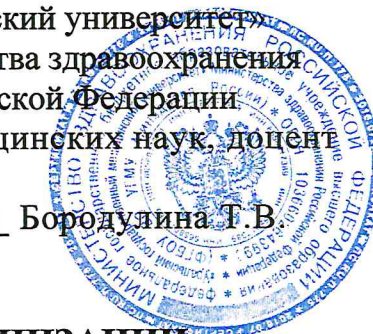




ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«УРАЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России)
ул. Репина, 3, г. Екатеринбург, 620028
Тел. (343) 214-86-52; факс 371-64-00
E-mail: usma@usma.ru
ИНН/КПП 6658017389/665801001
26.09.2023 № 08/11-94
на № _____ от _____

«УТВЕРЖДАЮ»
И.о. ректора
федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Уральский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
доктор медицинских наук, доцент

Бородулина Г.В.



Бородулина Г.В.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертационной работы
Денисова Михаила Андреевича на тему
«Поиск унифицированных подходов идентификации многокомпонентных
готовых лекарственных средств методами ультрафиолетовой и инфракрасной
спектрометрии», представленной в диссертационный совет 21.2.063.01,
созданный на базе федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский
государственный химико-фармацевтический университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук по научной специальности 3.4.2.
Фармацевтическая химия, фармакогнозия

Актуальность темы исследований

Требования к качеству готовых лекарственных средств (ГЛС),
обращающихся на российском фармацевтическом рынке, декларированы
Федеральными законами Российской Федерации от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ
«Об обращении лекарственных средств»; 21.11.2011 г. № 323-ФЗ «Об
основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»; 07.02.1992 №
2300-1 (ред. от 14.07.2022) «О защите прав потребителей» и Постановлением
Правительства РФ 30.06.2020 года №955 «Об особенностях ввода в
гражданский оборот лекарственных препаратов для медицинского
применения».

Они заключаются в соответствии и стабильности всех показателей
качества ГЛС нормативной документации (НД) на разных этапах жизненного

цикла, включая создание, разработку, производство, стандартизацию, распределение, хранение, потребление. Это особенно важно в связи с тем, что правительством Российской Федерации взят курс на активное замещение импортной продукции. Существенное увеличение выпуска ГЛС фармацевтическими предприятиями требует изменения подхода к контролю качества, и, прежде всего, к экспрессности и специфичности.

Актуальность исследования заключается в необходимости повысить объективность и экспрессность оценки ГЛС сложного состава по показателю «Подлинность». С этой целью Денисов М.А. предлагает включать в указанный раздел НД суммарные УФ- и ИК-спектры поглощения. Это предложение хорошо согласуется с решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 04.10.2022 г. №137 «О внесении изменений в Руководство по составлению нормативного документа по качеству лекарственного препарата», согласно которому в НД на лекарственное средство в раздел «Подлинность» необходимо включать метод определения, специфичный к активной фармацевтической субстанции (АФС).

По мнению автора, такими специфичными методами для установления подлинности ГЛС сложного состава могут быть УФ- и ИК-спектроскопия. Такой подход позволит повысить специфичность и упростить определение подлинности ГЛС сложного состава, значительно сократить длительность и стоимость анализа за счёт исключения операций по разделению ингредиентов. Объектами исследования выбраны некоторые серийно выпускаемые промышленностью многокомпонентные ГЛС, содержащие акридонуксусную, аскорбиновую, ацетилсалициловую кислоты, кофеин, N-метилглюкамин и парацетамол.

Научная новизна исследования

Впервые показана возможность установления подлинности АФС с помощью суммарных УФ- и ИК-спектров на примере двух-, трехкомпонентных модельных смесей и некоторых многокомпонентных

ГЛС, содержащих акридонуксусную, аскорбиновую, ацетилсалициловую кислоты, кофеин, N-метилглюкамин и парацетамол.

Впервые предложено комплексное использование суммарных УФ-спектров и результатов их математической обработки (производной второго порядка и интегральной интенсивности) и суммарных ИК-спектров (пропускания и НПВО) для идентификации ГЛС сложного состава, позволяющих проводить первичную скрининговую оценку подлинности и, в ряде случаев, выявлять фальсифицированную продукцию.

Впервые проведена валидационная оценка интегральной интенсивности суммарных УФ-спектров двухкомпонентных модельных смесей, показавшая стабильность этого показателя при нормативном содержании действующих веществ в объектах исследования и возможность использования наряду с суммарными УФ-спектрами многокомпонентных ГЛС в качестве дополнительного показателя подлинности, а в ряде случаев и предварительной оценки количественного содержания

Цель исследований

Изучить возможность идентификации многокомпонентных ГЛС с помощью суммарных УФ-, ИК-спектров и результатов их математической обработки.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертационной работы соответствуют паспорту научной специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия, а именно пункту 3 – разработка новых, совершенствование, унификация и валидация существующих методов контроля качества лекарственных средств на этапах их разработки, производства и потребления.

Теоретическая и практическая значимость работы

Исследования, выполненные на примере некоторых двух- и трехкомпонентных модельных смесей и ГЛС, содержащих акридонуксусную, аскорбиновую, ацетилсалициловую кислоты, кофеин, N-метилглюкамин и парацетамол, показали возможность использовать суммарные УФ-спектры,

результаты их математической обработки (производную второго порядка и интегральную интенсивность) и суммарные ИК-спектры пропускания и НПВО для установления подлинности без разделения АФС.

Сформированный банк суммарных УФ-, ИК-спектров (пропускания и НПВО) некоторых ГЛС сложного состава, содержащих акридонуксусную кислоту, аскорбиновую кислоту, ацетилсалициловую кислоту, кофеин, N-метилглюкамин, парацетамол, может быть использован в контроле их качества как в условиях промышленного предприятия, так и контрольно-аналитических служб России.

Результаты исследования апробированы и внедрены в нормативную документацию по разработке лекарственных средств промышленного изготовления АО «Фармпроект» (г. Санкт-Петербург) (акт внедрения от 15.04.2021), АО «Фармасинтез-Норд» (г. Санкт-Петербург) (акт внедрения от 20.04.2022), АО «Фармасинтез» (г. Иркутск) (акт внедрения от 17.05.2022), ООО «Фармасинтез-Тюмень» (г. Тюмень) (акт внедрения от 15.06.2022).

Кроме того, результаты исследования внедрены в учебный процесс (лекции и практические занятия) кафедры фармации ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Минобороны России для курсантов, слушателей и студентов 3-4 курсов по теме «Физико-химические и хроматографические методы анализа» и курсов повышения квалификации провизоров-аналитиков по циклу «Физико-химические методы анализа» (акты внедрения от 15.06.2022 и в учебный процесс ординатуры кафедры фармацевтической химии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет» Минздрава России по дисциплине «Применение современных методов в фармацевтическом анализе» (акт внедрения от 21.11.2022).

Личный вклад автора

Денисовым М.А. совместно с научным руководителем канд. фарм. н. доц. А.С. Саушкиной были определены основные векторы исследовательской работы, сформулирована цель и спланированы задачи для ее достижения.

Поиск источников литературы, анализ и систематизацию данных научных публикаций Денисов М.А. осуществлял самостоятельно. Автором лично был произведен весь объем экспериментальных работ, осуществлена интерпретация, статистическая обработка и валидационная оценка полученных результатов, их оформление в виде научных публикаций.

Экспериментальные исследования проводили с использованием парка оборудования кафедры фармацевтической химии ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России. Личный вклад автора составил не менее 80 %.

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

Сформулированные автором выводы соответствуют поставленной цели и обоснованных им задач. Последовательность изложения и содержание материала в диссертации и автореферате совпадают.

Экспериментальная часть работы выполнена с использованием современных аналитических методов на поверенном оборудовании.

Основные материалы работы доложены на Всероссийских и международных конференциях разного уровня в период с 2015 года по декабрь 2022 г.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 13 печатных работ, в том числе 2 статьи в журналах перечня рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

Общая характеристика диссертационной работы

Структура диссертации, последовательность изложения и содержание глав соответствует поставленной цели и обусловленной ею задачам.

Диссертационная работа изложена на 192 страницах компьютерного набора, иллюстрирована 100 рисунками и 39 таблицами. Структура работы состоит из введения, литературного обзора, главы «Материалы и методы исследования», 2 глав экспериментальных исследований, заключения, списка

сокращений, списка литературы и 6 приложений. Библиография включает 122 ссылки на литературные источники, в том числе на 75 ссылок на зарубежные источники.

Анализ диссертации по главам

Во введении автором обоснована актуальность выбранной темы, представлена степень разработанности, сформулированы цель и задачи.

В главе 1 автор представил результаты литературных данных о степени изученности применения ультрафиолетовой и инфракрасной спектromетрии в идентификации многокомпонентных лекарственных средств без разделения действующих веществ.

Во второй главе автор представил сведения об объектах исследования, используемом оборудовании и реактивах, методиках анализа.

В третьей главе автором изложены результаты использования суммарных ультрафиолетовых спектров и производных второго порядка на их основе для идентификации действующих веществ в двух-, трехкомпонентных модельных смесях и некоторых готовых лекарственных средств.

Проведено исследование валидационной оценки способа расчета интегральной интенсивности площади под кривой ультрафиолетовой спектра.

В четвертой главе автор представил результаты установления подлинности многокомпонентных модельных смесей и готовых лекарственных средств с помощью суммарных инфракрасных спектров, полученных методами пропускания и нарушенного полного внутреннего отражения.

На основании данных исследования получены методические рекомендации по идентификации состава некоторых многокомпонентных твердых ГЛС с помощью суммарных УФ-спектров и результатов их математической обработки и ИК-спектров пропускания и НПВО.

Диссертационная работа заканчивается общим заключением, списком сокращений, списком литературы и приложением, где представлены акты внедрения исследований в практическую деятельность и учебный процесс.

Достоинства и недостатки по содержанию, оформлению, общая оценка диссертации

Достоинством диссертационной работы является комплексный последовательный подход в проведении исследования, обосновании используемых методик и анализе полученных результатов. В ходе решения поставленных задач получены достоверные результаты, которые отражены в положениях, выносимых на защиту. Программа научных исследований выполнена в полном объеме.

Замечания и вопросы, возникшие при оценке работы и обсуждении отзыва

При общей положительной оценке диссертационной работы Денисова Михаила Андреевича возникли следующие вопросы и замечания:

1) Насколько выше ошибка определения каждого из ингредиентов смеси методом производной спектрофотометрии по сравнению с классической спектрофотометрией индивидуальных соединений?

2) Применение ИК спектроскопии для анализа смесей безусловно интересно, но насколько достоверно определение нескольких компонентов в случае перекрытия характеристических полос (например C=O) в диапазоне 1600-1800 см⁻¹.

3) Как можно оценить экономическую целесообразность использования УФ спектрофотометрии в сравнении, например, с ВЭЖХ или капиллярным электрофорезом?

4) Диссертация перенасыщена спектрами, что очень трудно воспринимать при прочтении.

Однако перечисленные замечания и вопросы носят уточняющий характер, не снижают достоинства работы и не влияют на общую положительную оценку диссертации.

Диссертационная работа является законченным научным исследованием, написана литературным языком с использованием современных научных терминов, изложена последовательно и логично. Диссертация завершается заключением, в котором отражены основные результаты исследования, соответствующие поставленной цели и задачам.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Рекомендации по использованию результатов для науки и практики

Разработанный в диссертационной работе алгоритм подготовки многокомпонентного стандартного образца для измерения стандартных суммарных УФ- и ИК-спектров ГЛС сложного состава возможен для получения спектров для включения в банк данных и НД на лекарственное средство в раздел «Подлинность».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Диссертационная работа Денисова Михаила Андреевича на тему «Поиск унифицированных подходов идентификации многокомпонентных готовых лекарственных средств методами ультрафиолетовой и инфракрасной спектроскопии», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по научной специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия, имеет теоретическую и практическую значимость и содержит решение важной научной задачи современной фармацевтической науки – совершенствование существующих методов контроля качества лекарственных средств.

По актуальности, научной новизне, практической и теоретической значимости, а также достоверности полученных результатов диссертационная работа Денисова Михаила Андреевича соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335, от 02.08.2016 г. № 748, от 29.05.2017 г. № 650, от 28.08.2017 г. № 1024, от 01.10.2018 г. № 1168, от

26.05.2020 г. № 751, от 20.03.2021 г. № 426, от 11.09.2021 г. № 1539, от 26.09.2022 г. № 1690), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Денисов Михаил Андреевич, заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по научной специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Отзыв о диссертационной работе «Поиск унифицированных подходов идентификации многокомпонентных готовых лекарственных средств методами ультрафиолетовой и инфракрасной спектроскопии», представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по научной специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия, обсужден и утвержден на заседании кафедры фармации и химии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 9 от «18» апреля 2023 г.).

Согласен на сбор, обработку, хранение и размещение в сети «Интернет» моих персональных данных (в соответствии с требованиями Приказа Минобрнауки России от 01.07.2015 № 662), необходимых для работы диссертационного совета 21.2.063.01.

Заведующий кафедрой фармации и химии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, доктор фармацевтических наук (15.00.01 – технология лекарств и организация фармацевтического дела), профессор



Петров Александр Юрьевич

«21» апреля 2023 г.

620028, Свердловская область, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, +7343-214-85-20 E-mail: uniitmp@yandex.ru

Подпись профессора, д.ф.н. Петрова А.Ю. заверяю:

Начальник Управления кадровой политики и правового обеспечения ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России



Поляк Н.А.