

## ОТЗЫВ

**официального оппонента на диссертационную работу Ельцовой Натальи Олеговны «Определение межкомпонентных взаимодействий в твердофазных лекарственных препаратах методами ИК-спектроскопии и калориметрии», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.2. Аналитическая химия**

Проблема оперативного контроля качества лекарственных препаратов является несомненно **актуальной**, а ее решение имеет большое социальное значение. Одним из аспектов данной проблемы является выявление возможных взаимодействий между компонентами препаратов, в том числе протекающих в твердой фазе. Такие взаимодействия могут приводить к снижению биологической активности действующего вещества и нарушениям качественных характеристик таблетированных форм. В настоящее время отсутствует единая общепринятая методология экспрессного скрининга химических трансформаций в лекарственных препаратах, которая может быть использована в практической деятельности фармацевтических компаний и контролирующих органов. На восполнение указанного пробела и направлена диссертационная работа Ельцовой Натальи Олеговны, в которой предлагается комплекс современных аналитических методов, включающий ИК-спектроскопию, термический анализ и высокоэффективную жидкостную хроматографию.

**Научная новизна** заключается в разработке нового способа обработки данных, полученных методом ИК-спектроскопии для фармацевтических субстанций под действием температурного стресс-фактора. Применение данного способа позволяет выявлять и обосновывать протекания межмолекулярных взаимодействий в твердой фазе, а также изменения количества контролируемых компонентов в системе. На основе применения метода калориметрии предложен оригинальный подход к выявлению качественных и количественных характеристик фазовых переходов, а также

количества компонентов системы, что позволяет доказательно выявлять пары соединений, вступающих во взаимодействие. Обоснована, предложена и апробирована процедура изучения межкомпонентного взаимодействия в лекарственных препаратах.

При выполнении диссертации был разработан алгоритм изучения межкомпонентного взаимодействия в твердых смесях после воздействия стресс-факторов, основанный на применении целого комплекса аналитических методов (ИК-спектроскопия, калориметрия, ВЭЖХ), который позволяет контролировать качество выпускаемых фармацевтических препаратов (например, жаропонижающих), что свидетельствует о **практической значимости** исследования. Разработанные подходы апробированы и внедрены в учебный и научный процесс кафедры фундаментальной химии химической технологии ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный университет», а также в производственный процесс лекарственных препаратов ОАО «Фармстандарт-Лексредства».

**Достоверность** полученных данных подтверждается применением современных аналитических методов (инфракрасная спектроскопия, калориметрия) и математических средств обработки результатов экспериментов. Полученные данные характеризуются воспроизводимостью и не противоречат современным научным представлениям.

Диссертационная работа Ельцовой Н.О. изложена на 141 странице машинописного текста и включает введение, обзор литературы, экспериментальную часть, три главы результатов и их обсуждения, общие выводы, список использованных сокращений, список использованной литературы и приложение. Работа включает 61 рисунок, 32 таблицы, в списке цитируемой литературы 113 источников.

Во **введении** изложена актуальность проведенного исследования, сформулированы цели и задачи диссертационной работы, ее научная новизна, практическая значимость и положения, выносимые на защиту.



**Первая глава** диссертации представляет собой анализ публикаций по использованию ИК-спектроскопии, калориметрии и ВЭЖХ анализа для оценки качества отдельных субстанций и смесей. Отдельно рассмотрено сочетание различных методик для комплексного анализа смесей, в том числе лекарственных препаратов и математические методы обработки результатов.

Во **второй главе** подробно описаны методики исследования и объекты исследования. Приведены формулы расчетов для математического обоснования обработки результатов ИК-спектроскопии и калориметрии, так же серьезное внимание уделено статистической обработке. Указанные методы полностью соответствуют поставленным задачам и соответствуют современным требованиям.

В экспериментальной части диссертации (**главы 3, 4, 5**) изложены результаты применения ИК-спектроскопии для изучения межкомпонентных взаимодействий в твердой фазе, исследования стабильности компонентов калориметрическим методом и применения нового алгоритма при исследовании смесей, а также комплексного применения предложенных методик на этапе разработки нового лекарственного препарата.

**Третья глава** диссертации посвящена экспериментальному установлению закономерностей поведения ИК-спектров лекарственных смесей и их моделей, построенных на принципах аддитивности при условии отсутствия взаимодействия компонент, для выявления узких участков характеристических частот с существенными отличиями.

Графическим методом на основе предложенного автором впервые применительно к твердофазным смесям алгоритма анализа поведения зависимостей для относительной оптической плотности на выявленных участках характеристических частот подтверждается или опровергается наличие взаимодействия лекарственных компонент с количественной оценкой на основе расчета ранга матриц по методу Уоллеса-Каца.

В **четвертой главе** диссертации изложены результаты изучения стабильности компонентов лекарственных смесей калориметрическим

методом. Автором показано, что дифференцирование кривых охлаждения позволяет выявить качественные и количественные характеристики фазовых переходов. Построение диаграмм плавкости для модельных смесей компонентов твердофазных лекарственных препаратов позволило выявить смеси, взаимодействующие при совместном измельчении.

В пятой главе диссертации изложены экспериментальные результаты определения наличия продуктов взаимодействия в многокомпонентных препаратах методом ВЭЖХ, а также обосновано применение обобщенной процедуры исследования лекарственных смесей, основанной на комплексном применении предложенных методик на этапе разработки нового лекарственного препарата, включающего предложенные способы выявления и подтверждения межкомпонентного взаимодействия.

По результатам работы опубликовано 6 статей в российских журналах, рекомендованных ВАК, представлено 10 докладов на всероссийских и международных научных конференциях.

Представленная на соискание ученой степени кандидата химических наук работа представляет собой завершённое научное исследование, отвечающее заявленной специальности 1.4.2 – Аналитическая химия. Сделанные по работе общие выводы соответствуют поставленным задачам и полученным результатам. Автореферат и публикации в полной мере отражают содержание диссертации.

При общем положительном впечатлении, сложившимся в ходе ознакомления с работой возникли следующие **вопросы и замечания**:

1. В диссертационном исследовании с применением метода инфракрасной спектроскопии выявлены отклонения экспериментальных спектров от модельных, что интерпретируется как протекание взаимодействий между компонентами. Учитывались ли автором возможность изменения спектров, связанная с катионным обменом (например, для магния стеарата) между компонентами смеси при смешении и нагреве?



2. В таблице 3.1 выявлены пары компонентов, которые предположительно взаимодействуют между собой. Однако, в разделе 4.1 для калориметрического исследования взаимодействий используются другие пары веществ. Не логично ли было бы выбрать пары, представленные в таблице 3.1?
3. На рисунках 3.14 и А.14 представлены некорректные структурные формулы яблочной кислоты.
4. Насколько достоверны особенности формы кривых на диаграммах плавкости? Было бы разумно привести доверительные интервалы для температур плавления.
5. Для удобства восприятия полученных результатов рисунки 5.2а и 5.2б желательно было привести в одинаковых масштабах. В текущем виде различия в хроматограммах до и после нагревания неочевидны.

Указанные замечания не снижают значимости диссертационного исследования. Работа Н.О. Ельцовой «Определение межкомпонентных взаимодействий в твердофазных лекарственных препаратах методами ИК-спектроскопии и калориметрии» выполнена на высоком профессиональном уровне, обладает научной новизной и практической значимостью, соответствует специальности 1.4.2. Аналитическая химия и отвечает требованиям п. 9–11, 13, 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Таким образом, соискатель Наталья Олеговна Ельцова заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.2. Аналитическая химия.

Официальный оппонент:

Доктор химических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории химии

природных соединений и биоаналитики ФГАОУ ВО «Северный (Арктический) федеральный университет имени М.В. Ломоносова».

УЛЬЯНОВСКИЙ Николай Валерьевич

14 октября 2022 г.

Контактные данные:

тел.: 7(950)9633919, e-mail: n.ulyanovsky@narfu.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация:

03.02.08 - Экология (хим. науки),

02.00.02 - Аналитическая химия (хим. науки)

Адрес места работы:

163002, Российская Федерация, г. Архангельск, ул. Набережной Северной Двины, д. 17, ФГАОУ ВО «Северный (Арктический) федеральный университет имени М.В. Ломоносова», лаборатория химии природных соединений и биоаналитики.

Подпись сотрудника САФУ имени М.В. Ломоносова  
Н.В. Ульяновского удостоверяю:

Ученый секретарь ученого совета САФУ

канд. мед. наук, доцент



Е.Б. Раменская

дата 14.10.2022

Согласен на включение моих персональных данных в аттестационное дело, их дальнейшую обработку и размещение в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет».