

**«УТВЕРЖДАЮ»**

Проректор по научной работе и  
профессиональному образованию  
федерального государственного автономного  
образовательного учреждения высшего  
образования Первый Московский  
государственный медицинский университет  
имени И.М. Сеченова Министерства  
здравоохранения Российской Федерации  
(Сеченовский университет)  
доктор медицинских наук, профессор,  
член-корреспондент РАН

 В.В. Фадеев

«19» сентября 2018 г.

### **ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

федерального государственного автономного образовательного учреждения  
высшего образования Первый Московский государственный медицинский  
университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения  
Российской Федерации о научно-практической ценности 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

### **Актуальность темы**

В настоящее время мировой фармацевтический рынок характеризуется стабильным ростом потребления лекарственных препаратов растительного происхождения (ЛПРП). Данная тенденция тесно связана с набирающей силу теорией биорегуляционной медицины, одним из основных положений которой является использование лекарственных препаратов многоцелевой направленности. Требованиям этой теории полностью отвечают ЛПРП, представляющие собой сумму биологически активных веществ,

содержащихся в лекарственном растительном сырье (ЛРС). Это хорошо известные и давно применяемые в терапии различных заболеваний водные извлечения (настои и отвары), настойки, экстракты и пр. Ассортимент ЛПРП постоянно расширяется как за счет появления новых лекарственных форм из известного ЛРС, так и за счет появления новых видов ЛРС. В Государственный Реестр лекарственных средств РФ входит более 1000 ЛПРП, для производства которых используется около 260 видов ЛРС. Все эти процессы требуют совершенствования методов стандартизации и исходного ЛРС, и ЛПРП, что должно находить отражение в общих фармакопейных статьях (ОФС) и фармакопейных статьях (ФС) на отдельные виды ЛРС. Большое количество действующей нормативной документации (НД), содержащиеся в ней показатели качества и нормируемые требования требуют унификации, а также гармонизации с международными требованиями. Кроме того, следует иметь в виду, что для производства ЛПРП могут быть использовано как высушенное, так и свежее ЛРС, отвечающее всем требованиям НД. Вместе с тем, в фармакопейной практике методы стандартизации свежего ЛРС разработаны недостаточно.

Диссертантом сформулирована цель исследования (совершенствование структуры и содержания фармакопейных стандартов качества на ЛРС и ЛПРП) и решен ряд задач, позволяющих достичь поставленную цель (проведены: сравнительный анализ отечественных и зарубежных фармакопейных стандартов качества на ЛРС и ЛПРП, гармонизация требований стандартов качества на ЛРС и ЛПРП, унифицирование структуры ФС в соответствии с мировой фармацевтической практикой; разработаны методики определения показателей качества «влажность», «зола общая» и «зола, нерастворимая в хлористоводородной кислоте» для оценки свежего ЛРС; разработан перечень показателей качества и методов их определения для лекарственной формы «гранулы резано-прессованные» для ОФС).

Решение задач осуществлялось путем обобщения данных литературы и проведения экспериментальных исследований. В основу своих исследований

автор положил комплексный подход к изучению вопросов стандартизации ЛРС и ЛПРП, опираясь на исследования И.А.Самылиной, Т.А.Сокольской, В.А.Куркина, Choudhary N., Selvan K.M., Gopal V. и др., проведенные ранее.

### **Достоверность и новизна полученных результатов**

Достоверность результатов исследований Н.П.Рукавицыной подтверждена многократной повторностью экспериментов, анализом полученных данных, статистической обработкой полученных результатов и их сопоставлением с данными литературы. Исследование проводилось на сертифицированном оборудовании, на которое выданы действующие свидетельства о поверке.

Проведенный диссертантом ретроспективный анализ НД на ЛРС позволил гармонизировать отечественные фармакопейные стандарты качества на ЛРС с требованиями мировых фармакопейных стандартов, унифицировать структуру ФС на ЛРС. Используя комплекс экспериментальных исследований современных аналитических методов, Н.П.Рукавицына получила новые данные, позволившие предложить условия проведения анализа свежего ЛРС по показателям «Влажность» и «Зола общая» и внести коррективы в методику определения золы, нерастворимой в хлористоводородной кислоты.

Полученные автором новые оригинальные данные позволили теоретически обосновать и экспериментально подтвердить возможность использования автоматических анализаторов влагосодержания при определении влажности в свежем ЛРС.

Диссертантом обоснован и определен перечень показателей качества и нормативные требования к лекарственным препаратам в форме гранул резано-прессованных.

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

Диссертационная работа Н.П.Рукавицыной выполнена на современном научном уровне с использованием современных аналитических методов. Достоверность выводов подтверждена достаточным объемом представленного материала, анализом полученных данных, результатами статистической обработки и выборов критериев при фармакологических исследованиях. При выполнении работы использованы методы сравнительного, документированного анализа; методы фармакогностического анализа ЛРС; математические методы анализа и обработки результатов.

Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации.

Основные положения диссертации также отражены в 12 публикациях, из них 5 публикаций – в изданиях, рекомендованных ВАК.

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

Диссертационная работа Н.П.Рукавицыной выполнена в соответствии с государственным заданием в рамках тематики и плана НИР ЦФМС ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России по теме «Научное обоснование методических подходов к экспертной оценке фармакопейных показателей и методов контроля качества лекарственных средств» (№ государственной регистрации 01.2.0127.5290) и государственным заданием на 2015-2017г.г. по теме «Разработка и совершенствование научно-методических критериев стандартизации лекарственных средств для медицинского применения и последующей экспертной оценки их качества» (№ государственной регистрации 11.51.1174.0008).

Диссертационная работа Н.П.Рукавицыной вносит существенный вклад в решение такой важной для фармации задачи как развитие принципов

стандартизации и унификация нормативов качества ЛРС. Полученные данные имеют важное значение при проведении контроля качества ЛРС.

Полученные Н.П.Рукавицыной в ходе выполнения диссертационной работы результаты уже используются практической фармацией, что подтверждено соответствующими актами, и могут быть использованы фармацевтической наукой.

Так материалы диссертационной работы использованы при разработке 6 ОФС и 55 проектов ФС на ЛРС, утвержденных и вошедших в Государственную фармакопею РФ XIII изд.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Содержание автореферата, диссертационной работы, положений, выносимых на защиту, выводов по диссертации соответствуют паспорту специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия, а именно пункту 2 – «Формулирование и развитие принципов стандартизации и установление нормативов качества, обеспечивающих терапевтическую активность и безопасность лекарственных средств» и пункту 3 – «Разработка новых, совершенствование, унификация и валидация существующих методов контроля качества лекарственных средств на этапах их разработки, производства и потребления».

### **Общая характеристика работы**

Диссертационная работа написана в общепринятом традиционном варианте. Она изложена на 253 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, 4 глав экспериментальных исследований, общих выводов, списка литературы из 126 наименований, из которых 47 на иностранных языках и 8 приложений. Работа иллюстрирована 31 таблицей и 1 рисунком.

Автором во *введении* работы раскрыта актуальность темы, определены цель и задачи исследования, сформулированы научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы. В *первой главе* (обзор литературы) в сравнительном аспекте рассмотрены вопросы регламентирования качества ЛРС и ЛПРП в различных странах, подходы к их стандартизации и последующему контролю качества. Представлен анализ существующих нормативных документов в этой области.

Во *второй главе* автор приводит сведения об объектах и методах их исследования. Представлен перечень отечественной и зарубежной документации (фармакопей, отдельные фармакопейные статьи, ОСТ, ГОСТы, документы ВОЗ и Евразийского экономического союза и др.), связанные с регламентацией качества ЛРС И ЛПРП. Перечислены виды ЛРС, свежие и высушенные образцы сырья которых были использованы в экспериментальной части работы. В этой же главе представлены характеристики оборудования, использованного при проведении анализа, и использованные методы анализа.

Информация, представленная в *третьей главе* диссертационной работы, отражает результаты ретроспективного анализа структуры и содержания зарубежных и отечественных фармакопейных стандартов качества ЛРС. Дан сравнительный анализ их требований к качеству ЛРС. Рассмотрен вопрос гармонизации фармакопейных стандартов в РФ, странах ЕАЭС с ведущими зарубежными фармакопеями, основной задачей которого является помощь регуляторным органам в контроле качества ЛРС и ЛПРП. Выявлена необходимость создания ОФС «Лекарственное растительное сырье. Фармацевтические субстанции растительного происхождения», рассмотрены ее структура и содержание.

Экспериментальные данные по разработке изменений и дополнений в общие фармакопейные статьи на ЛРС и ЛПРП приведены в *четвертой главе*. В ходе эксперимента выявлены различия, предъявляемые к таким показателям как «измельченность», «органическая примесь», «минеральная

примесь», «влажность», «зола общая», «зола, нерастворимая в хлористоводородной кислоты». Для свежего ЛРС разработаны методики определения влажности и золы общей. Полученные результаты внесены в соответствующие ОФС ГФ РФ XIII изд. Рассмотрена возможность использования для определения влажности ЛРС влагомеров термографических инфракрасных.

В *пятой главе* диссертации Н.П.Рукавицына приводит результаты исследований по разработке показателей качества лекарственных препаратов в лекарственной форме «Гранулы резано-прессованные». Определен перечень показателей, характеризующих качество этой лекарственной формы. Разработанные материалы включены в ОФС ГФ РФ XIII изд. «Гранулы резано-прессованные». На примере данной лекарственной формы показан процесс разработки ОФС.

### **Замечания, предложения и вопросы по содержанию и оформлению работы**

Отмечая общее хорошее впечатление от работы, и оценивая ее положительно, следует обратить внимание на некоторые, с нашей точки зрения, недостатки работы:

1. С нашей точки зрения, необходимо было обосновать выбор объектов исследования, особенно это относится к свежему сырью; непонятен выбор для исследования свежих плодов клюквы и черники, а не разрешенных видов – плодов облепихи свежих и плодов аронии свежих. Почему не рассматривались свежие подземные органы, например корневища с корнями валерианы свежие?

2. Чем обусловлен выбор именно этих видов высушенного ЛРС в качестве объектов исследования? Для промышленных образцов следует указывать конкретного производителя и серию.

3. В главе 4 при изучении показателей «Измельченность», «Влажность» и пр. целесообразно было бы после сводных таблиц привести объяснение

полученных результатов, а не приводить сразу конечный вывод. Например, чем объясняется внесение изменений в нормативы содержания в измельченном ЛРС частиц большего и меньшего размеров (5% вместо 10%)?

4. При изучении порошкованного ЛРС изучался порошок только с размером частиц, проходящих сквозь сито с диаметром отверстий 2 мм. Это сырье используется для производства фильтр-пакетов. А как быть с ЛРС, которое входит в ЛПРП непосредственно в виде порошка и имеет другие размеры (порошок листьев крапивы, порошок корневищ аира и др.)? Кстати, в табл.7 идет сравнение требований к размеру частиц порошка корня солодки в ГФ X (0,125мм) и ГФ XIII (2мм). Но эти порошки имеют разное целевое назначение: в ГФ XIII – для производства фильтр-пакетов, в ГФ X – для производства сложного солодкового порошка и для обсыпки пилюль. Нам кажется, не совсем правильным проводить сравнение в таком случае.

5. Возможно ли при определении в ЛРС золы использовать кварцевые тигли?

6. Кто в настоящее время производит ЛРС в гранулах резано-прессованных? С какой целью? Как самостоятельную форму выпуска ЛРС для изготовления водных извлечений или как компонент сборов в фильтр-пакетах?

7. Нам кажется, не совсем правильно называть гранулы резано-прессованные новой лекарственной формой. В конце 70-х – начале 80-х г.г. XX в. Житомирский завод по переработке лекарственного растительного сырья выпускал в резано-прессованной форме 8 видов ЛРС: листья мать-и-мачехи, листья сенны, столбики с рыльцами кукурузы, траву пустырника, траву сушеницы, траву хвоща, траву тысячелистника и цветки бессмертника. Это сырье использовалось для получения водных извлечений. Каждый вид такого ЛРС имел утвержденную НД – временную фармакопейную статью (ВФС).

8. Непонятно, почему в перечне показателей качества гранул резано-прессованных отсутствует показатель, характеризующий содержание

действующих веществ. Почему утверждается, что невозможно достоверно оценить содержание БАВ? Существовавшие ранее ВФС содержали показатель «содержание экстрактивных веществ».

9. В приложениях необходимо было привести полный текст разработанных общих фармакопейных статей, а не ограничиваться первыми страницами.

10. В работе встречаются неудачные выражения, опечатки, не совсем точное использование терминов. В списке использованной литературы не следует указывать учебники и учебные пособия.

Все вышесказанные замечания в целом, не носят принципиального характера, не снижают ценность проделанной работы и не оказывают существенного влияния на представленные результаты исследований и положительную оценку диссертационной работы.

### **Заключение**

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 является законченной научно-квалификационной работой. Выполненные автором экспериментальные исследования позволяют решить актуальную научно-практическую задачу - совершенствование структуры и содержания отечественных фармакопейных стандартов качества на ЛРС и ЛПРП.

Диссертационная работа Н.П.Рукавицыной соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013г. № 842 (в редакции постановления правительства РФ от 21.04.2016г. № 335), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Рукавицына Надежда Петровна

заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 - фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Отзыв обсужден и утвержден на заседании кафедры фармацевтического естествознания НИИ Фармации ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России (протокол № 7 от 10 января 2018 г.).

**Луферов Александр Николаевич**

кандидат биологических наук

(03.02.01 - ботаника), доцент,

заведующий кафедрой фармацевтического естествознания

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный

медицинский университет имени И.М.Сеченова»

(Сеченовский университет) Минздрава России.

luferovc@mail.ru



**Сорокина Алла Анатольевна**

доктор фармацевтических наук

(15.00.02 - фармацевтическая химия,

фармакогнозия), профессор,

профессор кафедры фармацевтического естествознания

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный

медицинский университет имени И.М.Сеченова»

(Сеченовский университет) Минздрава России.

sor.alla2013@yandex.ru



*Конюхова О.В.*

*С отзывом ознакомлена Луферов  
25.01.2018*