

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Пермская государственная фармацевтическая академия»
(ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России)
Юридический адрес: Россия, 614990, г. Пермь, ул. Екатерининская, д.101
Почтовый адрес: Россия, 614990, г. Пермь, ул. Полевая, д.2
Тел/факс (342) 233-55-01; 236-90-50; E-mail: perm@pfa.ru
ИНН 5902291011; КПП 590201001; ОГРН 1025900536760

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор федерального
государственного бюджетного
образовательного учреждения
высшего образования

«Пермская государственная
фармацевтическая академия»,
кандидат фармацевтических наук,
доцент
Турышев А.Ю.



25 октября 2017 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертационной работы

Агбади Коджо Раймонда на тему «Разработка лекарственных средств на основе экстракта моринды цитрусолистной», представленной в диссертационный совет Д 208.088.01 на базе ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Минздрава России, на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – технология получения лекарств

Актуальность исследования

Одним из перспективных источников по созданию новых лекарственных средств природного происхождения являются растения народной медицины. Убедительным обоснованием этого направления является инициатива Всемирной организации здравоохранения проведения научно-исследовательских работ по оценке растительных объектов, используемых в традиционной медицине, с целью расширения перечня растений, применяемых в медицине. Одним из таких объектов является растение Моринда цитрусолистная – *Morinda citrifolia* (*Morinda* – семейство мареновых), имеющее широко распространение в тропических и субтропических регионах Полинезии, Малайзии, Австралии, Китая, Индии, Африки и других. Практически все части растения (корень, плоды, листья) на протяжении

тысячелетий использовались в народной медицине и, хотя фитохимический состав и фармакологическая активность биологически активных соединений Моринды цитрусолистной (нони) изучены довольно широко, на фармацевтическом рынке представлены лишь сок плодов и ряд БАД к пище в виде гранул порошка смеси листьев *Morinda citrifolia* и *Morinda officinalis* в капсулах и гранулы измельченной смеси плодов, корней и листьев *Morinda citrifolia* в капсулах.

В связи с содержанием в различных органах моринды широкого спектра биологически активных веществ (БАВ) перспективной является разработка технологии экстрактов с целью дальнейшего их введения в состав лекарственной формы для создания готовых лекарственных средств. Предметом научных исследований Агбади Коджо Раймонда явились разработка технологий сухого экстракта растения *Morinda citrifolia*, заготовленного на территории государства Гана, и гранул сухого экстракта в твердых желатиновых капсулах.

Реализация комплекса работ для достижения поставленной цели предполагала решение ряда таких важных задач как проведение сравнительного фитохимического изучения корней, листьев и плодов моринды цитрусолистной, заготовленных на территории государства Гана, исследование основных параметров экстрагирования на выход биологически активных веществ, разработку технологии и стандартизации сухого экстракта корней, обогащенного флавоноидами, и рациональных лекарственных форм разработанных сухих экстрактов в виде гранул в твердых желатиновых капсулах, применительно к современным условиям производств. Исходя из изложенного, можно сделать вывод, что цель и задачи, поставленные в работе Агбади Коджо Раймонда, соответствуют паспорту специальности 14.04.01 – технология получения лекарств, а сама диссертационная работа является, безусловно, актуальной.

Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтических наук

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО СПХФА Минздрава России по теме «Разработка технологий производства, методов анализа, стандартизации и фармакологической оценки лекарственных растений, новых или модифицированных фармацевтических субстанций и препаратов» (государственная регистрация №01201252028).

Соответствие содержания диссертации заявленной специальности и отрасли науки

Тема и содержание диссертационной работы, целью которой явилась разработка состава, технологии обогащенных сухих экстрактов из сырья моринды цитрусолистной, выращенной в Гане, и лекарственных средств на их основе в полной мере соответствуют

паспорту специальности 14.04.01 – технология получения лекарств, а именно пунктам 3,4. В ходе исследования поставленные задачи решены полностью.

Научная новизна и теоретическая значимость работы

В результате сравнительного фитохимического изучения корней, листьев и плодов моринды цитрусолистной, заготовленных на территории государства Гана, установлены показатели качества лекарственного растительного сырья.

Проведена оценка качественного и количественного состава макро- и микроэлементов в корнях, листьях, плодах и сухом экстракте моринды цитрусолистной методом ИСП-МС, а также сравнительная количественная оценка аминокислот плодов, корней и листьев моринды цитрусолистной. Показано, что в плодах, листьях, корнях и сухом экстракте имеется значительное количество калия, магния, кальция, кремния, натрия и железа. Путем определения содержания свободных аминокислот, в пересчете на глутаминовую кислоту, установлено наибольшее их содержание в листьях моринды цитрусолистной. Впервые теоретически обоснована и разработана технология сухого экстракта моринды цитрусолистной корней с содержанием суммы флавоноидов не менее 12% и гранул сухого экстракта в твердых желатиновых капсулах. На модели эпинефриновой (адреналиновой) гипергликемии показано, что сухой экстракт моринды цитрусолистной корней обладает выраженной гипогликемической активностью, плоды – умеренной гипогликемической активностью, листья гипогликемического действия не оказывают.

Значимость для науки и производства результатов, полученных автором диссертации, заключается в экспериментальном обосновании состава, разработке рациональной, пригодной для промышленного производства, растительного препарата в форме гранул в твердых желатиновых капсулах на основе сухого экстракта моринды цитрусолистной корней.

По результатам диссертационного исследования составлены проекты НД (спецификации качества) на полупродукт – сухой экстракт моринды цитрусолистной корней и лекарственное средство – гранулы сухого экстракта в твердых желатиновых капсулах. Технология разработанных составов прошла апробацию с положительными результатами в условиях ЗАО «Институт Фармации» (акт о наработке от 12.09.2017 г.)

Полученные в диссертационной работе новые данные включены в лекционный курс и практические занятия ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Минздрава России в курсах цикла «Основы производства твердых лекарственных форм с учетом GMP» для слушателей центра повышения квалификации специалистов, практических работников фармацевтической промышленности (акт внедрения от 13.09.2017) и дисциплины «Химия и технология фитопрепаратов» фа-

культета промышленной технологии лекарств по направлению подготовки 18.03.01 Химическая технология, квалификация – бакалавр (акт внедрения от 13.09.2017).

Степень обоснованности и достоверности научных результатов, положений и выводов диссертации

Диссертационная работа носит комплексный характер и при ее выполнении проведен значительный объем исследований с применением фитохимических, технологических, и физико-химических методов. Степень обоснованности и достоверности научных результатов, выводов и заключений соискателя подтверждаются использованием современных методов физико-химического анализа, технологических экспериментов, статистической обработкой полученных результатов, а также апробацией и подтвержденным внедрением результатов в практику.

Общая характеристика работы

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания объектов и методов, используемых в работе, результатов собственных исследований, общих выводов, библиографического списка, включающего 115 литературных источников, из них 54 – на иностранных языках и приложений, подтверждающих практическую ценность работы.

В обзоре литературы (глава 1) проанализированы фитохимический состав и результаты фармакологических исследований сырья моринды цитрусолистной, что позволило сделать вывод о перспективе использования этой растительной субстанции для разработки лекарственных средств. При рассмотрении современных методов извлечения БАВ из лекарственного растительного сырья обсуждены особенности технологии лекарственных средств, содержащих сухие экстракты растительного происхождения, и дано обоснование выбора лекарственных форм для сухого экстракта из моринды цитрусолистной в виде гранул в твердых желатиновых капсулах. Во второй главе представлены сведения о материалах и методах экспериментальной части исследования, включающие товароведческие, фитохимические, макро- и микроэлементные анализы исходного сырья и технологические, химические, фармакологические и статистические методы для оценки качества полученного препарата. На основе данных по сравнительному фитохимическому анализу плодов, листьев и корней моринды цитрусолистной, представленных в главе 3, для дальнейших исследований в качестве лекарственного растительного сырья выбраны корни. Глава 4 содержит материалы по разработке технологии экстрагирования и получения сухого экстракта моринды цитрусолистной корней. В разработанных условиях наработаны 5 серий сухого экстракта моринды цитрусолистной корней и проведена их стандартизация в соответствии с требованиями ГФ РФ XIII издания. Методом ТСХ идентифицированы флавоноиды рутин,

кверцетин и апигенин. Методом спектрофотометрии установлено содержание в сухом экстракте суммы флавоноидов, в пересчете на рутин $12,71 \pm 0,37$. При сравнительной оценке гипогликемической активности полученного сухого экстракта с сухими экстрактами плодов и листьев моринды цитрусолистной установлено, что сухой экстракт моринды цитрусолистной корней обладает выраженной гипогликемической активностью, плоды – умеренной гипогликемической активностью, листья гипогликемического действия не оказывают. В пятой главе автором приведены данные по разработке состава и технологии гранул сухого экстракта моринды цитрусолистной корней в твердых желатиновых капсулах. Предложены технологическая схема получения гранул сухого экстракта моринды цитрусолистной корней в твердых желатиновых капсулах и основные показатели качества. Установлен срок годности лекарственного средства на основе сухого экстракта моринды цитрусолистной корней – 2 года.

Каждая глава диссертации заканчивается выводами, которые четко и убедительно формулируют результаты экспериментов. Следует отметить рациональное, логическое планирование и выполнение работы, продуманность постановки экспериментов в соответствии с поставленными задачами исследования. Автореферат полностью отражает содержание диссертации Агбади Коджо Раймонда.

Личный вклад автора

Автором диссертационной работы Агбади Коджо Раймондом выбрана тема работы, самостоятельно сформулированы цель и задачи, изучен и проанализирован обширный список литературных источников. Обоснован и определен дизайн исследований, проведены лабораторные исследования и статистическая обработка полученных данных.

Результаты диссертационного исследования обсуждены на научных конференциях различных уровней и отражены в 8 публикациях, в том числе в 3 рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России. Опубликованные в печати материалы исследования и автореферат отражают полноту проведенной работы и апробацию ее результатов. Приведенные в тексте диссертации рисунки и таблицы информативны и статистически достоверны.

Таким образом, диссертационная работа Агбади Коджо Раймонда «Разработка лекарственных средств на основе экстракта моринды цитрусолистной» представляет собой результат целенаправленного научного поиска и характеризует автора как высококвалифицированного специалиста и исследователя в области фармацевтической науки и практики.

Предложения, замечания и вопросы, возникшие при оценке работы и обсуждении отзыва

При несомненных достоинствах рассматриваемой работы возникли некоторые вопросы и замечания:

1. Каковы, на взгляд диссертанта, перспективы использования плодов и листьев моринды цитрусолистной для создания лекарственных средств?

2. В заключении по 1 главе необходимо было добавить вывод о технологии сухих экстрактов, которой посвящено большая часть обзора литературы.

3. Апробированы ли при выборе условий экстрагирования варианты бисмацерации изучаемого растительного сырья и, если да, какие получены результаты?

4. Чем руководствовался диссертант при выборе раствора для определения гигроскопичности гранул и капсул сухого экстракта моринды цитрусолистной корней при влажности 100%, 75,5% и 40%?

5. Почему при выборе значения остаточной влаги остановились на показателе не более 2 %?

6. Какой фармакопейный метод определения флавоноидов использован в диссертационной работе?

7. В тексте диссертационной работы встречаются опечатки, повторы и стилистические неточности (стр. 17, 28, 30 37, 43, 56, 62, 70, 79 и т.д.), которые в целом не оказывают влияния на научную значимость работы.

Указанные вопросы и замечания не снижают ценности выполненной работы.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационного исследования

Полученные результаты, а именно, разработанный состав и технология препарата, содержащего сухой экстракт из корней моринды цитрусолистной, следует рекомендовать после проведения доклинических и клинических испытаний для внедрения в производство и медицинскую практику.

Результаты исследований по созданию капсул, содержащих гранулы сухого экстракта моринды цитрусовидной корней, могут быть рекомендованы в качестве примера разработки технологии лекарственных препаратов на основе сухих экстрактов при подготовке специалистов по промышленной технологии лекарств в высших учебных заведениях.

Заключение

Диссертационная работа Агбади Коджо Раймонда «Разработка лекарственных средств на основе экстракта моринды цитрусолистной» является законченной научной квалификационной работой, в которой представлены научно-методические подходы и результаты исследований по созданию лекарственных средств на основе сухого экстракта моринды цитрусолистной корней и решена научная задача по разработке состава и технологии лекарственного препарата, обладающего гипогликемическим действием.

По актуальности научного направления, способам решения поставленных задач, объему и уровню исследований, новизне и практической значимости, достоверности полученных результатов, степени апробации, опубликованию основных положений в печати диссертационная работа Агбади Коджо Раймонда «Разработка лекарственных средств на основе экстракта моринды цитрусолистной» соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (с учетом изменений, внесенных в соответствии с Постановлением Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Агбади Коджо Раймонд, заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – технология получения лекарств.

Диссертация и отзыв обсуждены на заседании кафедры промышленной технологии лекарств с курсом биотехнологии ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России. Протокол заседания кафедры № 6 от 25 октября 2017 г.

Профессор кафедры промышленной технологии
лекарств с курсом биотехнологии
ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России,
доктор фармацевтических наук
(15.00.01 – технология лекарств и организация фармацевтического дела),
профессор
Молохова Елена Игоревна



Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Пермская государственная фармацевтическая академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации;
614990, Российская Федерация, Пермский край,
г. Пермь, ул. Полевая, 2
Телефон/факс: (342) 282-58-24, 282-58-42
Электронная почта: profmol17@gmail.com

26 октября 2017 года



Подпись
Молоховой Е.И.
(подпись)
Молохова Е.И.