

ОТЗЫВ

официального оппонента, исполняющего обязанности заведующего кафедрой фармации и химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора фармацевтических наук, профессора Петрова Александра Юрьевича по диссертации Столбовой Марии Георгиевны на тему: «Разработка лекарственных форм пробиотиков на основе иммобилизованных клеток», представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – технология получения лекарств.

Актуальность выполненного исследования

В последние годы наблюдается неуклонный рост качественных и/или количественных изменений состава микробиоты кишечника, что обусловлено усилением негативного воздействия химических факторов, ухудшением экологической обстановки, стрессорных воздействий, массовым, бесконтрольным применением антибактериальных препаратов и других факторов. В этой связи особую актуальность приобретают исследования в сфере разработки лекарственных средств, предназначенных для поддержания и восстановления микробиоты кишечника, в том числе поиск и апробация технологических приемов, позволяющих повысить эффективность препаратов-пробиотиков.

Иммобилизация субстанций на органических и неорганических носителях активно применяется в медицине и биотехнологии. Использование иммобилизации в технологии пробиотиков позволяет создать препараты, обладающие высокой эффективностью и стабильностью. Создание такого рода препаратов является актуальной задачей в России и за рубежом.

Исходя из вышеизложенного, исследования по разработке состава и технологии получения лекарственных форм (лиофилизат во флаконе, капсулы) пробиотиков на основе иммобилизованных клеток, являются обоснованными и актуальными.

Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность

Научная новизна представленной диссертации заключается в том, что предложен и реализован комплексный подход к созданию пробиотиков на основе иммобилизованных клеток. В процессе экспериментальных исследований изучено влияние группы органических сорбентов природного происхождения, ранее не применявшихся в производстве пробиотических препаратов, на биологические и технологические свойства лиофилизированной биомассы бифидо- и лактобактерий.

В сравнительных исследованиях выявлено что сорбенты на основе бурых водорослей (ламинария, фукус), защищают клетки от бактерицидного воздействия пищеварительных соков и, соответственно, обеспечивают более высокий уровень выживаемости иммобилизованных бифидо- и лактобактерий при прохождении желудочно-кишечного тракта.

Определены вспомогательные вещества для лиофилизата бифидобактерий, позволяющие получать однородный порошок с удовлетворительными показателями сыпучести, гигроскопичности и насыпной плотности для дозирования в капсулы.

Разработан состав и технология капсулированного пробиотического препарата «Имбакапс» на основе иммобилизованных на гомогенате бурых водорослей бифидобактерий. Определены необходимые параметры специфической активности разработанного пробиотика и предложены методы их контроля. Подготовлен и утвержден пакет НД на производство данного препарата, получено свидетельство о государственной регистрации.

Представленная в диссертационной работе технология получения сухой биомассы на основе иммобилизованных клеток может быть применена для любого производственного пробиотического штамма бифидо- и лактобактерий с последующим конструированием лекарственной формы препарата на ее основе.

Достоверность полученных результатов базируется на большом объеме проведенных экспериментальных исследований, выполненных с использованием современных методов анализа и последующей статистической обработкой результатов исследования.

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

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных автором в диссертационной работе основывается на использовании современных методов анализа (физико-химических, микробиологических, технологических, аналитических и статистических). Результаты исследований отвечают поставленным задачам, все положения, выдвинутые на защиту, научно обоснованы.

Основные положения диссертации были доложены на конференциях различного уровня в г. Перми (2011 г., 2012 г., 2018 г.), Санкт-Петербурге (2011 г., 2015 г.) и Москве (2010 г.). По материалам исследования опубликовано 11 работ (из них 2 в изданиях, рекомендованных ВАК РФ).

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

Материалы диссертации могут служить методической основой в сфере разработок иммобилизованных пробиотиков. Представленная технология получения сухой биомассы на основе иммобилизованных клеток может быть применена для любого производственного пробиотического штамма бифидо- и лактобактерий с последующим конструированием лекарственной формы препарата на ее основе.

Практическая значимость работы заключается в разработке пробиотического препарата в твердых желатиновых капсулах «Имбикапс» на основе бифидобактерий, иммобилизованных на гомогенате ламинарии (акт внедрения от 24.09.2018).

Полученные диссертантом результаты внедрены в учебную работу кафедры промышленной технологии лекарств с курсом биотехнологии ФГБОУ ВО ПГФА Министерства здравоохранения Российской Федерации (акт внедрения от 21.09.2018).

Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтических наук

Работа выполнена в соответствии с тематическим планом научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России (№ 01.9.50007417).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Исследования, представленные в диссертации, соответствуют формуле специальности 14.04.01 – технология получения лекарств, пункту 3 – Разработка технологий получения субстанции и готовых лекарственных форм, и пункту 4 – Исследования по изучению особенностей технологии получения готовых лекарственных форм из различных видов субстанций, сырья и вспомогательных веществ.

Оценка содержания диссертации

Диссертация построена по традиционному принципу и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 3 глав экспериментальных исследований, заключения, списка литературы, включающего 255 источников, из них 189 отечественных и 66 иностранных авторов, приложений на 6 с. Работа иллюстрирована 27 таблицами и 8 рисунками.

Во введении обоснована актуальность и степень разработанности темы исследования, сформулированы цель и задачи исследования, отмечена научная новизна, практическая значимость работы, методология и методы исследования, положения, выносимые на защиту, а также степень достоверности и апробация результатов работы.

В первой главе приводятся данные отечественной и зарубежной литературы о значении микробиоты человека, о применении процесса иммобилизации клеток в производстве пробиотических препаратов и продуктов функционального питания. Рассмотрен ассортимент пробиотических препаратов на основе иммобилизованных бифидо- и лактобактерий, представленных на Российском фармацевтическом рынке.

Вторая глава включает описание объектов и методов исследования.

В третьей главе представлены материалы по апробации ряда органических сорбентов природного происхождения, потенциально приемлемых для иммобилизации пробиотических бактерий. Изучены их технологические свойства, подобрано оптимальное соотношение бактериальной взвеси и сорбента, исследован протективный эффект иммобилизации клеток при воздействии кислого раствора пепсина, а также при лиофильном высушивании.

В четвертой главе представлены результаты исследования физико-химических, биологических и технологических свойств лиофилизированной биомассы иммобилизованных бифидо- и лактобактерий, предназначенной для получения капсулированной лекарственной формы пробиотиков.

В пятой главе представлена разработка состава и технологии получения бифидосодержащего препарата в форме капсул «Имбикапс».

В приложение включены нормативная документация на препарат «Имбикапс» (ТУ, ТИ), свидетельство о государственной регистрации препарата, акты внедрения в производство и в учебный процесс.

Несмотря на общую положительную оценку диссертационной работы, возникли некоторые вопросы и замечания.

Вопросы и замечания:

1. Какая концентрация бактериальных клеток была при смешивании микробной суспензии с гомогенатами ламинарии и фукуса, после этого в состав полученного иммобилизата добавляли защитную среду и разливали

в кассеты для лиофилизации. Как Вы считаете, можно ли повысить эффективность лиофильной сушки предварительно подвергнув суспензию центрифугированию, тем самым увеличив концентрацию МО в суспензии?

2. Как Вы считаете, добавление каких-либо антиоксидантов может положительно сказаться на выживаемости бактерий в процессе замораживания и сушки в лиофилизаторах?

3. В качестве одной из стадий получения массы для фасования в капсулы используется измельчение лиофилизата протиранием через сетку. Насколько хорошо измельчается масса и можно ли было повысить ее измельчаемость, например, добавлением в концентрированную микробную суспензию аэросила А-300?

4. Насколько влияет иммобилизация бактерий на их антибиотикочувствительность, кажется весьма сомнительным наличие и даже возможность такого эффекта.

5. Поясните, пожалуйста, последовательность и очередность технологических стадий изображенных на рис.8. Если прямо понимать последовательность стадий, тогда следует, что в биомассе растворяют и готовят сорбенты и защитную среду, а не добавляют раствор к КМС.

6. Как понять асептические условия, в которых засыпают порошок бактериальной массы в бункер (стр.107)?

Кроме того, имеются незначительные замечания по оформлению диссертационной работы (ошибки, стр. 21, 44 и др.), а также трудночитаемые схемы-графики (рис.5 ирис.6).

Указанные замечания не принципиальны, а вопросы носят уточняющий характер и не снижают ценность работы в целом.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

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

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

Таким образом, диссертационная работа Столбовой Марии Георгиевны на тему: «Разработка лекарственных форм пробиотиков на основе иммобилизованных клеток», представленной 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 современной фармацевтической технологии по разработке лекарственных форм пробиотиков на основе иммобилизованных клеток.

Диссертационная работа Столбовой Марии Георгиевны соответствует требованиям п. 9 – 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Столбова Мария Георгиевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – технология получения лекарств.

Официальный оппонент

Исполняющий обязанности заведующего 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

620028, Россия, Свердловская область, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3;
тел. (343) 214-85-20, e-mail: unitmp@yandex.ru

«26» ноября 2018 г.

