

ОТЗЫВ

официального оппонента, заместителя директора по научной работе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений», доктора фармацевтических наук, профессора **Мизиной Прасковьи Георгиевны** на диссертацию **Пономаревой Екатерины Ивановны** на тему **«Разработка технологии и стандартизация мягких желатиновых капсул, содержащих эфирные масла *Pelargonium graveolens L'Her.* и *Citrus Meyeri Tan* »**, представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности

14.04.01 – технология получения лекарств

Актуальность выполненного исследования

Использование эфирных масел в медицинской практике имеет глубокие корни. Ценные сведения о лечебных свойствах эфирных масел содержатся в трудах знаменитых ученых древности — Гиппократа, Галена, Авиценны и др.

Эфирные масла — уникальная группа природных биологически активных веществ, обладающих разносторонней биологической активностью, производятся многими видами растений, среди которых герань душистая (*Pelargonium graveolens L'Her.*) и лимон Мейера (*Citrus Meyeri Tan*), выбранные автором диссертационной работы в качестве объектов исследования. Это связано с тем, что несмотря на широкую известность эфирных масел в терапии многих заболеваний, лекарственные препараты с эфирными маслами герани душистой и лимона Мейера для внутреннего применения в форме мягких желатиновых капсул, преимуществом которых являются способность сохранять и целенаправленно доставлять в организм липофильные вещества в легкодоступной форме, на сегодняшний день на фармацевтическом рынке не представлены. В связи с чем тема

диссертационной работы Пономаревой Е.И., несомненно, является своевременной и актуальной.

Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность

Впервые при проведении экспериментальных исследований Пономаревой Е.И. в качестве активных фармацевтических субстанций в технологии мягких желатиновых капсул использованы эфирные масла герани душистой травы и лимона Мейера экзокарпия, полученные из сырья, заготовленного в Республике Таджикистан. Проведена комплексная стандартизация эфирных масел. Идентифицированы 32 компонента в эфирном масле герани душистой травы, 14 компонентов в лимоне Мейера экзокарпия и установлено содержание в них основных компонентов. Научно обоснован оптимальный состав оболочки для получения мягких желатиновых капсул ротационно-матричным методом с выбранными эфирными маслами. Автором диссертационной работы разработана технология и проведена стандартизация мягких желатиновых капсул, содержащих эфирные масла герани душистой травы и лимона Мейера экзокарпия. Определены рациональные технологические параметры сверхкритической углекислотной экстракции, обеспечивающей наибольшее содержание в СО₂-экстракте основных компонентов герани душистой травы и лимона Мейера экзокарпия.

Современными инструментальными физико-химическими методами анализа и методами статистической обработки, использованные диссертантом, установлены воспроизводимость и правильность результатов исследований, что позволяет считать их достоверными.

Материалы научных исследований по теме диссертации были представлены на: первой Всероссийской научно-практической конференции молодых учёных «Проблемы разработки новых лекарственных средств» (Москва, 2013); финальном туре VIII Студенческого краевого конкурса научных проектов по программе «УМНИК» (г. Пермь, 2013); научно-практической конференции с международным участием ПГФА (г. Пермь, 2014); дистанционной научно-практической конференции студентов и молодых учёных «Инновации в медицине и фармации -2015» (г. Минск, 2015); IX Всероссийской научной конференции с международным участием и школе

молодых учёных «Химия и технология растительных веществ» (г. Москва, 2015); научно-практической конференции памяти проф. А.В. Казьянина «Иновации в биофармацевтике» (г. Пермь, 2015), XX Юбилейном международном съезде «Фитофарм-2016» (г. Санкт-Петербург, 2016); научно-практической конференции с международным участием «Создание конкурентоспособных лекарственных средств — приоритетное направление развития фармацевтической науки» (г. Пермь, 2017).

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

Автором проанализировано достаточное количество российских, и зарубежных научных публикаций, а также нормативных документов, позволивших обосновать логику исследования, провести анализ и выбор перспективных технологий для выполнения работы. Экспериментальные данные в полной мере соответствуют цели и задачам диссертационной работы.

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертационной работе Пономаревой Е.И. обоснованы и логично вытекают из полученных автором экспериментальных данных. Общие выводы диссертации логически вытекают из результатов проведенного исследования. Автореферат и опубликованные работы полностью отражают содержание диссертации.

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

Разработанные проекты нормативной документации на субстанции эфирных масел герани душистой травы и лимона Мейера экзокарпия, а также на лекарственные препараты «Липовитол» «Лимонеол» в виде мягких желатиновых капсул на их основе позволят ускорить выпуск опытно-промышленных образцов продукции. Технология получения эфирного масла герани душистой травы, предложенная диссидентом и апробированная в лабораторных условиях естественно-математического факультета Сибайского института (филиал) ФГБОУ ВПО «Башкирский государственный университет» (акт апробации от 13 ноября 2017 г.) и технология мягких желатиновых капсул «Липовитол» и «Лимонеол», разработанная

Пономаревой Е.И. и апробированная в производственных условиях АО «РеалКапс» (Московская область, Щелковский р-н, р.п. Свердловский) (акт аprobации от 26 декабря 2017 г.) – позволяют фармацевтическим производственным предприятиям ускорить промышленный выпуск и внедрение в медицинскую практику новых лекарственных препаратов.

Технология СО₂ - экстракции герани душистой травы и лимона Мейера экзокарпия, апробированная в производственных условиях ООО «Биоцевтика» (Московская обл., Истринский район, г. Дедовск) (акт аprobации от 25 декабря 2017 г.) может являться способом совершенствования технологии получения эфирных масел.

Методики контроля качества эфирных масел герани душистой травы, лимона Мейера экзокарпия и капсул «Липовитол», «Лимонеол» по показателям «Подлинность» и «Количественное определение», апробированные в РИЦ Фарматест ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России (акт аprobации от 20 декабря 2017 г., 6 декабря 2017 г, 15 ноября 2017 г. и 29 ноября 2017 г.) являются важными и необходимыми для контрольно-аналитических лабораторий.

Материалы диссертационной работы, внедренные в учебный процесс ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России на факультете очного обучения при изучении темы «Капсулированные препараты» по дисциплине «Промышленная технология лекарств» на кафедре промышленной технологии лекарств с курсом биотехнологии (акт внедрения от 1 марта 2018 г.) позволяют расширить профессиональный кругозор будущих провизоров.

Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтических наук

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России совместно с Государственным научно-исследовательским институтом питания Министерства энергетики и промышленности Республики Таджикистан (Договор от 01.06.2013). Диссертационная работа поддержана программой «УМНИК» Федерального государственного бюджетного учреждения «Фонд содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере».

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 14.04.01 - технология получения лекарств, а именно пунктам: 3 - разработка технологий получения субстанции и готовых лекарственных форм; 4 - исследования по изучению особенностей технологии получения готовых лекарственных форм из различных видов субстанций, сырья и вспомогательных веществ.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа изложена на 183 страницах печатного текста, построена по традиционному принципу и состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя, включающего 212 источников, из них 142 отечественных и 70 зарубежных и Приложений. Работа иллюстрирована 47 таблицами и 42 рисунками.

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

Первая глава (обзор литературы) содержит сведения по растительным источникам, химической структуре и фармакологическим свойствам эфирных масел, содержащих монотерпены. Автор подробно останавливается на описании герани душистой и лимона Мейера, как источников ценных эфирных масел, их химическом составе и свойствах, что является обоснованием выбора объектов диссертационного исследования.

Обобщена информация по современным методам выделения эфирных масел, в том числе, по сверхкритической углекислотной экстракции. Проведён анализ ассортимента лекарственных препаратов, содержащих эфирные масла. Рассмотрен вопрос перспективности применения эфирных масел в мягких желатиновых капсулах.

Во второй главе описаны объекты и методы исследования. При проведении диссертационных исследований автором использованы 20 современных физических, физико-химических, фармакологических, математических методик, которые позволили провести экспериментальное изучение как выбранных субстанций, так и разработанных лекарственных

форм на достойном уровне и полностью выполнить поставленную цель и задачи исследований.

Третья глава посвящена результатам исследований по получению и оптимизации технологии эфирных масел и СО₂-экстрактов герани душистой травы и лимона Мейера экзокарпия. Изучены факторы, влияющие на выход основных компонентов эфирных масел. Проведен сравнительный анализ эфирных масел, полученных разными способами.

В четвертой главе представлены материалы по научно обоснованному выбору параметров качества и стандартизации эфирных масел герани душистой травы и лимона Мейера экзокарпия, которые заложены в проекты Нормативных документов.

В главе 5 отражены результаты разработки состава и технологии мягких желатиновых капсул, содержащие эфирные масла; представлены технологическая схема производства, нормы и показатели качества, определены условия и сроки хранения капсул, а также результаты исследований специфической активности и безопасности капсул «Липовитол» и «Лимонеол».

По теме диссертации опубликовано 14 научных работ, из них 5 статей в изданиях, включенных в перечень ВАК.

Данные диссертации используются в практической работе фармацевтических предприятий АО «РеалКапс», ООО «Биоцевтика», а также в учебном процессе на факультете очного обучения ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России.

Диссертационная работа Пономаревой Е.И., несомненно, будет способствовать дальнейшему развитию научных исследований по созданию лекарственных форм с эфирными маслами для внутреннего применения. Полученные автором результаты можно использовать как базовые в аналогичных научных разработках.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работа Пономаревой Е. И. выполнена на высоком научном уровне с использованием современных методов исследования и

заслуживает высокой положительной оценки, однако имеются некоторые замечания и вопросы:

1. Почему в обзоре литературы (глава 1) нет анализа лекарственных форм с эфирными маслами для внутреннего применения в мягких желатиновых капсулах?
2. Проводились ли мероприятия, направленные на сохранение естественного состава растительного сырья при его заготовке?
3. До каких показателей сушили растительное сырье, чтобы оно было «слегка подсушено» (с. 45)? Чем нормируется этот показатель?
4. В связи с чем качественный анализ эфирного масла герани душистой представлен ТСХ и хромат -масс-спектрометрическим методом, а эфирного масла лимона Мейера только – хромат -масс-спектрометрическим методом?
5. Чья методика оценки качества желатиной массы описана на с. 118, на которой нет ссылок, и она не приведена в главе 2?

Элементы технологического регламента, а также фармакологические и токсикологические исследования – рациональнее было бы перенести в Приложения, а формулы в главе – пронумеровать.

В работе встречаются опечатки, некорректные выражения и формулировки (с. 9; с. 61, рис. 16; с. 118, рис. 30; с. 140; с. 143).

Однако все отмеченные замечания не принципиальны, носят уточняющий и рекомендательный характер, не снижают ценности работы.

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

Таким образом, диссертационная работа Пономаревой Екатерины Ивановны на тему «Разработка технологии и стандартизация мягких желатиновых капсул, содержащих эфирные масла *Pelargonium graveolens* L'Her и *Citrus Meyeri* Tan», представленной на соискание учёной степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – технология получения лекарств, является завершенной научной квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной задачи

современной фармацевтической технологии по созданию лекарственных форм для внутреннего применения с природными эфирными маслами.

По актуальности, методическому уровню, научной новизне, объему экспериментальных исследований, теоретической и практической значимости диссертационная работа Пономаревой Екатерины Ивановны полностью соответствует требованиям пунктов 9 – 14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Пономарева Екатерина Ивановна, заслуживает присуждения ей искомой ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – технология получения лекарств.

Официальный оппонент:

заместитель директора по научной работе
Федерального государственного бюджетного
научного учреждения «Всероссийский
научно-исследовательский институт
лекарственных и ароматических растений»,
доктор фармацевтических наук, профессор
(15.00.01 – технология получения лекарств и организация фармацевтического
дела; 15.00.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия)

Мизина Прасковья Георгиевна

Адрес 117216, г. Москва, ул. Грина, 7

Телефон: (служ.) 8495 388 61 09, (моб.) 8 9035033201

e-mail mizina-pg@yandex.ru

Подлинность подписи Мизиной П.Г. заверяю
Ученый секретарь ФГБНУ ВИЛАР, к.фарм.н.

25.11.2018г.

Семкина О.А.

