

ОТЗЫВ

официального оппонента заведующего кафедрой фармацевтического анализа
федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Сибирский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктора фармацевтических наук, доцента,

Белоусова Михаила Валерьевича по диссертации

Жданова Дмитрия Александровича на тему: «Исследование отдельных
показателей качества лекарственного растительного сырья различных
морфологических групп», представленной на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук по специальности
3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия

Актуальность выполненного исследования

Использование объективных и научно обоснованных подходов к контролю качества и стандартизации лекарственных средств для медицинского применения является приоритетной задачей современной фармации и доказательной медицины. Поэтому разработка новых и совершенствование существующих фармакопейных стандартов качества лекарственных средств, с учетом современных достижений науки и техники, является ведущим вопросом национальной безопасности любого государства в данном направлении.

Государственная фармакопея Российской Федерации XIV издания (ГФ РФ) отвечает современным направлениям развития фармацевтического анализа и нормативным документам мирового уровня, в т. ч. в контексте гармонизации мировых фармакопейных требований.

Несмотря на достижения современного комплекса наук, лежащих в основе фармакопейных методов анализа, в некоторых фармакопейных статьях на лекарственное растительное сырье (ЛРС) представлены достаточно спорные методики качественного и количественного анализа биологически активных соединений. Кроме того, определение влажности - первоочередного, наряду с подлинностью, числового показателя качества ЛРС, в современной фармации проводят классическим воздушно-тепловым способом с использованием сушижарового шкафа. Отечественная ОФС.1.5.3.0007.15 «Определение влажности лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов» - единственная среди мировых изданий фармакопеи указывает на возможность использования автоматических анализаторов влажности, что значительно облегчает анализ благодаря значительному сокращению времени и снижению трудозатрат

№	9	Лист №	80	1
Датум		до	09	2024
"Сибирский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации				

специалиста. Однако до сих пор инфракрасный термогравиметрический (ИК ТГ) способ определения влажности ЛРС с использованием автоматических анализаторов не внедрен в мировую фармацевтическую практику.

Таким образом, совершенствование существующей и разработка новой нормативной документации, а также внедрение современных и научно обоснованных аналитических подходов позволяют обеспечить объективную оценку качества ЛРС и препаратов на его основе, что является важной научной задачей для специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия. В этой связи диссертационные исследования Жданова Д.А. по предложенной теме являются актуальными.

Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность

Векторным направлением данной диссертационной работы явилось исследование по разработке и внедрению современного ИК ТГ способа определения влажности ЛРС.

Диссертантом проведена большая экспериментальная работа, где впервые определена методология подбора параметров пробоподготовки ЛРС и разработаны методики определения влажности 23 видов воздушно-сухого ЛРС 7 морфологических групп, включенных в ГФ РФ, с использованием автоматического ИК ТГ анализатора влажности с керамическим нагревательным элементом: 1. алтея корни (*Althaeae radices*); 2. аниса обыкновенного плоды (*Anisi vulgaris fructus*); 3. берёзы листья (*Betulae folia*); 4. девясила высокого корневища и корни (*Inulae helenii rhizomata et radices*); 5. дуба кора (*Quercus cortex*); 6. душицы обыкновенной трава (*Origani vulgaris herba*); 7. зверобоя трава (*Hyperici herba*); 8. календулы лекарственной цветки (*Calendulae officinalis flores*); 9. кориандра посевного плоды (*Coriandri sativi fructus*); 10. крушины ольховидной кора (*Frangulae alni cortex*); 11. липы цветки (*Tiliae flores*); 12. льна посевного семена (*Lini usitatissimi semina*); 13. мяты перечной листья (*Menthae piperitae folia*); 14. пижмы обыкновенной цветки (*Tanacetum vulgare flores*); 15. подорожника большого листья (*Plantaginis majoris folia*); 16. расторопши пятнистой плоды (*Silybi mariani fructus*); 17. ромашки аптечной цветки (*Chamomillae recutita flores*); 18. солодки корни (*Glycyrrhizae radices*); 19. тмина обыкновенного плоды (*Cari carvi fructus*); 20. укропа пахучего плоды (*Anethi graveolentis fructus*); 21. фенхеля обыкновенного плоды (*Foeniculi vulgaris fructus*); 22. шиповника плоды (*Rosae fructus*); 23. эхинацеи пурпурной трава (*Echinaceae purpureae herba*).

В сравнительном аспекте с классическим фармакопейным (воздушно-тепловым) способом определения влажности ЛРС проведена

метрологическая оценка разработанных методик. Показаны достоинства и недостатки ИК ТГ способа.

В процессе разработки методик определения влажности диссертантом обсуждены и предложены пути решения актуальных проблем контроля качества плодов шиповника, цветков пижмы обыкновенной и травы зверобоя.

Разработана методика качественного анализа аскорбиновой кислоты в водных извлечениях плодов шиповника методом прямой спектрофотометрии при длине волны 264 ± 2 нм с предварительной твердофазной экстракцией на полиамиде; предложены условия разделения методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с целью качественного обнаружения аскорбиновой кислоты; обосновано введение нового показателя при определении основных групп биологически активных веществ методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) - флавоноидов с использованием стандартного образца (СО) рутина, а также доказана нецелесообразность определения аскорбиновой в плодах шиповника низковитаминных видов (*Caninae* Стер.) ввиду недостаточной чувствительности метода ТСХ.

С учетом современных данных о химическом составе методом дифференциальной спектрофотометрии предложена адекватная оценка содержания суммы флавоноидов в цветках пижмы обыкновенной (не менее 1,7%) в пересчете на цинарозид при длине волны 400 нм, в отличие от фармакопейного (сумма флавоноидов в пересчете на лютеолин - не менее 2,5%), что связано с преобладанием флавоноидных гликозидов (тилианин, цинарозид и др.); в плане проявления антидепрессантного эффекта травы зверобоя доказана необходимость определения второй группы биологически активных веществ - суммы антраценпроизводных в пересчете на гиперичин при длине волны 591 нм (не менее 0,1 %).

По результатам проведенных исследований диссертантом предложены следующие изменения и дополнения общих и частных фармакопейных статей:

- ОФС.1.1.0005.15 «Отбор проб лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов»: предложено сократить количество отбираемых аналитических проб из средней пробы путем объединения аналитических проб для определения влажности с пробой для определения содержания золы и действующих веществ;

- ОФС.1.5.3.0007.15 «Определение влажности лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов»: в дополнение к воздушно-тепловому предложено добавить ИК ТГ способ определения влажности воздушно-сухого ЛРС с использованием

автоматического анализатора влажности с керамическим нагревательным элементом. При этом указаны основные требования к рабочему месту, настройке и работе с прибором (автоматический режим, температура сушильной камеры – 103 °С без предварительного прогрева, ежедневная калибровка с последующей юстировкой весоизмерительной системы, проведение холостой пробы и остывание прибора до температуры 23±3 °С, распределение подготовленной аналитической пробы равномерным слоем по всей поверхности дна металлической кюветы), непосредственно методика определения влажности воздушно-сухого ЛРС;

- ФС на 23 исследованных вида воздушно-сухого ЛРС: предложено включить примечания в раздел «Испытания», п. «Влажность», где уточняются параметры подготовки пробы (степень измельчения и масса навески) для определения влажности ИК ТГ способом с помощью автоматического анализатора влажности с керамическим нагревательным элементом.

Достоверность диссертационного исследования подтверждена экспериментальными данными, полученными с использованием микроскопии, термогравиметрии, титриметрии, ТСХ, высокоэффективной жидкостной хроматографии, спектрофотометрии в ультрафиолетовой и видимой областях. Математическая обработка результатов исследования осуществлена с использованием программного обеспечения (Statistica 10.0 и ChemMetr 1.0) в соответствии с требованиями ОФС.1.1.0013.15 «Статистическая обработка результатов химического эксперимента».

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

Обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе Жданова Д.А., как и их достоверность, определяется представительностью и корректностью сбора информации; репрезентативностью выборок; адекватным использованием методов фармацевтического анализа. Необходимо подчеркнуть существенный объем экспериментальных данных и их тщательную статистическую оценку.

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

Диссертантом Ждановым Д.А. впервые установлены оптимальные параметры пробоподготовки и разработаны методики определения влажности ИК ТГ способом для 23 фармакопейных видов воздушно-сухого ЛРС различных морфологических групп. При этом проведена сравнительная оценка способов определения влажности: воздушно-теплого и ИК ТГ.

Показаны достоинства и недостатки обоих способов, а также перспективность внедрения в фармацевтическую практику ИК ТГ способа определения влажности.

Разработаны методические подходы подтверждения наличия аскорбиновой кислоты в плодах шиповника, а также научно обоснованы подходы аналитического контроля пижмы обыкновенной цветков и зверобоя травы, позволяющие получить объективные и достоверные данные о качестве указанных видов, что способствует созданию объективных условий для разработки эффективных и безопасных ЛП.

Впервые предложены изменения и дополнения в соответствующие ОФС и ФС ГФ РФ.

Результаты диссертационного исследования Жданова Д.А. представляют ценность как для научной, так и практической фармации. Полученные автором результаты можно использовать в научно-педагогическом процессе на профильных кафедрах медицинских и фармацевтических вузов, а также в рабочем процессе на фармацевтических предприятиях.

На данном этапе некоторые результаты уже внедрены в научно-педагогический процесс ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России на кафедрах фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии, химии Института фармации, фармацевтической технологии с курсом биотехнологий, управления и экономики фармации; в рабочий процесс ГБУЗ «Центр контроля качества лекарственных средств Самарской области» и производственный процесс на предприятиях: ЗАО «Самаралектравы», ООО «Самарская фармацевтическая фабрика», ООО «Лекарь».

Оценка содержания диссертации

Диссертация Жданова Д.А. построена по традиционному принципу и состоит из введения, обзора литературы, 4 глав собственных исследований, общих выводов и библиографического указателя, включающего 231 источник, из которых 46 на иностранных языках. Работа содержит 30 таблиц и 25 рисунков.

Во **введении** обоснована актуальность темы, определены цель и задачи исследования, научная новизна и практическая значимость.

В **главе 1** (обзор литературы) обоснована значимость ЛРС и препаратов на его основе в современной медицине, представлены современные способы классификации, а также обзор основной нормативной документации в сфере обращения ЛРС. Кроме того, описаны способы определения влагосодержания, использующиеся в различных отраслях промышленности.

В **главе 2** описаны объекты и методы исследования, представлено материально-техническое обеспечение.

Глава 3 описывает ход исследований по разработке ИК ТГ методик определения влажности. В главе 3 определены основные требования к работе с автоматическим влагомером, а также представлена методология предварительного отбора параметров пробоподготовки ЛРС с целью дальнейшего углубленного изучения и определения оптимальных комбинаций степени измельчения и навески.

Для 23 фармакопейных видов воздушно-сухого ЛРС представлены оптимальные параметры пробоподготовки аналитических проб для определения влажности ИК ТГ способом с использованием автоматического влагомера с керамическим нагревательным элементом. С целью научного обоснования параметров пробоподготовки, называемых «оптимальными», на примерах плодов расторопши пятнистой и плодов эфиромасличных растений семейства Сельдерейных (Анис обыкновенный, Кориандр посевной, Тмин обыкновенный, Укроп пахучий, Фенхель обыкновенный) представлен полный анализ данных по разработке ИК ТГ методик определения влажности с метрологической оценкой результатов с помощью t-критерия Стьюдента и теста Левина.

Кроме того, оценена возможность определения влажности ИК ТГ способом свежего ЛРС и использования автоматических влагомеров с трубчатым электронагревателем (ТЭН) и инфракрасным карбоновым конвектором с полимерным напылением.

В **главе 4** обсуждены актуальные вопросы и проблемы контроля качества шиповника плодов, зверобоя травы, пижмы обыкновенной цветков, выявленные в процессе исследований по разработке ИК ТГ методик определения влажности. С учетом последних данных о химическом составе научно обоснованы подходы к контролю качества вышеуказанных видов и предложены объективные величины нижних пределов содержания определяемых биологически активных веществ (флавоноидов и антраценпроизводных).

В **главе 5** автором проведен сравнительный анализ динамики фармакопейных требований к определению влажности ЛРС. На основании проведенных исследований предложены и обоснованы изменения и дополнения, предлагаемые для включения в ОФС.1.1.0005.15 «Отбор проб лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов», ОФС.1.5.3.0007.15 «Определение влажности лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов» и ФС на все исследованные виды ЛРС.

Диссертационное исследование завершается общими выводами, практическими рекомендациями, перспективами дальнейшей разработки темы, списком литературы и приложениями.

В приложениях представлены метрологическая оценка экспериментальных данных, патенты Российской Федерации на изобретение: № 2695662 «Способ определения влажности воздушно-сухого лекарственного растительного сырья плодов расторопши пятнистой» (регистрационный № 2019112566, от 24.04.2019 г., решение о выдаче патента 25.07.2019 г.) и № 2725133 «Способ определения влажности воздушно-сухого лекарственного растительного сырья плодов эфиромасличных растений семейства Сельдерейных» (регистрационный № 2019145632, от 30.12.2019 г., решение о выдаче патента 30.06.2020 г.), акты внедрения.

По теме исследования опубликовано 25 печатных работ, из них 3 статьи в журналах, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, в том числе 2 статьи в международных базах данных, 2 патента Российской Федерации на изобретения.

Автореферат и публикации отражают основное содержание диссертационного исследования, выполненного на высоком научно-методическом уровне.

Однако, несмотря на общую положительную оценку, возникли следующие вопросы и замечания:

1. Глава 1 и раздел 1.1, в частности, могут быть значительно сокращены, с полным сохранением необходимых ссылок и без утраты основной сути.
2. На чем основан выбор фармакопейных видов растений в качестве объектов для исследования?
3. При обосновании показателя «Влажность», как одного из «наиболее важных», автор ссылается на, отличные от фармакопейного (ГФ 14) иные методы, которые применяются в пищевой, сельскохозяйственной, парфюмерно-косметической промышленности и др. Проводился ли, в связи с гармонизацией, неоднократно упоминаемой автором в других разделах работы, анализ и гармонизация со способами определения влажности, применяемых в фармакопеях США, Европейской, Британской и Японской?
4. Предложенный в ГФ 14 метод позволяет объективно оценить показатель влажности. В чем принципиальные конкурентные преимущества метода ИК ТГ перед уже существующим фармакопейным методом и внесен ли прибор(ы), предлагаемые автором для альтернативного измерения влажности в Государственный реестр средств измерения? В таблицах 7,

- 10, 15 приведены метрологические характеристики определения влажности ЛРС двумя методами. Поскольку доверительные интервалы средних значений, полученных разными методами не пересекаются, требуется сопоставление метрологических параметров между собой.
5. Автор связывает показатель «влажность» с безопасностью ЛРС, следует пояснить, каким образом может этот показатель влиять на безопасность ЛС. Так же следует пояснить вывод (с.45, дисс.): «Обеспечение безопасности и эффективности ЛРС и ЛРП напрямую зависит от уровня развития Государственной фармакопеи Российской Федерации» ведь эффективность и безопасность ЛС определяются до его включения в ГФ.
 6. Характеристики образцов ЛРС (табл.20, 23, 25), в части места их заготовки, собранного авторами собственноручно, принято указывать более подробно (название населенного пункта или координаты), не ограничиваясь весьма общим указанием области, края или республики.
 7. Из таблицы 3 и 25 неясно, какие виды зверобоя исследовал автор?
 8. С чем связывает автор наличие в образцах травы зверобоя №3 и №5 разный характер спектров (несовпадающие максимумы поглощения) (рис.24 и 25)?
 9. В выводе №2 (Глава 3, Стр. 94) перечислены параметры пробоподготовки. Вопрос: почему ЛРС одной и той же морфологической группы имеет разную степень измельчения (цветки календулы – 0,5 мм, цветки липы -1мм, цветки ромашки аптечной- 2мм). Означает ли это, что определение влажности способом ИК ТГ требует разработки параметров определения для каждого вида ЛРС в отдельности и его нельзя унифицировать в пределах морфологической группы?
 10. В чём тогда конкретно заключаются разработанные методические подходы к предварительному отбору степеней измельчения и навесок? (вывод №1, к Главе 3).

При этом необходимо отметить, что указанные замечания могут быть расценены как дискуссионные, не влияющие на научно-практическую ценность выполненной диссертационной работы.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат полностью отражает содержание диссертационной работы Жданова Д.А. по основным положениям и выводам.

Заключение о соответствии диссертации критериям «Положения о присуждении ученых степеней»

Таким образом, диссертационная работа Жданова Дмитрия Александровича на тему: «Исследование отдельных показателей качества лекарственного растительного сырья различных морфологических групп», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной задачи современной фармации в области фармацевтической химии и фармакогнозии по разработке и внедрению научно обоснованных методологических и методических подходов контроля качества и стандартизации ЛРС с использованием современных инструментальных методов фармацевтического анализа, включая ИК ТГ способ определения влажности.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Жданова Дмитрия Александровича 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 20.03.2021 № 426), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор - Жданов Дмитрий Александрович заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Официальный оппонент

Заведующий кафедрой фармацевтического анализа
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Сибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
634050, г. Томск, Московский тракт, 2;
тел.: 8 (3822) 901-101 доб. 1927; e-mail: mvb63@mail.ru
доктор фармацевтических наук
(15.00.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия,
14.00.25 – фармакология, клиническая фармакология)

*С отзывом ознакомлен
чер 20.09.2021г.*

Делегированный



Белоусов Михаил Валерьевич

