

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора фармацевтических наук, профессора Молоховой Елена Игоревны на диссертационную работу Новиковой Екатерины Константиновны на тему «Разработка состава и технологии лекарственного средства на основе композиции сухих экстрактов череды трехраздельной травы, золотарника канадского травы, репешка обыкновенного травы», представленную 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 и ее связь с планами соответствующей отрасли науки

Фитопрепараты отличаются мягким действием, возможностью длительного приема, составом действующих веществ, близким к метаболитам человеческого организма, что, несомненно привлекает многих исследователей в области технологии растительных средств. Необходимость разработки и совершенствования лекарственных форм на основе лекарственного растительного сырья, в том числе предназначенных для лечения заболеваний почек, является необходимой и своевременной проблемой. Особенный интерес представляют комплексные препараты, содержащие комплекс действующих веществ, позволяющих существенно повысить как эффективность, так и безопасность базисной фармакотерапии хронических заболеваний почек. Ассортимент фитопрепаратов с спектром действия такой направленности весьма ограничен, при этом поставляются они, в основном, из-за рубежа.

В качестве сырьевых источников создания такого лекарственного средства диссертантом выбраны трава репешка обыкновенного, трава череды трехраздельной и трава золотарника канадского, перспективных для создания

нефропротекторных средств. Фитохимический состав и фармакологическое действие этих растений изучено хорошо, однако технологических исследований по созданию лекарственных средств на основе этих растений практически не проводилось. Учитывая вышеизложенное, актуальной является разработка состава и технологии лекарственного средства на основе композиции сухих экстрактов из растительного лекарственного сырья репешка обыкновенного травы, череды трехраздельной травы и золотарника канадского травы, предназначенного для лечения и профилактики поражений почек.

Реализация комплекса работ для достижения поставленной цели предполагает решение ряда таких важных задач как обоснование выбора композиции для лечения и профилактики поражений почек на основе трехкомпонентной смеси растений, основных параметров экстрагирования и оценке их влияния на выход БАВ из растительного сырья, разработки технологии и стандартизации сухих экстрактов, а также состава и технологии дозированной лекарственной формы – гранул в твердых желатиновых капсулах, лабораторного регламента производства и проекта спецификации НД на лекарственное средство. Исходя из изложенного, можно сделать заключение, что цель и задачи, поставленные в работе Новиковой Екатерины Константиновны, соответствуют шифру специальности 14.04.01 – технология получения лекарств.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО СПХФУ 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 диссертации паспорту научной специальности

Анализ содержания и положений, выносимых на защиту, позволяет сделать вывод, что диссертационная работа Новиковой Екатерины Константиновны соответствует паспорту специальности 14.04.01 – технология полу-

чения лекарств, а именно: пункту 3 – разработка технологий получения субстанции и готовых лекарственных форм; пункту 4 – исследования по изучению особенностей технологии получения готовых лекарственных форм из различных видов субстанций, сырья и вспомогательных веществ.

Общая характеристика диссертационной работы, ее завершенность

Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, экспериментальной части, описывающей используемые материалы и методы, четырех глав экспериментальных исследований, выводов, списка сокращений и условных обозначений и библиографического списка, включающего 105 источников (из них 47 зарубежных), и приложений, характеризующих степень внедрения полученных результатов. Работа изложена на 163 страницах, содержит 30 таблиц, 13 рисунка и 6 приложений, включающих титульный лист лабораторного регламента производства гранул на основе композиции экстрактов репешка обыкновенного травы, череды трехраздельной травы, золотарника канадского травы в твердых желатиновых капсул, акты апробации сухих экстрактов в лабораторных условиях ЗАО «Санкт-Петербургский институт фармации» (30.10.2018), в лабораторно-промышленных условиях АО «Фармцентр ВИЛАР» (26.11.2018), акты внедрения результатов диссертационной работы в фармацевтическую деятельность ООО «Фарм Дизайн» (04.03.2019), а также в лекционный курс и практические занятия учебной дисциплины «Технология фитопрепаратов. Производство готовых лекарственных средств», квалификация – прикладной бакалавриат ФГБОУ СПХФУ Минздрава России (15.01.2019).

Первая глава диссертации представляет собой обзор литературы, в котором проводится обобщение материалов научных публикаций по фитохимической характеристике используемого растительного сырья - череды трехраздельной травы, репешка обыкновенного травы и золотарника канадского травы, их фармакологической активности и медицинского применения, обсуждены технологии лекарственных средств, содержащих сухие экстракты растительного происхождения, включая современные методы экстрагирова-

ния биологически активных веществ из сырья с помощью ультразвука и двухфазной экстракции.

На основании данных литературы автором установлено, что использование растительных субстанций череды трехраздельной травы, золотарника канадского травы, репешка обыкновенного травы является перспективным для разработки лекарственных средств, обладающих нефропротекторными свойствами. Учитывая фитохимический состав растительных субстанций, отмечена необходимость их стандартизации по основным группам БАВ: флавоноиды, тритерпеновые сапонины и дубильные вещества.

Обоснована целесообразность разработки технологии дозированной лекарственной формы – твёрдые желатиновые капсулы, позволяющих увеличить биодоступность и повысить устойчивость полученных сухих экстрактов к воздействию внешних факторов окружающей среды.

Во **второй главе** представлены сведения о материалах и методах, используемых в работе. Представлены результаты товароведческого и фитохимического анализа растительного сырья. При изучении качественного и количественного состава биологически активных веществ в растительном сырье и полученных сухих экстрактов использованы УФ-спектрофотометрия и тонкослойная хроматография.

Описаны методики определения макро- и микроэлементного состава растительных образцов, токсиметрических параметров, нефротропных и антифибротических свойств композиции на основе сухих экстрактов череды, золотарника и репешка при токсической нефропатии, определенных на базе ФГБУ Научно-исследовательского института гриппа Минздрава РФ.

Для определения технологических показателей качества полученных сухих экстрактов и готовых лекарственных форм использовали такие показатели как насыпная плотность, степень сыпучести порошков и гранулятов, гранулометрический состав, гидроскопичность, а также тесты растворения, распадаемости для капсул.

Обработка экспериментальных данных проведена с использованием стандартных компьютерных программ Excel в соответствии с требованиями ГФ IV издания.

В третьей главе диссертации представлены результаты по выбору условий экстрагирования череды трехраздельной травы, репешка обыкновенного травы и золотарника канадского травы при исследовании влияния основных технологических факторов на выход биологически активных веществ (экстрактивные вещества, флавоноиды, сапонины и дубильные вещества). В качестве таких факторов диссертантом выбраны: метод экстрагирования, вид и концентрация экстрагента, температурный режим, модуль и время экстракции.

В результате проведенных исследований установлено, что спирт этиловый в концентрации 40% извлекает большее количество экстрактивных веществ из травы золотарника канадского и репешка обыкновенного. Наибольший выход суммы экстрактивных веществ из травы череды наблюдается при использовании в качестве экстрагента спирта этилового 70%. Диссертантом разработаны рациональные режимы экстрагирования травы череды трёхраздельной, травы золотарника канадского и травы репешка обыкновенного соответственно.

Особую ценность в этой главе представляют результаты, позволяющие сделать заключение о целесообразности при разработке технологии сухих экстрактов проведения стадии экстрагирования отдельно для каждого вида сырья, используя наиболее эффективные экстрагенты. Так при экстрагировании сырья по отдельности выход БАВ составляет 97-98%, в то время как при экстрагировании смеси сырья череды, золотарника и репешка выход составляет порядка 80 %.

Четвертая глава посвящена разработке технологии сухих экстрактов череды трёхраздельной травы, золотарника канадского травы и репешка обыкновенного травы. В главе представлены результаты разработки и про-

цессуальная схема сухих экстрактов. Проведена стандартизация полученных экстрактов.

В ходе фармакологических исследований обоснован состав композиции с содержанием сухого экстракта череды трёхраздельной-6,68% (1 часть), репешка обыкновенного - 26,66% (4 части), золотарника канадского - 66,66% (10 частей). Показано, что предложенная композиция сухих экстрактов золотарника канадского травы, репешка обыкновенного травы, череды трёхраздельной травы обладает высокой антиоксидантной, противовоспалительной, нефропротекторной и антифибротической активностью при токсических нефропатиях. Выбранные перспективные источники БАВ (надземные части золотарника канадского, череды трёхраздельной и золотарника канадского) и полученные по оригинальным технологиям экстракты из них потенциально дополняют фармакодинамические эффекты друг друга, могут обеспечить более полное полимодальное действие на почки и нарушения азотистого, белкового, липидного и углеводного обмена веществ, сохраняя при этом надёжный уровень фармакологической безопасности.

В **пятой главе** диссертации приведены результаты по созданию лекарственной формы, содержащих разработанную композицию сухих экстрактов золотарника канадского травы, репешка обыкновенного травы, череды трёхраздельной травы, в твердых желатиновых капсулах.

При определении технологических свойств комплекса сухих экстрактов показана его высокая гигроскопичность. Для улучшения технологических показателей композиции выбраны состав, снижающий гигроскопичность гранул, и условия влажного гранулирования смеси сухих экстрактов.

Разработаны технологическая схема и лабораторный регламент производства гранул на основе композиции сухих экстрактов золотарника канадского травы, репешка обыкновенного травы, череды трёхраздельной травы.

Контроль качества полученных твёрдых желатиновых капсул с гранулами на основе сухих экстрактов череды трёхраздельной, золотарника канадского и репешка обыкновенного, а также проводили в соответствии с требо-

ваниями ГФ 14 изд. Разработан проект НД (Спецификация качества) на лекарственное средство - гранулы на основе композиции сухих экстрактов череды трехраздельной травы, золотарника канадского травы и репешка обыкновенного травы в твердых желатиновых капсулах. Установлен срок годности разработанного лекарственного средства при хранении в естественных условиях - 2 года.

Обобщая вышесказанное, хотелось бы подчеркнуть, что диссертантом проведен большой объем приоритетных исследований, которые можно рассматривать в качестве завершенной работы по разработке технологии лекарственного средства на основе композиции сухих экстрактов череды трехраздельной травы, золотарника канадского травы и репешка обыкновенного травы, предназначенного для лечения и профилактики поражений почек.

Научная новизна полученных результатов

Научная новизна диссертации Новиковой Екатерины Константиновны заключается в фитотехнологическом комплексе работ по обоснованию создания нового лекарственного средства на основе композиции сухих экстрактов череды трехраздельной травы, золотарника канадского травы и репешка обыкновенного травы.

Исследованы особенности и установлены закономерности экстрагирования сырья череды, золотарника, репешка в режимах мацерации и УЗ-экстракции различными спирто-водными экстрагентами. Проведен сопоставительный анализ методов отдельного и совместного экстрагирования БАВ из череды, золотарника, репешка, на основании которого обоснована технология сухих экстрактов, позволяющая получить фитосубстанции с содержанием не менее 15%, 6,5% и 18% флавоноидов, тритерпеновых сапонинов и дубильных веществ соответственно.

Обосновано соотношение сухих экстрактов череды, золотарника и репешка в композиции для создания лекарственного средства для лечения и профилактики поражений почек. На модели тубулоинтерстициального нефрофиброза показано, что разработанная композиция обладает

нефропротекторной и антифибротической активностью при токсических нефропатиях.

Теоретическая и практическая значимость работы

Экспериментальный материал по обоснованию разработки состава и технологии нового фитохимического препарата, представленный в работе, можно использовать в качестве теоретической и практической базы для организации производства лекарственных средств на основе композиций сухих экстрактов нескольких растений.

Разработаны режимы экстрагирования череды, золотарника, репешка, обеспечивающие максимальный выход БАВ.

Разработаны состав и технология гранул композиции сухих экстрактов череды, золотарника, репешка для фасовки в твердые желатиновые капсулы и проект НД (спецификация качества) на лекарственное средство – гранулы на основе композиции сухих экстрактов в твердых желатиновых капсулах. Составлен лабораторный регламент производства лекарственного средства - гранулы на основе композиции сухих экстрактов в твердых желатиновых капсулах.

Степень обоснованности и достоверности научных результатов, положений и выводов диссертации

Анализ диссертационной работы Новиковой Екатерины Константиновны показывает, что все разделы выполнены на современном научном уровне, подтверждены экспериментальными данными. Положения и выводы научно обоснованы и достоверны. Используются современные технологические и физико-химические методы анализа, а при обработке результатов - методы математической статистики. Достоверность полученных результатов определяется воспроизводимостью данных, использованием современных фитохимических, физико-химических, технологических и фармакологических методов исследования, большим объемом используемой информации.

По теме диссертации опубликовано 10 работ, из них 3 в журналах, входящих в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

Основные результаты работы диссертации доложены и обсуждены на V, VI и VII Всероссийских научных конференциях студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего» (Санкт-Петербург, 2016, 2017, 2018 гг.), XX международном конгрессе Phytopharm (2016 г., Санкт-Петербург), XXI международном конгрессе Phytopharm (2017 г., Австрия, Грац), XXII международном конгрессе Phytopharm (2018 г., Швейцария, Цюрих), IV,VI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации» (2016 г., 2018 г., Санкт-Петербург), Международной научно-практической конференции «Гармонизация подходов к фармацевтической разработке» (2018 г., Москва), V Российско-Финском Симпозиуме «Технологии будущего и основные направления создания новых лекарственных средств», (2018 г., Турку, Финляндия), научно-методической конференции "V Гаммермановские чтения" (2019 г., Санкт-Петербург).

Рекомендации по использованию результатов диссертации для науки и практики:

Результаты работы имеют научно-практическое значение. Автору следует продолжать начатый процесс внедрения разработанного препарата, который заключается в разработке опытно-промышленного регламента и формированию регистрационного досье на оригинальное лекарственное средство на основе средства на основе композиции сухих экстрактов череды трехраздельной травы, золотарника канадского травы, репешка обыкновенного травы

Личный вклад автора в проведенное исследование и получение научных результатов.

Автор диссертационной работы самостоятельно сформулировал цель и задачи, проанализировал литературу, провел лабораторные исследования и

статистическую обработку полученных данных. Научные положения и выводы диссертации базируются на результатах исследований автора. Доля участия автора в накоплении информации 80%, в обобщении и анализе материала – 85%.

Достоинства и недостатки по содержанию, оформлению, общая оценка диссертации

Работа построена логично, выводы по главам и общие выводы полностью соответствуют проведенным исследованиям.

При рассмотрении работы возникли **следующие вопросы и замечания:**

1. При исследовании влияния на выход действующих веществ ультразвука установлено, что при экстрагировании смеси растительного сырья с применением УЗ - экстракции достигается больший выход экстрактивных веществ. А какие данные получены для действующих веществ?
2. Какие методы очистки использовали при получении сухих экстрактов?
3. Чем руководствовался диссертант при выборе метода получения гранул с разработанной композицией сухих экстрактов и как при этом изменилась сыпучесть?
4. Методики качественного анализа действующих веществ целесообразно было бы представить в разделе «Материалы и методы»

В тексте диссертации встречаются стилистические ошибки, компьютерные сбои, однако, в целом, работа написана хорошим литературным языком и легко читается. Высказанные вопросы по работе и замечания не принципиальны и не снижают ценности диссертационной работы.

Результаты исследований статистически достоверны, убедительны и достаточно хорошо апробированы. Автореферат и публикации полностью отражают содержание диссертации Новиковой Екатерины Константиновны. Выводы в автореферате и диссертации совпадают.

Заключение

Диссертационная работа Новиковой Екатерины Константиновны: «Разработка состава и технологии лекарственного средства на основе композиции сухих экстрактов череды трехраздельной травы, золотарника канадского травы, репешка обыкновенного травы», представленная на соискание учёной степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – технология получения лекарств, является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной задачи по разработке состава и технологии капсул, содержащих комплекс сухих экстрактов лекарственных растений для профилактики и лечения поражений почек, имеющей существенное значение для фармации.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов, полноте изложения материалов диссертационная работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого 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, Новикова Екатерина Константиновна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – технология получения лекарств.

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.: (342) 233-55-01, (342)2825842
E-mail: profmol17@ gmail.com.
30.05.2019

