

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента заместителя генерального директора ЗАО "Санкт-Петербургский Институт Фармации" по инновационной деятельности, доктора фармацевтических наук **Шикова Александра Николаевича**, по диссертации **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

### **1. Актуальность выполненного исследования**

Среди лекарственных форм для перорального применения мягкие капсулы являются одними из наиболее интенсивно развивающихся направлений фармации. По различным данным препараты в форме желатиновых капсул занимают до 20% номенклатуры в странах с развитой фармацевтической промышленностью. Мягкие капсулы остаются одной из немногих лекарственных форм, способных эффективно сохранять и доставлять маслорастворимые лекарства в легкодоступной для организма форме – растворе. В связи с этим очевиден выбор соискателем мягких желатиновых капсул для доставки эфирных масел герани душистой (*Pelargonium graveolens L'Hér.*) и лимона Мейера (*Citrus meyeri Tan.*). Разработка технологии мягких желатиновых капсул с указанными эфирными маслами актуальна и позволит расширить спектр лекарственных препаратов с желчегонным, противовоспалительным, гиполипидемическим, гепатозащитным и спазмолитическим действием.

### **2. Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность**

Автор впервые предложил использовать для пероральной доставки эфирных масел герани душистой травы и лимона Мейера экзокарпия мягкие желатиновые капсулы. Обоснован оптимальный состав оболочки и изучены структурно-механические и реологические свойства желатиновой массы и желатиновых лент, для получения мягких капсул ротационно-матричным методом. Методом газовой хроматографии с масс-детектированием (ГХ-МС) изучен качественный состав эфирных масел, полученных различными методами дистилляции из герани душистой и лимона Мейера, собранных в Таджикистане.

### **3. Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Научные положения и выводы диссертационной работы базируются на большом объеме экспериментальных исследований, выполненных на современном оборудовании с применением современных физико-химических методов. Сформулированные в работе выводы и рекомендации логически вытекают из результатов проведенных исследований и соответствуют поставленным задачам.

### **4. Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования**

При выполнении диссертационного исследования автором разработаны научно-методологические подходы к созданию препаратов с эфирными маслами в форме мягких желатиновых капсул. Оптимизирован метод гидродистилляции с насадкой Клевенджера

для получения эфирного масла герани душистой травы. Разработаны и валидированы методики стандартизации эфирного масла герани душистой травы по содержанию цитронеллола, гераниола и эфирного масла лимона Мейера экзокарпия по содержанию линалоола. Установлены оптимальные параметры получения желатиновых лент и мягких желатиновых капсул с эфирными маслами ротационно-матричным методом. Предложенные параметры являются универсальными для капсулирования эфирных масел из 2-х видов растительного сырья. Разработана технологическая схема получения мягких желатиновых капсул «Липовитол» с эфирным маслом герани душистой травы и «Лимонеол» с эфирным маслом лимона Мейера экзокарпия.

Разработаны проекты нормативной документации на субстанции эфирных масел герани душистой травы и лимона Мейера экзокарпия, лекарственные средства в форме мягких желатиновых капсул «Липовитол» и «Лимонеол».

Полученные автором результаты можно использовать на предприятиях, занимающихся выпуском препаратов в мягких желатиновых капсулах, в учебных процессах специализированных ВУЗов.

### ***5. 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. Диссертационная работа поддержана программой «УМНИК» Федерального государственного бюджетного учреждения «Фонд содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере».

### ***6. 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.

### ***7. Оценка содержания диссертации***

Диссертация построена по традиционному принципу и состоит из введения, обзора литературы (глава 1), описания объектов и методов исследования (глава 2), результатов исследования и их обсуждения (главы 3-5), и общих выводов. Библиографический указатель содержит 142 отечественных и 70 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 47 таблицами и 42 рисунками.

Во введении автором изложена актуальность выбранной темы, сформулированы цель и задачи исследования, представлены научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, методология и методы исследований, положения, выносимые на защиту.

Литературный обзор содержит характеристику эфирных масел, содержащих монотерпены, эфирных масел флоры Республики Таджикистан, и, в частности, герани душистой травы и лимона Мейера экзокарпия. Описаны технологические аспекты создания лекарственных препаратов на основе эфирных масел, включая современные

методы выделения эфирных масел, анализ ассортимента лекарственных препаратов с эфирными маслами, а также дана характеристика мягких желатиновых капсул как лекарственной формы.

Во второй главе приведен дизайн исследования, описываются объекты и методы исследования, включая технологические, физико-химические, технологические и фармакологические.

В третьей главе приведены данные экспериментальных исследований по получению эфирных масел и СО<sub>2</sub>-экстрактов герани душистой травы и лимона мейера экзокарпия.

Четвертая глава посвящена выбору параметров качества и стандартизация эфирных масел герани душистой травы и лимона мейера экзокарпия. На основании выбранных параметров качества разработаны спецификации для проектов НД на соответствующие эфирные масла.

В пятой главе представлены результаты по разработке состава, технологии и стандартизация мягких желатиновых капсул с эфирными маслами герани душистой травы и лимона мейера экзокарпия, а также данные фармакологических экспериментов.

Каждая глава завершается промежуточными выводами. В заключении представлены общие выводы по работе. В приложениях автор приводит отчеты по валидациям разработанных аналитических методик, результаты по исследованиям стабильности субстанций и препаратов в мягких желатиновых капсулах, акты внедрений и проекты НД.

По теме диссертации опубликовано 14 работ, 5 статей в изданиях Перечня ВАК.

Данные диссертации апробированы в лабораторных условиях естественно-математического факультета Сибайского института (филиал) ФГБОУ ВПО «Башкирский государственный университет»; акт от 13 ноября 2017 г. (технология эфирного масла герани душистой травы методом гидродистилляции с насадкой Клевенджера); в РИЦ Фарматест ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России; акты от 20 декабря 2017 г., 6 декабря 2017 г., 15 ноября 2017 г. и 29 ноября 2017 г. (методики контроля качества эфирных масел герани душистой травы, лимона Мейера экзокарпия и капсул «Липовитол», «Лимонеол» по показателям «Подлинность» и «Количественное определение»); в производственных условиях АО «РеалКапс», Московская область, Щелковский р-н, р.п. Свердловский; акт от 26 декабря 2017 г. (технологии мягких желатиновых капсул «Липовитол» и «Лимонеол»); в производственных условиях ООО «Биоцевтика», Московская обл., Истринский район, г. Дедовск; акт от 25 декабря 2017 г. (перспективная технология СО<sub>2</sub> экстрактов герани душистой травы и лимона Мейера экзокарпия), а также в учебном процессе на кафедре промышленной технологии лекарств с курсом биотехнологии ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России и используются при изучении темы «Капсулированные препараты» по дисциплине промышленная технология лекарств (акт внедрения от 1 марта 2018 г.).

Полученные автором результаты можно использовать на предприятиях, занимающихся выпуском препаратов в мягких желатиновых капсулах, в учебных процессах специализированных ВУЗов.

При общей положительной оценке работы Пономаревой Екатерины Ивановны, представляется необходимым ряд вопросов и замечаний.

Вопросы и замечания:

1. В литературном обзоре (Таблица 2) приведены данные по содержанию компонентов в различных сортах эфирного масла герани душистой травы, но не указаны единицы измерения для содержания компонентов и источники информации.
2. В разделе 2.3.3.5 автор указывает: "... Для идентификации также использовались... данных масс-спектров и линейных индексов удерживания". Индексов удерживания относительно чего?
3. В главе 3. Раздел 3.1.1 - автор указывает: "... Самое высокое содержание ациклических и моноциклических монотерпенов обнаружено в ЭМ, полученном методом гидродистилляции (84,83%), затем методом гидропародистилляцией (84,02%)..." Было ли различие в содержании ациклических и моноциклических монотерпенов в ЭМ, полученном методом гидродистилляции и методом гидропародистилляции статистически значимым?
4. Во всех образцах ЭМ были обнаружены практически все компоненты, а не только цитронеллол, гераниол и линалоол. Кроме того, во многих образцах содержание Цитронеллил формиата было выше, чем линалоол. Почему для стандартизации ЭМ далее был выбран линалоол?
5. По разделу 3.3.1 - В чем различия в методах получения ЭМ (Табл. 11 vs Табл. 17), Почему данные сильно разнятся (цитронеллол был 46.7% при гидродистилляции vs 43%, линалоол был 5.34% vs 4.50% и т.п.)? В подписях к таблицам не указаны серии сырья, из которых получали ЭМ.
6. Таблица 21 - укажите, пожалуйста, источник данных по значениям полярностей элюирующих систем.
7. Как обеспечивалась микробиологическая чистота капсул?

Данные замечания и вопросы не носят принципиального характера и не снижают высокой научно-практической значимости диссертационной работы и полученных в ходе нее результатов.

## ***6 Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации***

Общие выводы соответствуют цели и задачам диссертационного исследования. Диссертационной работа и автореферат оформлены в соответствии с требованиями государственных стандартов РФ.

## ***7 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», представленная на соискание учёной степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – технология получения лекарств, является завершённой научной квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной задачи современной технологии лекарственных средств в мягких желатиновых капсулах.

Диссертационная работа Пономаревой Екатерины Ивановны 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 ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – технология получения лекарств.

***Официальный оппонент***

Заместитель генерального директора  
ЗАО «Санкт-Петербургский институт фармации»  
по инновационной деятельности,  
доктор фармацевтических наук  
(15.00.01 – технология лекарств  
и организация фармацевтического дела)

Шиков

Александр Николаевич

188663, Ленинградская обл., Всеволожский р-н  
Кузьмолово, ул. Заводская, д.3, корп. 245  
Тел/факс +7(812) 603-7428  
E-mail: spbpharm@mail.ru  
«05» декабря 2018 г.

Подпись Александра Николаевича Шикова заверяю:  
Секретарь-референт  
ЗАО "Санкт-Петербургский Институт Фармации"



Гаврилова С.А.