

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента заведующего кафедрой фармацевтической технологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора фармацевтических наук (15.00.01 – технология лекарств и организация фармацевтического дела), профессора Панкрушевой Татьяны Александровны на диссертационную работу Накаряковой Натальи Ивановны «Разработка лекарственных препаратов на основе пиона садовых сортов», представленную в диссертационный совет Д.208.068.02 при Пермской государственной фармацевтической академии на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – технология получения лекарств**

### **Актуальность выполненного исследования**

Диссертационная работа Накаряковой Натальи Ивановны, связанная с созданием отечественных препаратов для эффективной и безопасной коррекции психического состояния человека в условиях стрессовых ситуаций, безусловно, решает одну из актуальных задач, стоящих перед современной наукой. Особый интерес в данном направлении вызывают препараты растительного происхождения, которые оказывают комплексное воздействие и отвечают требованиям безопасности. Одним из решений данной проблемы является разработка лекарственных препаратов на основе новых перспективных источников лекарственного растительного сырья.

В диссертационной работе автором предложено применение травы пиона садовых сортов для получения лекарственных препаратов наравне с широко используемым в качестве седативного средства пионом уклоняющимся, что позволит решить вопрос недостаточности сырьевой базы редкого, исчезающего растения. Ввиду того, что существующие лекарственные формы на основе пиона уклоняющегося имеют ряд существенных недостатков, актуальным является разработка и внедрение новых препаратов на основе пиона садовых сортов для профилактики и лечения заболеваний нервной системы.

## **Научная новизна исследований**

Автором доказана возможность использования пиона садовых сортов в качестве лекарственного растения. Осуществлен подбор условий выделения комплекса БАВ из травы пиона садовых сортов, которые легли в основу технологической схемы экстракта сухого – «Пионифит». Предложены методы анализа, адаптированы методики количественного определения основных групп БАВ в лекарственном растительном сырье и экстракте сухом, проведена валидационная оценка данных методик, что подтверждает достоверность полученных данных.

Диссертантом на основании комплекса биофармацевтических, технологических и физико-химических исследований впервые предложен состав и технология современной лекарственной формы, пленок лекарственных, содержащих в качестве активной субстанции «Пионифит» экстракт сухой.

Проведена стандартизация разработанных лекарственных препаратов, определены условия и сроки хранения.

На основании фармакологических исследований впервые доказано противовоспалительное и анксиолитическое действие препаратов на основе пиона садовых сортов.

Подано и зарегистрировано заявление о выдаче патента Российской Федерации на изобретение «Способ переработки травы пиона садовых сортов», регистрационный № 20180115893 от 28.04.2018 г.

## **Степень обоснованности и достоверность научных положений и выводов**

Диссертационная работа Накаряковой Натальи Ивановны выполнена на современном научном уровне с использованием современных технологических, химических, физико-химических, биофармацевтических и фармакологических методов, а также с применением методов

математической обработки результатов испытаний, позволяющих получить воспроизводимые и однозначные результаты. Положения, выдвинутые в диссертации, научно обоснованы. Выводы согласуются с результатами работы, логично вытекают из задач исследования. Диссертация оформлена в соответствии с требованиями ГОСТ Р 7.0.11-2011, написана грамотно, профессиональным языком.

Автореферат отражает основные положения и выводы диссертации.

Результаты диссертационного исследования представлены в материалах международных, российских и региональных научно-практических конференциях, изложены в 14 статьях, из них 4 – в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, и 1 – в журнале, индексируемом реферативной базой Scopus.

### **Теоретическая и практическая значимость полученных результатов**

Практическая значимость диссертационной работы состоит в том, что на основании проведенных исследований автором разработана технология «Пионифит» экстракта сухого, которая апробирована в промышленных условиях ОАО «Биохиммаш». Технологическая схема пленок лекарственных «Пионифит» апробирована на базе ООО «Межбольничные аптеки». Предложены и валидированы методики количественного определения БАВ для контроля качества сырья и лекарственных препаратов. Методики количественного определения флавоноидов и монотерпеновых гликозидов пиона садовых сортов в экстракте сухом с положительной оценкой апробированы в лаборатории ФКП «Армавирская фабрика», методики контроля качества пленок лекарственных «Пионифит» – в условиях РИЦ «Фарматест» ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России.

Теоретическая значимость работы состоит в разработке учебно-методического пособия «Пленки лекарственные на основе извлечений из травы пиона садового». Результаты работы внедрены в учебный процесс

кафедры фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России и кафедры Фармации и химии фармацевтического факультета ФГБОУ ВО «Южно-уральский государственный медицинский университет» Минздрава России.

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

Основные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 14.04.01 – технология получения лекарств. Результаты исследования соответствуют области исследований специальности по пунктам 1,3,6.

### **Структура и содержание диссертации**

Диссертация построена традиционно, изложена на 190 страницах машинописного текста, содержит 59 таблиц и 31 рисунок. Работа включает введение, обзор литературы, описание объектов и методов, четыре главы экспериментальных исследований, заключение, список литературы и приложения. Список литературы состоит из 137 наименований, из которых 32 источника зарубежной литературы.

*Во введении* изложены актуальность исследования, цель и задачи, показана научная новизна и практическая значимость полученных результатов, перечислены сведения об апробации диссертации, обосновано соответствие исследования паспорту специальности, приведена информация о структуре и объеме диссертации, о публикациях по теме исследования и личном участии автора. Сформулированы положения, выносимые на защиту.

*В первой главе* (стр. 16-41), посвященной обзору литературы диссертант обобщает сведения о растениях рода *Paeonia L.*, указывает их применение в медицине, излагает данные по химическому составу пиона уклоняющегося и пиона молочноцветкового, а также современные подходы к анализу изучаемого лекарственного растительного сырья. В результате

анализа ассортимента препаратов растительного происхождения, показана необходимость получения новых лекарственных средств на основе пиона садовых сортов, как возможного заменителя пиона уклоняющегося. В обзоре отмечаются существующие тенденции в области разработки экстракционных препаратов и современных лекарственных форм, в частности, пленок лекарственных.

*Во второй главе* (стр. 42-57) дана характеристика объектов и методов, а также вспомогательных веществ, используемых для разработки и стандартизации лекарственных форм. Представлены методики анализа лекарственного растительного сырья, качественное и количественное определение БАВ в сырье (флавоноидов и монотерпеновых гликозидов), а также описаны физико-химические, биофармацевтические, технологические и фармакологические методы, используемые при проведении эксперимента, связанного с разработкой и оценкой качества предлагаемых лекарственных препаратов.

*Третья глава*, (стр. 58-89) посвящена фито-химическому исследованию травы пиона уклоняющегося и пиона садовых сортов. Глава содержит результаты сравнительного фитохимического изучения указанных видов сырья, в результате чего обоснована возможность использования травы пиона садовых сортов в качестве лекарственного растительного сырья. В ходе исследований подтверждена доброкачественность растительного сырья в соответствии с ФС 42-99-98 «Трава пиона уклоняющегося».

Для стандартизации сырья и полученных препаратов адаптированы методики количественного определения флавоноидов и монотерпеновых гликозидов. Разработана методика количественного определения пеонофлорина методом ВЭЖХ в траве пиона уклоняющегося и в траве пиона садовых сортов. Пригодность данных методик подтверждена результатами валидационной оценки по показателям: специфичность, сходимость, линейность и правильность.

*В четвертой главе* (стр. 90-129) связана с разработкой технологии «Пионифит» экстракта сухого и его стандартизации. В главе содержатся исследования по выбору условий экстрагирования травы пиона садовых сортов. Диссертантом осуществлен выбор экстрагента, установлено соотношение сырья-экстрагент, температурный режим извлечения БАВ, степень измельчения сырья, кратность экстракции. Это позволило разработать технологию изготовления «Пионифит» экстракта сухого. Проведена стандартизация экстракта по органолептическим, физико-химическим и технологическим показателям. Адаптированы и валидированы методики количественного определения флавоноидов и монотерпеновых гликозидов. Представлены результаты изучения стабильности «Пионифит» экстракта сухого при хранении в естественных условиях, определены условия и срок хранения (2 года).

*В пятой главе* (стр. 130-149) диссертантом в ходе оценки реологических, технологических и органолептических показателей осуществлен выбор состава пленок лекарственных, содержащих «Пионифит» экстракт сухой. При выборе пленкообразователя использованы полимеры Na-КМЦ, натрия альгинат, пектин цитрусовый, пектин яблочный. Оптимальной матрицей-носителем выбран 3% глицерогель Na-КМЦ с добавлением 0,5% агар-агара. По результатам биофармацевтических исследований установлена закономерность высвобождения БАВ из полимерных основ. Разработана технологическая схема пленок лекарственных «Пионифит». Проведена стандартизация лекарственной формы по физико-химическим и технологическим параметрам, содержанию основных групп БАВ. Установлена стабильность пленок лекарственных «Пионифит» при хранении в течение 1 года.

*Шестая глава* (стр. 150-163) посвящена изучению безопасности и фармакологического действия препаратов на основе пиона садовых сортов. В результате определения острой токсичности и проведения теста Ирвина установлено отсутствие токсических эффектов и нейротоксической

активности «Пионифит» экстракта сухого. При проведении тестов «Приподнятый крестообразный лабиринт» и «Темная камера с отверстиями» установлено анксиолитическое действие «Пионифит» экстракта сухого и ПЛ «Пионифит», эквивалентное анксиолитическому действию экстракта пиона уклоняющегося. В виду присутствия значительного количества флавоноидов, проведены исследования и доказана противовоспалительная активность препаратов на основе пиона садовых сортов в тесте «Каррагениновый отек».

Выводы, представленные в заключении, являются логическим следствием содержания диссертационной работы, соответствуют задачам исследования и полученным экспериментальным данным. Основные результаты, представленные в диссертации, являются новыми и достоверными.

Диссертационная работа изложена в логической последовательности, квалифицированно и грамотно. Достоверность полученных результатов подтверждается использованием адекватных экспериментальных и статистических методов.

### **Замечания, предложения и вопросы по содержанию и оформлению работы**

При прочтении диссертационной работы возникли некоторые замечания и вопросы:

1. В обзоре литературы недостаточно освещен вопрос о современных исследованиях, связанных с производством фитопрепаратов, в частности, экстрактов.

2. На странице 42-43 указаны три даты сбора сырья. Сырье, какой даты заготовки использовалось для получения экстракта?

3. На этих же страницах указывается дата изготовления нескольких серий «Пионифит» экстракта сухого. Какой серии экстракт использовался для изготовления пленки лекарственной?

4. Не убедительно обоснована актуальность разработки пленки лекарственной с «Пионифит» экстрактом сухим, если пион садовых сортов изучается как возможный заменитель пиона уклоняющегося, который служит сырьем для получения широко используемой в медицинской практике настойки, то почему диссертант не разрабатывает настойку или не использует полученный экстракт для изготовления капсул или сиропа?

5. Нет обоснования использования пектинов при выборе полимера-носителя для изготовления пленки.

6. Не представлена валидация методик количественного определения БАВ в предлагаемых пленках лекарственных.

Указанные замечания и возникшие вопросы не снижают значимости проведенных исследований, достоверности результатов и достоинств выполненной работы.

**Заключение:** диссертационная работа Накаряковой Натальи Ивановны на тему «Разработка лекарственных препаратов на основе пиона садовых сортов», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – технология получения лекарств, является полноценной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной задачи современной фармации по расширению номенклатуры отечественных лекарственных препаратов растительного происхождения для лечения заболеваний центральной нервной системы.

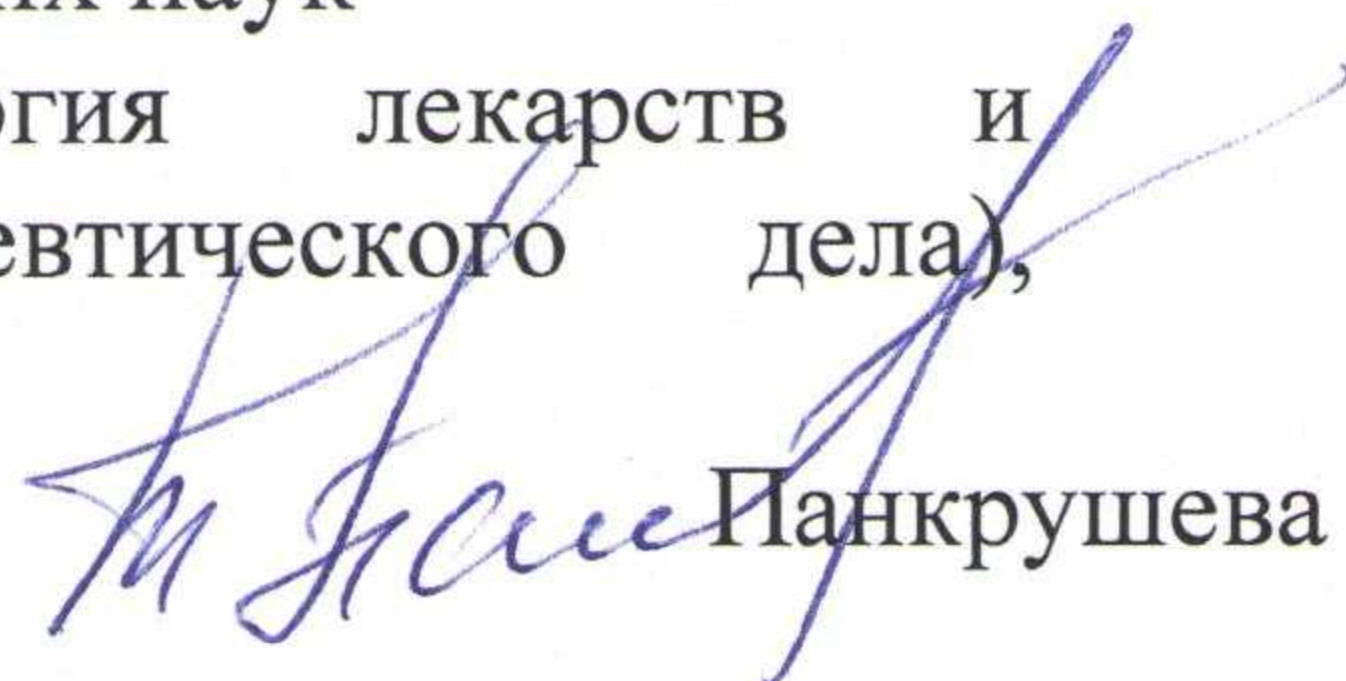
Диссертационная работа Накаряковой Натальи Ивановны по актуальности темы, объему проведенных исследований, научно-практической значимости, обоснованности и достоверности выводов соответствует требованиям пунктов 9 – 14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Накарякова Наталья Ивановна, заслуживает



присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – технология получения лекарств.

**Официальный оппонент**

Заведующий кафедрой фармацевтической технологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор фармацевтических наук (15.0.01 – технология лекарств и организация фармацевтического дела), профессор,



Панкрушева Татьяна Александровна

Адрес: 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, д.3  
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Тел.: +7(4712) 58-07-39  
[www.kurskmed.com](http://www.kurskmed.com), [kurskmed@mail.ru](mailto:kurskmed@mail.ru)  
e-mail: [pankrushevata@kursksmu.net](mailto:pankrushevata@kursksmu.net), 89107408174

Подпись зав. кафедрой, профессора Панкрушевой Татьяны Александровны заверяю

Начальник Управления персоналом и кадровой работы  
06.03.2019 г.



Н.Н. Сорокина