

## ОТЗЫВ

официального оппонента заведующего кафедрой фармацевтической технологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора фармацевтических наук (15.00.01 – технология лекарств и организация фармацевтического дела), профессора Панкрушевой Татьяны Александровны на диссертационную работу Земцовой Натальи Петровны «Разработка технологии и стандартизация препарата общетонизирующего действия на основе марала пантов измельченных», представленную в диссертационный совет Д 208.068.02 при Пермской государственной фармацевтической академии на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – технология получения лекарств

### Актуальность выполненного исследования

Диссертационная работа Земцовой Наталья Петровны, связанная с созданием отечественных общетонизирующих, адаптогенных препаратов с использованием сырья природного происхождения, безусловно, решает одну из актуальных задач, стоящих перед современной фармацевтической наукой. Перспективным решением данной проблемы является разработка технологии лекарственных препаратов на основе марала пантов измельченных и их стандартизация.

Внедрения более эффективных способов переработки марала пантов для получения высококачественной, конкурентной продукции, уменьшение экспорта ценного сырья является приоритетным направлением для отрасли Алтая, что подтверждается реализацией долгосрочных государственных и региональных программ.

В настоящее время в Российской Федерации в качестве общетонизирующего средства зарегистрирован только один препарат из

марала пантов «Пантокрин», выпускаемый в виде жидкого экстракта и таблеток, стандартизация которых проводится биологическим методом на кроликах. В последние годы производственные предприятия Алтая широко используют марала панты измельченные в нативном виде для получения БАД в виде капсул, но оценка их качества проводится только по внешнему виду, влажности и содержанию золы, что не позволяет в полной мере оценить полученный продукт.

Необходимо также отметить, что отсутствуют данные по разработке научно-обоснованной технологии капсулированных препаратов на основе марала пантов измельченных, определения содержания основных групп биологически активных веществ получаемых БАД и подтверждения их биологической активности.

Исходя из вышеизложенного, создание качественного, эффективного, безопасного препарата на основе марала пантов измельченных и разработка количественного определения основных групп биологически активных веществ для оценки его качества является обоснованным, что еще раз подчеркивает актуальность выбранной темы диссертационной работы и проведенных исследований.

### **Научная новизна исследования**

Автором разработана научно-обоснованная технология получения марала пантов измельченных, установлена необходимость удаления кожного покрова, осуществлен выбор оптимальной измельченности и способа дополнительной обработки марала пантов измельченных с целью обеспечения их надлежащего качества; впервые проведено изучение влияния различных видов дополнительной обработки на микробиологическую чистоту исследуемого сырья.

Диссертантом показано, что обработка ионизирующим излучением не оказывает влияния на общетонизирующую активность марала пантов



измельченных и экспериментально обоснована их терапевтическая доза в капсулах «Пантокап». Подобран оптимальный состав капсулируемой массы на основе марала пантов измельченных.

Впервые для оценки качества марала пантов измельченных и капсулированного препарата на их основе предложена современная валидированная методика качественного анализа и количественного определения аминокислот методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, а также показатели и нормы качества. Проведена стандартизация разработанного препарата. Впервые изучено влияние внешних факторов на стабильность марала пантов измельченных в стресс-условиях.

Получено свидетельство о государственной регистрации базы данных №2018622112 от 21.12.2018г «Технология получения и стандартизация пантов марала измельченных и капсул «Пантокап» на их основе».

### **Степень обоснованности и достоверности научных положений и выводов**

Диссертационная работа Земцовой Натальи Петровны выполнена на современном научной уровне с использованием современных технологических, физико-химических, микробиологических и фармакологических методов. Результаты исследований статистически достоверны, убедительны и достаточно хорошо апробированы. Научные предложения и выводы являются обоснованными, логически вытекают из поставленных задач и результатов экспериментов. Работа выполнена в соответствии с требованиями ГОСТ Р 7.011-2011. Работа написана профессиональным языком, грамотно, с использованием общепринятых терминов и определений.

Результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на международных, российских и региональных научно-практических

конференциях, изложены в 17 статьях, из них 3 – в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки РФ и международные базы цитирования.

Автореферат диссертации и опубликованные работы отражают основные результаты исследований.

### **Теоретическая и практическая значимость полученных результатов**

Теоретическая значимость работы заключается в разработке научно-обоснованной технологии препаратов на основе марала пантов измельченных, обеспечивающих их стабильность, надлежащую микробиологическую чистоту и общетонизирующую активность.

Практическая значимость диссертационного исследования состоит в том, что на основании проведенных исследований автором разработана технология марала пантов измельченных и препарата общетонизирующего действия на их основе в виде капсул «Пантокап». Установлена необходимость удаления кожного покрова, выбраны оптимальный размер частиц (не более 0,3 мм) и способ дополнительной обработки сырья (ионизирующее излучение), обеспечивающих надлежащее качество готового продукта, разработана технологическая схема с указанием критических контрольных точек. Разработан состав капсулированного препарата с выбором вспомогательных веществ. Предложены современные валидированные методики определения основных аминокислот марала пантов измельченных и разработанного капсулированного препарата, установлены показатели и нормы качества полученных препаратов.

На основании проведенных исследований разработаны проекты нормативной документации «Марала панты измельченные», «Капсулы Пантокап 0,20», лабораторные регламенты на производство марала пантов измельченных и капсул «Пантокап 0,20». Разработанные технологии получения марала пантов измельченных и капсул «Пантокап» апробированы

с положительным результатом ООО «Алтайдар» (г. Барнаул). Материалы диссертационной работы внедрены в учебный процесс на кафедре фармации ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Основные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 14.04.01 – технология получения лекарств. Результаты исследования соответствуют области исследований специальности по пунктам 1, 3, 4.

### **Структура и содержание диссертации**

Диссертационная работа построена традиционно, изложена на 171 страницах машинописного текста, содержит 33 таблицы, 25 рисунков, 12 приложений. Работа включает введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, три экспериментальных главы собственных исследований, заключение, общие выводы и приложения. Список литературы состоит из 171 наименования, в том числе, 49 источников зарубежной литературы.

*Во введении* (стр. 6-12) изложена актуальность исследуемой темы, определены цели и задачи исследования, сформулированы научная новизна и практическая значимость работы, перечислены сведения об апробации диссертации, обосновано соответствие исследования паспорту специальности, приведена информация о структуре и объеме диссертации, о публикациях по теме работы и личном участии автора, определены положения, выносимые на защиту.

*В первой главе* (стр. 13-34), посвященной обзору литературы, включающей общие сведения о марале и пантах марала, способах их срезки,



консервирования, переработки, а также сырьевой базе и современному состоянию пантового оленеводства, данные по изучению биологически активных соединений пантов марала. В обзоре представлены данные по применению пантов марала в отечественной и зарубежной медицине, фармакологической изученности препаратов пантов марала зарегистрированных в качестве лекарственных средств и биологически активных добавок.

*Во второй главе* (стр. 35-45) дана характеристика объектов и методов исследования, используемых для разработки и стандартизации лекарственной формы. В процессе работы автором использованы технологические, фармакологические, микробиологические, физико-химические методы анализа.

*В третьей главе* (стр. 46-75) приведены результаты получения марала пантов измельченных, полученных по традиционной технологии, в том числе с удалением и без удаления кожного покрова, и определении их основных показателей качества. Установлена необходимость дальнейших исследований, посвященных выбору оптимальной измельченности марала пантов и способа их дополнительной обработки для обеспечения надлежащей микробиологической чистоты.

Представлены результаты валидационной оценки методик качественного анализа и количественного определения аминокислот пантов марала измельченных. Установлено, что методика количественного определения аминокислот в марала пантах измельченных с использованием метода абсолютной градуировки по стандартным образцам глицина, аланина, пролина может быть использована для оценки качества исследуемого сырья. Выявлено, что в марала пантах содержится не менее 16 аминокислот. Проведена оценка качества пантов измельченных, полученных по традиционной технологии.

*В четвертой главе* (стр. 76-104) изложены результаты разработки технологии, стандартизации и изучения стабильности пантов марала

измельченных. Проведена стандартизация пантов марала измельченных, полученных по традиционной технологии. Представлены результаты исследований по выбору оптимального способа дополнительной обработки пантов марала измельченных, обеспечивающих их надежную микробиологическую чистоту. Доказано, что панты марала измельченные до и после обработки ионизирующим излучением имеют одинаковый качественный и количественный состав аминокислот, характерный для исходного сырья и сохраняют общетонизирующую активность в дозе 200 мг/кг.

Установлено, что панты марала измельченные, полученные по разработанной технологии, соответствуют предъявляемым требованиям.

Проведены исследования по изучению воздействия факторов окружающей среды в стресс-условиях (повышенная влажность воздуха, естественный дневной и искусственный свет, температура) на стабильность физико-химических показателей пантов марала измельченных. Установлен предварительный срок годности пантов марала измельченных в течение 1 года в условиях естественного хранения при относительной влажности воздуха не более 60% и температуре 15-25°C.

В опытах *in vivo* доказано, что панты марала измельченные относятся к малоопасным веществам и обладают общетонизирующей активностью.

В пятой главе (стр. 105-124) диссертантом представлены результаты комплексного исследования по разработке состава, технологии, стандартизации и изучения стабильности капсул «Пантокап». Выбран оптимальный состав, разработана технология получения капсул «Пантокап», которая соответствует требованиям ГФ XIII изд. и проекта НД «Пантокап капсулы 0,20» по следующим показателям: описание, подлинность, количественное содержание глицина, аланина и пролина, средняя масса капсулы, тест «Распадаемость», тест «Растворения», микробиологическая чистота. Установлены предварительные сроки годности в условиях естественного хранения капсул «Пантокап».

*Выводы* (стр. 125-127), представленные в заключении, являются логическим следствием содержания диссертационного исследования, соответствуют задачам работы и полученным данным. Основные результаты диссертации являются новыми, и их достоверность подтверждается использованием адекватных экспериментальных и статистических методов анализа.

Диссертационная работа изложена в логической последовательности, квалифицированно и грамотно.

### **Замечания, предложения и вопросы по содержанию и оформлению работы**

При прочтении диссертационной работы возникли некоторые замечания и вопросы:

1. Обзор литературы, как и список литературы, в основном посвящен состоянию пантового оленеводства, характеристике марала пантов, их обработке. Представленный параграф 1.6. «Препараты на основе марала пантов и их применение в медицине» изложен на двух страницах и не отражает ассортимент и состав существующих лекарственных препаратов и БАД, содержащих марала панты, а также анализ исследований по их разработке. Цитирование источников литературы не всегда совпадает с нумерацией, представленной в списке.
2. В главе 2 «Объекты и методы исследования» не представлен полный список реактивов, используемых при проведении исследований, связанных с разработкой и оценкой качества лекарственного препарата, их соответствие нормативной документации.
3. Не указаны временной и температурный режимы на стадии охлаждения в технологической схеме, представленной на стр. 47, и



на стадиях обработки текучим паром, охлаждения, сушки, воздействия ионизирующим излучением на стр. 87.

4. Не обоснован выбор цвета (синий) желатиновых капсул при изготовлении лекарственного препарата «Пантокап». Не указан производитель капсул и их соответствие нормативной документации.
5. Не описана методика количественного определения аминокислот в присутствии крахмала, используемого в качестве наполнителя при изготовлении лекарственного препарата «Пантокап».
6. Сопоставима ли фармакологическая активность предложенного лекарственного препарата «Пантокап» с известным препаратом «Пантокрин»?

### **Заключение**

Диссертационная работа Земцовой Натальи Петровны на тему: «Разработка технологии и стандартизация препарата общетонизирующего действия на основе марала пантов измельченных» является законченной научной квалификационной работой, в которой представлены результаты исследований по разработке научно-обоснованной технологии и стандартизации марала пантов измельченных и капсул «Пантокап» на их основе.

По актуальности проведенных исследований, научной новизне, теоретической и практической значимости, уровню внедрения в производство, степени опубликованности результатов работы диссертация полностью соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Земцова Наталья

Петровна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 - технология получения лекарств.

**Официальный оппонент:**


Заведующий кафедрой фармацевтической технологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор фармацевтических наук (15.00.01 – технология лекарств и организация фармацевтического дела), профессор

  
**Панкрушева  
Татьяна Александровна**

Адрес:  
305004, г. Курск, ул. К. Маркса д. 3  
федеральное государственное  
бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Курский государственный  
медицинский университет» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации  
Телефон: 8 (4712) 58-07-39,  
[www.kurskmed.com](http://www.kurskmed.com), [kurskmed@mail.ru](mailto:kurskmed@mail.ru)  
e-mail: [PankrushevaTA@kursksmu.net](mailto:PankrushevaTA@kursksmu.net)  
тел. +79107408174

Подпись зав. кафедрой фармацевтической технологии, профессора Татьяны Александровны Панкрушевой заверяю

Начальник управления персоналом и кадровой  
работы ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России

  
Н.Н. Сорокина

04.09.2019

