

ОТЗЫВ

официального оппонента, заведующего кафедрой фармации и химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора фармацевтических наук (15.00.01 – технология лекарств и организация фармацевтического дела), профессора Петрова Александра Юрьевича по диссертации НАКАРЯКОВОЙ Натальи Ивановны на тему: «Разработка лекарственных препаратов на основе пиона садовых сортов», представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01- технология получения лекарств

Актуальность выполненного исследования

В структуре продаж аптек значительный удельный вес занимают препараты растительного происхождения и связано это с тем, что такие средства действуют более мягко и в меньшей степени оказывают негативное побочное действие. Тем более актуально применение препаратов из лекарственного растительного сырья для лечения и коррекции невротических расстройств, стрессовых ситуаций, повышенной возбудимости и т.д. В медицине находят широкое применение сухие и жидкие экстракты пустырника, зверобоя, валерианы, применяется и настойка пиона уклоняющегося. Культивирование пиона задача достаточно долгоиграющая, требующая первоначальных существенных затрат, поэтому изучение наиболее продуктивных гибридных сортов и видов пиона и создание на их основе новых препаратов и лекарственных форм задача актуальная и имеет большое практическое значение.

Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность

Новизна представленной диссертационной работы состоит в том, что произведена сравнительная оценка двух видов лекарственного растительного сырья – пиона уклоняющегося и пиона садовых сортов. Показано, что данные два вида ЛРС мало отличаются как по фармакогностическим характеристикам, так и по содержанию биологически активных веществ. Автором предложены технология заготовки сырья, его стандартизация и, исходя из всего этого, изучена и оптимизирована технология производства экстракта сухого из травы пиона садовых сортов – «Пионифит». Произведена необходимая и достаточная

стандартизация экстракта, и на его основе разработана инновационная готовая лекарственная форма успокаивающего действия – пленки лекарственные, которые исчерпывающим образом стандартизованы, и изучена их эффективность и безвредность в лабораторных условиях.

Степень обоснованности и достоверности полученных результатов, положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных автором в своей диссертационной работе, основывается на использовании современных методов анализа (физических, физико-химических, технологических и биофармацевтических).

Научные положения и выводы обоснованы, достоверны и логически вытекают из представленных экспериментальных данных.

Основные положения исследования доложены на всероссийских и международных конференциях и конгрессах.

По теме диссертации опубликовано 14 печатных работ (из них 5 статей – в изданиях, входящих в Перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России и международные базы цитирования, подана заявка на получение патента на изобретение «Способ переработки травы пиона садовых сортов» (приоритетная справка № 2018115893 от 24.04.2018 г.).

Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования

Теоретические положения, сформулированные в диссертационной работе, разработанные технологии получения экстракта и готовой лекарственной формы прошли технологическую апробацию и включены в перспективный план внедрения в производство (ОПР на экстракт, акт апробации технологии производства пленок лекарственных).

Полученные автором результаты внедрены в учебный процесс в Пермской ГФА и на фармацевтическом факультете ЮУГМУ (г.Челябинск), разработано учебно-методическое пособие по технологии лекарственных пленок.

Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтических наук

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России при поддержке программы «УМНИК».

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация полностью соответствует паспорту специальности 14.04.01 – технология получения лекарств. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 1, 3, 6 паспорта специальности - технология получения лекарств.

Оценка содержания диссертации

Диссертация построена по традиционному принципу и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования и четырех глав (3-6) собственных исследований, выводов по каждой из глав, итогового заключения по работе в целом, и библиографического указателя, включающего 137 отечественных и 32 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 59 таблицами и 31 рисунком. Приложения 1-11 подтверждают практическую значимость разработки.

Анализ диссертации по главам.

Во введении изложена актуальность темы, определены цель и задачи, показана научная новизна и практическая значимость работы, внедрение результатов исследования, личный вклад автора, приведены основные положения, выносимые на защиту.

Глава 1 (стр. 16 - 41). Обзор литературы содержит обширные данные о ботанических и фармакогностических показателях пиона уклоняющегося и пиона садовых сортов, приведены ареал культуры, морфологические показатели и характеристики, правила и порядок заготовки сырья. Отдельное место уделено химическому составу с описанием различных, наиболее значимых групп БАВ (иридоиды, флавоноиды), методам установления подлинности и анализу. Проведен анализ рынка препаратов на основе пиона, его лекарственных форм и вероятных инновационных решений по созданию ГЛФ. Материал изложен логично. Выводы по обзору литературы подчеркивают необходимость проводимых исследований. Глава заканчивается заключением, еще раз обосновывающим необходимость проводимого исследования.

Глава 2 (стр. 42 - 57) традиционно посвящена описанию объектов, материалов и методов исследования разрабатываемых препаратов, которые соискатель использовал в настоящей работе. Автором использованы современные методы анализа, позволяющие исчерпывающим, необходимым и достаточным образом охарактеризовать экстракт и готовую лекарственную форму.

В главе 3 (стр. 58 - 89) проведены всесторонние сравнительные исследования травы пиона уклоняющегося и пиона садовых сортов. При сравнительном исследовании автор основывался на требованиях ФС 42-99-98

«Трава пиона уклоняющегося». Глава является сложной смесью фармакогнозии, анализа и технологии, понятно, что заготовка сырья невозможна без анализа, и важно с применением аналитических методов правильно сформулировать требования по технологии заготовки ЛРС. Полученные результаты позволяют применять большинство фармакопейных методик и для стандартизации травы пиона садовых сортов, что существенно облегчает также разработку технологии заготовки ЛРС. Автор доказал, что нет существенного различия между этими видами по фармакогностическим признакам (макроскопия, микроскопия, анатомические признаки). По фармакопейным показателям также различие несущественно, что показано с помощью различного вида хроматографического анализа. Результаты количественного анализа БАВ в заготовленных по технологии автора образцах ЛРС свидетельствуют об адекватности технологии получения сырья и возможности по показателям экстрактивности использовать эти образцы для дальнейшего получения экстракта. Дополнительно автором разработана и валидирована хроматографическая методика количественного определения пеонифлорина, доказана эффективность, сходимость и пригодность хроматографической системы.

Глава 4 (стр. 90 - 129) посвящена разработке технологии сухого экстракта «Пионифит» и методов его стандартизации. Автором решаются типичные технологические задачи. На основании проведенных работ выбран оптимальный состав экстрагента, рекомендовано экстрагировать 40% спиртом этиловым. Оптимизированы такие важные технологические параметры, как соотношение сырье-экстрагент, температура проведения процесса экстракции, определена степень измельчения сырья. По результатам работы автором предложена технологическая схема процесса экстракции и последующей упаривания до получения густого экстракта и распылительной сушки последнего до сухого экстракта. Проведенные исследования сомнений не вызывают и, на наш взгляд, являются оптимальными для достижения конечного результата – получения сухого экстракта травы пиона. Там же обосновывается аппаратное оформление технологического процесса. Предложены контрольные точки производства и проведена полноценная стандартизация полученного экстракта. Экстракт стандартизовали по флаваноидам и по гликозидам (стандарт пеонифлорина). Методики прошли метрологическую оценку, валидированы и для включения в проект НД сомнений не вызывают. Автором использованы современные методы ГХ-масс-спектрометрия, ВЭЖХ. Поскольку сухой экстракт в дальнейшем предполагалось использовать для создания готовой лекарственной формы, автором проведено изучение физико-химических и технологических свойств порошка, совершенно очевидно, что такие исследования совершенно

необходимы для дальнейших исследований. Там же приводятся результаты изучения микробиологической чистоты, и оценены сроки годности сухого экстракта. По результатам исследований установлен срок годности 2 года, и предложены обеспечивающие стабильность производства показатели качества продукции.

Глава 5 (стр. 130 - 149) посвящена разработке состава и технологии производства пленок лекарственных с сухим экстрактом пиона. Несомненным достоинством работы является оптимальный подход к выбору ингредиентов для формирования пленок лекарственных. Несомненно, правильным является отказ от желатина в пользу Na-КМЦ – с ним проще обеспечить микробную чистоту и добиться стабильного хранения ГЛФ. Проведенные работы позволили определить оптимальный состав по вязкостным характеристикам, что несомненно актуально для организации процесса производства пленок, выбраны вспомогательные вещества, обеспечивающие лекарственной форме эластичность. Самым главным достижением автора следует считать минималистический подход, чем проще, тем, соответственно, дешевле и, надо отдать должное, этот результат достигнут. Состав пленок достаточно простой, а предложенная технология осуществима и в экстенпоральных условиях. Эффективность лекарственной формы моделировали кинетическими исследованиями их растворения и показали, что необходимый результат достигнут. В результате автор предложил технологическую схему производства с постадийным контролем процесса и примерное аппаратное оснащение. В заключении предложены методы стандартизации ГЛФ и изучена стабильность пленок при хранении. Определен срок хранения 1 год.

Глава 6 (стр. 150 - 159) посвящена изучению безвредности и эффективности препарата на животных. Глава, несомненно, важная, подтверждающая значимость всего исследования. Показано, что острая токсичность низкая, на грани определения. Изучен нейротоксический профиль и двигательная активность животных. Показана противовоспалительная активность в сравнении с настоем ромашки, и изучено анксиолитическое действие.

Заключение (стр. 160 - 161). Выводы логичны и аргументированы, соответствуют задачам исследования. Диссертационная работа выполнена на современном научном уровне, материал диссертации изложен лаконичным языком, хорошо иллюстрирован.

В конце работы приводятся **приложения** (стр. 178 - 190), включающие результаты работы: ОПР на сухой экстракт, акты внедрения.

Являясь ценным научным трудом, рецензируемая работа, однако, не лишена недостатков.

Замечания:

1. По главе 1 – заключение (стр. 41) по главе 4 – 6 – выводы и итоговое заключение. Наверное, по главе 1 также должны быть выводы.

2. В главе 3, на мой взгляд, следовало бы обозначить более четко садовые сорта пиона, поскольку в интродукции их немало.

3. Раздел 3.1.3, стр.65. Каким образом фармакопейные методы (влажность, зольность) относятся к товароведческим?

4. По результатам стандартизации экстракта и пленок хорошо бы привести проект НД, включающий разработанные показатели качества.

5. В выводах по главе 6 не следует указывать разработку учебно-методического пособия.

Кроме того возникли следующие вопросы:

1. Раздел 4.3.5, стр.126. В связи с чем использованы такие условия хранения экстракта сухого?

2. Изготовление пленок лекарственных Вы осуществляете путем растворения экстракта сухого в воде очищенной. Возможно, более рациональным является использование экстракта густого при изготовлении данной лекарственной формы?

3. Какое значение имеет вязкость для технологии получения пленок лекарственных?

4. Почему при изготовлении пленок лекарственных фильтрование поливочного раствора осуществляется через двойной слой марли?

5. В технологической схеме пленок лекарственных «Пионифит» на стадии Т.П. 2.4. деаэрацию поливочного раствора проводят путем отстаивания смеси в течение 30-40 минут. Возможно ли оптимизировать и ускорить данный процесс?

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Содержание автореферата и печатных работ соответствует материалам диссертации.

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

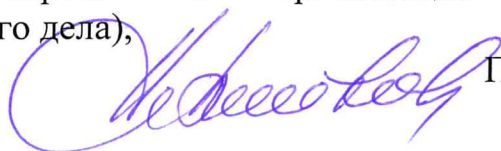
Таким образом, диссертационная работа НАКАРЯКОВОЙ Натальи Ивановны на тему: «Разработка лекарственных препаратов на основе пиона

садовых сортов», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – технология получения лекарств, является завершённой научной квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной задачи – изучено новое лекарственное сырьё – пион садовых сортов, проведен сравнительный анализ с используемым ЛРС «Трава пиона уклоняющегося», разработана технология сбора, получения сухого экстракта и лекарственной формы, пленки лекарственные, на основе данного экстракта.

Диссертационная работа НАКАРЯКОВОЙ Натальи Ивановны соответствует требованиям п. 9 – 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. от 28.08.2017 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 фармации и химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор фармацевтических наук (15.00.01 – технология лекарств и организация фармацевтического дела), профессор



Петров Александр Юрьевич

Россия, 626026, г. Екатеринбург, ул. Декабристов, д. 32
тел. (342) 214-85-20; E-mail: uniitmp@yandex.ru.

«25» февраля 2019 г.

