

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной и
инновационной работе федерального
государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования «Самарский
государственный медицинский
университет» Министерства
здравоохранения Российской
Федерации, доктор медицинских наук,
профессор

И.Л. Давыдкин

«26» августа 2019 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно - практической значимости диссертационной работы Земцовой Натальи Петровны «Разработка технологии и стандартизация препарата общетонизирующего действия на основе марала пантов измельченных», представленной в диссертационный совет Д 208.068.02, созданный на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 - технология получения лекарств

Актуальность темы исследования

В настоящее время одной из актуальных задач фармации является создание отечественных лекарственных препаратов, в том числе животного происхождения. Разработка, производство и внедрение конкурентоспособных импортозамещающих лекарственных средств, будет способствовать успешной реализации Стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года.

Марала панты - ценное сырье, т.к. являются источником природного комплекса биологически активных веществ (аминокислоты, белки, липиды, гормоны, факторы роста, макро- и микроэлементы и др.), обладающие общетонизирующим действием.

Следует отметить, что в настоящее время в России в качестве общетонизирующего средства зарегистрирован один препарат - «Пантокрин», который выпускается в виде жидкого экстракционного препарата и таблеток на основе экстракта, стандартизация которого проводится биологическим методом.

Вместе с тем, в последние годы производственные компании Алтай используют марала панты измельченные в нативном виде для получения БАД в виде капсул, при этом оценка их качества проводится по товароведческим показателям и требования нормативной документации не позволяют в полной мере оценить качество используемого сырья. Обращает внимание тот факт, что практически отсутствуют публикации по разработке научно-обоснованной технологии, о влиянии данных технологий на общетонизирующую активность (определении биологической активности) и содержания основных групп БАВ в получаемых БАД.

В Алтайском крае большое внимание уделяется данной теме, о чем свидетельствует реализация ряда государственных и региональных программ. Необходимо отметить, что марала панты являются крупной экспортной составляющей в страны юго-восточной Азии. В связи с чем, приоритетным направлением является уменьшение экспорта ценного сырья и увеличение объема переработки пантов для реализации на территории РФ.

Исходя из вышеизложенного, исследования по разработке технологии и стандартизации препарата на основе пантов марала измельченных представляются актуальными.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 14.04.01 - технология получения лекарств, а именно пунктам: 1 - исследования теоретических основ фармацевтической технологии, валидации, управления рисками, перенос технологии с этапа фармацевтической разработки в серийное производство, 3 - разработка технологии получения субстанции и готовых лекарственных форм, 4 - исследования по изучению особенностей технологии получения готовых лекарственных форм из различных видов субстанций, сырья и вспомогательных веществ.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (номер государственной регистрации - 01200600351).

Научная новизна исследования заключается в том, что впервые разработана научно-обоснованная технология получения марала пантов измельченных. При изучении влияния кожного покрова на органолептические показатели, качественный состав аминокислот и микробиологическую чистоту марала пантов измельченных доказана необходимость удаления кожного покрова. Проведен выбор оптимальной измельченности марала пантов измельченных с целью обеспечения их надлежащего качества. Впервые проведено изучение влияния различных видов дополнительной обработки (УФ - и СВЧ - излучение, термическая обработка, ионизирующее излучение, спирт этиловый) на микробиологическую чистоту марала пантов измельченных. Установлено, что обработка ионизирующим излучением не оказывает

влияния на качественный и количественный состав аминокислот, общестонизирующую активность марала пантов измельченных и обеспечивает надлежащую микробиологическую чистоту марала пантов измельченных.

В фармакологических экспериментах обоснована терапевтическая доза марала пантов измельченных в капсулах «Пантокап». Изучены технологические свойства марала пантов измельченных. Подобран оптимальный состав капсулируемой массы на основе марала пантов измельченных.

Для оценки качества марала пантов измельченных и капсулированного препарата на их основе предложена современная валидированная методика качественного анализа и количественного определения аминокислот методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Для разработанных препаратов установлены показатели и нормы их качества.

Изучена стабильность марала пантов измельченных и капсул «Пантокап» в естественных условиях и в условиях стресс-испытаний. Впервые установлен срок годности для марала пантов измельченных и капсул «Пантокап» равный 1 году.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость работы заключается в разработке научно-обоснованной технологии препаратов на основе марала пантов измельченных, обеспечивающих их стабильность, надлежащую микробиологическую чистоту и общестонизирующую активность.

Разработана технология марала пантов измельченных и препарата общестонизирующего действия на их основе в виде капсул «Пантокап». Установлена необходимость удаления кожного покрова, выбраны оптимальный размер частиц (не более 0,3 мм) и способ дополнительной обработки сырья (ионизирующее излучение), обеспечивающих надлежащее качество готового продукта, разработана технологическая схема с указанием критических контрольных точек.

Разработан состав капсулированного препарата с выбором вспомогательных веществ и выбран номер желатиновых капсул. Предложены современные валидированные методики определения основных аминокислот марала пантов измельченных и разработанного капсулированного препарата, установлены показатели и нормы качества полученных препаратов.

На основании проведенных исследований разработаны проекты нормативной документации «Марала панты измельченные», «Капсулы Пантокап 0,20», лабораторные регламенты на производство марала пантов измельченных и капсул «Пантокап 0,20».

Разработанные технологии получения марала пантов измельченных и капсул «Пантокап» апробированы с положительным результатом ООО «Алтайдар» (г. Барнаул) (акты от 09.04.2018г, 17.04.2018г).

Материалы диссертационной работы внедрены в учебный процесс на кафедре фармации ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России (акт от 26.11.2018г).

Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций

Основные положения и выводы диссертационной работы базируется на значительном объеме проанализированных литературных источников, проведенных собственных исследований, апробации полученных результатов в производстве. Обоснованность результатов подтверждается также тем, что в ней использованы современные методы исследования, валидированных методик и статистических методов обработки данных.

Структура диссертационной работы и последовательность проведения экспериментов имеет логичный характер, обоснованы с точки зрения существующих знаний в области технологии и стандартизации капсулируемых препаратов. Работа сопровождается информативными таблицами, рисунками и ссылками на источники используемой литературы.

По теме диссертации опубликовано 17 статей, в том числе 3 статьи в изданиях перечня ВАК. Опубликованные результаты диссертационного исследования отражают законченность и научную новизну работы, значение полученных данных для производства и характеризуют автора как самостоятельного специалиста в области фармацевтической науки и практики.

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на ряде региональных, федеральных и международных конференциях в г. Барнаул (2014, 2015), г. Белгород (2015, 2016), г. Санкт-Петербург (2015), г. Пятигорск (2015, 2016).

Рекомендации по использованию результатов для науки и практики

Проведенные автором исследования имеют существенный потенциал для создания суммарных лекарственных препаратов на основе марала пантов измельченных общетонизирующего действия. Полученные результаты могут быть использованы в работе отделов по фармацевтическим разработкам и отделов контроля качества при работе с сырьем природного происхождения, а также в учебном процессе студентов и аспирантов, обучающихся по специальности «фармация» и «технология получения лекарств» соответственно.

Перспективы дальнейшей разработки темы заключаются в проведении технологических исследований, направленных на выделение и изучении белково-полипептидного комплекса из марала пантов измельченных и разработке на их основе различных лекарственных форм.

Личный вклад автора

Диссертационная работа Земцовой Натальи Петровны носит комплексный характер. Все экспериментальные исследования выполнены автором лично или при его непосредственном участии, подтверждением этому служат работы, опубликованные в печати. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации Земцовой Натальи Петровны, логически вытекают из результатов экспериментов.

Структура и содержание диссертации

Диссертация изложена на 171 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 3 экспериментальных глав собственных исследований, заключения, общих выводов и приложений, характеризующих степень практического внедрения. Библиографический указатель включает 171 литературных источников, в том числе, 49 иностранных. Работа содержит 33 таблицы, 25 рисунков, 12 приложений.

Во введении сформулированы актуальность, цель и задачи исследований, научная новизна, теоретическая и практическая значимость исследования.

Первая глава содержит анализ отечественной и зарубежной литературы, включающий общие сведения о марале и пантах марала, способах их срезки, консервирования и переработки, а также сырьевой базе и современному состоянию пантового оленеводства, данным по изучению биологически активных соединений марала пантов. Представлены данные по применению марала пантов в отечественной и зарубежной медицине, фармакологической изученности препаратов марала пантов зарегистрированных в качестве лекарственных средств и биологически активных добавок. Выводы по обзору литературы подчеркивают необходимость проводимых исследований.

В второй главе описаны материалы и методы исследования. В разделе 2.1. описаны объекты исследования, вспомогательные вещества с указанием нормативной документации, требованиям которой они соответствуют. В разделе 2.2 подробно изложены методы определения технологических, физико-химических, биофармацевтических, фармакологических показателей, аналитические методики.

В третьей главе приведены результаты получения марала пантов измельченных полученных по традиционной технологии, в том числе с удалением и без удаления кожного покрова, и определении их основных показателей качества. Представлены результаты валидационной оценки методик качественного анализа и количественного определения аминокислот пантов марала измельченных. Установлено, что методика количественного определения аминокислот в марала пантах измельченных с использованием метода абсолютной градуировки по стандартным образцам глицина, аланина, пролина может быть использована для оценки качества исследуемого сырья. Выявлено, что в марала пантах содержится не менее 16 аминокислот, такие как: глицин, аланин, пролин, аспарагин, глютамин, оксипролин, серин, гистидин, аргинин, треонин, тирозин, валин, изолейцин, лейцин, фенилаланин и лизин, среди которых преобладают три аминокислоты: глицин, аланин, пролин. Проведена оценка качества пантов измельченных, полученных по традиционной технологии.

Четвертая глава посвящена собственным исследованиям по разработке научно-обоснованной технологии, стандартизации и изучению стабильности марала пантов измельченных. Приведены данные по изучению микробиологической обсемененности исследуемого сырья. Подобран оптимальный метод дополнительной обработки сырья, обеспечивающий надлежащую микробиологическую чистоту и сохранение общетонизирующей активности марала пантов измельченных. Представлены экспериментальные данные по разработке рациональной технологии получения марала пантов измельченных. Проведена оценка стабильности марала

пантов измельченных в условиях стресс-испытаний и естественных условиях хранения, по результатам изучения установлен предварительный срок годности 1 год.

В главе 5 отражены результаты разработки состава и технологии капсул «Пантокап» на основе марала пантов измельченных. Представлены результаты определения общетонизирующей активности марала пантов измельченных в различных дозах, выбора состава для получения капсулируемой массы, разработке технологической схема получения капсул «Пантокап» с установлением критических контрольных точек, установлении показателей и нормы их качества, определении условий и сроков хранения капсул «Пантокап».

Выводы, представленные в заключении, отражают основное содержание диссертации.

Диссертационная работа представляет собой актуальное, комплексное, научно обоснованное исследование со значительным потенциалом в плане практической реализации результатов в области создания лекарственных препаратов природного происхождения. Научно-практическая значимость представленных результатов исследования не вызывает сомнения. Однако, при оценке работы и обсуждении отзыва, возникли некоторые **вопросы и замечания:**

1. Имеются ли литературные данные относительно отсутствия биологически активных соединений в кожном покрове пант марала.
2. Учитывая трудоемкость очистки пант марала от кожи, есть ли необходимость в этой стадии при наличии стерилизации порошка в технологической стадии ионизирующим излучением.
3. Проводилось ли изучение фармацевтической доступности аминокислот предлагаемой субстанции при физиологических условиях?
4. Чем обусловлен выбор трех аминокислот в качестве маркеров, позволяющих определять подлинность изучаемой субстанции.
5. По тексту имеются отдельные опечатки и стилистические погрешности, однако они не влияют на положительную оценку диссертационной работы.

Заключение

Диссертационная работа Земцовой Натальи Петровны, представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, является законченным исследованием и вносит существенный вклад в теоретико - экспериментальные разработки по технологии лекарств. В работе решена важная задача в области фармацевтической науки – разработка технологии и стандартизация марала пантов измельченных и капсул на их основе.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа, диссертационная работа Земцовой Натальи Петровны полностью соответствует п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г., (в редакции Постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. №335), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Земцова Наталья

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

Отзыв на диссертационную работу Земцовой Натальи Петровны, представленную на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, обсуждён на заседании кафедр фармацевтической технологии и фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии федерального бюджетного образовательного учреждения «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 1 от «26» 08 2019 г).

Отзыв составил:

Заведующий кафедрой фармацевтической технологии
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Самарский государственный медицинский
университет» Минздрава России, доктор
фармацевтических наук (15.00.01 – технология
лекарств и организация фармацевтического дела,
15.00.02 – фармацевтическая химия
и фармакогнозия), профессор

Первушкин Сергей Васильевич

Заведующий кафедрой фармакогнозии с ботаникой и
основами фитотерапии федерального
государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования «Самарский
государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской
Федерации, доктор фармацевтических наук (15.00.02
– фармацевтическая химия и фармакогнозия),
профессор

Куркин Владимир Александрович

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Самарский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89

телефон: 8 (846) 332-16-34

e-mail: technolog-samgmu@yandex.ru

Web-сайт: [http:// www.samsmu.ru](http://www.samsmu.ru)

«26» 08 2019г.

