

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по науке, инновациям
и цифровизации федерального
государственного бюджетного
образовательного учреждения
высшего образования

«Воронежский государственный
университет», д.х.н., доцент

 Козадеров О.А.

2022 г..



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации на диссертационную работу Бобок Максима Николаевича на тему: «Разработка и исследование комплексного лекарственного препарата для коррекции десинхроноза», представленную на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – Технология получения лекарств в Диссертационный совет ДСУ 208.002.01 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Актуальность темы диссертации

Нарушения биологических ритмов организма (десинхроноз) возникают при рассогласовании его внешних и внутренних ритмов и условий внешней среды. Причинами этого рассогласования могут быть как патология систем или органов, так и трансмеридианные перелеты, работа в ночное время, стресс и пр. В свою очередь, нарушение естественной структуры биоритмов приводит к дальнейшему нарушению процесса адаптации организма. Десинхроноз проявляется нарушением сна, головной болью, дневной

сонливостью, снижением работоспособности, снижением резистентности организма и др.

Исследователи этой патологии отмечают, что среди лекарственных препаратов, применяемых в медицинской практике для ее коррекции, практически отсутствуют лекарственные средства специфического действия, способные нормализовать состояние организма человека.

В решении этой проблемы особое место занимают препараты, обладающие адаптогенной активностью. Благодаря широкому системному спектру действия адаптогены способны в достаточно короткие сроки оптимизировать функциональное состояние организма, нарушенное в результате изменения биологических ритмов.

Важными соединениями, играющими роль в коррекции нарушений, связанных с десинхронозом, являются антиоксиданты. В процессе адаптации они играют одну из ключевых ролей, поскольку процесс интенсивного перекисного окисления липидов характерен для стресса.

В результате анализа патентной и другой литературы не обнаружено эффективных и безопасных лекарственных средств (ЛС) способных нивелировать последствия воздействия десинхроноза.

Исходя из вышеизложенного, разработка и оценка качества отечественных оригинальных готовых лекарственных форм для коррекции десинхроноз-индуцированных нарушений, удобных в применении и стабильных при хранении, и содержащих адаптогены растительного происхождения и синтетических ЛС является актуальной задачей.

Связь работы с проблемным планом фармацевтической науки

Выполнение работы осуществлено по теме и плану научно-исследовательских работ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) по теме: «Развитие научных и научно-методических основ, базовых и инновационных подходов при разработке, внедрении и применении лекарственных средств», номер государственной регистрации 01201261653.

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

Научные положения и выводы обоснованы достаточным объемом изученных зарубежных и отечественных литературных источников.

По теме диссертации опубликовано 10 работ, отражающих основные результаты диссертации, в том числе 3 научные статьи – в изданиях из Перечня Университета/Перечня ВАК при Минобрнауки России (из них - 2 научные статьи в журналах, входящих в международные базы данных (Web of Science, Scopus).

Достоверность полученных результатов и научная новизна исследования

Диссертационная работа выполнена на высоком научно-методическом уровне посредством современных технологических и физико-химических методов анализа, как фармакопейных (степень сыпучести, ситовой анализ, растворение, распадаемость), так и не вошедших пока в Государственную фармакопею Российской Федерации (ВЭЖХ, ВЭЖХ/МС, ТСХ, УФ-спектрофотометрия). Исследования проведены на сертифицированном оборудовании с использованием стандартных образцов, а достоверность результатов подтверждена их воспроизводимостью на больших выборках. Диссертацию снабжена табличным и иллюстративным материалом. Новые методики, разработанные автором, валидированы.

Выводы и практические рекомендации логически вытекают из представленных результатов, отраженных в первичной документации, и согласуются с поставленной целью и задачами. Автореферат соответствует содержанию диссертации.

Новизна исследования подтверждена патентом РФ № 2577701 от 20.03.2016 «Средство, обладающее хронокорректирующей и адаптогенной активностью».

В проведенном исследовании впервые:

- впервые предложены показатели качества для сырья падуба парагвайского: экстрактивные вещества, дубильные вещества, сумма флаваноидов, зола, нерастворимая в 10% растворе хлористоводородной кислоты;

- разработан способ получения экстракта падуба парагвайского сухого методом противоточной экстракции с последующим упариванием извлечения и сублимационной сушкой;
- разработана технология получения твердых желатиновых капсул с гранулятом смеси сухих экстрактов падуба парагвайского и элеутерококка колючего и кислотой янтарной, полученным методом влажной грануляции;
- разработана и валидирована методика количественного определения элеутерозидов В и Е методом ВЭЖХ в сухом экстракте элеутерококка колючего;
- разработана и апробирована методика моделирования десинхроноза с оценкой её влияния на лабораторных животных;
- доказана эффективность полученной лекарственной формы.

Значимость полученных результатов для науки и практики полученных автором результатов

На основании полученных сведений о фармацевтико-технологических характеристиках и экстрагировании листьев падуба парагвайского, и изучении характеристик его сухого экстракта показана перспективность предложенной технологической схемы с целью получения средства для коррекции десинхронозов. Полученные данные дополняют литературные сведения, могут использоваться в дальнейших исследованиях и легли в основу нормативной документации на сырье листья падуба парагвайского, экстракт падуба парагвайского сухого и лекарственной формы.

Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедр фармацевтической технологии, фармацевтического естествознания, фармакологии, аналитической, физической и коллоидной химии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), а также в учебный процесс кафедры нормальной физиологии им. Н.Ю. Беленкова ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России.

Рекомендации по практическому использованию результатов и выводов диссертационного исследования

Разработанная твердая лекарственная форма на основе лекарственного растительного сырья может быть зарегистрирована как лекарственный препарат для коррекции десинхроноза, а разработанная технология получения твердых желатиновых капсул может быть масштабирована на производстве.

Личный вклад автора

Автором лично был произведен обзор литературы по теме диссертационной работы. Автором самостоятельно выполнена экспериментальная часть исследования, проведен анализ полученных результатов и их статистическая обработка. Автором написаны публикации и проекты лабораторных регламентов. Диссертация и автореферат написаны лично автором.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 14.04.01 – Технология получения лекарств. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 1, 3, 4 и 6 паспорта специальности 14.04.01 – Технология получения лекарств.

Краткая структура и оценка содержания диссертации

Диссертационная работа Бобок М.Н. изложена на 174 страницах компьютерного текста. Построение и структура диссертационной работы соответствует ГОСТу Российской Федерации. Работа состоит из оглавления, введения, обзора литературы, материалов и методом, результатов и их обсуждения, общих выводов, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и приложений.

Список цитируемой литературы содержит 249 наименований, из которых 105 на иностранном языке.

Во введении сформулированы и обозначены актуальность темы исследования, цели и задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, основные положения, личный вклад автора. Имеются сведения об апробации и внедрении результатов исследования.

Основная часть работы разделена на 4 главы.

Первая глава диссертационной работы представляет собой обзор литературы по исследуемой теме. Описаны существующие основные способы коррекции десинхроноза. Проанализированы лекарственные средства на фармацевтическом рынке, рационализирован выбор состава, а также и представлены технологические аспекты получения лекарственной формы.

Во **второй главе** представлены материалы, методы с их подробным описанием и оборудованием, на которых выполнялись эксперименты.

Третья глава отражает результаты изучения сырья листьев и черешков падуба парагвайского в сравнении с имеющимися фармакопейными статьями в зарубежных фармакопеях. Описана технология получения экстракта падуба парагвайского сухого методом противоточной экстракции с делением сырья на неравные части. Определены показатели и нормы качества экстракта падуба парагвайского сухого.

Четвертая глава описывает рациональный подбор технологии получения лекарственной формы с экстрактом падуба парагвайский сухого, экстрактом элеутерококка колючего сухого и янтарной кислотой, а также обосновывает используемые вспомогательные вещества. Экспериментально установлены показатели качества полученной лекарственной форма. Описаны результаты стабильности полученной лекарственной формы.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работы Бобок М.Н. производит хорошее впечатление. Представленные результаты интерпретированы на высоком научном уровне.

Оппонируемая работа в целом заслуживает положительной оценки, однако имеется ряд вопросов и комментариев:

1. В первой главе много значения уделяется подробно разбирается проблема заболевания. Проблема действительно актуальна, однако можно было уделить больше внимания технологическим аспектам фармацевтического производства.

2. Во второй главе описана разработанная методика количественного определения элеутерозидов В и Е методом ВЭЖХ. С какой целью она была разработана?

3. Чем руководствовался автор при выборе суточной дозы экстракта падуба парагвайского?

4. Проводились ли доклинические исследования безопасности полученной лекарственной формы?

В работе встречаются неудачные выражения: «до размера элементов около 10 мм» или фразы «Полученную субстанцию, которая вытягивалась из листьев парагвайского падуба со стадии ТП.3, подвергали упариванию на вакуум-выпарной установке (Heidolph laborota 4000, Германия) с вакуумным насосом V-700 (BUCHI, Германия), устанавливается температура 60°C и давлении 72 мБар.» и др.

Однако вышеперечисленные замечания и вопросы носят уточняющий характер, не снижают ценность выполненного диссертационного исследования и не влияют на положительную оценку диссертации.

Заключение

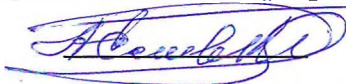
Таким образом, диссертационная работа Бобок Максима Николаевича на тему: «Разработка и исследование комплексного лекарственного препарата для коррекции десинхроноза» на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи в области фармацевтической технологии, состоящей в разработке новой, эффективной лекарственной формы для коррекции десинхроноза и имеющей существенное значение для фармацевтической отрасли, что соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора от 31.01.2020 г. № 0094/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Бобок

Максим Николаевич заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности - 14.04.01 – Технология получения лекарств.

Отзыв на диссертационную работу Бобок Максима Николаевича заслушан и утверждён на заседании кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет», протокол № ~~150~~ от «28» 03 2022 г.

Отзыв подготовил:

заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет», доктор фармацевтических наук (15.00.02 – Фармацевтическая химия и фармакогнозия), профессор



Сливкин Алексей Иванович

«28» марта 2022 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный университет»

394006, Российская Федерация, г. Воронеж, улица Университетская площадь, д. 1

телефон: 8 (473) 220-75-21

e-mail:office@mail.vsu.ru

Подпись Сливкина Алексея Ивановича заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет», кандидат экономических наук, доцент



Васильева К.Н.