

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 Белоусова Михаила Валерьевича по диссертации Жилкиной Веры Юрьевны на тему «Фармакогностическое изучение витаминных сборов из лекарственного растительного сырья», представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия

Актуальность выполненного исследования.

Лекарственные растительные препараты обладают рядом преимуществ, таких как низкая токсичность при достаточно высокой эффективности, широкий спектр фармакологической активности, комплексный органопротекторный эффект. Обладая подобными характеристиками, средства растительного происхождения активно завоевывают отечественный и зарубежные фармацевтические рынки. Лекарственные растительные препараты нашли применение для первичной и вторичной профилактики различных заболеваний, оздоровления и реабилитации в условиях воздействия негативных факторов окружающей среды, в качестве средств повышения адаптационных резервов здорового организма. Особое значение в профилактике множества заболеваний и нарушений обменных процессов играют витамины. Большинство витаминов поступает в организм вместе с пищей, однако, в наши дни основные массы населения испытывают дефицит этих биологических регуляторов. Решить данную проблему позволяет прием витаминных препаратов, среди которых традиционно известны лекарственные растительные средства, такие как витаминные сиропы, сборы и др. Растительные источники витаминов отличаются комплексным действием и дешевизной по сравнению с синтетическими аналогами.

В Государственный реестр включено около 40 витаминных сборов из лекарственного растительного сырья (ЛРС), среди которых витаминный сбор №1 и витаминный сбор №2. Компоненты витаминных сборов – плоды смородины черной, плоды рябины обыкновенной и плоды шиповника – богаты такими витаминами как аскорбиновая кислота, витамины К, В2, Р, каротиноидами.

Уровень требований к качеству лекарственных средств, в том числе и растительного происхождения, непрерывно растет. Нормативная документация на витаминные сборы № 1 и 2 устарела, поэтому ее пересмотр с целью приведения в соответствие современным требованиям к фармакопейным статьям, является актуальным.

Решению этой задачи посвящена диссертационная работа Жилкиной Веры Юрьевны.

Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность

Автором проведено комплексное фармакогностическое исследование витаминных сборов №1 и №2, включающее макро- и микроскопический анализ, изучение качественного и количественного содержания биологически активных веществ (БАВ), определение основных числовых показателей. Диссертантом впервые предложена новая лекарственная форма для витаминных сборов – настойка и показана ее антимикробная и антимикотическая активность. Диссертантом показана приемлемость принципов сквозной

стандартизации в цепочке «Лекарственное растительное сырьё-сбор-настой-настойка». Автором впервые доказана перспективность применения метода лазерной сканирующей микроскопии в морфолого-анатомической характеристике исследуемых сборов и их компонентов.

Используя набор физико-химических методов анализа, автор установил для исследуемых объектов основные маркеры среди органических кислот и флавоноидов.

Диссертантом усовершенствованы методики количественного анализа органических кислот, флавоноидов, антоцианов, каротиноидов в объектах исследования. Автором впервые предложено включить в нормативную документацию на витаминный сбор №1 и плоды смородины черной потенциометрическое титрование, как более объективный метод для анализа окрашенных извлечений. Оптимизированы условия проведения реакции комплексообразования флавоноидов с алюминия хлоридом и предложена методика спектральной идентификации плодов шиповника и витаминного сбора №1 спектрофотометрическим методом.

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

Диссертация Жилкиной Веры Юрьевны выполнена на современном научно-методическом уровне с применением современных физико-химических, фармакогностических, математических методов анализа и обработки полученных результатов.

Достоверность результатов Жилкиной В.Ю. подтверждена многократной повторностью экспериментов, адекватным анализом полученных данных, статистической обработкой полученных результатов и их сопоставлением с данными литературы. Научные положения и выводы диссертации базируются на достаточных количествах анализов.

Выбранные методы исследования соответствуют поставленным задачам и достаточны для их решения. Разработанные методики валидированы. Результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на многочисленных представительных конференциях и конгрессах.

Таким образом, научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, можно считать вполне обоснованными.

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

Автором по материалам проведенных исследований подготовлены три проекта фармакопейных статей: «Сбор витаминный № 1» и «Сбор витаминный № 2» и «Смородины черной плоды».

Разработанные В.Ю. Жилкиной методики стандартизации внедрены в работу ООО Фирма «Здоровье».

Теоретические положения и практические рекомендации, сформулированные автором в диссертации, используются в учебных процессах кафедры биотехнологии и промышленной фармации ФГБОУ ВО «МИРЭА - Российский технологический университет», кафедры фармации факультета непрерывного образования филиала ЧУОО ВО «Медицинский университет «Реавиз», института биохимической технологии и нанотехнологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». Также

результаты исследования включены в монографию «Физико-химические методы в анализе лекарственного растительного сырья и препаратов на растительной основе» А.И. Мараховой, А.А. Сорокиной, В.Ю. Жилкиной и учебное пособие «Физико-химические методы анализа. Практикум» для магистратуры.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Содержание диссертационной работы и положений, выносимых на защиту, выводов по диссертации соответствуют паспорту специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия, а именно пунктам: 2 - формулирование и развитие принципов стандартизации и установление нормативов качества, обеспечивающих терапевтическую активность и безопасность лекарственных средств, 3 - разработка новых, совершенствование, унификация и валидация существующих методов контроля качества лекарственных средств на этапах их разработки, производства и потребления, 6 - изучение химического состава лекарственного растительного сырья, установление строения, идентификация природных соединений, разработка методов выделения, стандартизации и контроля качества лекарственного растительного сырья и лекарственных форм на его основе.

Оценка содержания диссертации

Диссертация построена по традиционному принципу и состоит из введения, обзора литературы, 5 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, включающего 216 отечественных и 40 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 78 таблицами и 76 рисунками.

Во введении сформулированы актуальность темы, цель и задачи исследования, определены научная новизна и практическая значимость работы.

В первой главе рассмотрены химический состав, фармакологические свойства и применение витаминных сборов №1 и №2 и их компонентов, также описаны способы получения и методы контроля качества водных и спиртовых извлечений из ЛРС; современные методы качественного и количественного анализа БАВ в ЛРС, таких как свободные органические кислоты, кислота аскорбиновая, фенольные соединения (флавоноиды, антоцианы, дубильные вещества и др.) и каротиноиды.

Во второй главе приведена характеристика изучаемых объектов – ЛРС и растительных препаратов, дано краткое описание методов анализа, приборов и реактивов, применяемых в работе и статистической обработки результатов анализа.

В третьей главе описаны результаты морфолого-анатомического изучения плодов смородины черной, шиповника, рябины обыкновенной и витаминных сборов №1 и №2, уточнены внешние признаки плодов.

В четвертой главе представлены результаты изучения подлинности и доброкачественности витаминных сборов №1 и №2 и их компонентов. Показано обоснование норм числовых показателей витаминных сборов и плодов смородины черной, шиповника, рябины обыкновенной. Представлены результаты идентификации свободных органических кислот и кислоты аскорбиновой методом тонкослойной хроматографии и результаты исследований по идентификации органических кислот и флавоноидов методом ВЭЖХ в изучаемых объектах, а также результаты подтверждения подлинности витаминного сбора №1 и плодов шиповника методом дифференциальной спектрофотометрии.

Пятая глава содержит результаты анализа витаминных сборов №1 и №2 и их компонентов. Представлены результаты по содержанию компонентов гидрофильной фракции (органических кислот, кислоты аскорбиновой, дубильных веществ, флавоноидов, антоцианов и полисахаридов); результаты исследований по разработке методик потенциометрического титрования, кулонометрического титрования и ВЭЖХ для определения суммы свободных органических кислот; результаты исследований по разработке методик дифференциальной спектрофотометрии для определения содержания суммы флавоноидов.

Шестая глава включает результаты исследования настоев из витаминных сборов и их компонентов. Показано преимущество применения разработанной методики потенциометрического титрования как в анализе ЛРС, так и в анализе настоев.

В седьмой главе представлены результаты по изучению возможности выпуска готовой лекарственной формы (ЛФ) – настойки витаминных сборов. Обоснован выбор оптимальной концентрации экстрагента для максимального извлечения БАВ; приведены результаты исследований токсичности, противомикробной и антимикотической активности водных и спиртовых извлечений из витаминных сборов №1 и №2; показано преимущество данной ЛФ перед традиционной (настои) в проявлении более выраженной антимикробной и антимикотической активности, большему содержанию основных БАВ и продолжительности хранения.

По теме диссертации опубликовано 15 работ, из них: 3 статьи в изданиях Перечня ВАК, 3 работы, включенных в международные базы цитирования (Scopus, WoS), одна монография, 3 патента на изобретения.

Данные диссертационного исследования внедрены в работу ООО Фирма «Здоровье» и применяются в учебных процессах на кафедре биотехнологии и промышленной фармации ФГБОУ ВО «МИРЭА - Российский технологический университет», в институте биохимической технологии и нанотехнологии РУДН, на кафедре фармации факультета непрерывного образования филиала ЧУОО ВО «Медицинский университет «Реавиз».

Результаты настоящего исследования имеют научно-практическое значение и могут быть использованы для дальнейшего расширения ассортимента отечественных витаминных лекарственных препаратов растительного происхождения. Методики потенциометрического титрования могут быть внедрены в нормативную документацию на другие виды ЛРС с интенсивной окраской водных извлечений. Подходы к подбору оптимальных условий комплексообразования флавоноидов с алюминия хлоридом, могут быть применены и к другим видам растительных субстанций и препаратов на растительной основе.

Наряду с общей позитивной оценкой работы, при ознакомлении с рукописью диссертации и авторефератом, возникли некоторые вопросы и замечания.

1. Какова цель разработки для витаминных сборов, содержащих водорастворимые витамины, лекарственной формы в виде настойки и оценки её антибактериальной и антимикотической активности?
2. Правильно ли утверждать о превышении показателя «общая зола» в образцах плодов шиповника и сбора №1 за счет повышенного содержания микроэлементов?

3. Почему в главе 4 не приведено определение тяжелых металлов, ведь это один из основных показателей доброкачественности ЛРС? В особенности это касается образцов с повышенным содержанием общей золы.
4. Корректно ли утверждать о высокой точности кулонометрического определения органических кислот, если в работе нет данных о проведении валидации данной методики?
5. В разделе 5.5.1 приведено описание количественного определения индивидуальных флавоноидов методом ВЭЖХ, однако, в качестве результата работ по этому разделу приводится таблица 5.32, в которой отражено содержание только суммы флавоноидов. Откуда взяты эти результаты и каким образом они рассчитывались?
6. При определении количественного содержания флавоноидов методом дифференциальной спектрофотометрии в качестве стандартного образца использовали рутин. Почему при разработке параметров валидации этой методики использовали кверцетин? Объяснения в тексте диссертации о большей доступности кверцетина не убедительны.
7. Корректно ли проводить измерения оптической плотности при спектрофотометрическом определении концентрации флавоноидов на различных длинах волн (стр. 135 табл. 5.38)? Заключение к таблице о «некорректности полученных данных при уровне концентрации 80%» (стр. 136) не сопровождается рассуждением о причинах этого. Можно ли говорить о валидности методики количественного определения, если не показана ее линейность в диапазоне 80 – 120 %?
8. В разделе 4.4 не приведено обоснование выбора изократического режима элюирования при определении органических кислот. Также отсутствует обсуждение сигналов, соизмеримых по площади с пиком аскорбиновой кислоты при временах удерживания более 13 минут.
9. В разделе 4.5 приведены условия масс-спектрометрического детектирования, однако представлены хроматограммы, полученные при использовании диодно-матричного детектора.

Указанные замечания не принципиальны, а вопросы носят уточняющий или дискуссионный характер и не снижают ценности представленной работы. Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям и результатам, представленным в тексте диссертации, и не противоречат им.

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

Таким образом, диссертационная работа Жилкиной Веры Юрьевны на тему: «Фармакогностическое изучение витаминных сборов из лекарственного растительного сырья», 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 фармацевтической науки по совершенствованию отечественных фармакопейных стандартов качества на лекарственное растительное сырье и лекарственные растительные препараты.

Диссертационная работа Жилкиной Веры Юрьевны соответствует требованиям пунктов 9 – 14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Жилкина Вера Юрьевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой фармацевтического анализа
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Сибирский государственный медицинский
университет»

Министерства здравоохранения
Российской Федерации;

доктор фармацевтических наук

(15.00.02 - фармацевтическая химия,

фармакогнозия;

14.00.25 - фармакология,

клиническая фармакология)

Белоусов Михаил Валерьевич



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
634050, г. Томск, Московский тракт, 2; Телефон: 8 (3822) 901-101, доб. 1927; E-mail: mvb63@mail.ru