



МИНОБРНАУКИ РОССИИ

Федеральное государственное
бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

«МИРЭА – Российский технологический университет»

РТУ МИРЭА

просп. Вернадского, д. 78, Москва, 119454

тел.: (499) 215 65 65 доб. 1140, факс: (495) 434 92 87

e-mail: mirea@mirea.ru, http://www.mirea.ru

УТВЕРЖДАЮ

Первый проректор

«МИРЭА – Российский
технологический университет»

д.х.н., профессор

Н.И. Прокопов



» октября 2022 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации

на диссертацию Ельцовой Натальи Олеговны

«Определение межкомпонентных взаимодействий в твердофазных
лекарственных препаратах методами ИК-спектроскопии и калориметрии»,
представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по
научной специальности 1.4.2. Аналитическая химия

Актуальность темы диссертации

Постоянно растущие требования к эффективности применения лекарств приводят к тому, что большинство новых лекарственных препаратов – это комбинированные препараты, сочетающие сразу несколько действующих и вспомогательных веществ. Поэтому требование подтверждения отсутствия взаимодействий между действующими веществами и между действующими и вспомогательными веществами уже на этапе разработки препарата было введено с новым стандартом качества. Отдельные методики, позволяющие подтвердить взаимодействие веществ, не были адаптированы для твердых лекарственных форм и не объединены единой аналитической процедурой.

В связи с этим, цель представленной диссертационной работы, состоящая в повышении эффективности оценки качества лекарственных препаратов на основе алгоритмов установления стабильности фармацевтических субстанций и компонентов их смесей при использовании

комплексного подхода к обработке данных методами ИК-спектроскопии, калориметрии и ВЭЖХ, является актуальной.

Для достижения поставленной цели автором сформулированы и решены задачи, связанные с обработкой данных ИК-спектроскопии и калориметрии, а также с процедурой исследования взаимодействия в твердофазных лекарственных препаратах.

Диссертация Ельцовой Натальи Олеговны изложена на 141 странице машинописного текста и состоит из введения, пяти глав, общих выводов, списка литературы, содержащего 113 библиографических описаний работ отечественных и зарубежных авторов, а также приложения, содержащего ИК-спектры исследуемых субстанций и таблицы с выявлением характеристических полос приведенных ИК-спектров.

Во **введении** обоснована актуальность проведенного исследования, определена степень разработанности темы исследования, сформулированы цель исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость исследования, а также положения, выносимые на защиту. Определены степень достоверности результатов, личный вклад автора и сведения по апробации диссертации на конференциях различного уровня и публикациях. Кратко приводится структура работы.

Глава 1 представляет собой обзор литературных источников, посвященных методам анализа стабильности твердофазных смесей, в том числе лекарственных препаратов. Определены актуальные и информативные методы анализа: ИК-спектрометрия, калориметрия и ВЭЖХ. Изучены комплексные подходы в исследованиях и частота использования сочетаний методов, методики из области хемометрии для обработки результатов анализа. Литературный обзор дает понимание методического обеспечения исследования.

В **главе 2** представлены объекты, методы и методики исследования. Проведен анализ состава и технологии получения твердофазных лекарственных препаратов, выбраны лекарственные и вспомогательные вещества, наиболее часто встречающиеся в составе комплексных лекарственных препаратов. Приведено подробное описание используемых методик ИК-спектроскопии, общие подходы в методе высокоэффективной жидкостной хроматографии и калориметрического метода анализа. Совокупность используемых автором методов, уровень постановки и выполнения эксперимента убеждает в надежности полученных данных.

В **главе 3** представлены ИК-спектры индивидуальных компонентов и ИК-спектры смесей, которые сравниваются с ИК-спектрами, полученными методом моделирования. На основании этого предложен быстрый анализ больших партий проб. Выявлены смеси, требующие особого внимания на

этапе разработки технологии таблетирования лекарственных препаратов. Предложен способ выявления изменения химической структуры на характеристических участках спектра и сделаны выводы по изменению структуры вещества под действием нагревания.

В главе 4 рассматривается применение калориметрической методики получения и обработки кривых охлаждения индивидуальных компонентов и их смесей. В этой главе проведен сравнительный анализ процессов кристаллизации напроксена, фенирамина малеата и лимонной кислоты, предложен способ, позволяющий выявить качественные и количественные характеристики фазовых переходов на основе сопоставления дифференцированных кривых охлаждения, экспериментальной кривой охлаждения и зависимости скорости остывания от температуры системы.

Глава 5 посвящена разработке и применению процедуры анализа состояния многокомпонентных систем на примере лекарственного препарата, состоящая из 4 этапов: выявление пар компонентов с высокой степенью вероятности взаимодействия, определение стабильности смесей, подтверждение наличия продуктов взаимодействия методом ВЭЖХ, обсуждение процессов на основании температурных и спектральных характеристик. Результаты анализа смесей активных компонентов методом ВЭЖХ после воздействия на них стресс-факторов используются для подтверждения возможного механизма реакции в твердой фазе.

Научная новизна диссертационной работы состоит в следующем:

1. Разработан способ обработки данных ИК-спектроскопии фармацевтических субстанций под действием стресс-фактора (температуры), отличающийся содержанием и последовательностью выполняемых операций сравнения со спектром модельной смеси для выявления узких участков характеристических частот изменений спектра, графическим построением зависимостей в координатах относительная оптическая плотность – температура нагрева, а также вычислением ранга матрицы для определения количественных изменений состава субстанций.

Способ позволяет обосновать наличие межмолекулярных процессов в твердой фазе и факт изменения количества компонентов в системе. Его применение в технологическом процессе позволило выявить отклонения от результатов моделирования спектров в парных смесях дротаверина гидрохлорида и стеарата магния, напроксена и стеарата магния, напроксена и фенирамина малеата, фенирамина малеата и аскорбиновой кислоты, парацетамола и стеарата кальция.

2. Способ исследования межкомпонентного взаимодействия субстанций в твердой фазе, отличающийся от известных анализом кривых

охлаждения в системах координат с двумя осями ординат.

Способ позволяет выявить характеристики фазовых переходов. Применение данного способа с последующим построением диаграммы плавкости позволило доказательно выявить пары соединений, взаимодействующих при совместном измельчении: «аскорбиновая кислота – хлорфенирамин», «аскорбиновая кислота – фенирамин», «аскорбиновая кислота – фенилэфрин», «напроксен – фенирамина малеат», а также выявить особенности кристаллизации фенирамина малеата.

3. Предложен алгоритм исследования межкомпонентного взаимодействия в лекарственных препаратах с использованием комплексного подхода с применением методов ИК-спектроскопии и калориметрии. В качестве арбитражного метода для подтверждения полученных результатов используется высокоэффективная жидкостная хроматография.

Процедура позволяет проводить скрининговые исследования структурных преобразований в многокомпонентных твердофазных лекарственных препаратах. Применение процедуры позволило впервые выявить межкомпонентные процессы в системах «напроксен – фенирамина малеат» и «фенирамина малеат – лимонная кислота» в твердой смеси в условиях технологического производства. Процедура апробирована на лабораторном образце таблетированного лекарственного препарата «Пенталгин «Арто».

Значимость полученных результатов для развития соответствующей отрасли науки и производства

В диссертации Ельцовой Н.О. получены следующие практически значимые результаты:

1. 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.

2. 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 твердых 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).

3. 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 и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность полученных в диссертации Ельцовой Н.О. результатов обеспечена использованием современных методов ИК – спектроскопии с Фурье-преобразованием, калориметрией с использованием прибора Баумана-Фрома и ВЭЖХ с применением хроматографа WATERSAcquityH-Class, а также математической статистики при обработке полученных результатов исследований. Основные результаты диссертационной работы апробированы в ходе экспериментальных исследований на базе ОАО «Фармстандарт-Лексредства» (г. Курск), докладывались и одобрены на LXXVII и LXXIX всероссийских научных конференциях студентов и молодых ученых с международным участием «Молодежная наука и современность» (Курск, 2012 г., 2014г.), на Всероссийской конференции по аналитической спектроскопии с международным участием (Краснодар, 2012 г.), на VII Международной научной конференции молодых ученых-медиков (Курск, 2013 г.), II съезде аналитиков России (Москва, 2013), XXXV международной научно-практической конференции «Инновации в науке» (Новосибирск, 2014 г.).

Оформление диссертации соответствует предъявляемым требованиям. Автореферат в полной мере отражает основное содержание диссертации и полученные в ней результаты.

Замечания по работе

По содержанию диссертации Ельцовой Н.О. и представлению ее результатов можно сделать следующие замечания:

1. В работе не пояснен выбор составов модельных смесей и условий проведения стрессовых испытаний, например, почему используются столь высокие температуры.

2. Не раскрывается термин «технологическое соотношение». Из текста

диссертации можно понять, что - это соотношение компонентов, применяемое на производстве, не является строго регламентированным.

3. В ряде глав приведены фрагменты предполагаемых механизмов взаимодействия компонентов. При этом, не очевидно, каким образом из данных, полученных предложенными методами, сделаны заключения о механизмах взаимодействия.

4. В диссертации не приведены конкретные валидированные методики проведения ВЭЖХ, хотя ссылки на п. 2.2. имеются.

5. Представленный в работе алгоритм анализа состояния многокомпонентных систем вызывает вопросы, поскольку не совсем понятен вклад в исследование колориметрического анализа, обязательное применение метода ВЭЖХ при практически полном отсутствии экспериментальных данных, полученных с помощью этого метода. Кроме того, ни в целях исследования ни в полученных результатах научной новизны метод ВЭЖХ не фигурирует в качестве самостоятельного.

Указанные замечания не снижают общей ценности результатов диссертации.

Рекомендации по использованию результатов диссертации

Разработанная в диссертации Ельцовой Н.О. процедура исследования может найти применение в качестве вспомогательной процедуры при разработке твердых лекарственных форм на фармацевтических производствах.

Заключение

Представленные в рассматриваемой работе результаты исследований вносят вклад в повышении эффективности оценки качества лекарственных препаратов.

Вынесенные на защиту научные положения в достаточной мере обоснованы и соответствуют поставленным целям и решаемым задачам.

Диссертация представляет собой законченную научно-квалификационную работу, выполненную соискателем самостоятельно на должном уровне, и представляет собой решение актуальной задачи, имеющей значение для аналитического контроля твердых многокомпонентных систем.

Работа соответствует требованиям п.п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года № 842 (в

действующей редакции), и предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Ельцова Наталья Олеговна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.2. Аналитическая химия.

Диссертационная работа и отзыв обсуждены и одобрены на заседании кафедры аналитической химии имени И.П. Алимарина Института тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "МИРЭА - Российский технологический университет" протокол № 2 от 17 октября 2022 года.

Заведующий кафедрой
аналитической химии имени
И.П. Алимарина ФГБОУ ВО
«МИРЭА – Российский
технологический университет»,
д.х.н., профессор

17.10.2022г.



Ищенко Анатолий Александрович
федеральное государственное бюджетное учреждение
высшего образования «МИРЭА – Российский
технологический университет»
119571, г. Москва, проспект Вернадского, д. 86
E-mail: icshenko@mirea.ru

Подпись А.А. Ищенко удостоверяю

Зам. первого проректора РТУ МИРЭА



Ю.А. Ефимова