

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора фармацевтических наук, доцента, **Сенченко Сергея Петровича** на диссертационную работу **Сухановой Анны Михайловны** на тему «**Разработка методик определения Сибутрамина в составе многокомпонентных лекарственных препаратов и БАД к пище анорексигенного действия**», представленную в диссертационный совет ДСУ 208.002.01 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия

### Актуальность темы исследования

Проблема увеличения числа пациентов с ожирением и избыточной массой тела является одной из наиболее важных и актуальных на сегодняшний день.

В настоящее время в гражданском обороте на территории Российской Федерации представлен немногочисленный перечень лекарственных препаратов анорексигенного действия. При этом препараты, содержащие сибутрамин, являются одними из наиболее эффективных среди них. Сибутрамин, являясь ингибитором обратного захвата нейромедиаторов (серотонина и норадреналина), способствует активации центральных норадреналин- и серотонинергических систем. Однако, приём лекарственных препаратов сибутрамина способен вызвать ряд нежелательных побочных эффектов, несмотря на его высокую фармакологическую эффективность.

Как следствие, сибутрамин входит в Список сильнодействующих и ядовитых веществ, утвержденный Постановлением Правительства РФ от 29.12.2007 N 964 и незаконное распространение данного лекарственного средства является уголовно наказуемым. Однако, в последнее время участились случаи недекларируемого использования сибутрамина в БАД к пище, используемых в качестве популярных средств для похудения.

В этой связи необходимо наличие достоверных методик анализа сибутрамина, как в лекарственных средствах, так и в БАД к пище. При этом,

особую роль играют экспресс-методики подтверждения присутствия сибутрамина в БАД к пище, которые необходимы для быстрого и достоверного выявления фальсификатов.

В литературе описано использование различных физико-химических методов, в том числе и хроматографических с различными вариантами детектирования, для анализа сибутрамина. Как правило, различия связаны с разнообразием объектов исследования. Поэтому поставленные автором цели и задачи по разработке унифицированных методик определения сибутрамина в лекарственных препаратах и БАД к пище; методик предварительного и подтверждающего анализов сибутрамина в БАД к пище являются актуальными.

#### **Степень обоснованности научных положений и выводов, сформулированных в диссертации**

Обоснованность научных положений и выводов, сформулированных в диссертационной работе Сухановой А.М., основываются на достаточном количестве изученных источников научной литературы, нормативно-правовых документов, большим количеством экспериментальных данных и статистическими методами обработки результатов.

Основные значимые результаты и положения диссертационной работы доложены и обсуждены на международных конференциях в России и за рубежом.

Важнейшие результаты исследования утверждены в качестве МУК 4.1.3603-20 «Методика определения Сибутрамина в биологически активных добавках к пище и специализированной пищевой продукции», которая внесена в реестр от 24.07.2020 Государственной системы санитарно-эпидемиологического нормирования Российской Федерации; опубликовано 11 печатных работ, в том числе 6 – в научных журналах, рекомендуемых ВАК РФ, из которых 2 статьи – в изданиях, рецензируемых базой Scopus.

## **Достоверность полученных результатов и научная новизна исследования**

Достоверность полученных результатов и выводов подтверждается использованием современных методов физико-химического анализа. Исследования проведены на сертифицированном оборудовании с применением современного программного обеспечения, предложенные методики валидированы по основным параметрам, полученные результаты подвергнуты необходимой статистической обработке.

Новизна научного исследования состоит в том, что Сухановой А.М, впервые разработаны и валидированы унифицированные методики количественного определения сибутрамина в лекарственных препаратах и БАД к пище методами ВЭЖХ-ДМД, КЭ, проблемно и практически ориентированные на проведение контроля качества изучаемых объектов. Определена взаимозаменяемость разработанных и валидированных методик.

Проведен подбор условий и их оптимизация для определения Сибутрамина в БАД к пище с целью проведения предварительного и подтверждающего методов анализа.

### **Значимость полученных результатов для науки и практики**

Разработанные методики определения сибутрамина в лекарственных препаратах и БАД к пище для похудения с помощью ВЭЖХ-ДМД и КЭ, а также методики для предварительного выявления наличия сибутрамина в БАД к пище и дальнейшего его подтверждения методами ТСХ и ВЭЖХ-МС соответственно, создают основу для применения системного подхода в анализе сибутрамина и его аналогов при решении конкретной задачи исследования.

Предложенные методики актуальны и значимы для осуществления практической деятельности контрольно-аналитических лабораторий. Важнейшие результаты исследования утверждены в качестве МУК 4.1.3603-

20 «Методика определения Сибутрамина в биологически активных добавках к пище и специализированной пищевой продукции».

Результаты диссертационного исследования Сухановой А.М. внедрены в учебный процесс кафедры фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), могут быть использованы в учебном процессе высших учебных заведений по дисциплине «Фармацевтическая экология».

### **Объём и структура диссертации**

Диссертационная работа изложена на 121 странице машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, трёх глав собственных результатов исследования, общих выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы. Диссертация иллюстрирована 60 рисунками и включает 35 таблиц, а также содержит список литературы из 128 источников (60 из которых – зарубежные), списка используемых сокращений, приложений, в которых представлены полученные хроматограммы и приведены акты внедрения результатов практических разработок.

### **Общая характеристика работы**

**Во введении** обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи исследования, определены научная новизна и практическая значимость, выделены основные положения, выдвигаемые на защиту, представлены сведения по апробации результатов, указан личный вклад автора.

**Глава 1 (обзор литературы)** отражает проведенный диссертантом информационно-аналитический поиск российских и зарубежных источников литературы. Согласно полученным результатам сформирована важность и актуальность исторически развивающейся проблемы избыточного веса не только в Российской Федерации, но и в мире. Изложена систематика

современных анорексигенных лекарственных препаратов, БАД к пище, указаны входящие в их состав компоненты. Показано, что сибутрамин является одним из наиболее эффективных лекарственных средств для похудения, обозначен его механизм действия и возможные побочные эффекты. В данной главе приведены примеры использования в анализе сибутрамина различных физико-химических методов в зависимости от объектов исследования. При этом указано на необходимость разработки аналитических методик определения сибутрамина в лекарственных препаратах и БАД к пище для осуществления их контроля качества. Несколько разделов главы посвящены БАД к пище: дана их характеристика и классификация, показаны возможные методы контроля качества и правовые основы обращения БАД к пище на территории Российской Федерации.

**Глава 2 (Материалы и методы исследования)** содержит всю необходимую информацию об использованных в диссертационном исследовании материалах и методах; приведен список стандартных образцов, реактивов, основного и вспомогательного оборудования, анализируемых объектов.

**Главы 3 и 4** схожи по структуре и посвящены разработке и валидации методик определения количественного содержания сибутрамина в лекарственных препаратах и БАД к пище анорексигенного действия с помощью методик ВЭЖХ-ДМД и КЭ. В первой части каждой из глав автор обосновывает выбор параметров и условий анализа, во второй – проводит валидацию разработанной методики, а далее – апробирует на анализируемых объектах, чем доказывает пригодность разработанных методик и их практическую значимость.

**В главе 5** диссертантом описана разработка методик определения Сибутрамина в БАД к пище методами тонкослойной хроматографии и высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием с целью осуществления предварительного и подтверждающего анализов.

В заключение диссертационной работы помещены четко сформулированные автором общие выводы.

### **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

Отмечая достаточный объем выполненных исследований, и, оценивая, в целом, положительно диссертационную работу Сухановой А.М., хотелось бы высказать ряд пожеланий и остановиться на некоторых вопросах и замечаниях.

1. Несколько поспешным выглядит вывод в разделе «Актуальность» о недостаточной воспроизводимости опубликованных в зарубежной литературе методик. В частности, автор перечисляет не менее 8 различных методик, при этом указание на источник приводится только для одной из них (методика USP). С учетом отсутствия ссылок и практического сравнения методик сложно подтвердить сделанные автором выводы.

2. Выбор условий анализа в методике с использованием ВЭЖХ-ДМД выглядит довольно хаотичным: используются не менее 5 различных вариантов состава подвижной фазы, однако причины, в т.ч. и ссылки на литературу, применения того или иного подхода отсутствуют.

3. Вызывает сомнение результат неудовлетворительной воспроизводимости методики USP (ВЭЖХ), поскольку в работе автор использовал отличный от монографии ион-парный реагент (гексансульфоновая кислота вместо бутансульфоновой кислоты), другие соотношения компонентов подвижной фазы, а также иную геометрию хроматографической колонки.

4. С чем связано отсутствие параметра «аналитическая область методики» при валидации методики определения сибутрамина в БАД к пище с использованием ВЭЖХ-ДМД (раздел 3.4.2.)?

5. Требуют уточнения результаты оценки внутрилабораторной прецизионности методики ВЭЖХ-ДМД (раздел 3.4.1.). Таблицы 8 и 9 не совсем информативны. Так, почему результат приводится на уровне 100 %, а

не в абсолютных значениях? Сколько в итоге растворов (один или пять) и на каком уровне концентраций готовил каждый аналитик?

6. В методике определения сибутрамина методом КЭ в качестве одного из параметров пригодности системы указано разрешение. Однако не указано, между какими пиками определялся данный параметр практически?

7. Спорными выглядят близкие значения LOD и LOQ для методик ВЭЖХ-ДМД и КЭ. С учетом применения капилляра диаметром 50 мкм и соответствующего различия в откликах детекторов данные значения должны отличаться более существенно.

8. Почему для контроля недекларируемого содержания сибутрамина в БАД к пище предлагаются в качестве основных методики с использованием ВЭЖХ-ДМД и КЭ (которые скорее подходят для количественного определения сибутрамина в лекарственных препаратах), тогда как разработанная методика ВЭЖХ-МС, отличающаяся более высокими параметрами чувствительности и селективности, используется лишь в качестве подтверждающей.

### **Заключение**

Таким образом, диссертация Сухановой Анны Михайловны на тему: «Разработка методик определения Сибутрамина в составе многокомпонентных лекарственных препаратов и БАД к пище анорексигенного действия» на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение актуальной задачи по разработке и внедрению аналитических методик определения сибутрамина в практическую деятельность контрольно-аналитических лабораторий различного уровня, которая направлена на осуществление контроля качества лекарственных препаратов, а также на повышение мониторинга БАД к пище, с целью выявления в них активной фармацевтической субстанции и решения вопроса об отнесении данной продукции к фальсифицированной.

По актуальности, важности, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов диссертационная работа соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора от 31.01.2020 г. №0094/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Суханова Анна Михайловна, заслуживает присуждения искомой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

### ***Официальный оппонент***

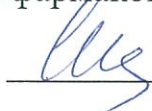
Начальник отдела разработки и актуализации фармакопейных статей на лекарственные средства синтетического происхождения  
Института фармакопеи и стандартизации в сфере обращения лекарственных средств

Федерального государственного бюджетного учреждения  
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

доктор фармацевтических наук

(14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия), доцент

 Сенченко Сергей Петрович

Подпись Сенченко С.П. заверяю,

Ученый секретарь

ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России,

к.м.н., директор Центра планирования

и координации научно-исследовательских работ

ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России



 Владимир Иванович Климов

«26» апреля 2021 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждения «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации

127051, г. Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2, тел. 8(495) 234-61-04, e-mail: Senchenko@expmed.ru