

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора фармацевтических наук, доцента Валентины Дмитриевны Белоноговой на диссертационную работу Мараховой Анны Игоревны на тему **«Унификация физико-химических методов анализа лекарственного растительного сырья и комплексных препаратов на растительной основе»**, представленную на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия в Диссертационный Совет Д 208.085.06 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

### Актуальность проблемы

Диссертация Мараховой Анны Игоревны посвящена унификации физико-химических методов анализа лекарственного растительного сырья и препаратов на его основе, с учетом систематического анализа комплекса биологически активных соединений (БАС) различной химической природы.

Доля лекарственных растительных препаратов на фармацевтическом рынке нашей страны постоянно растет. Широкий спектр фармакологической активности, меньшее количество побочных эффектов по сравнению с синтетическими средствами обуславливают популярность растительных препаратов.

В настоящее время лекарственные средства, в том числе лекарственное растительное сырье (ЛРС) включены в список продукции, подлежащей обязательной сертификации и должны подвергаться контролю качества. Постоянное повышение уровня требований к качеству лекарственных средств, разработка современной фармакопеи, требуют пересмотра ряда методик количественного анализа ЛРС. При этом новые методики должны

быть точными и не приводить к большому росту себестоимости анализа. Наиболее подходящими для этих целей являются фотометрические и потенциометрические методы.

Несмотря на то, что в литературе достаточно много внимания уделяется разработке методик анализа отдельных видов ЛРС, требуется реализация систематического подхода к методологии выбора способа анализа в зависимости от влияния сопутствующих веществ.

Отсутствие достаточных систематических исследований в области химической стандартизации в цепочке ЛРС – лекарственная форма - лекарственный препарат с учетом состава метаболома, обуславливает актуальность темы исследования. Эту проблему автор и берется решать в своей работе.

**Новизна исследования и полученных результатов, степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

В результате проведенных исследований впервые теоретически обоснована и экспериментально подтверждена методология разработки методик количественного анализа БАС в зависимости от преобладания тех или иных соединений.

Впервые разработаны методики потенциометрического определения органических кислот и дубильных веществ в 18 видах ЛРС, 26 препаратах (настоях и отварах из исследованных видов ЛРС, настойках пустырника и зверобоя, комплексных препаратах «Тонзилгон-Н», «Стоматофит», «Доппельгерц Невротоник») и 2 сборах (витаминных №1, 2) и показана возможность их применения в «сквозной» стандартизации. Разработаны методики потенциометрического определения макроэлементов на примере кальция в ЛРС и препаратах на его основе. Составлен алгоритм разработки методики спектрофотометрического определения БАС в ЛРС и препаратах, который апробирован при разработке ряда методик определения

флавоноидов в пяти видах сырья, пяти водно-спиртовых экстракционных препаратах, одном препарате («Доппельгерц Невротоник»); антраценпроизводных в коре крушины и противогеморроидальном сборе.

Изучено влияние значения рН на положение максимума поглощения комплекса флавоноидов с алюминия хлоридом в методиках дифференциальной спектрофотометрии.

Впервые проведено системное изучение влияние электрического напряжения различных частот на экстракцию дубильных веществ и флавоноидов. Обнаружены условия отдельного выделения дубильных веществ и флавоноидов.

Приоритет проведенных исследований защищен 5 патентами РФ на изобретения и полезную модель.

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

Автором разработан проект фармакопейной статьи на плоды шиповника, проект общей фармакопейной статьи «Определение дубильных веществ в лекарственном растительном сырье», с включением методик потенциометрического титрования действующих веществ. Разработаны методики количественного определения флавоноидов для нормативной документации (НД) предприятия: «Ромашки аптечной цветки», количественного определения антраценпроизводных «Сбор противогеморроидальный», количественного определения дубильных веществ «Дуба кора». Компьютерные программы, составленные на основании описанных математических моделей, позволяют существенно сократить время и стоимость разработки НД на ЛРС, они облегчают расчеты потенциометрического титрования и прямой потенциометрии ионов кальция, что обуславливает снижение себестоимости серийного анализа ЛРС.

Практическая значимость результатов проведенных исследований подтверждена актами о внедрении ЗАО «Здоровья», ООО «Центра контроля качества лекарственных средств «ЦЕНТР ЭКОФАРМ».

### **Оценка содержания диссертации**

Диссертационная работа построена по традиционному принципу, изложена на 313 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 4 глав экспериментальных исследований, общих выводов, списка литературы и приложения. Работа включает 101 таблицу и 93 рисунка. Список литературы содержит 335 источников, в том числе 103 – на иностранных языках.

Во введении сформулированы актуальность, цель и задачи исследования, определены научная новизна и практическая значимость работы. В первой главе рассмотрены современные подходы к анализу БАС фенольной природы и органических кислот в ЛРС. Дан краткий обзор по способам экстракции БАС из ЛРС с применением некоторых физических воздействий, как традиционных, так и инновационных.

Во второй главе «Объекты и методы исследования» указаны приборы, используемые при выполнении эксперимента, даны сведения о стандартных образцах. Охарактеризованы объекты исследования: 21 вид ЛРС и водные извлечения из них, 8 водно-спиртовых экстрактов и настоек, 4 лекарственных растительных препарата и 3 сбора из ЛРС.

В третьей главе представлены результаты разработки методик потенциометрического анализа дубильных веществ, органических кислот и макроэлементов (на примере кальция), в сквозной стандартизации ЛРС и препаратов на его основе. Обозначены преимущества разработанных методик по сравнению с ранее известными, среди которых большая универсальность, точность и возможность автоматизации процесса. Новые методики валидированы, а результаты статистически обработаны.

В этой же главе представлены разработанные автором математические модели:

«Определение растворимости оксалата кальция в растворах кислоты хлористоводородной и зависимость рН насыщенных растворов от аналитической концентрации кислоты хлористоводородной»;

«Определение состава раствора, содержащего смесь органических кислот по результатам потенциометрического титрования»;

«Окислительно-восстановительное титрование одним окислителем нескольких восстановителей в условиях термодинамического равновесия при  $T, P = \text{Const}$ .

В четвертой главе приводятся результаты разработки фотометрических методик количественного определения суммы флавоноидов в календулы цветках и настойке; ромашки цветках, пустырника траве, настое и настойке; чабреца траве, настое, настойке и жидком экстракте; крапивы листьях, настое, настойке гомеопатической матричной и жидком экстракте; антраценпроизводных в сборе противогеморроидальном. Опыт по разработке спектрофотометрических методик анализа БАС в ЛРС обобщен в виде алгоритма, применение которого позволяет ускорить разработку методики и избежать ошибок в выборе длины волны и стандартного образца.

Пятая глава посвящена алгоритму диссертационного исследования. Обоснованы методологические подходы по разработке методик анализа и выбора соответствующего параметра стандартизации ЛРС с учетом комплекса соединений метаболома растения и принципов «сквозной» стандартизации.

В шестой главе изучено влияние различных факторов на экстракцию некоторых биологически активных соединений из лекарственного растительного сырья. Рассмотрены эффекты таких химических и физических методов как изменение рН среды, воздействие ультразвука, переменного и постоянного электрического напряжения. Разработаны условия отдельного выделения дубильных веществ и флавоноидов под действием электрического

напряжения, что поможет избежать трудоемкого этапа очистки перед количественным определением и повысить его селективность.

Основные положения диссертации отражены в 55 печатных работах, из которых 2 монографии, 24 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК РФ, 22 из которых – по результатам экспериментального исследования и 2 обзорные статьи по теме диссертации. По результатам исследования также получено 5 патентов (4 патента РФ на изобретение и 1 патент на полезную модель).

Данные диссертации используются в практической работе ЗАО «Здоровье» и в ООО «Центр контроля качества лекарственных средств «ЦЕНТР ЭКОФАРМ». Методики анализа органических кислот, флавоноидов, дубильных веществ и минеральных компонентов в ЛРС и препаратах, разработанные автором, используются в учебных процессах на кафедрах фармакогнозии ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, фармакогнозии с курсом ботаники ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия», институте биохимической технологии и нанотехнологии ФГАОУ ВО РУДН, кафедре фармации частного учреждения образовательная организация высшего образования "Медицинский университет "Реавиз".

Полученные автором результаты можно использовать в контрольно-аналитических лабораториях при оценке качества ЛРС и препаратов на его основе.

Несмотря на высокую научную и практическую ценность диссертации Мараховой А.И. имеется ряд вопросов и замечаний.

Вопросы и замечания:

1. Насколько обеспечены центры контроля качества приборами, необходимыми для проведения анализа по предлагаемым методикам?
2. Почему методика Европейской фармакопеи по определению суммы флавоноидов в пересчете на гиперозид с использованием дифференциальной фотометрии не применима в сквозной стандартизации?

3. Чем обусловлено различие в эффективности экстракции флавоноидов, в зависимости от рН экстрагента, для разных видов лекарственного растительного сырья?
4. Что означает утверждение - выбор оптимального значения рН, обеспечивающего наиболее полный переход кальция в ионную форму?
5. В работе имеются опечатки, не соблюдаются пробелы после выделенных названий, не всегда согласованы окончания предложений (стр.8, 30, 44, 55, 79).
6. Желательно привести в тексте автореферата рисунок разработанной установки по разделению дубильных веществ и флавоноидов.

Вопросы носят уточняющий характер и не умаляют значимости диссертационных исследований.

Данные замечания не снижают общей положительной оценки результатов, теоретической, научно-практической значимости и уровня работы в целом.

Диссертационная работа Мараховой А.И. выполнена на высоком научном уровне, с помощью современных методов, адекватных задачам исследования и имеет важное научно-практическое значение. Содержание диссертационной работы соответствует паспорту специальности 14.04.02 - «Фармацевтическая химия, фармакогнозия» (фармацевтические науки)

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

Содержание автореферата полностью согласуется с основными положениями и выводами диссертации. Достоверность выводов подтверждена достаточным объемом представленного материала и анализом полученных результатов.

## Заключение

Таким образом, диссертационная работа Мараховой Анны Игоревны на тему: «Унификация физико-химических методов анализа лекарственного растительного сырья и комплексных препаратов на растительной основе» на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук является завершённой научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной проблемы современной фармации - унификация физико-химических методов анализа лекарственного растительного сырья и препаратов на растительной основе.

Диссертационная работа Мараховой Анны Игоревны соответствует требованиям п. 9 – 14 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. постановления Правительства РФ от 21.04.2016 № 335), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 14.04.02 - фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Официальный оппонент,  
заведующий кафедрой фармакогнозии  
с курсом ботаники федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего образования  
«Пермская государственная фармацевтическая академия»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
614990, г. Пермь, ул. Полевая, 2,

Телефон: (342) 238-43-38, e-mail: [belonogova@pfa.ru](mailto:belonogova@pfa.ru)

доктор фармацевтических наук,  
доцент, 14.04.02 –  
фармацевтическая химия,  
фармакогнозия

Валентина Дмитриевна Белоногова

Подпись В.Д. Белоноговой заверяю,  
проректор по организационным вопросам  
и менеджменту качества,  
23 декабря 2016 года

Николай Павлович Коробейников

