

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу Денисова Михаила Андреевича, выполненную на тему «Поиск унифицированных подходов идентификации многокомпонентных готовых лекарственных средств методами ультрафиолетовой и инфракрасной спектроскопии», представленную 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. Современные высокие требования к качеству готовых лекарственных средств (ГЛС) заключаются прежде всего в необходимости получения однозначных и достоверных результатов на всех этапах жизненного цикла ГЛС, начиная с создания и заканчивая потреблением. Предпочтение же всегда отдается тем методам, которые обладают более высокой экспрессностью и специфичностью без ущерба для надежности и воспроизводимости.

В этой связи, актуальность настоящего исследования заключается именно в поиске способов повышения такой объективности и экспрессности оценки ГЛС сложного состава по показателю «Подлинность».

Это возможно в том числе с помощью использования суммарных УФ- и ИК-спектров поглощения. Применение указанных методов обусловлено доступностью оборудования, а также возможностью математической обработки, автоматизации измерений, архивирования, транспортирования и другими общеизвестными достоинствами указанных методов.

Для этого автор изучил суммарные УФ- и ИК-спектры модельных смесей и ГЛС аналогичного состава, вклад каждой активной фармацевтической субстанции (АФС) и вспомогательных веществ в суммарное поглощение ГЛС, выявил области или участки УФ- и ИК-спектров, на которых проявляются свободные от наложения индивидуальные полосы поглощения каждого ингредиента и достоверно подтверждают их присутствие в анализируемом образце. Такой подход позволил повысить специфичность и упростить определение подлинности ГЛС сложного состава, значительно сократить длительность и стоимость анализа за счёт исключения операций по разделению ингредиентов.

Объектами исследования служили некоторые серийно выпускаемые промышленностью многокомпонентные ГЛС, содержащие акридонуксусную,

аскорбиновую, ацетилсалициловую кислоты, кофеин, N-метилглюкамин и парацетамол.

Цель диссертационной работы Денисова М.А. заключается в изучении возможности идентификации многокомпонентных ГЛС с помощью суммарных УФ-, ИК-спектров и результатов их математической обработки.

Личный вклад автора. По информации из диссертации, автор лично выполнил основные этапы диссертационной работы, а именно проанализировал и систематизировал данные литературы, сформулировал цель и задачи исследования, спланировал и выполнил эксперимент, интерпретировал массив накопленных спектральных данных, статистически обработал результаты эксперимент и сформулировал выводы на их основе.

Совместно с научным руководителем и другими соавторами были подготовлены статьи, результаты исследований лично докладывались автором на конференциях различного уровня.

Соответствие диссертационного исследования 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.

Общая характеристика диссертационной работы. Диссертационная работа соискателя характеризуется целостностью и логичностью, имеет традиционную структуру и 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 75 ссылок на зарубежные источники. Диссертационная работа изложена на 192 страницах компьютерного набора, иллюстрирована 100 рисунками и 39 таблицами.

Анализ диссертации по главам

Во введении представлены актуальность исследования, цель и задачи, научная новизна и практическая значимость работы.

В первой главе подробным образом представлен обзор литературы по теме исследования. Рассмотрен вопрос применения ультрафиолетовой и инфракрасной спектроскопии для установления подлинности многокомпонентных лекарственных средств на примере российской и зарубежных фармакопей, а также опубликованных в открытой печати исследовательских работ российских и зарубежных авторов.

Вторая глава посвящена объектам исследования и методам их анализа.

В третьей главе представлены результаты использования суммарных ультрафиолетовых спектров, производной второго порядка на их основе,

величины интегральной интенсивности под ультрафиолетовой прямой для подтверждения подлинности многокомпонентных лекарственных средств. Проведена валидационная оценка величины интегральной интенсивности на примере исследуемых лекарственных средств.

Четвертая глава содержит результаты использования суммарных ИК-спектров пропускания и нарушенного полного внутреннего отражения для подтверждения подлинности многокомпонентных лекарственных средств.

В заключении представлены общие результаты и выводы по итогам диссертационной работы, а также первичные данные и акты внедрения результатов исследования в практику работы некоторых промышленных предприятий и в учебный процесс учебных заведений.

Содержание автореферата соответствует содержанию диссертационной работы.

Научная новизна исследования. Диссертационная работа Денисова М.А. характеризуется научной новизной представленных результатов. Диссертантом впервые показано установление подлинности АФС с помощью суммарных УФ- и ИК-спектров на примере двух- и 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 НРВО) 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 его использования, наряду с суммарными УФ-спектрами многокомпонентных ГЛС, в качестве дополнительного показателя подлинности, а в ряде случаев и предварительной оценки количественного содержания

Степень обоснованности научных положений, выводов, и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Достоверность результатов подтверждается достаточным количеством объектом исследования, применением физико-химических методов анализа с использованием наукоемкого и высокотехнологичного оборудования. Научные положения и выводы являются обоснованными, достоверными и логичными.

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, а также рекомендован для включения в раздел «Подлинность» нормативных документов. Кроме того, показано, что суммарные УФ- и ИК-спектры могут быть использованы в анализе и других лекарственных средств промышленного изготовления.

Апробация работы и публикации. 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).

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).

Результаты исследования внедрены 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).

Основные результаты диссертационного исследования были доложены на научных российских и международных конференциях в период с 2015 по 2022 год.

Всего по теме диссертации опубликовано 13 печатных работ, в том числе 2 статьи в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтических наук. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом исследовательских работ ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России в рамках инициативной темы: «Инновационные подходы в стандартизации лекарственных средств синтетического и природного происхождения» (Номер гос. регистрации: АААА-А19-119030590044-6, зарегистрирована 05.03.2019 года).

Рекомендации по использованию результатов для науки и практики.

В результате проведенных исследований установлено, что, при отсутствии химического взаимодействия ингредиентов, суммарные УФ- и ИК-спектры являются универсальным показателем, который может быть использован в анализе и других лекарственных средств промышленного изготовления.

Разработанный в диссертационной работе алгоритм подготовки многокомпонентного стандартного образца для измерения стандартных суммарных УФ- и ИК-спектров ГЛС сложного состава может быть использован для измерения УФ- и ИК-спектров для включения в НД на лекарственное средство в раздел «Подлинность» и банк данных для использования аналитическими службами для контроля оборота лекарственных средств на фармацевтическом рынке.

Достоинства и недостатки по содержанию, оформлению, общая оценка диссертации. Диссертационная работа Денисова М.А. по стилю и структуре может быть охарактеризована как научный труд. Работа характеризуется целостностью и последовательностью изложения. Выводы логичны и вытекают из экспериментальных данных. В работе использован научный стиль изложения информации.

Вместе с тем, в ходе анализа работы возник ряд вопросов, требующих уточнения:

1. Чем обусловлен выбор объектов исследования (акридонуксусная, аскорбиновая, ацетилсалициловая кислоты, кофеин, *N*-метилглюкамин и парацетамол), учитывая, что подходы к анализу данных соединений разнообразны и известны довольно давно?

2. В разделе 2.3.2.1 приведена унифицированная схема приготовления растворов для измерения спектров поглощения активных фармацевтических субстанций, вспомогательных веществ и модельных смесей на их основе. В этой схеме предусмотрены конкретная навеска, схемы разведения и диапазон длин волн. Однако насколько эту схему можно считать унифицированной с учетом различных откликов каждого из веществ?

3. На основании чего сделан вывод, что 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты является оптимальным растворителем для измерения УФ-спектров.

4. Проводилось ли сопоставление результатов количественного определения действующих веществ в однокомпонентных или многокомпонентных готовых лекарственных средствах при использовании способа интегральной интенсивности и традиционного способа (по значениям оптических плотностей)?

5. В таблице 27 приведены результаты анализа некоторых двухкомпонентных ГЛС, однако для каждой испытанной серии приведено одно значение содержания (в %). В этой связи не ясно удалось ли оценить содержание каждого из компонентов ГЛС данным способом?

6. На основании проведённых исследований автором предлагается устанавливать подлинность ГЛС сложного состава сравнением характеристик суммарных УФ-спектров анализируемых многокомпонентных ГЛС с УФ-спектрами многокомпонентных стандартных образцов, содержащих нормативные количества всех АФС, вспомогательных веществ и наполнителей, входящих в состав исследуемого ГЛС. Однако такой подход связан со сложностями стандартизации и аттестации подобных стандартных образцов в силу их многокомпонентности и, порой, очень низкого содержания отдельных веществ. Кроме того, для каждой отдельной дозировки необходимо иметь свой стандартный образец, что также очень неудобно.

7. Несколько спорным выглядит использование отдельных полос ИК-спектра, поскольку эти участки характеризуют не всё вещество, а отдельную функциональную группу, что существенно снижает специфичность методики.

Сделанные замечания не снижают ценности проведенных научных исследований и, в целом, не влияют на положительную оценку работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

Таким образом, диссертационная работа Денисова Михаила Андреевича на тему «Поиск унифицированных подходов идентификации многокомпонентных готовых лекарственных средств методами ультрафиолетовой и инфракрасной спектрометрии», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по научной специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия, является завершённой научной квалификационной работой, в которой содержится 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.

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.

ОФИЦИАЛЬНЫЙ ОППОНЕНТ

Начальник отдела разработки аналитических методик
ООО «Испытательный центр «ФАРМОБОРОНА»
доктор фармацевтических наук
(14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия),
доцент

Сенченко Сергей Петрович



«28.04.2023»

141074, Российская Федерация,
Московская область, г. Королев,
ул. Гагарина, д. 46А
Телефон: 8-495-786-75-21
e-mail: senchenko_sergey@farmoborona.ru

Подпись С.П. Сенченко заверяю
Специалист по кадрам
ООО ИЦ «ФАРМОБОРОНА»



Леснева Е.И.

«28.04.2023»