

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Пермская государственная фармацевтическая академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России)

Юридический адрес: ул. Екатеринбургская, д.101, г. Пермь, 614990

Почтовый адрес: ул. Полевая, д.2, г. Пермь, 614990

Тел/факс (342) 233-55-01; 236-90-50; E-mail: perm@pfa.ru; <http://www.pfa.ru>

ИНН 5902291011; КПП 590201001; ОГРН 1025900536760

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Пермская
государственная фармацевтическая
академия» Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
кандидат фармацевтических наук, доцент

А.Ю.Турышев

2019 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертационной работы Нгуен Тхи Нган на тему «Разработка состава и технологии комбинированного лекарственного средства на основе фитоэкстрактов столбиков с рыльцами кукурузы и корней соломоцвета двузубого», представленной в диссертационный совет Д 208.088.01, созданный на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – технология получения лекарств

Актуальность темы

Важнейшими задачами современной фармации являются создание комплексных препаратов на основе суммарных растительных экстрактов для профилактики и лечения значимых социальных заболеваний. Фитопрепараты характеризуются широким спектром фармакологического действия, малой токсичностью при длительном применении. Комплексное применение растительных препаратов позволяет значительно расширить действие указанных средств, что обусловлено присутствием в них различных групп биологически активных веществ.

В качестве сырьевых источников комплексных фитопрепаратов перспективно использовать столбики с рыльцами кукурузы, много лет активно применяемых в народной и официальной медицине разных стран мира, а также корни соломоцвета двузубого – тропическое растение из семейства амарантовых, применяющиеся в китайской и вьетнамской медицинах. На основании анализа данных литературы и исследований диссертанта обоснована актуальность разработки технологии комбинированного лекарственного препарата, предлагаемого для медицинского применения в качестве диуретического средства для

лечения артериальной гипертонии на основе доступного лекарственного сырья: столбиков с рыльцами кукурузы, корней соломоцвета двузубого и активной фармацевтической субстанции рутина.

Физико-химические свойства и фармакологическая активность рутина как фармацевтической субстанции широко изучены российскими и зарубежными учеными. Фитохимический состав и фармакологическая активность биологически активных соединений столбиков с рыльцами кукурузы, соломоцвета двузубого также рассмотрены в работах некоторых отечественных и иностранных ученых. Однако предлагаемая фитокомпозиция экстрактов столбиков с рыльцами кукурузы, корней соломоцвета двузубого в комбинации с рутином ранее нигде не описывалась. Работа по разработке технологии и стандартизации полученного лекарственного средства на основе данной фитокомпозиции проведена Нгуен Тхи Нган впервые.

Для решения поставленных задач Нгуен Тхи Нган выполнены комплексные фитохимические, технологические, биофармацевтические и фармакологические исследования. В качестве объекта изучения использованы образцы В качестве объектов исследования использованы партии столбиков с рыльцами кукурузы (СРК), производства АО «Красногорсклексредства», и корней соломоцвета двузубого (КСД), заготовленными в 2016 году и приобретенными в фирме VIETMЕС, г.Ханой, Вьетнам. Используемые образцы полностью соответствовали требованиям существующей нормативной документации, в том числе ГФ Российской Федерации XIV издания и Вьетнамской ГФ V издания.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России «Разработка технологий производства, методов анализа, стандартизации и фармакологической оценки лекарственных растений, новых или модифицированных фармацевтических субстанций и препаратов».

Соответствие диссертации заявленной научной специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 14.04.01 – Технология получения лекарств, а именно пункту 3 – разработка технологии получения субстанции и готовых лекарственных форм, пункту 4 – исследования по изучению особенностей технологии получения готовых лекарственных форм из различных видов субстанции, сырья и вспомогательных веществ.

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов

Впервые теоретически и экспериментально обоснован состав комбинированного лекарственного средства в виде гранул на основе композиции сухих фитоэкстрактов столбиков с рыльцами кукурузы и корней соломоцвета двузубого с рутином в твердых желатиновых капсулах.

Обосновано соотношение сухих экстрактов столбиков с рыльцами кукурузы, корней соломоцвета двузубого и рутина в композиции для создания лекарственного средства, предлагаемого в качестве диуретического средства для лечения артериальной гипертонии. На основании фармакологических исследований показано, что композиция, включающая фитоэкстракты столбиков с рыльцами кукурузы, корней соломоцвета двузубого и рутина в соотношении 1:3:1 обладает выраженной антигипоксической и диуретической активностью.

Проведено фитохимическое исследование шротов столбиков кукурузных рылец и корней соломоцвета двузубого. Установлено присутствие в шроте столбиков кукурузных рылец водорастворимых полисахаридов ($2,49 \pm 0,13\%$) и пектиновых веществ ($2,86 \pm 0,11\%$),

в шроте корней соломоцвета двузубого - водорастворимых полисахаридов ($6,50 \pm 0,34\%$) и пектиновых веществ ($9,02 \pm 0,68$). Установлена высокая адсорбционная способность шрота.

Теоретическая и практическая значимость заключается в технологическом обосновании и стандартизации комплексного растительного лекарственного средства, содержащего сухие экстракты столбиков кукурузных рылец, корней соломоцвета и рутина и разработке на их основе гранул для фасовки в твердые желатиновые капсулы.

Разработана и оптимизирована технология двухступенчатого ультразвукового экстрагирования столбиков с рыльцами кукурузы, корней соломоцвета двузубого, позволяющая получать извлечение с содержанием флавоноидов, в пересчете на лютеолин, не менее 2 % и тритерпеновых сапонинов, в пересчете на олеаноловую кислоту, не менее 5 % соответственно.

Установлены параметры технологического процесса гранулирования, определяющие технологические свойства получаемых гранул, содержащих смесь сухих экстрактов и рутина. Разработана технологическая схема производства и НД на комбинированное лекарственное средство – гранулы на основе фитозэкстрактов и рутина в твердых желатиновых капсулах.

Практическая значимость полученных в диссертационной работе результатов подтверждена актом апробации в условиях ЗАО «Санкт-Петербургский институт фармации», а также актом внедрения в учебный процесс ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России.

Степень обоснованности и достоверности научных результатов, положений и выводов диссертации

Степень обоснованности и достоверности научных результатов подтверждены применением современных методов и средств, статистической обработкой результатов исследования, а также большим объемом экспериментальных данных. Научные положения и выводы, сформулированные в работе Нгуен Тхи Нган, обоснованы, достоверны и логично вытекают из представленных результатов.

Основные результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на нескольких Всероссийских конференциях с международным участием, достаточно полно отражены в 11 печатных работах (из них 3 статьи в изданиях перечня ВАК Минобрнауки России).

Оценка содержания диссертации, ее завершенность

Диссертационная работа Нгуен Тхи Нган изложена на 156 страницах, содержит 44 таблицы и 30 рисунков и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, четырех глав экспериментальных исследований, выводов, списка иллюстраций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и приложений.

В первой главе «Обзор Литературы» приведены фитохимические характеристики столбиков кукурузных рылец (СРК), корней соломоцвета двузубого (КСД), подробно показана фармакологическая активность и медицинское применение этих лекарственных растений сырья и субстанции рутина. Рассмотрена ультразвуковая экстракция, как современный и перспективный метод извлечения БАВ из лекарственного растительного сырья. Дано обоснование выбора лекарственной формы для композиции сухих экстрактов столбиков с рыльцами кукурузы и соломоцвета двузубого в сочетании с рутином.

Во второй главе «Материалы и методы» - представлены сведения о материалах и методах, используемых в работе. Дана характеристика использованных активных фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ, отвечающих требованиям норма-

тивной документации. Описаны методики изучения показателей качества исходного сырья, методы проведения технологических, физико-химических, фармакологических исследований. Описаны методы оценки качества экстрактов, капсул, изучения их стабильности и установления сроков годности.

Обработка экспериментальных данных проведена с использованием стандартных компьютерных программ Excel в соответствии с требованиями ГФХIV изд. и методик анализа.

В третьей главе представлены результаты товароведческого и фитохимического анализа растительного сырья. В результате фитохимического анализа выявлено наличие в столбиках с рыльцами кукурузы (СРК) флавоноидов, сапонинов, полисахаридов, дубильных веществ и аминокислот, в корнях соломоцвета двузубого (КСД) установлено наличие сапонинов, кумаринов, полисахаридов, аминокислот и алкалоидов. Методом ТСХ были идентифицированы в СРК –флавоноид лютеолин; в КСД - тритерпеновый сапонин, производное олеаноловой кислоты.

Проведен сравнительный фитохимический анализ сырья СРК, заготовленных в России и во Вьетнаме. Установлено, что содержание флавоноидов в СРК, заготовленных в России, превышает содержание флавоноидов в СРК, произрастающих во Вьетнаме, почти в три раза. В результате изучения технологических показателей сырья, установлено, что все образцы сырья обладают плохой сыпучестью и низкой насыпной массой.

В четвертой главе Нгуен Тхи Нган представлены результаты экспериментальных работ по изучению условий проведения ультразвуковой экстракции, влияющий на выход БАВ: концентрация экстрагента, размер частиц лекарственного растительного сырья, соотношение сырье:экстрагент, время экстрагирования и температура УЗ ванны. На основании полученных результатов Нгуен Тхи Нган проведена оптимизация процесса экстрагирования с использованием метода математико-статистического планирования. При проведении двухэтапного процесса оптимизации определены условия, позволяющие получить извлечение СРК с общим выходом суммы флавоноидов около 97 % и извлечение КСД с общим выходом суммы сапонинов около 94%.

В главе представлены результаты разработки и процессуальная схема сухих экстрактов СРК и КСД. Проведена стандартизация полученных экстрактов

Пятая глава содержит результаты по обоснованию состава и разработке технологии гранул композиции сухих экстрактов с рутином. При определении технологических и физико-химических свойств используемых субстанций Нгуен Тхи Нган установлено, что все они обладают неудовлетворительными технологическими свойствами и сухие экстракты являются гигроскопичными. В связи с этим, для их совмещения в одной лекарственной форме использован метод гранулирования. На основании технологических исследований с различными вариантами вспомогательных веществ в модельных композициях предложен состав вспомогательных веществ: наполнитель – лактоза, солюбилизатор - твин-80, увлажняющий раствор - 70% этилового спирта.

Разработана технология капсул с гранулами композиции сухих экстрактов с рутином. Подобран размер твердых желатиновых капсул № 00 и предложена технологическая схема получения гранул композиции сухих экстрактов с рутином в твердых желатиновых капсулах. На заключительном этапе исследования изучена стабильность полученных капсул методом долгосрочных испытаний в соответствии с требованиями ГФ XIV изд. Установлен срок годности комбинированного лекарственного средства - 2 года.

В шестой главе изучена возможность использования шротов СРК и КСД в качест-

ве энтеросорбентов. Автором проведено фитохимическое исследование шротов и изучена адсорбционная активность шрота СРК и КСД. По химическому составу и адсорбционной способности по метиленовому синему установлено, что оба вида шрота могут быть рекомендованы в качестве энтеросорбента.

Седьмая глава «Фармакологическое исследование комбинации сухих экстрактов с рутином» является заключительной в представленном диссертационном исследовании. В этой главе автором приведены данные по изучению фармакологической активности комбинации сухих экстрактов с рутином. Установлено, что композиция, включающая фитоэкстракты столбиков с рыльцами кукурузы и корней соломоцвета двузубого и рутин в соотношении 1:3:1 обладает выраженной антигипоксической и диуретической активностью.

Каждая глава в диссертации заканчивается выводами. Общие выводы отражают основные результаты исследования и соответствуют поставленным задачам.

• Содержание автореферата полностью соответствует тексту диссертации.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автором выбрана актуальная тема исследований, проанализирован достаточно большой объем литературы – 127 источников. Все этапы исследований по разработке составов и технологии комплексного суммарного экстракционного препарата, а также последующему получению и контролю гранул на его основе в форме твердых желатиновых капсул и обработке полученных данных проведены автором лично или при его непосредственном участии в результате совместных исследований с соавторами научных работ. Основные статьи по работе подготовлены лично автором.

Таким образом, диссертационная работа Нгуен Тхи Нган на тему «Разработка состава и технологии комбинированного лекарственного средства на основе фитоэкстрактов столбиков с рыльцами кукурузы и корней соломоцвета двузубого» 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.

1. Чем обусловлено введение в состав комбинированной фитокомпозиции рутина как фармацевтической субстанции?
2. Учитывая значительные различия технологических характеристик используемых субстанций, хотелось бы узнать как обеспечивалась и контролировалась однородность гранулируемой смеси?
3. Фотографии, представленные в некоторых таблицах диссертации (табл.4.14,4.16.5.2,5.5.5) можно было не приводить ввиду их малой информативности

Указанные замечания носят рекомендательный характер и не уменьшают научную значимость работы.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационного исследования.

Теоретические положения и экспериментальные подходы, сформулированные в диссертационном исследовании Нгуен Тхи Нган, целесообразно использовать в исследованиях лабораторий R&D при разработке состава и технологии комбинированного лекарственного средства на основе фитоэкстрактов и в учебном процессе ВУЗов фармацевтического профиля.

В работе представлены проект спецификации, унифицированная технологическая схема и описан технологический процесс получения твердых желатиновых капсул с гра-

нулами композиции фитозэкстрактов кукурузных рылец, корней соломоцвета двузубого, что является важным преимуществом для трансфера технологии разработанных препаратов и их последующего внедрения в промышленное производство.

Диссертанту целесообразно продолжить фитохимические и биологические исследования полученного фитозэкстракта по определению содержания стероидных сапонинов, что позволит существенно расширить действие препарата как средства, улучшающего обмен веществ.

Заключение

Диссертационная работа Нгуен Тхи Нган на тему «Разработка состава и технологии комбинированного лекарственного средства на основе фитозэкстрактов столбиков с рыльцами кукурузы и корней соломоцвета двузубого», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – технология получения лекарств, является самостоятельной, законченной в рамках поставленных задач, научно-квалификационной работой по актуальной теме, в которой содержится решение важной научной задачи по разработке состава и технологии капсул, содержащих комплекс сухих экстрактов лекарственных растений и рутина, обладающих выраженной антигипоксической и диуретической активностью, имеющей существенное значение для фармации.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов, уровню апробации и опубликованности основных положений в печатных изданиях диссертационная работа Нгуен Тхи Нган соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции Постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Нгуен Тхи Нган, заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – технология получения лекарств.

Отзыв обсужден и утвержден на заседании кафедры промышленной технологии лекарств с курсом биотехнологии ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России (протокол № 32 от 22 октября 2019 г.)

Профессор кафедры промышленной
технологии лекарств с курсом биотехнологии
ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России,
доктор фармацевтических наук
(14.04.01 – технология получения лекарств),
профессор

 – Молохова Елена Игоревна

Контактные данные:

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования «Пермская государственная
фармацевтическая академия» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
Россия, 614990, г. Пермь, ул. Полевая, 2,
тел. 8(342) 2335501
E-mail: profmol17@gmail.com

23.10.2019

