

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора химических наук, доцента Рудаковой Людмилы Васильевны на диссертацию Ельцовой Натальи Олеговны на тему: «Определение межкомпонентных взаимодействий в твердофазных лекарственных препаратах методами ИК-спектроскопии и калориметрии», представленную в диссертационный совет 24.2.228.07 при Воронежском государственном университете на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.2. Аналитическая химия

### **Актуальность темы диссертационной работы.**

Диссертационная работа Ельцовой Н.О. представляет собой исследование в области методов ИК-спектроскопии, калориметрии и ВЭЖХ в аналитической химии, направленных на выявление химического взаимодействия в многокомпонентных твердофазных системах, в том числе в комбинированных лекарственных препаратах. В современном направлении в контроле качества лекарственных средств требование к выявлению взаимодействия между действующими и/или вспомогательными веществами является необходимым. При этом единая процедура, обеспечивающая выполнение этого требования на этапе разработки, отсутствует.

### **Новизна исследований и полученных результатов.**

Основные достижения диссертанта, определяющие их новизну, состоят в том, что на основе анализа смещения положений и изменения значений оптической плотности в точках максимума разработан способ обработки данных ИК-спектроскопии при нагреве фармацевтических субстанций и модельных смесей на узких участках характеристических частот. Способ основан на графическом методе построения зависимостей в координатах относительная оптическая плотность – температура нагрева и позволяет выявить в спектрах смещения связанные с изменением структуры вещества под действием стресс-фактора (температуры) и сделать выводы о наличии межмолекулярных процессов в твердой фазе и количестве компонентов в системе.

Другим немаловажным достижением в диссертации является способ определения стабильности фармацевтических субстанций и смесей методом калориметрии путем анализа кривых охлаждения в комбинированных системах координат. Способ основан на регистрации экспериментальных кривых охлаждения, их дифференцировании и сопоставлении с расчетной кривой изменений скорости остывания в зависимости от температуры системы в общих координатах.

Диссертантом в рамках представленного исследования так же предложена процедура исследования межкомпонентного взаимодействия в лекарственных препаратах. Процедура основана на комбинировании методов ИК-спектроскопии и калориметрии при моделировании стресс-факторов, возникающих при производстве и хранении. Применение процедуры позволило впервые выявить взаимодействие в системах «напроксен – фенирамина малеат» и «фенирамина малеат – лимонная кислота» в твердой смеси в условиях технологического процесса производства.

Полученные диссертантом результаты убедительно свидетельствуют о том, что поставленные задачи были успешно решены.

### **Значение результатов диссертационной работы для науки и практики.**

Диссертационная работа Ельцовой Н.О. расширяет представления о возможностях использования ИК-спектроскопии и калориметрии в анализе смесей, позволяя описать состояние и определить условия реорганизации многокомпонентной системы. Результаты исследования имеют очевидное практическое значение: разработан алгоритм исследования межкомпонентного взаимодействия в твердых смесях после воздействия стресс-факторов на основании комплексной обработки данных ИК-спектроскопии и калориметрии с последующим подтверждением полученных результатов методом ВЭЖХ. Процедура исследования межкомпонентного взаимодействия в лекарственных препаратах комбинированием методов ИК-спектроскопии, калориметрии и хроматографии с моделированием стресс-факторов, возникающих при производстве и хранении, апробирована и внедрена на ОАО «Фармстандарт-Лексредства» в способах выявления межкомпонентного взаимодействия в твердофазных лекарственных препаратах «Аскофен П таблетки», «Максиколд Рино порошок», «Пенталгин» таблетки ппо, «Цитрамон П таблетки» (акт о внедрении методик химического анализа утвержден заместителем генерального директора по развитию ОАО «Фармстандарт-Лексредства» 26.07.2019).

Способ обработки ИК-спектров фармацевтических субстанций и модельных смесей при различных температурах, основанный на анализе смещения относительной оптической плотности в узких диапазонах характеристических частот, внедрен в учебный и научный процесс кафедры фундаментальной химии химической технологии ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный университет» (акт о внедрении утвержден проректором по учебной работе ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный университет» 02.06.2021).

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций.**

Достоверность результатов, полученных в работе, обеспечена применением современных и надежных физико-химических методов анализа, включающих ИК-Фурье спектроскопию, калориметрию и высокоэффективную жидкостную хроматографию. Проведенные исследования выполнены на высоком техническом уровне с помощью современного оборудования. Правильность результатов анализа подтверждена с помощью референтного метода – обращенной фазовой ВЭЖХ.

По материалам диссертации опубликовано 16 работ, включая 6 статей в рецензируемых изданиях, рекомендуемых для размещения диссертаций ВАК и 10 статей в сборниках научных трудов, тезисов и материалов конференций.

**Оценка содержания диссертации.** Представленная на отзыв диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов собственных исследований, их обсуждения, выводов, списка литературы, включающего 113 источников. Работа изложена на 141 странице машинописного текста, иллюстрирована 61 рисунком и 32 таблицами.

В первой главе, представляющей собой литературный обзор, анализируется современное состояние научной проблемы по тематике диссертации, рассматриваются методы исследования индивидуальных веществ и твердофазных смесей, на примере лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций, особенности

пробоподготовки, а также комплексные исследования на основе спектроскопических, калориметрических и хроматографических методов. Глубокий анализ публикаций в отечественной и зарубежной литературе позволил автору диссертационной работы обосновать актуальность разработки процедуры исследования межкомпонентного взаимодействия в твердых лекарственных смесях. Во второй главе подробно описан выбор объектов исследования – лекарственных и вспомогательных веществ, которые наиболее часто встречаются в исследуемой группе препаратов и методов исследования, способа пробоподготовки, описания оборудования и статистической обработки данных. Следующие три главы составляют экспериментальную часть, содержат исчерпывающее описание выполненных экспериментов и дают основание полагать, что объем практических исследований достаточен для подтверждения выводов диссертации. Представленный материал включает обоснование возможности применения модифицированной методики ИК-спектроскопии для выявления межкомпонентного взаимодействия в условиях моделирования технологических процессов, нового алгоритма калориметрического метода для изучения межкомпонентных взаимодействий модельных смесей, процедуры анализа состояния многокомпонентных систем фармацевтических субстанций. Полученные результаты тщательно обсуждаются и представлены в виде графиков и таблиц, что облегчает восприятие представленной информации.

Диссертация оставляет при чтении хорошее впечатление и хорошо оформлена. Возражений принципиального характера к диссертационной работе у оппонента нет. Вместе с тем необходимо высказать ряд замечаний и пожеланий к рецензируемой работе:

1. Работа защищается по химическим наукам, тем не менее, в ней заметна не характерная для химиков стилистика, например, в обзоре (стр. 18) написано, «частота группы  $-C=O-$  (что у атома O тройная связь, или это опечатка?) не изменяется». Какая частота и каких колебаний имеется ввиду? Далее указано, что «метионин ... присоединяется к 3-ОН группе аскорбиновой кислоты через водородную связь». Ниже по тексту указано наличие изменений в ИК-спектрах аскорбиновой кислоты, характерных для перехода ионизированной формы кислоты в молекулярную. Было бы уместно привести это явление в виде схемы.
2. По всему тексту вместо понятия «определение химического состава, примесей» и т.п. используется термин «определение компонентности»
3. При нагревании твердых смесей с аскорбиновой кислотой температура указана как «стресс-фактор». Нагревание, тем более при доступе атмосферного кислорода, может приводить к окислительному разложению, что в работе практически не обсуждается.
4. Описывая термограммы, полученные методом ДСК, автор использует термин «профиль термоаналитических кривых (стр. 25), при этом не указывает, какие пики на термограммах имеют место – экзо- или эндотермические, с какими процессами они связаны. Вообще, автор умудрился не привести в диссертации ни одной реакции, ни одного предполагаемого механизма процессов, которые могут возникать при истирании многокомпонентных смесей, при нагревании и охлаждении.
5. На стр. 25 упомянута «градиентная ВЭЖХ с использованием летучих подвижных фаз (ПФ)», а что, есть и нелетучие ПФ? Например?

6. На рис. 3.26 приведена не водородная, а ионная связь. На рис.4.1-4.6 приведены теоретическая и экспериментальные кривые плавления. Отклонения объяснены межкомпонентными взаимодействиями. Это не обязательно образование «полупродуктов», могут иметь место фазовые переходы, характерные не только для смесей, но и для чистых веществ.
7. В заключении сказано, что актуальность метода ВЭЖХ для анализа многокомпонентных смесей не подлежит сомнению, вместе с тем делается странное заявление, что «воздействие растворителей и неподвижных фаз способно изменять соотношение и состав компонентных систем». Да, это можно учесть, и применить такие условия ВЭЖХ, где этого не происходит. Главное - это правильная пробоподготовка.
8. В таблице 2.3 описаны свойства вспомогательных компонентов, в частности их цвет. По степени белизны и параметрам цветности можно обнаружить с помощью цифровой цветометрии наличие или отсутствие химических взаимодействий в таблетированных или порошкообразных смесях. Метод весьма прост и экономичен.
9. Что касается применения моделированного ИК-спектра смесей: насколько надежны расчеты? На базе каких фундаментальных или эмпирических данных использованное автором программное обеспечение основано? Насколько оно доступно?
10. Схема на рис.5.4, строго говоря, не является алгоритмом. Это всего лишь схема, в которой приведены этапы проведения экспериментов для выявления взаимодействий в смесях субстанций и наполнителей.

Указанные замечания не снижают научной и практической ценности рецензируемой диссертации.

### **Заключение.**

В целом диссертационная работа Ельцовой Натальи Олеговны на тему: «Определение межкомпонентных взаимодействий в твердофазных лекарственных препаратах методами ИК-спектроскопии и калориметрии» по своей актуальности, научной новизне и практической значимости заслуживает высокой оценки. Работа является самостоятельным и завершенным исследованием, выполненным на современном научном уровне, в которой решена актуальная задача повышения эффективности оценки качества лекарственных препаратов на основе алгоритмов установления стабильности фармацевтических субстанций и компонентов их смесей.

Все основные результаты, полученные в диссертационной работе, обоснованы высоким теоретически, методическим и экспериментальным уровнем проведенных исследований, имеют научное и практическое значение.

Актуальность поставленных задач, детальное обсуждение информации из научной литературы, высокий уровень экспериментальных исследований и анализа полученных данных свидетельствует о том, что автором выполнено полноценное исследование, которое полностью соответствует п.9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденному постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Ельцова Наталья Олеговна,

заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности  
1.4.2 Аналитическая химия.

**Официальный оппонент**

Заведующий кафедрой фармацевтической  
химии и фармацевтической технологии ФГБОУ  
ВО «Воронежский государственный  
медицинский университет им. Н.Н. Бурденко»  
Министерства здравоохранения РФ,  
доктор химических наук,  
(номер специальности 02.00.02)  
доцент



Рудакова Людмила Васильевна

Подпись Рудаковой Людмилы Васильевны заверено

начальник УК ФГБОУ ВО ВГМУ  
им. Н.Н. Бурденко Минздрава России



С.И. Скорынин

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего  
образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н.  
Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
394036, Воронежская область, г. Воронеж, улица Студенческая, д. 1  
Тел.: 8 (473) 253-02-49  
Электронная почта: [pharmchem.vgma@mail.ru](mailto:pharmchem.vgma@mail.ru)

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

«20 сентября» 2022 года