

## ОТЗЫВ

официального оппонента доцента кафедры фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора фармацевтических наук, доцента, Браславского Валерия Борисовича по диссертации Рукавицыной Надежды Петровны на тему «Современные подходы к составлению фармакопейных стандартов качества на лекарственные средства растительного происхождения», представленной на соискание учёной степени кандидата фармацевтических наук, по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия

Диссертационная работа Рукавицыной Надежды Петровны посвящена формированию современных подходов к составлению отечественной нормативной документации (НД), совершенствованию и гармоничному развитию Российских фармакопейных стандартов качества на лекарственное растительное сырьё (ЛРС) и лекарственные растительные препараты (ЛРП).

### 1. Актуальность выполненного исследования

В последние годы отмечается стабильный рост глобального рынка лекарственных препаратов растительного происхождения (ЛРП). В соответствии со Стратегией развития фармацевтической отрасли Российской Федерации на период до 2020 г. а также Стратегией медицинского обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 г. одним из важных приоритетов государственной политики РФ является разработка конкурентоспособных импортозамещающих отечественных лекарственных средств (ЛС), в том числе, качественных, эффективных и безопасных ЛРП, и методов их стандартизации. Это обуславливает необходимость решения вопроса надлежущей стандартизации исходного лекарственного растительного сырья (ЛРС). Необходимо отметить, что для производства некоторых ЛРП, кроме высушенного ЛРС, используют также и свежее ЛРС. Но в мировой фармакопейной практике на сегодняшний день отсутствует конкретизация методик и норм содержания по отдельным показателям их качества для свежего ЛРС.

Совершенствование методов стандартизации и последующей оценки качества лекарственных средств растительного происхождения (ЛРС) должно быть отражено в первую очередь в общих фармакопейных статьях (ОФС) и фармакопейных статьях (ФС) Государственной фармакопеи Российской Федерации, а затем в нормативной документации (НД) производителей.

В связи с этим представляется необходимым и своевременным актуализация действующих и разработка новых фармакопейных стандартов качества (ОФС и ФС) на ЛРС и ЛРП, лекарственные формы (ЛФ), в которых они применяются, а также на методы определения их качества. Обозначенный круг проблем определяет актуальность диссертационного исследования Рукавицыной Н.П.



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

Впервые проведены исследования по унификации и гармонизации структуры ФС на ЛРС. Результаты проведенных исследований включены в ОФС 1.5.1.0001.15 «Лекарственное растительное сырье. Фармацевтические субстанции растительного происхождения», впервые введённую в отечественную фармакопею.

Обоснован перечень показателей качества ЛРС и ЛРП, и в ФС ГФ впервые включены такие показатели, как «Тяжелые металлы и мышьяк», «Остаточные пестициды», «Радионуклиды», так как они играют важную роль при оценке качества ЛРС и ЛРП в современных условиях с точки зрения безопасности.

В ФС на ЛРС впервые введён раздел подлинность, который теперь включает, кроме внешних признаков и микроскопии обязательный подраздел «Определение основных групп биологически активных веществ», где современными методами подтверждают наличие в анализируемом ЛРС основных групп биологически активных веществ.

Автором проведены исследования, позволившие в результате скорректировать для отдельных видов ЛРС важные с точки зрения качества, нормативные требования по таким показателям, как «Измельченность»; «Органическая примесь»; «Минеральная примесь»; «Влажность»; «Зола общая»; «Зола, нерастворимая в хлористоводородной кислоте».

Впервые в отечественной фармакопейной практике были предложены условия проведения анализа свежего ЛРС по показателям «Влажность» и «Зола общая». Кроме того скорректирована методика определения содержания золы, нерастворимой в хлористоводородной кислоте. Впервые в отечественной фармакопейной практике предложен метод определения влажности в свежем ЛРС с помощью автоматических влагоанализаторов (влагомеров).

Впервые теоретически и экспериментально обоснованы и определены показатели качества и нормативные требования к ЛРП, представленным в виде ЛФ «Гранулы резано-прессованные». Впервые в отечественную и мировую фармакопейную практику введена ОФС 1.4.1.0022.15 «Гранулы резано-прессованные».

Достоверность диссертационного исследования, полученных результатов и выводов базируется на проведенных экспериментальных исследованиях и их статистической обработке, а также достаточном объеме проанализированных данных.

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

Степень обоснованности научных положений и выводов диссертационной работы подтверждается обоснованностью методов исследования, достаточным объемом экспериментальных данных, проведенной статистической обработкой результатов, представленными табличными данными. Теоретические и практические выводы положения логично вытекают из результатов экспериментальных исследований. Общие выводы работы обоснованы, достоверны и доказательны.

Основные результаты диссертационного исследования в достаточной степени прошли апробацию и обсуждение на научно-практических конференциях различного уровня.

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

Комплекс проведенных автором исследований позволил получить результаты, нашедшие свое отражение в 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 полученные результаты были использованы при составлении структуры 55 проектов ФС на ЛРС, вошедших в ГФ РФ XIII издания. В этой связи материалы представленного исследования, несомненно, имеют научно – практическое значение в области фармакогнозии и фармацевтической химии.

Основные результаты диссертации, практические рекомендации, касающиеся стандартизации ЛРС и ЛРП, возможно использовать при проведении научных исследований различных видов ЛРС, создании нормативной документации на ЛРС и ЛРП, их рекомендуется внедрять в практическую работу на фармацевтических предприятиях, центров контроля качества лекарственных средств, организаций, занимающихся научными исследованиями в области ЛРС.

Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании представляют интерес для совершенствования учебного процесса по курсам фармакогнозии и фармацевтической химии.

## 5 Оценка содержания диссертации

Диссертация построена по традиционному принципу и изложена на 253 страницах машинописного текста, состоит из введения, 5 глав, содержащих обзор литературы, результаты экспериментальных исследований, списка литературы, включающего 126 источников, из них 80 - на русском языке, 46 – на иностранных языках. Работа содержит 31 таблицу, 1 рисунок, включает 8 приложений (в приложениях – 11 таблиц).

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

В главе 1 представлен обзор литературных данных по истории развития фитотерапии, нормативной документации, регламентирующей качество ЛРС и ЛРП в различных странах, законодательной и нормативной базы различных стран, связанной с применением фитопрепаратов. В данной главе автором описаны современные подходы к классификации ЛРС и ЛРП, приведена характеристика ЛФ, в которых выпускаются ЛПРП. Представленный комплекс проанализированных данных позволил отметить необходимость гармонизации требований фармакопейных стандартов качества на ЛРС и ЛРП.

В главе 2 описаны объекты и методы исследований, а также приведено использованное оборудование.

В главе 3 проведен анализ структуры и содержания отечественных фармакопейных стандартов, регламентирующих качество ЛРС, что позволило показать необходимость их пересмотра и доработки для приведения в соответствие мировым стандартам. В главе описан процесс актуализации структуры и содержания ФС на ЛРС и ЛРП. Результаты исследований использованы при создании ОФС «Лекарственное растительное сырье. Фармацевтические субстанции растительного происхождения».

В главе 4 приведены анализ требований нормативной документации, а также результаты проведенных экспериментальных исследований высушенного ЛРС, представленного различными морфологическими группами, а также различной измельченностью. Комплекс исследований позволил систематизировать и предложить нормы для высушенного ЛРС по таким показателям, как измельченность, органическая примесь, минеральная примесь, влажность, зола общая, а также зола, нерастворимая в хлористоводородной кислоте. Также автором были проанализированы образцы различных морфологических групп свежего ЛРС, что позволило внести соответствующие дополнения и изменения в показатели: влажность, зола общая, зола, нерастворимая в хлористоводородной кислоте.

В главе 5 показан процесс разработки ОФС на ЛФ, которые в дальнейшем используются для получения современных, эффективных и безопасных ЛПРП.

Определены показатели качества и нормативы ЛП в ЛФ «гранулы резано-прессованные», которая впервые введена в фармакопейную практику.

Каждая глава диссертации завершается выводами, которые полностью отражают её содержание. Диссертация 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.

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

Полученные автором результаты возможно использовать в дальнейшей научной работе, в фармацевтическом производстве, а также в работе профильных кафедр учебных заведений.

Диссертация была значительно доработана после сделанных замечаний и предложений на апробации.

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

1. В разделе 2.3 не конкретизированы использованные методики. Почему статистическую обработку проводили по ОФС 42-0111-09?
2. Почему в работе не уточняется, какие «33 производителя ЛРП», а на сами ЛРП не указаны серии и сроки годности?
3. Почему из структуры ФС исключены раздел «Числовые показатели» и раздел по характеристике фармакологического действия ЛРС?
4. На С. 86 диссертации и С. 13 автореферата необходимо уточнить формулировку «Норма содержания частиц большего и меньшего размеров, чем регламентировано ОФС, должна составлять 5 %»: «...не должно превышать 5 %».
5. Термин «допустимые примеси» желательно уточнить: **«примеси допустимые нормируемые»** и рекомендовать заменить им неточное название раздела «Посторонние примеси» во всех ФС на ЛРС в ГФ РФ XIII издания и последующих.
6. При определении влажности на влагомере (автоматическом анализаторе влагосодержания «AND MX-50»), какие параметры были использованы? Не происходит ли подгорания ЛРС (С 103: «...температура образца через 2 минуты может

достигать 200 °С»)? Предлагаем формулировку «альтернативного метода определения влажности» заменить следующей: «дополнительного экспресс-метода...» (С. 101 - в диссертации, С. 15 - в автореферате). Пробовали ли Вы проводить определение влажности ЛРС с другой степенью измельчения, чем «с размером частиц около 10 мм»? Проводилось ли определение на других влагомерах? Считаете ли Вы, что в ОФС и ФС необходимо будет указывать марку влагомера? Каким методом определяли влажность воздушно-сухого ЛРС, представленного в табл. 5, приложения 5? Есть ли корреляция между данными методами для воздушно-сухого ЛРС? Проводили ли Вы определение «потери в массе при высушивании» в гранулах резано-прессованных на влагомере?

7. На наш взгляд, считаем целесообразным в списке литературы привести 3-е издание учебника В.А. Куркина «Фармакогнозия» (2016 г.), наряду со 2-ым изданием (2007 г.) что, несомненно, ещё больше подчеркнёт степень внедрения результатов данных исследований не только в практическую фармацию, но и в учебный процесс при подготовке провизоров по специальности «Фармация».

В работе редко, но встречаются отдельные опечатки, неудачные выражения.

Данные замечания не носят принципиального характера и не снижают ценности этой диссертационной работы.

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

Содержание автореферата полностью соответствует и отражает основные положения и общие выводы диссертации. Автореферат диссертации и диссертационная работа Рукавицыной Надежды Петровны, соответствуют заявленной специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия (пунктам паспорта специальности: 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).

**7. Заключение о соответствии диссертации критериям «Положения о присуждении учёных 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 учёной степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия, является завершённой научной квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной задачи современной фармацевтической химии и фармакогнозии – совершенствовании структуры и содержания фармакопейных стандартов качества на лекарственное растительное сырьё и лекарственные препараты растительного происхождения.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Рукавицыной Надежды Петровны на тему «Современные подходы к составлению фармакопейных стандартов качества на лекарственные средства растительного происхождения» 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 кандидатским диссертациям, а её автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

**Официальный оппонент**

Доцент кафедры фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии  
Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения  
высшего образования «Самарский государственный медицинский  
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
443099, Российская Федерация, г. Самара,  
ул. Чапаевская, 89, тел. +7 (846) 332-16-34  
Электронная почта: info@samsmu.ru  
доктор фармацевтических наук, доцент  
14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия

Браславский  
Валерий Борисович

«26» января 2018 г.



С отзывом ознакомлена  
Зубук 31.01.2018