

Рукавицына Надежда Петровна

**СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К СОСТАВЛЕНИЮ
ФАРМАКОПЕЙНЫХ СТАНДАРТОВ КАЧЕСТВА
НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА
РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ**

14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук

Самара – 2018

Диссертационная работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор фармацевтических наук, профессор *Саканян Елена Ивановна*

Официальные оппоненты:

Браславский Валерий Борисович – доктор фармацевтических наук, доцент; федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии, доцент кафедры

Потанина Ольга Георгиевна – доктор фармацевтических наук, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации; Центр коллективного пользования (научно-образовательный центр); Центр научных исследований и разработок Центра коллективного пользования, директор Центра

Ведущая организация:

федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Защита состоится « » 2018 г. в часов на заседании диссертационного совета Д 208.085.06 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (443079, г. Самара, пр. К. Маркса, 165 Б).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171) и на сайте (<http://www.samsmu.ru/scientists/science/referats/>) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат диссертации разослан « » 201_ г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 208.085.06,
доктор фармацевтических наук,
доцент

Петрухина Ирина Константиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Профилактика и лечение заболеваний с применением для этих целей лекарственных средств растительного происхождения (ЛСРП) не теряет своей актуальности. Это обусловлено спецификой комплексного воздействия лекарственных растений и препаратов на их основе на организм человека при отсутствии выраженных побочных эффектов, что имеет особое значение в терапии хронических заболеваний.

В целом для мирового фармацевтического рынка характерна тенденция к росту потребления лекарственных препаратов (ЛП) и биологически активных добавок растительного происхождения. При этом доля этой категории лекарственных средств (ЛС) в общем объеме отечественного фармацевтического рынка составляет 0,5–1,5 %. В странах Евросоюза аналогичная продукция занимает до 10 % от общего объема фармацевтического рынка. В Японии и странах Юго-Восточной Азии этот показатель достигает 40 %.

В последние годы отмечается стабильный рост глобального рынка лекарственных препаратов растительного происхождения (ЛППР). По данным компании BBC Research, в ближайшие годы ожидается рост мирового рынка лекарственных препаратов растительного происхождения на 6,6 % ежегодно. Если в 2013 году его объем оценивался в \$23,2 млрд, а в 2014-м – в \$24,4 млрд, то по итогам 2015 года этот показатель достиг \$25,6 млрд. При условии, что следующие пять лет планируемые совокупные темпы годового роста будут на уровне 6,6%, к 2020 году его объем должен составить \$35,4 млрд.

Российский рынок лекарственных препаратов растительного происхождения последние несколько лет остается примерно на одном уровне и колеблется в пределах 5–6 млрд рублей (\$0,095 млрд).

Ассортимент препаратов из лекарственного растительного сырья (ЛРС) включает как лекарственные растительные препараты (ЛРП), представляющие собой ЛРС разной измельченности, выпускаемые в пачках, фильтр-пакетах и используемые в виде водных вытяжек, так и ЛП в более сложных лекарственных формах (ЛФ): экстракты, настойки, таблетки, гранулы, суппозитории, мази и другие. При этом необходимо отметить как разнообразие ЛФ, так и увеличение числа ЛП, получаемых из одного вида ЛРС. Расширение ассортимента ЛСРП требует совершенствования методов их стандартизации и последующей оценки качества, что должно найти отражение в первую очередь в общих фармакопейных статьях (ОФС) и фармакопейных статьях (ФС) Государственной фармакопеи Российской Федерации, а затем в нормативной документации (НД) производителей.

Стратегия развития фармацевтической отрасли Российской Федерации на период до 2020 г., а также Стратегия медицинского обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 г. обозначают в качестве одного из главных приоритетов государственной политики разработку конкурентоспособных импортозамещающих отечественных ЛС, в том числе, растительного происхождения. Однако решение этой задачи невозможно без обеспечения надлежащей стандартизации исходного ЛРС.

Также следует отметить, что для производства ЛПРП, наряду с высушенным, используется и свежее ЛРС. Вместе с тем, в фармакопейной практике методы стандартизации свежего ЛРС и нормативные требования к его качеству представлены недостаточно и, в большинстве случаев, ориентированы на использование методов и методик, применяемых при стандартизации высушенного ЛРС, что не всегда является обоснованным.

Увеличение ассортимента ЛПРП актуализирует исследования по оптимизации существующих и разработке новых ЛФ для ЛПРП. К числу последних можно отнести гранулы резано-прессованные, использование которых позволяет существенно улучшить технологические показатели лекарственного растительного сырья.

Степень разработанности темы. Вопросы стандартизации ЛРС и ЛПРП на разных этапах развития данного вопроса представлены в работах следующих отечественных ученых: Самылина И.А. (1968 – 2017), Даргаева Т.Д. (1972 – 2016), Сокольская Т.А. (1973 – 2016), Куркин В.А. (1996 – 2017), Саканян Е.И. (1996 – 2017), Маркарян А.А. (2003), Баландина И.А. (2004), Куркина А.В. (2011), Евдокимова О.В. (2012), Богоявленский А.П. (2013) и др., а также в зарубежной печати (Choudhary N., Sekhon B.S. (2011), Selvan K M., Yoganandam P., Gopal V. (2013) и др.).

В настоящее время в Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации (ГРЛС РФ) включено порядка 1000 наименований ЛРП. Для производства ЛПРП используется около 260 видов ЛРС различного спектра фармакологической активности. Требования к качеству данной категории лекарственных средств регламентируются ОФС и ФС, как включенными в действующие издания Государственных Фармакопей (ГФ) СССР X–XI изданий и РФ XII (часть 1) издания и XIII изданий, так и ФС, утвержденными в индивидуальном порядке в период между действиями очередных изданий ГФ. Это согласуется с практикой других стран мирового сообщества, фармакопеи которых также содержат общие и частные монографии, регламентирующие качество ЛСРП. Однако, проведенный нами сравнительный анализ структуры этих монографий, включая перечень показателей качества и нормируемых требований, позволяет сделать заключение о необходимости их унификации.

Одним из эффективных инструментов в решении данного вопроса является разработка «Руководства по надлежащей фармакопейной практике (GPhP)», осуществляемая в рамках международного сотрудничества под эгидой Всемирной

организации здравоохранения. В проекте этого документа выделен раздел, посвященный структуре и содержанию монографий/фармакопейных статей на ЛРС, что позволяет унифицировать требования, предъявляемые к качеству ЛРС и ЛРП в различных странах мирового сообщества.

В связи с этим представляется своевременным актуализация действующих и разработка новых фармакопейных стандартов качества (ОФС и ФС) на ЛРС и ЛПРП, ЛФ, в которых они выпускаются, а также на методы определения их качества, требования которых гармонизированы с таковыми ведущих фармакопей мира.

Цель исследования состоит в совершенствовании структуры и содержания фармакопейных стандартов качества на лекарственное растительное сырье и лекарственные препараты растительного происхождения.

Задачи исследования.

1. Провести сравнительную оценку отечественных и зарубежных фармакопейных стандартов качества на лекарственное растительное сырье и лекарственные препараты растительного происхождения, а также подходов к их составлению.

2. Гармонизировать требования стандартов качества на лекарственное растительное сырье и лекарственные растительные препараты, в том числе, унифицировать структуру фармакопейной статьи на лекарственное растительное сырье и лекарственные растительные препараты и привести в соответствие с требованиями мировой фармакопейной практики.

3. Для высушенного лекарственного растительного сырья осуществить корректировку нормативных требований по таким показателям, как:

- «Измельченность»;
- «Органическая примесь»;
- «Минеральная примесь»;
- «Влажность»;
- «Зола общая»;
- «Зола, нерастворимая в хлористоводородной кислоте».

4. Разработать методики определения влажности, золы общей и золы, нерастворимой в хлористоводородной кислоте, предназначенные для использования при стандартизации и оценке качества свежего лекарственного растительного сырья.

5. Разработать перечень показателей качества, их методы определения и нормативные требования к качеству лекарственных препаратов, представленным в лекарственной форме «гранулы резано-прессованные». Включить материалы исследований в общую фармакопейную статью «Гранулы резано-прессованные».

Научная новизна. Впервые проведен сравнительный анализ требований ОФС и ФС ГФ СССР и ГФ РФ различных изданий и монографий ведущих зарубежных фармакопей, ОСТа 91500.05.001-00 «Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения» (документ утратил силу 24.04.2015), предъявляемых к качеству ЛРС и ЛРП.

Впервые гармонизированы требования отечественных фармакопейных стандартов качества на ЛРС с требованиями мировых фармакопейных стандартов, проведены исследования по унификации структуры ФС на ЛРС. Из структуры ФС на ЛРС исключен раздел «Числовые показатели», а также раздел по характеристике фармакологического действия ЛРС. Обоснован перечень показателей качества ЛРС и ЛРП, в который впервые включены такие показатели, как «Тяжелые металлы и мышьяк», «Остаточные пестициды», «Радионуклиды», так как они играют большую роль при оценке качества ЛРС и ЛРП в условиях нынешнего повышенного техногенного загрязнения окружающей среды. Раздел «Подлинность», помимо идентификации ЛРС по макро- и микроскопическим признакам, содержит подтверждение подлинности анализируемого ЛРС по основным группам биологически активных веществ (БАВ) с использованием методов физико-химического, химического, гистохимического и микрохимического анализа.

Впервые выполнены исследования условий проведения анализа и норм содержания по показателям качества ЛРС, которые являются значимыми в их влиянии на эффективность и безопасность ЛРП, а именно «Измельченность», «Органическая примесь», «Минеральная примесь», «Влажность», «Зола общая» и «Зола, нерастворимая в хлористоводородной кислоте», что позволило внести соответствующую корректировку в нормативные требования.

Установлено, что в отечественных нормативных документах, а также в монографиях зарубежных фармакопей отсутствуют требования, предъявляемые к свежему ЛРС по таким показателям качества, как «Влажность», «Зола общая» и «Зола, нерастворимая в хлористоводородной кислоте». В связи с этим впервые предложены условия проведения анализа свежего ЛРС по показателям «Влажность» и «Зола общая», а также скорректирована методика определения содержания в нем золы, нерастворимой в хлористоводородной кислоте. Впервые в отечественной фармакопейной практике предложен метод определения влажности в свежем ЛРС с помощью автоматических анализаторов влагосодержания.

Впервые теоретически и экспериментально обоснован и определен перечень показателей качества ЛП, представленных в ЛФ гранулы резано-прессованные, их нормативных требований и методов анализа.

Теоретическая и практическая значимость.

Теоретическая и практическая значимость работы состоит в том, что материалы исследований использованы при составлении таких ОФС, вошедших в ГФ РФ XIII издания, как:

- «Лекарственное растительное сырье. Фармацевтические субстанции растительного происхождения»;
- «Определение подлинности, измельченности и содержания примесей в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах»;
- «Зола общая»;
- «Зола, нерастворимая в хлористоводородной кислоте»;
- «Определение влажности лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов»;
- «Гранулы резано-прессованные».

Результаты исследований использованы при составлении 55 проектов ФС на ЛРС, вошедших в ГФ РФ XIII издания.

Методология и методы исследования. Объектами исследования явились образцы свежего и высушенного ЛРС отечественных и зарубежных производителей, а также образцы препаратов в ЛФ «гранулы резано-прессованные». Методология исследования заключалась в анализе нормативных требований, предъявляемых к данным объектам. В исследовании были использованы методы аналитического, физического, фармакогностического и статистического анализа.

Связь задач исследования с планами научных работ.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с государственным заданием в рамках тематики и плана НИР ЦФМС ФГБУ «НЦЭСМП» МЗ РФ на 2012-2014 год по теме «Научное обоснование методических подходов к экспертной оценке фармакопейных показателей и методов контроля качества лекарственных средств» (номер государственной регистрации темы 01201275290), а также государственным заданием на 2015-2017 год по теме «Разработка и совершенствование научно-методических критериев стандартизации лекарственных средств для медицинского применения и последующей экспертной оценки их качества» (номер государственной регистрации темы 115111740008).

Основные положения, выносимые на защиту.

- Показатели качества ЛРС, а также структура ФС на ЛРС и ЛРП;
- Нормативные требования, предъявляемые к ЛРС, высушенному и свежему, по таким показателям качества, как измельченность, органическая примесь, минеральная примесь, влажность, зола общая и зола, нерастворимая в хлористоводородной кислоте;
- Методики определения в свежем ЛРС влажности, золы общей и золы, нерастворимой в хлористоводородной кислоте;

– Перечень показателей качества и нормативные требования, предъявляемые к качеству ЛП, представленных в ЛФ «гранулы резано-прессованные».

Степень достоверности. Достоверность диссертационного исследования, полученных результатов и выводов базируется на достаточных по своему количеству проанализированных данных, проведенных экспериментальных исследованиях и их статистической обработке.

Апробация работы. Результаты исследования доложены на: III научно-практической конференции молодых учёных «Приоритетные направления развития экспертной деятельности в области обращения лекарственных средств» (Москва, 2014); IV научно-практической конференции молодых учёных «Научно-методические подходы оценки качества, эффективности и безопасности лекарственных средств в Российской Федерации» (Москва, 2015); II международной научно – практической конференции «Основные проблемы в современной медицине» (Волгоград, 2015); XXV международной конференции «Актуальные проблемы в современной науке и пути их решения» (Москва, 2016); международной конференции «Биологические особенности лекарственных и ароматических растений и их роль в медицине», посвященной 85-летию ВИЛАР (Москва, 2016); XX международном съезде "РНУТОРНАРМ 2016" (Санкт- Петербург, 2016).

Публикация результатов исследования. По материалам диссертационного исследования опубликовано 12 научных работ, в том числе 5 – в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России. Результаты исследования отражены в отчетах по НИР: «Научное обоснование методических подходов к экспертной оценке фармакопейных показателей и методов контроля качества лекарственных средств» № ГР 01201275290. Деп. в ЦИТИС 05.05.2015. № ИКРБС 215050570008; «Научный анализ современного состояния проблемы стандартизации и экспертной оценки качества отдельных групп лекарственных средств различного происхождения и вспомогательных веществ при осуществлении процедуры государственной регистрации и последующей оценке их качества» № ГР 115111740008. Деп. в ЦИТИС 16.02.2016, № ИКРБС 216021650031.

Личный вклад автора. Автору принадлежит ведущая роль в определении цели и постановке задач, выборе объектов исследования, анализе отечественной и зарубежной научной литературы, нормативной документации, проведении экспериментальных исследований, обобщении полученных результатов, а также их статистической обработке, представлении материалов диссертационной работы в виде докладов и публикаций.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Научные положения диссертационной работы соответствуют паспорту научной специальности 14.04.02 – «фармацевтическая химия, фармакогнозия». Результаты проведенного

исследования соответствуют пунктам 2 (формулирование и развитие принципов стандартизации и установление нормативов качества, обеспечивающих терапевтическую активность и безопасность лекарственных средств) и 3 (разработка новых, совершенствование, унификация и валидация существующих методов контроля качества лекарственных средств на этапах их разработки, производства и потребления) паспорта специальности фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 253 страницах машинописного текста, содержит 31 таблицу, 1 рисунок. Работа состоит из введения, 5 глав, содержащих обзор литературы, результаты экспериментальных исследований, списка литературы, включающего 126 источников, из них 79 на русском языке, 47 – на иностранных языках, и 8 приложений.

Во введении обоснованы актуальность, научная новизна, практическая значимость работы, сформулированы цель и задачи исследования, описаны основные положения, выносимые на защиту, а также сведения о публикациях и апробации работы.

В главе 1 представлен анализ данных литературы по истории развития фитотерапии. Приведен сравнительный анализ нормативных документов, регламентирующих качество ЛРС и ЛРП в различных странах, а также обзор законодательной базы различных стран, связанной с применением фитопрепаратов. Освещены современные подходы к классификации ЛРС и ЛРП. Дана характеристика ЛФ, в которых выпускаются ЛПРП. Проведен анализ существующих в настоящее время требований к стандартизации ЛРС и ЛРП и последующему контролю их качества, включая различные страны мирового сообщества. Отмечена необходимость гармонизации требований фармакопейных стандартов качества на ЛРС и ЛРП.

В главе 2 описаны объекты и методы исследований, а также приведено использованное в ходе проведения анализа оборудование.

В главе 3 проведен анализ структуры и содержания отечественных фармакопейных стандартов качества ЛРС, действующих в Российской Федерации, ОФС, регламентирующих качество ЛРС. Анализ показал необходимость их пересмотра и доработки для приведения в соответствие мировым стандартам. В главе показана необходимость создания ОФС «Лекарственное растительное сырье. Фармацевтические субстанции растительного происхождения», которая регламентирует структуру и содержание ФС на ЛРС и ЛРП. Приведена структура данной статьи.

В главе 4 на основе анализа действующих стандартов качества ЛС, утверждённой НД на ЛРС/ЛРП были систематизированы и предложены размеры отверстий сит, условия нормирования измельченности для ЛРС/ЛРП (цельного, измельченного, порошка). Основываясь на анализе НД на высушенное ЛРС и ЛРП, внесены изменения и дополнения в нормы содержания по таким показателям, как измельченность, органическая примесь, минеральная примесь, влажность, зола общая, а также зола,

нерастворимая в хлористоводородной кислоте. Для свежего ЛРС приведены методики определения таких показателей качества, как зола общая, зола, нерастворимая в хлористоводородной кислоте, влажность, показана возможность использования влагомеров термографических инфракрасных.

В главе 5 определены показатели качества ЛП в новой ЛФ «гранулы резано-прессованные», апробирована методика проведения анализа по показателю «Распадаемость».

Диссертационная работа завершается общими выводами, рекомендациями, перспективами дальнейшей разработки темы и списком литературы.

В приложениях приведены ОФС и ФС, регламентирующие качество ЛРС, включенного в действующие издания ГФ СССР и ГФ РФ, перечень ЛРП, зарегистрированных в РФ с 1969 по 2016 года, перечень ЛРС, используемого для производства ЛСРП, ОФС.1.5.1.0001.15 «Лекарственное растительное сырье. Фармацевтические субстанции растительного происхождения», результаты исследований показателей качества ЛРП, ОФС.1.4.1.0022.15 «Гранулы резано – прессованные», приказ Минздрава России от 29.10.2015 № 771 «Об утверждении общих фармакопейных статей и фармакопейных статей», акты внедрения.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В качестве объектов исследования были использованы образцы свежего и высушенного ЛРС отечественных и зарубежных производителей, а также образцы ЛП в виде гранул резано-прессованных. Образцы высушенного ЛРС различных морфологических групп различной измельченности, а также ЛРП приобретены в аптечной сети г. Москвы, также использованы образцы, поступающие на анализ в лабораторный центр ФГБУ «НЦЭСМП» и представленные предприятиями – производителями ЛРП. Образцы свежего ЛРС предоставлены ФГБНУ ВИЛАР.

Исследование проведено в аккредитованных лабораториях ФГБУ «НЦЭСМП», а также ФГБОУ ВПО «РУДН» с использованием следующих приборов и оборудования, прошедших метрологическую поверку: автоматический анализатор влагосодержания AND MX-50, изготовитель A&D Company, Limited, Япония; шкаф сушильный Binder FD 53, изготовитель Binder GmbH, Германия; шкаф вакуум – сушильный Binder VD 23, изготовитель Binder GmbH, Германия; печь муфельная Nabertherm L5/4 8170, изготовитель Nabertherm GmbH, Германия; сита лабораторные размером: 7 мм; 5 мм; 2 мм; 0,5 мм; 0,25 мм; 0,18 мм, изготовитель ООО «ВИБРОТЕХНИК», Россия.

В качестве основных материалов исследования были использованы:

- ОФС и ФС / монографии отечественной ГФ СССР и РФ (X–XII) изданий, и зарубежных фармакопей: Европейской фармакопеи 8-го и 9-го изданий (ЕФ); Фармакопеи США 38 и 39-го издания (ФСША); Британской фармакопеи 2013 и 2015 (БФ); Государственной фармакопеи Республики Казахстан 2015 (ГФ РК); Государственной фармакопеи Украины 2012 (ГФ У); Государственной фармакопеи Республики Беларусь 2016 (ГФ РБ); Японской фармакопеи 16-го издания (ФЯ); Китайской фармакопеи 2010 (ФК); Фармакопея Индии 6.0 (ФИ); Аюрведическая фармакопея Индии 2008 (АФИ); Международной фармакопеи ВОЗ 5-го издания (МФ);
- Проект документа ВОЗ «Надлежащая фармакопейная практика (GPhP). Working document QAS/13.526»;
- Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации;
- ОСТ 91500.05.001.00. Отраслевой стандарт. Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения. Утв. приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 388 от 01.11.11;
- Номенклатура лекарственных форм Евразийского экономического союза;
- Концепция гармонизации государственных фармакопей государств – членов Евразийского экономического союза;
- Отечественная и зарубежная нормативная документация на ЛРС и ЛРП;
- Федеральные законы РФ;
- Государственные стандарты определения влажности и золы общей в различных группах растительного сырья.

При проведении исследований применялись методы аналитического, физического, фармакогностического, фармакотехнологического и статистического анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Подготовка материалов для проекта ОФС «Лекарственное растительное сырье. Фармацевтические субстанции растительного происхождения»

Общие требования к ЛРС и показателям его качества представлены практически во всех ведущих фармакопеях мира в виде общей монографии, за исключением МФ. В ГФ СССР X – XI изданий и ГФ РФ XII издания (часть 1) данная статья также не была представлена. Это и послужило основанием для включения в ГФ XIII издания ОФС «ЛРС. Фармацевтические субстанции растительного происхождения».

До недавнего времени структура ФС на ЛРС определялась ГФ СССР XI издания (выпуск 2). Затем в отечественной практике структуру стандартов качества на ЛРС

регламентировал ОСТ 91500.05.001-00 «Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения». Однако требования, изложенные в ОСТе, а также традиционная структура построения ФС, принятая в ГФ, уже не соответствовали уровню мировых стандартов качества на ЛС, в том числе и на ЛРС.

Процессы глобализации и взаимного сотрудничества различных стран мира привели к необходимости гармонизации требований, предъявляемых к качеству ЛС. В связи с этим, в ГФ РФ XIII издания было актуальным и своевременным включение ОФС «Лекарственное растительное сырье. Фармацевтические субстанции растительного происхождения», в которой представлены основные термины и определения, дана классификация ЛРС, охарактеризованы особенности производства ЛП, требования к подлинности, испытаниям, приведен перечень показателей качества ЛРС и фармацевтических субстанций растительного происхождения. При создании данной ОФС были использованы в том числе, и унифицированные требования, предъявляемые к монографиям, ФС на ЛРС проектом руководства по надлежащей фармакопейной практике (GPhP).

В ОФС «Лекарственное растительное сырье. Фармацевтические субстанции растительного происхождения» впервые приведены унифицированные требования к структуре построения ФС на ЛРС, в частности, исключен раздел «Числовые показатели» и раздел по характеристике фармакологического действия ЛРС. Обоснован перечень показателей качества ЛРС и ЛРП, в который впервые включены такие показатели, как «Тяжелые металлы и мышьяк», «Остаточные пестициды», «Радионуклиды». В разделе «Подлинность» предусмотрена идентификация ЛРС по макро- и микроскопическим признакам, а также по наличию основных групп БАВ, идентифицируемых с помощью методов физико-химического, химического, гистохимического и микрохимического анализа. Данная структура была использована при составлении 55 проектов ФС на ЛРС, вошедших в ГФ РФ XIII.

2. Определение измельченности и содержания примесей в ЛРС и ЛРП

2.1. Показатель «Измельченность»

В ГФ СССР XI издания включена ОФС «Определение подлинности, измельченности и содержания примесей в лекарственном растительном сырье», которая регламентирует требования к таким показателям качества ЛРС и ЛРП, как «Измельченность», «Посторонние примеси» и их нормируемым значениям. Анализ требований данной статьи, а также ФС на конкретное ЛРС, включенных в ГФ СССР XI издания, показал, что необходим пересмотр норм измельченности ЛРС. Например, не для всех морфологических групп ЛРС, представленных в виде ЛРП как порошок, установлены единые требования измельченности. Также для некоторых видов ЛРС суммарное содержание сырья, не соответствующее требованиям ФС, превышало 30%,

что является недопустимым (например, для травы пустырника содержание нестандартного ЛРС составляло 33%).

Был проведен анализ НД 28 ЛРП, представленных ЛРС различной измельченности, а также для 9 видов ЛРС различной измельченности, обладающих выраженными особенностями морфологической структуры (хрупкость), были выполнены дополнительные экспериментальные исследования с целью уточнения требований НД и обеспечения их объективности. Полученные результаты легли в основу установленных норм, вошедших в ГФ РФ XIII издания (таблица 1).

Таблица 1 – Величины размеров сит, используемых для анализа ЛРС по показателю «Измельченность» согласно ГФ РФ XIII

ЛРС		Размер отверстий (мм)
Цельное	Нижнее сито	3; 2; 1; 0,5; 0,18
Измельченное	Верхнее сито	7; 5; 3
	Нижнее сито	0,5 (исключения: 0,18)
Порошок	Верхнее сито	2
	Нижнее сито	0,18

Норма содержания частиц большего и меньшего размеров, чем регламентировано ОФС должна составлять 5 %. Для отдельных видов ЛРС измельченность может отличаться, но данное отличие должно быть обосновано.

2.2. Показатели «Органическая примесь» и «Минеральная примесь»

ОФС ГФ СССР XI издания (выпуск 1) «Определение подлинности, измельченности и содержания примесей в лекарственном растительном сырье» также регламентирует требования к таким показателям качества ЛРС и ЛРП, как «Органическая примесь» и «Минеральная примесь», но нормы по данным показателям не указаны. Нами был проведен анализ требований данной статьи, а также ФС на конкретное ЛРС, включенных в ГФ СССР XI издания по данным показателям. Также проведен анализ НД по данным показателям. С целью уточнения требований подробный анализ был проведен для показателей «Органическая примесь» и «Минеральная примесь». Стоит отметить, что для ЛРС в форме порошка нормы по данным показателям отсутствуют. Также был проведен анализ НД 29 ЛРП, представленных ЛРС различной измельченности, по данным показателям. Полученные результаты легли в основу установленных норм, вошедших в ГФ XIII (таблица 2).

Таблица 2 – Требования по показателям «Органическая примесь» и «Минеральная примесь», предъявляемые к различным морфологическим группам ЛРС, в зависимости от их измельченности, согласно ГФ РФ XIII издания

Показатель	Норма содержания примесей по ГФ РФ XIII (не более...%)						
	Травы	Листья	Цветки	Коры	Плоды, семена	Подземные органы	Другие
Цельное ЛРС							
Органическая примесь	0,5; 1; 2; 3	0,5; 1; 2; 3	0,3; 0,5; 1; 3	0,5; 1,5	0,5; 1; 2	0,5; 1; 2	0,5; 1
Минеральная примесь	0,5; 1; 1,5	0,5; 1	0,1; 0,5; 1	0,5	0,3; 0,5; 1	0,5; 1; 2; 3	0,5
Измельченное ЛРС							
Органическая примесь	0,5; 1; 2; 3	0,5; 1; 2; 3	0,3; 0,5; 1; 3	0,5; 1,5	группа не представлена	0,5; 1; 2	1
Минеральная примесь	0,5; 1; 1,5	0,5; 1	0,1; 0,5; 1	0,5		0,5; 1; 2; 3	0,5
Порошок							
Органическая примесь	—	—	—	—	—	—	—
Минеральная примесь	0,5; 1; 1,5	0,5; 1	0,1; 0,3; 0,5; 1	0,5	0,5; 1	1; 2; 3	0,5

«—» – не нормируется

3. Определение влажности ЛРС и ЛРП

Для получения ЛП используют как высушенное, так и свежее ЛРС. Одним из показателей, от которого зависит качество получаемого ЛП, является влажность. Однако в ФС всех отечественных изданий ГФ и монографиях зарубежных фармакопей приведено определение влажности в высушенном ЛРС. В связи с этим актуальны исследования по разработке методик определения влажности свежего ЛРС.

На анализ были взяты образцы свежего ЛРС различных морфологических групп (листья, травы, побеги, плоды), некоторые из которых используются в фармацевтической промышленности в свежем виде для получения ЛПРП, например сок алоэ, а также для которых характерно наличие высокого показателя влажности: Мята перечной листья (*Menthae piperitae folia*); Алоэ древовидного листья (*Aloes arborescentis folia*); Тимьян обыкновенного трава (*Thymi vulgaris herba*); Каланхоэ побеги (*Kalanchoes cormus recens*); Клюквы обыкновенной плоды (*Vaccinii oxycocci fructus*); Черники обыкновенной плоды (*Vaccinii myrtilli fructus*).

С целью определения оптимальных условий для проведения анализа по показателю «Влажность» для свежего ЛРС, основываясь на данных, приведенных в утвержденных ОФС, монографиях, ГОСТ-ах, были выбраны следующие режимы: при 100 – 105 °С, при 130 – 135 °С, а также при 80 °С и давлении 13 кПа. Дополнительно данные образцы были проанализированы с помощью автоматического анализатора влагосодержания «AND MX-50», как альтернативного метода определения влажности (таблица 3).

Таблица 3 – Результаты исследования влажности ЛРС в различных условиях,
n = 6, f = 5, P = 0,95, T (p, f) = 2,57

Условия проведения	$X_{\text{сред.}}$	S^2	S	Δx	$\varepsilon \%$
1. Мята перечной листья					
100 – 105 °С	87,0350	0,0152	0,1231	0,1291	0,1484
130 – 135 °С	88,2417	0,1248	0,3532	0,3706	0,4200
80 °С; 13 кПа	83,6433	0,2045	0,4522	0,4744	0,5672
влагомер	88,4483	0,0239	0,1547	0,1623	0,1835
2. Алоэ древовидного листья					
100 – 105 °С	98,6683	0,0035	0,0588	0,0617	0,0625
130 – 135 °С	98,6150	0,0002	0,0152	0,0159	0,0161
80 °С; 13 кПа	98,5950	0,0004	0,0187	0,0196	0,0199
влагомер	98,1250	0,0113	0,1062	0,1114	0,1135
3. Тимьяна обыкновенного трава					
100 – 105 °С	72,8400	0,0144	0,1198	0,1257	0,1726
130 – 135 °С	72,2633	0,0197	0,1405	0,1474	0,2040
80 °С; 13 кПа	72,2850	0,0054	0,0737	0,0773	0,1070
влагомер	71,9317	0,0579	0,2407	0,2525	0,3511
4. Каланхоэ побеги					
100 – 105 °С	96,0967	0,0049	0,0700	0,0735	0,0765
130 – 135 °С	96,6517	0,0089	0,0943	0,0990	0,1024
80 °С; 13 кПа	96,6433	0,0027	0,0520	0,0546	0,0565
влагомер	96,5367	0,0597	0,2443	0,2563	0,2655
5. Клюквы обыкновенной плоды					
100 – 105 °С	86,9183	0,0148	0,1216	0,1275	0,1467
130 – 135 °С	87,6167	0,0009	0,0308	0,0323	0,0368
80 °С; 13 кПа	81,7200	0,3686	0,6072	0,6370	0,7795

влажномер	87,2883	0,0038	0,0618	0,0648	0,0743
6. Черники обыкновенной плоды					
100 – 105 °С	82,6383	0,0027	0,0523	0,0549	0,0664
130 – 135 °С	84,0533	0,0108	0,1041	0,1092	0,1299
80 °С; 13 кПа	83,9417	0,2184	0,4674	0,4903	0,5841
влажномер	83,1667	0,0750	0,2739	0,2874	0,3456

Значения, полученные при анализе морфологических групп свежего ЛРС в различных температурных условиях, а также результаты, полученные с помощью автоматического анализатора влагосодержания, сопоставимы. В среднем время анализа исследуемых навесок на влагомере составило порядка 15 минут (от 10 до 20 минут), в то время как анализ при температуре 100 – 105 °С занял в среднем 3 – 3,5 часа, при 130 – 135 °С: 1,5 – 2 часа, при температуре 80 °С и давлении 13 кПа: 4 – 4,5 часа.

По результатам исследования в проект ОФС «Определение влажности ЛРС и ЛРП» были внесены следующие дополнения и уточнения:

- Уточнена пробоподготовка;
- Внесен оптимальный температурный режим, предназначенный для определения влажности в свежем ЛРС (130 – 135 °С);
- Уточнено время первого взвешивания для различных морфологических групп;
- Показана возможность использования влагомеров термографических инфракрасных, при условии, что эта методика должна быть валидирована;
- Установлено, что в ФС или НД на свежее ЛРС нормы содержания влаги должны быть приведены с учетом нижнего и верхнего предела содержания.

4. Определение золы общей и золы, нерастворимой в хлористоводородной кислоте, ЛРС и ЛРП

ЛРС содержит вещества не только органической, но и минеральной природы. Кроме того, сырьё, особенно подземные части растений, бывает загрязнено посторонними минеральными примесями. С этой целью для всех видов сырья предусмотрено определение содержания золы общей и золы, нерастворимой в хлористоводородной кислоте. Однако ни в отечественных ОФС, ни в монографиях зарубежных фармакопей не приводится конкретизация методик определения золы общей и золы, нерастворимой в хлористоводородной кислоте, для анализа свежего ЛРС.

На анализ были взяты те же объекты, что и при проведении исследований по показателю «Влажность». С целью определения оптимальной температуры, анализ был проведен при температурах 525 °С и 650 °С. Для проведения анализа пробу свежего ЛРС, в зависимости от его морфологической структуры, растирали в ступке (плоды), либо измельчали с помощью ножниц (листья, травы, побеги). Затем пробы

перемешивали и брали по шесть навесок массой 5 – 25 г (точная навеска) и помещали в подготовленный тигель, равномерно распределяя анализируемую навеску по дну тигля.

Полученные результаты представлены в таблице (таблица 4). В связи с тем, что полученные значения золы, нерастворимой в хлористоводородной кислоте, очень малы и провести статистическую обработку полученных результатов не представляется возможным, по данному показателю представлены среднее полученных результатов (таблица 5).

Таблица 4 – Результаты исследования содержания золы общей в ЛРС при различной температуре, $n = 6$, $f = 5$, $P = 0,95$, $T(p, f) = 2,57$

Условия проведения	$X_{\text{сред.}}$	S^2	S	Δx	$\varepsilon \%$
1. Мята перечной листья					
525 °C	2,0883	0,0016	0,0397	0,0417	1,9949
650 °C	1,3667	0,0007	0,0273	0,0287	2,0978
2. Алоэ древовидного листья					
525 °C	0,2333	0,0001	0,0082	0,0086	3,6714
650 °C	0,2050	0,0001	0,0105	0,0110	5,3678
3. Тимьяна обыкновенного трава					
525 °C	4,2283	0,0122	0,1103	0,1158	2,7381
650 °C	3,3317	0,0056	0,0747	0,0784	2,3517
4. Каланхоэ побеги					
525 °C	0,6733	0,0004	0,0207	0,0217	3,2186
650 °C	0,5933	0,0003	0,0175	0,0184	3,0966
5. Клюквы обыкновенной плоды					
525 °C	0,2400	0,00004	0,0063	0,0066	2,7649
650 °C	0,1767	0,0005	0,0234	0,0245	13,8856
6. Черники обыкновенной плоды					
525 °C	0,2200	0,0002	0,0126	0,0133	6,0325
650 °C	0,2000	0,0002	0,0155	0,0163	8,1271

Таблица 5 – Результаты исследования содержания золы, нерастворимой в хлористоводородной кислоте, в ЛРС при различной температуре, $n = 6$, $f = 5$, $P = 0,95$, $T(p, f) = 2,57$

Образцы ЛРС	525 °C	650 °C
1. Мята перечной листья	$0,35 \pm 0,01$	$0,33 \pm 0,01$
2. Алоэ древовидного листья	$0,02 \pm 0,01$	$0,02 \pm 0,01$
3. Тимьяна обыкновенного трава	$1,19 \pm 0,05$	$1,14 \pm 0,06$
4. Каланхоэ побеги	$0,04 \pm 0,01$	$0,02 \pm 0,01$

5. Клюквы обыкновенной плоды	0,01 ± 0,01	0,01 ± 0,01
6. Черники обыкновенной плоды	0,01 ± 0,01	0,01 ± 0,01

По результатам исследования в проекты ОФС «Зола общая» ОФС «Зола, нерастворимая в хлористоводородной кислоте» были внесены следующие уточнения:

- Описана пробоподготовка;
- Конкретизированы пределы масс точных навесок (для свежего ЛРС: 5 – 25 г);
- Изменен объем прибавляемой хлористоводородной кислоты 10% – 25 мл (ранее – 15 мл) и другие.

5. Определение показателей качества лекарственных препаратов в лекарственной форме «гранулы резано-прессованные»

В ГФ XIII издания включены ОФС на 22 наименования ЛФ, в то время как их общий перечень насчитывает порядка 42 наименований, без учета ЛФ, используемых в гомеопатической практике. По мере развития фармацевтической науки, появляются новые ЛФ: резинки жевательные, системы терапевтические и др. К числу новых ЛФ следует отнести гранулы резано – прессованные. Гранулы резано – прессованные – ЛФ, представляющая собой кусочки цилиндрической, округлой или неправильной формы, полученные из ЛРС и предназначенные для получения водных извлечений. Данная ЛФ не описана в зарубежных фармакопеях.

Взяв за основу показатели качества ЛФ «Гранулы», а также выполнив экспериментальных исследования, была разработана и впервые включена в издание ГФ XIII ОФС «Гранулы резано-прессованные». В статье дано определение ЛФ, отмечены особенности технологии ее получения, а также приведены испытания для гранул резано-прессованных, нормируемые значения показателей качества.

Для оценки качества ЛП в форме гранул резано – прессованных были предложены следующие показатели качества, которые характерны непосредственно для ЛФ, с учетом ее технологических характеристик: «Описание» (также зависит от используемого ЛРС); «Размер гранул»; «Потеря в массе при высушивании»; «Распадаемость», «Масса содержимого упаковки», «Упаковка», «Маркировка», «Хранение». Также для оценки качества ЛП в форме гранул резано – прессованных, необходимо учитывать те показатели качества, которые напрямую связаны с используемым ЛРС, а именно: «Подлинность»; «Зола общая»; «Зола, нерастворимая в хлористоводородной кислоте»; «Примеси»; «Количественное определение»; «Микробиологическая чистота»; «Зараженность вредителями запасов»; «Радионуклиды»; «Тяжелые металлы»; «Остаточные количества пестицидов». Контроль гранул по таким показателям качества, как «Зараженность вредителями запасов»; «Радионуклиды»; «Тяжелые металлы»;

«Остаточные количества пестицидов» возможно осуществлять по паспортам анализа на ЛРС, входящего в состав гранул.

Для гранул резано – прессованных была апробирована методика определения распадаемости, с учетом особенностей их дальнейшего использования. За основу была взята методика, используемая при определении распадаемости ЛП в ЛФ «гранулы», которая была модифицирована, учитывая особенности данной ЛФ.

На анализ были взяты следующие образцы гранул резано – прессованных: Шиповника плоды (*Rosae fructus*); Толокнянки листья (*Uvae ursi folia*); Чабреца трава (*Thymi serpylli herba*); Мелиссы лекарственной трава (*Melissae officinalis herba*); Душицы обыкновенной трава (*Origanum vulgare herba*); Пустырника трава (*Leonuri herba*); Ромашки аптечной цветки (*Chamomilla recutita flores*).

Норма времени распадаемости должна быть установлена индивидуально для каждого ЛРП, но она не должна превышать 5 мин (таблица 6).

Таблица 6 – Анализ среднего времени распадаемости гранул резано – прессованных, n = 6, f = 5, P = 0,95, T (p, f) = 2,57

Образцы	Время распадаемости (сек)						Среднее время (сек)
	1	2	3	4	5	6	
Шиповника плоды	51	60	58	74	62	65	62 ± 8
Толокнянки листья	67	55	59	60	62	67	62 ± 5
Чабреца трава	172	180	178	189	182	175	179 ± 6
Мелиссы лекарственной трава	115	119	127	123	120	131	123 ± 6
Душицы обыкновенной трава	251	240	249	238	239	246	244 ± 6
Пустырника трава	125	129	120	123	116	113	121 ± 6
Ромашки аптечной цветки	60	58	74	72	66	54	64 ± 8

На примере данной ЛФ показан процесс разработки ОФС на ЛФ, которые в дальнейшем используются для получения современных, эффективных и безопасных ЛП.

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. Проведен анализ отечественных и зарубежных фармакопейных стандартов качества на лекарственное растительное сырье и лекарственные препараты растительного происхождения. Выявлены различия в содержании и подходах к их составлению, показана необходимость их гармонизации и унификации.

2. Материалы исследований по гармонизации фармакопейных требований к лекарственному растительному сырью и лекарственным растительным препаратам включены в ОФС 1.5.1.0001.15 «Лекарственное растительное сырье. Фармацевтические субстанции растительного происхождения», введенную в практику отечественного фармакопейного анализа впервые. В ней представлена унифицированная структура ФС на лекарственное растительное сырье и лекарственные растительные препараты. Из структуры ФС исключен раздел «Числовые показатели». Обосновано включение таких показателей качества лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов, как «Тяжелые металлы и мышьяк», «Остаточные количества пестицидов», «Радионуклиды». Исключен раздел по характеристике фармакологического действия лекарственного растительного сырья. В разделе «Подлинность» предусмотрена идентификация лекарственного растительного сырья не только по макро- и микроскопическим признакам, но и по наличию основных групп биологически активных веществ, идентифицируемых с помощью методов физико-химического, химического, гистохимического и микрохимического анализа.

3. Для отдельных видов высушенного лекарственного растительного сырья скорректированы основные нормативные требования по таким показателям, как:

- «Измельченность»;
- «Органическая примесь»;
- «Минеральная примесь»;
- «Влажность»;
- «Зола общая»;
- «Зола, нерастворимая в хлористоводородной кислоте».

Полученные результаты включены в соответствующие ФС.

4. Для свежего лекарственного растительного сырья разработаны методики определения влажности, золы общей и золы, нерастворимой в хлористоводородной кислоте. Для определения показателя «Влажность» экспериментально установлен оптимальный температурный режим анализа; уточнено время первого взвешивания анализируемых образцов, представленных различными морфологическими группами лекарственного растительного сырья; показана перспективность использования для определения влажности влагомеров термографических инфракрасных; установлено, что в ФС или нормативной документации на свежее лекарственное растительное сырье

нормы содержания влаги должны быть приведены с учетом нижнего и верхнего предела содержания. Для определения показателей «Зола общая» и «Зола, нерастворимая в хлористоводородной кислоте» для свежего лекарственного растительного сырья определены точные навески и уточнена процедура пробоподготовки.

5. Предложен перечень показателей качества и их нормативные требования к лекарственным препаратам в лекарственной форме «гранулы резано-прессованные», который включен во впервые введенную в отечественную и мировую фармакопейную практику ОФС 1.4.1.0022.15 «Гранулы резано-прессованные».

Практические рекомендации

Результаты, полученные в ходе проведения диссертационного исследования, позволили усовершенствовать подходы к стандартизации свежего и высушенного ЛРС и последующей оценки их качества, и могут быть использованы на фармацевтических предприятиях, при создании нормативной документации на ЛРС, ЛРП, а также ЛСРП.

Перспективы дальнейшей разработки темы заключаются в продолжении экспериментально-аналитического обоснования и совершенствования фармакопейных стандартов качества на ЛРС и ЛРП, в их гармонизации с развивающимися мировыми фармакопейными стандартами, в создании новых ЛП на основе ЛРС.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Evdokimova, O.V. Standardization of new dosage forms – plant granules (cut-extruded)/ O.V. Evdokimova, E.I. Sakanyan, O.B. Trifonova, L.V. Sukhanova, K.A. Bichenova, N.P. Rukavitsyna // **Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.** – 2014. – Т.12. – С.18;
2. Trifonova, O.B. New dosage form – plant granules (cut-extruded)/ O.B. Trifonova, O.V. Evdokimova, E.I. Sakanyan, O.Y. Lapkina, K.A. Bichenova, N.P. Rukavitsyna // **Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.** – 2014. – Т.12. – С.18;
3. Саканян, Е.И. Современные подходы к структуре построения фармакопейных статей на лекарственное растительное сырье / Е.И. Саканян, Н.Д. Бунятян, И.В. Сакаева, М.Н. Лякина, Т.Б. Шемерянкина, Н.А. Постоюк, Н.П. Рукавицына // **Фармация.** – 2015. – № 4 – С.9–11;
4. Саканян, Е.И. К вопросу стандартизации свежего лекарственного растительного сырья / Е.И. Саканян, И.В. Сакаева, Н.П. Рукавицына, М.Н. Лякина, Н.П. Антонова, Н.А. Постоюк // **Фармация.** – 2015. – № 7 – С.46–48;

5. Liakina, M.N. State Pharmacopoeia of the Russian Federation, edition XIII – updated requirements to herbal medicinal products / M.N. Liakina, E.I. Sakanian, N.P. Rukavitsyna // **Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.** – 2016. – Т.14. – С.41;

6. Саканян, Е.И. Современные требования отечественной и зарубежных фармакопей к качеству лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов / Е.И. Саканян, И.В. Сакаева, Н.П. Рукавицына // Сеченовский вестник. – 2014. – № 1(15) – С.103;

7. Рукавицына, Н.П. Сравнительный анализ отечественных и зарубежных стандартов качества на лекарственное растительное сырье/ Н.П. Рукавицына // Приоритетные направления развития экспертной деятельности в области обращения лекарственных средств. Материалы III научно-практической конференции молодых учёных – М.: ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, 2014. – С.55–59;

8. Рукавицына, Н.П. Определение влажности, золы общей и золы, нерастворимой в хлористоводородной кислоте, в рамках стандартизации свежего лекарственного растительного сырья/ Н.П. Рукавицына // Научно-методические подходы оценки качества, эффективности и безопасности лекарственных средств в Российской Федерации. Материалы IV научно-практической конференции молодых учёных – М.: ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, 2015. С.71–76;

9. Саканян, Е.И. Современные принципы построения фармакопейных статей на лекарственное растительное сырье / Е.И. Саканян, И.В. Сакаева, Н.П. Рукавицына // Основные проблемы в современной медицине. Сборник научных трудов по итогам международной научно – практической конференции № 2. – Волгоград – 2015.– С. 251–254;

10. Саканян, Е.И. Лекарственная форма: гранулы резано - прессованные/ Е.И. Саканян, Н.П. Рукавицына, О.В. Евдокимова // Евразийский союз ученых. – 2016. – № 4 (25) – С. 106–109;

11. Рукавицына, Н.П. Современные подходы к нормированию качества ЛРС и ЛРП по показателям «измельченность» и «примесь» / Н.П. Рукавицына, Н.П. Антонова, Е.И. Саканян, Т.Б. Шемерянкина, М.Н. Лякина // Сборник научных трудов международной конференции «Биологические особенности лекарственных и ароматических растений и их роль в медицине». М.: Щербинская типография, 2016. – С. 519-523;

12. Саканян, Е.И. Актуальные вопросы стандартизации лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов в РФ и странах ЕАЭС / Е.И. Саканян, Т.Б. Шемерянкина, М.Н. Лякина, Н.П. Рукавицына // Сборник научных трудов международной конференции «Биологические особенности лекарственных и ароматических растений и их роль в медицине». М.: Щербинская типография, 2016. – С. 523-526.