайловна

28 февраля 2020 г.

Адрес:

656038, Алтайский край, г. Барнаул, проспект Ленина, д. 40

Федеральное государственное бюджетное образовательное

учреждение высшего образования «Алтайский государственный

медицинский университет» Министерства здравоохранения

Российской Федерации

Телефон: +7 (3852) 566-893

E-mail: ludmila@agmu.ru



Подпись профессора Федосеевой Людмилы Михайловны заверяю:

