

ОТЗЫВ

официального оппонента профессора Института биохимической технологии и нанотехнологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования

«Российский университет дружбы народов»,

доктора фармацевтических наук, доцента, Мараховой Анны Игоревны по диссертации Жданова Дмитрия Александровича на тему: «Исследование отдельных показателей качества лекарственного растительного сырья различных морфологических групп», представленной на соискание учёной степени кандидата фармацевтических наук по специальности

3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия

1. *Актуальность выполненного исследования*

В настоящее время актуальной задачей национальной безопасности Российской Федерации является создание эффективных, безопасных и импортозамещающих лекарственных средств (ЛС). Значительное место на фармацевтическом рынке, наряду с синтетическими, занимают лекарственные препараты (ЛП) растительного происхождения, изготавливаемые на основе лекарственного растительного сырья (ЛРС). Главные преимущества препаратов растительного происхождения заключается в мягкости их терапевтического действия, многокомпонентности состава и относительной безопасности для организма. По последним данным Всемирной организации здравоохранения общий ежегодный объем продаж ЛП на основе ЛРС составляет более 26 млрд. долларов. Кроме того, более 60 % респондентов при проведении независимой экспертной оценки посетителей аптек Российской Федерации положительно ответили в пользу ЛП именно растительного происхождения.

Среди современных тенденций развития фармацевтической химии и фармакогнозии особое место занимают исследования, посвященные контролю качества и стандартизации ЛРС и препаратов на его основе. Гарантом их эффективности и безопасности является Государственная

№ 10	№ 78	№ 21
15	09	
"Самарский государственный медицинский университет" Министерство здравоохранения Российской Федерации		
Тел./факс: 8 (846) 333-29-76		

фармакопея Российской Федерации (ГФ РФ). Согласно Федеральному закону № 61-ФЗ, общие (ОФС) и частные фармакопейные статьи (ФС) ГФ РФ разрабатываются и пересматриваются с учетом новых научно-технических достижений в области методов анализа ЛС для медицинского применения.

В связи с вышеизложенным диссертационное исследование Жданова Дмитрия Александровича, посвященное анализу и внедрению современного способа определения влажности ЛРС и лекарственных растительных препаратов (ЛРП) с помощью автоматических влагомеров, а также решению актуальных проблем фармакопейного анализа некоторых видов ЛРС, является актуальным.

2. Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность

Автором впервые определены и научно обоснованы оптимальные параметры подготовки аналитических проб и разработаны методики определения влажности для 23 фармакопейных видов воздушно-сухого ЛРС 7 морфологических групп инфракрасным термогравиметрическим (ИК ТГ) способом с помощью автоматического влагомера с керамическим нагревательным элементом: коры дуба и крушины обыкновенной; корней алтея и девясила высокого, солодки голой; листьев берёзы, мяты перечной, подорожника большого; плодов аниса обыкновенного, кориандра посевного, тмина обыкновенного, укропа пахучего, фенхеля обыкновенного, шиповника, расторопши пятнистой, семян льна посевного; травы зверобоя, душицы обыкновенной, эхинацеи пурпурной; цветков календулы лекарственной, липы, пижмы обыкновенной, ромашки аптечной.

Кроме того, проведена сравнительная оценка возможности применения автоматических анализаторов влажности с различными нагревательными элементами, в том числе для определения влажности ЛРС – представителей

морфологической группы «Почки» (березы, сосны обыкновенной, тополя) и некоторых свежих видов (боярышника плоды, шиповника плоды).

В ходе диссертационного исследования выявлены актуальные проблемы фармакопейного анализа трёх видов ЛРС: 1) Шиповника плодов (*Rosae fructus*); 2) Пижмы обыкновенной цветков (*Tanacetii vulgaris flores*); 3) Зверобоя травы (*Hyperici herba*). В результате, с учётом современных данных о химическом составе, предложены оригинальные пути их решения, позволяющие адекватно оценить качество вышеуказанных видов, а именно:

– разработаны методические подходы идентификации аскорбиновой кислоты в извлечениях плодов шиповника методами УФ-спектроскопии и высокоэффективной жидкостной хроматографии, а также доказана целесообразность определения аскорбиновой кислоты только для ЛРС, используемого для производства витаминных ЛП. С учетом проявления желчегонного эффекта плодов шиповника за счет содержания флавоноидов, обоснована целесообразность их определения в качестве второй группы биологически активных веществ (БАВ) и использования для этой цели стандартного образца (СО) рутина (3-О-рутинозид кверцетина);

– научно обосновано использование СО цинарозида (7-О-β-D-глюкопиранозида 5,7,3',4'-тетрагидроксифлавона) и рабочего стандартного образца тилианина (7-О-β-D-глюкопиранозида акацетина) при качественном и количественном определении суммы флавоноидов в цветках пижмы обыкновенной, а также предложен нижний предел их содержания (не менее 1,7 %);

– научно обоснована целесообразность оценки качества травы зверобоя по сумме антраценпроизводных в пересчете на гиперин (4,5,7,4',5',7'-гексагидрокси-2,2'-диметилнафтодиантрон) с нижним пределом содержания – не менее 0,1 %, что особенно актуально для производства отечественных импортозамещающих атнидепрессантных ЛП.

По результатам проведенных исследований автором предложены изменения и дополнения в соответствующие ФС ГФ РФ.

Научная новизна диссертационного исследования Жданова Д.А. подтверждена 2 патентами Российской Федерации на изобретения: № 2695662 «Способ определения влажности воздушно-сухого лекарственного растительного сырья плодов расторопши пятнистой и № 2725133 «Способ определения влажности воздушно-сухого лекарственного растительного сырья плодов эфиромасличных растений семейства Сельдерейных».

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

Обоснованность научных положений и выводов, сформулированных в диссертационном исследовании Жданова Д.А., обусловлена использованием современных физических, физико-химических и статистических методов исследования в соответствии с требованиями ГФ РФ XIV издания, репрезентативностью выборки и апробацией результатов. Сформулированные выводы аргументированы и логически вытекают из результатов, выполненных фармакогностических исследований.

Следует отметить, что соискателем проведен большой объем экспериментальной работы, а основные результаты достаточно полно обсуждены на научно-практических конференциях различного уровня.

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

Ждановым Д.А. экспериментально определены оптимальные параметры степени измельчения и навески для каждого из 23 исследованных вида воздушно-сухого ЛРС и разработаны современные ИК ТГ методики

определения влажности. Проведена сравнительная метрологическая оценка методик определения влажности воздушно-тепловым (фармакопейным) способом и ИК ТГ способом с помощью автоматического анализатора с керамическим нагревательным элементом. Показаны преимущества ИК ТГ способа, выражающиеся в высокой скорости и автоматизации, меньшей энерго- и трудозатратности процесса определения влажности.

Научно обоснованные подходы аналитического контроля плодов шиповника, цветков пижмы обыкновенной и травы зверобоя, позволяют получить объективные и достоверные данные о химическом составе, что способствует созданию объективных условий для разработки новых, эффективных, безопасных и конкурентоспособных ЛП.

Результаты диссертационного исследования целесообразно использовать в фармакопейной практике при контроле качества и стандартизации воздушно-сухого ЛРС и препаратов на его основе. Также следует подчеркнуть, что некоторые результаты уже апробированы и внедрены в научно-практическую и учебную деятельность Самарского государственного медицинского университета, в практическую работу ЗАО «Самаралектравы» (Самарская обл., Сергиевский район, с. Антоновка), ГБУЗ «Центр контроля качества лекарственных средств Самарской области» (Самарская обл., г. Самара), ООО «Самарская фармацевтическая фабрика» и ООО «Лекарь» (Самарская обл., г. Чапаевск).

5. Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа Жданова Д.А. построена по традиционному принципу и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, четырёх глав собственных исследований, заключения, практических рекомендаций и библиографического списка, включающего

185 отечественных и 46 зарубежных источников на иностранных языках. Работа хорошо проиллюстрирована 30-ю таблицами и 25-ю рисунками.

Во введении обоснована актуальность темы, научная новизна и практическая значимость; определены цель и задачи исследования, указаны основные положения, выносимые на защиту; дана информация по структуре работы, приведены сведения о публикациях и апробации.

В главе 1 представлен обзор современного состояния исследований в области контроля качества и стандартизации ЛРС. Приведён анализ отечественной и зарубежной нормативной документации, в том числе в области гармонизации фармакопейных требований. Представлена современная классификация ЛРС, а также показатели и методы его анализа. Систематизированы сведения по методам и способам определения влажности.

Глава 2 включает в себя описание объектов и методов, использованных при выполнении диссертационного исследования.

Глава 3 посвящена исследованиям по разработке современных ИК ТГ методик определения влажности воздушно-сухого ЛРС. Установлены требования к рабочему месту, настройке прибора и анализу. Разработаны методические подходы к предварительному отбору величин степени измельчения и навески ЛРС, а также обсуждены особенности работы с автоматическим влагомером. Проведена сравнительная метрологическая оценка методик определения влажности воздушно-тепловым (фармакопейным) способом и ИК ТГ способом с помощью автоматического анализатора с керамическим нагревательным элементом.

В главе также обсуждены отдельные вопросы разработки методик определения влажности, в частности по работе с автоматическими анализаторами с разными нагревательными элементами и некоторыми видами свежего ЛРС.

В главе 4 изложены актуальные проблемы контроля качества и стандартизации плодов шиповника, цветков пижмы обыкновенной и травы зверобоя, а также предложены научно обоснованные пути их решения.

В главе 5 представлены проекты изменений и дополнений 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 в частные ФС на изученные виды ЛРС.

Общие выводы по диссертационному исследованию подкреплены убедительными и научно обоснованными результатами собственных исследований.

В приложениях представлены результаты метрологической оценки экспериментальных данных, патенты (2) и акты внедрения (11), подтверждающие практическую значимость проведенного исследования.

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, получено 2 патента Российской Федерации на изобретение.

Полученные автором данные можно использовать в учебной, научной и практической работе медицинских и фармацевтических вузов, а также центров контроля качества ЛС и промышленных предприятий.

Несмотря на общую положительную оценку диссертационного исследования Жданова Д.А. возникли следующие вопросы и замечания:

1. На стр. 50 диссертации перечислены производители ЛРС. В исследовании использовались коммерческие образцы каждого из изучаемых видов ЛРС? Сколько коммерческих образцов различных фирм-производителей были задействованы в анализе одного наименования ЛРС?
2. В диссертации перечислены возможные проблемы определения влажности ЛРС с помощью влагомера. Существуют ли аналогичные

- трудности с анализом порошков химических соединений или перечисленные проблемы специфичны только для ЛРС. Поясните.
3. В таблице 6 результаты определения влажности показывают, что наиболее близкие значения наблюдаются при высушивании навески массой 3-5 г в сушильном шкафу и с использованием влагомера (5,48 и 5,40% соответственно). При анализе навески массой 10 г, результат оказался завышенным по сравнению с классическим фармакопейным методом (5,72%). Почему автор считает рациональным использовать навеску массой 10 г, ведь относительные ошибки всех опытов не превышают 5%?
 4. Что означает фраза «оптимальные параметры» в табл. 6?
 5. Из текста диссертации не ясно, почему для плодов расторопши оптимальным является измельчение до размера частиц 2-3 мм. Также не представлены сравнительные данные по определению влажности для эфиромасличных видов в цельных и измельченных плодах. Если выбор оптимальных параметров измельчения был доказан в ранних работах диссертанта, то следовало бы дать ссылки на эти труды.
 6. По какой причине определение влажности с помощью разных приборов (табл. 18, 19) проводилось с использованием навесок сырья различной массы? Не может ли этот факт повлиять на сопоставимость результатов анализа?
 7. В табл. 20 перечислены образцы плодов шиповника, применявшиеся в анализе. Среди них отмечена биологически активная добавка (БАД) к пище. Одной из актуальных проблем качества БАД является добавление синтетических БАС для повышения уровня содержания активного компонента, по которому проводят стандартизацию. Изучал ли автор происхождение аскорбиновой кислоты в БАД, содержится ли она в плодах шиповника или добавлена искусственным образом?
 8. По какой причине, по мнению автора, свежие плоды шиповника оказались некачественными по показателю «содержание аскорбиновой кислоты»?
 9. Чем руководствовался автор при выборе оптимального значения нижнего предела суммы антраценпроизводных в траве зверобоя – не менее 0,1 %? Разброс полученных данных в различных образцах достаточно велик (от 0,19 до 0,51 в качественных образцах).
 10. В главе 5 диссертант предлагает внесение изменений и дополнений в НД. Для определения влажности ЛРС с помощью влагомера, согласно проведенным исследованиям, необходим подбор параметров для каждого отдельного вида ЛРС (измельченность,

масса навески и т.д.). Эти параметры будут указаны в ФС на отдельные виды сырья?

11. В диссертационной работе изредка встречаются опечатки и редко – неудачные или не совсем точные формулировки.

Однако указанные вопросы и замечания не носят принципиального характера, не снижают ценности диссертационной работы и могут быть устранены в ходе дальнейших исследований.

6. Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Содержание автореферата Жданова Дмитрия Александровича полностью соответствует содержанию диссертации и отражает её основные положения и выводы.

7. 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 завершённой научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной задачи современной фармации в области фармакогнозии и фармацевтической химии по разработке объективных способов аналитического контроля ЛРС и препаратов на его основе с использованием современных физических и физико-химических методов анализа, в том числе инфракрасной термогравиметрии.

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 её автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Официальный оппонент

профессор Института биохимической
технологии и нанотехнологии федерального
государственного автономного образовательного
учреждения высшего образования
«Российский университет дружбы народов»
117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6
marakhova-ai@rudn.ru; +7 (499) 936-86-25 доп.: 2317
доктор фармацевтических наук, доцент
(14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия)

Марахова Анна Игоревна

«27» августа 2021 г.

Подпись Мараховой Анны Игоревны
удостоверяю Ученый секретарь
Ученого совета РУДН, профессор



В.М. Савчин

С изъятием ознакомлен
15.09.2021.