

ОТЗЫВ

Официального оппонента, доктора фармацевтических наук Потаниной Ольги Георгиевны по диссертации Рукавицыной Надежды Петровны на тему «*Современные подходы к составлению фармакопейных стандартов качества на лекарственные средства растительного происхождения*», представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия

1. Актуальность выполненного исследования

Совершенствование отечественной системы стандартизации лекарственных средств (ЛС), в том числе растительного происхождения, неразрывно связано с развитием Государственной фармакопеи Российской Федерации, которая является сборником общегосударственных стандартов, нормирующих требования к качеству ЛС и методам его определения. В современных условиях мировой глобализации рынка фармацевтической продукции основной тенденцией развития национальных стандартов и фармакопейного анализа становится гармонизация требований, предъявляемых к качеству ЛС отечественными и зарубежными производителями, и унификация проводимых испытаний. Требования к качеству лекарственных препаратов растительного происхождения (ЛПРП) регламентируются общими фармакопейными статьями и фармакопейными статьями (ОФС и ФС), как включенными в действующие издания Государственных Фармакопей (ГФ) СССР X–XI изданий и РФ XII (часть I) издания и XIII изданий, так и ФС, утвержденными в индивидуальном порядке в период между действиями очередных изданий ГФ. Зарубежные фармакопеи также содержат общие и частные монографии, регламентирующие качество лекарственных средств растительного происхождения (ЛСРП). Важной задачей на сегодняшний день остается совершенствование структуры и содержания фармакопейных стандартов качества на лекарственное растительное сырье (ЛРС) и ЛПРП.

Стоит отметить, что для производства ЛПРП, помимо высушенного ЛРС, также находит применение и свежее. Однако методы его стандартизации в фармакопейной практике представлены недостаточно.

В связи с увеличением ассортимента ЛПРП на сегодняшний день также актуальны исследования по разработке оптимальных ЛФ, для производства которых используется ЛРС. Это, в свою очередь, приводит к необходимости разработки соответствующих государственных стандартов. К числу таких ЛФ можно отнести гранулы резано – прессованные.

Таким образом, своевременной является работа по актуализации действующих и разработке новых фармакопейных стандартов качества (ОФС и ФС) на ЛРС и ЛПРП, ЛФ, в которых они выпускаются, а также на методы

Место	№	Дата
	31	01 2018 г.
"Самарский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации		
Тел./факс: 8 (846) 333-29-76		

определения их качества.

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

Проведенный сравнительный анализ требований отечественных и зарубежных фармакопейных стандартов качества на ЛРС и ЛПРП позволил впервые гармонизировать требования отечественных фармакопейных стандартов качества на ЛРС с требованиями мировых фармакопейных стандартов. Проведены исследования по унификации структуры ФС на ЛРС. В частности, обоснован перечень показателей качества ЛРС и лекарственных растительных препаратов (ЛРП), в который впервые включены такие показатели, как «Тяжелые металлы и мышьяк», «Остаточные пестициды», «Радионуклиды», так как в условиях нынешнего повышенного техногенного загрязнения окружающей среды они играют большую роль при оценке качества ЛРС и ЛРП.

По таким показателям качества ЛРС, как «Измельченность», «Органическая примесь», «Минеральная примесь», «Влажность», «Зола общая» и «Зола, нерастворимая в хлористоводородной кислоте» впервые выполнены исследования условий проведения анализа и норм содержания. Данные исследования позволили внести соответствующую корректировку в нормативные требования по данным показателям.

Были 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. Для этой цели в различных условиях были проанализированы образцы свежего ЛРС различных морфологических групп (листья, травы, побеги, плоды). В ходе проведения работы, в том числе, была показана возможность использования влагомеров термографических инфракрасных для определения влажности свежего ЛРС.

Впервые теоретически и экспериментально обоснован и определен перечень показателей качества ЛП, представленных в ЛФ гранулы резано-прессованные. Данная ЛФ впервые была описана в мировой фармацевтической практике. На ее примере показан процесс разработки ОФС на ЛФ, которые в дальнейшем используются для получения современных, эффективных и безопасных ЛП.

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

Положения и выводы в диссертационной работы базируются на достаточном объеме экспериментальных данных, достоверность результатов обеспечивается использованием адекватного набора современных методов анализа и статистической обработкой данных.

Полнота собственного материала в достаточной мере обосновывает выводы, вытекающие из полученных автором диссертации результатов.

Основные результаты диссертационного исследования в достаточном объеме обсуждены на научно – практических конференциях различного уровня.

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

Диссертантом проведен комплекс исследований, позволивший предложить структуру ФС на ЛРС и ЛПП; 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; а также перечень показателей качества и нормативные требования, предъявляемые к качеству ЛП, представленных в ЛФ «гранулы резано – прессованные».

Полученные в ходе проведенной работы 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».

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

В этой связи материалы представленного исследования имеют несомненное научно – практическое значение для современного фармакопейного анализа.

Основные результаты диссертации, практические рекомендации, касающиеся стандартизации ЛРС и ЛПП, рекомендуется внедрять в практическую работу на фармацевтических предприятиях, при создании нормативной документации на ЛРС и ЛПП, а также в работу региональных Центров сертификации и контроля качества ЛС, организаций и подразделений, занимающихся научными исследованиями, в работу контрольно – аналитических лабораторий.

Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании целесообразно использовать в учебном процессе медицинских и фармацевтических вузов по дисциплинам «Фармакогнозия» и «Фармацевтическая химия».

5. Оценка содержания диссертации

Диссертация построена по традиционному принципу и 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 литературы по истории развития фитотерапии как популярного и востребованного направления современной медицинской практики в России и за рубежом. Приведен сравнительный анализ нормативных документов, регламентирующих качество ЛРС и ЛРП, 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 лекарственные препараты растительного происхождения (материал наглядно представлен в таблицах). Проведен анализ существующих в настоящее время требований к стандартизации ЛРС и ЛРП и последующему контролю их качества, включая различные страны мирового сообщества. На основании проведенного анализа автором показана необходимость гармонизации требований фармакопейных стандартов качества на ЛРС и ЛРП, включая ОФС и ФС ГФ РФ, актуализации показателей качества ЛРС и лекарственных средств растительного происхождения, включая ЛРП, а также отмечена необходимость расширения перечня ЛФ, в которых представлены лекарственных средств растительного происхождения – все это явилось исходными предпосылками для планирования проведения собственных научных исследований.

В главе 2 описаны объекты исследования, а также приведено описание оборудования, использованное в ходе проведения анализа, и перечислены методы исследования.

В главе 3 приведена сравнительная характеристика отечественных и мировых стандартов качества на ЛРС, освещены вопросы гармонизации требований к качеству ЛРС. В главе показана необходимость создания ОФС «Лекарственное растительное сырье. Фармацевтические субстанции растительного происхождения», которая регламентирует структуру и содержание ФС на ЛРС и ЛРП. Подробно описаны процессы построения ее структуры и содержания.

В главе 4 автором на основе анализа действующих стандартов качества высушенного ЛРС/ЛРП, утверждённой НД на ЛРС/ЛРП описаны проведенные исследования по систематизации нормативных требований 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 для определения

влажности в свежем ЛРС. Полученные результаты нашли свое отражение в соответствующих ОФС ГФ XIII издания.

В главе 5 определены и описаны показатели качества ЛП в новой ЛФ «гранулы резано – прессованные». Приведены результаты экспериментальных исследований по показателю «Распадаемость» для гранул резано – прессованных. Данная ЛФ впервые описана в отечественной и мировой фармакопейной практике.

Каждая глава диссертации завершается выводами, которые полностью отражают содержание главы. Общие выводы соответствует основным результатам проведенных автором исследований и раскрывает поставленные задачи и цель. Диссертационная работа завершается 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.

По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, в том числе 5 – в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

Данные диссертации рекомендуется использовать в практической работе при стандартизации и создании нормативной документации на ЛРС и ЛРП.

Полученные автором результаты можно использовать в работе профильных кафедр высших учебных заведений, а также на фармацевтических предприятиях.

При общей положительной оценке диссертационной работы возникли следующие вопросы и замечания:

1. Диссертантом проведен подробный анализ существующих Государственных Фармакопей различных стран мира. Отмечены монографии, посвященные требованиям к качеству лекарственного растительного сырья. Среди них: «Определение соотношения палисада», «Определение числа фрагментов растительных тканей, отделенных анастомозами», - в Фармакопеи Индии. О чем эти монографии и какую ценность они имеют?

2. В обосновании необходимости ОФС «Лекарственное растительное сырье. Фармацевтические субстанции растительного происхождения» указано: «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». Что представляет собой современный уровень мировых стандартов качества?

3. В подразделе **3.3. Структура и содержание ОФС «Лекарственное растительное сырье. Фармацевтические субстанции растительного происхождения»** сообщается, что В ОФС включен раздел «Испытания», который в свою очередь содержит показатель «Измельченность» и дается определение «Измельченность ЛРС – это качественная характеристика ЛРС/ЛРП (целого, измельченного или порошкообразного), которая выражается в процентах и отражает количество частиц ЛРС/ЛРП, чьи частицы больше или меньше стандартного размера, установленного для определенного вида ЛРС/ЛРП.». Поясните, пожалуйста.

Кроме того, в этом же подразделе указано, что при создании ОФС сделана рекомендация для раздела «количественное определение»: «Везде, где возможно, включается количественный анализ БАВ и/или экстрактивных веществ, по которому происходит стандартизация ЛРС». Прокомментируйте данную рекомендацию.

4. В подразделе **«4.1.1. Показатель «Измельченность»** сообщается, что при пересмотре норм измельченности лекарственного растительного сырья «был проведен анализ НД на 28 ЛРП, представленных высушенным ЛРС различной измельченности (Приложение 5), 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».

Далее по тексту можно догадаться, что результаты дополнительных экспериментальных исследований представлены в таблицах 7 и 8.

Заголовки этих таблиц: «Результаты анализа различных групп ЛРС по показателю «Измельченность», $n = 6$, $f = 5$, $P = 0,95$, $T(p, f) = 2,57$ **Частиц, не проходящих сквозь отверстия заданного размера**» и «Результаты анализа различных групп ЛРС по показателю «Измельченность», $n = 6$, $f = 5$, $P = 0,95$, $T(p, f) = 2,57$ **Частиц, проходящих сквозь отверстия заданного размера**»; названия столбцов: «Образец и его измельченность», «Ранее утвержденные размер отверстий и норма (%) (по ГФ СССР X, ГФ XI)», «Размер отверстий и норма (%) ГФ РФ XIII», «Результат у различных производителей (%) согласно нормам по ГФ РФ XIII» (чуть ниже «Производители», в ячейках указаны цифры), «Образцы различных производителей, поступавшие при регистрации в ФГБУ». Необходимо дать дополнительные разъяснения по предложенным таблицам.

В работе имеется ряд опечаток и неточностей, однако все сделанные замечания не носят принципиального характера и не влияют на общую положительную оценку диссертационной работы.

6. Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Содержание автореферата полностью соответствует и отражает основные положения и выводы диссертации и, также как и диссертационная работа Рукавицыной Надежды Петровны, соответствует заявленной

специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия (пунктам паспорта специальности: 2 и 3).

**7. Заключение о соответствии диссертации критериям
«Положения о присуждении ученых степеней»**

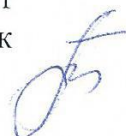
Таким образом, диссертационная работа Рукавицыной Надежды Петровны на тему «Современные подходы к составлению фармакопейных стандартов качества на лекарственные средства растительного происхождения», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия, является завершенной научной квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной задачи современной фармакогнозии и фармацевтической химии по изучению и разработке подходов к стандартизации лекарственного растительного сырья и лекарственных препаратов растительного происхождения.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Рукавицыной Надежды Петровны соответствует требованиям п. 9 «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 кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Официальный оппонент:

Директор Центра научных исследований и разработок
Центра коллективного пользования (научно-образовательного центра) Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» (РУДН), доктор фармацевт. наук (14.04.02. – фармацевтическая химия, фармакогнозия)

«25» января 2018 г.

 О.Г. Потанина

Подпись Потаниной Ольги Георгиевны заверяю
Ученый секретарь Ученого совета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Российский университет дружбы народов», профессор



В. М. Савчин

«25» января 2018 г.

Контактные данные:

Потанина Ольга Георгиевна

Адрес: 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая д. 8/2

Тел.: 8-495-787-38-03, доб. 20-93

e-mail: Mycroly@mail.ru

С отзывом ознакомлена Гусь - 31.01.2018