

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора фармацевтических наук, доцента, **Белоусова Михаила Валерьевича** 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

В современном мире наблюдается тенденция увеличения числа пациентов с ожирением и избыточной массой тела. На фармацевтическом рынке представлен немногочисленный ряд лекарственных препаратов для снижения массы тела. Одним из наиболее эффективных является Сибутрамин, обладающий высокой фармакологической эффективностью, но при этом способный вызвать серьезные нежелательные побочные эффекты.

Незаконное распространение данного лекарственного средства является уголовно наказуемым, поскольку Сибутрамин входит в Перечень сильнодействующих и ядовитых веществ и отпускается строго по рецепту врача.

В связи с этим, население прибегает к наиболее простому и безопасному способу похудения – приему БАД к пище, основу которых составляют компоненты растительного происхождения. Однако, в последнее время наблюдается увеличение случаев незаконного добавления Сибутрамина в БАД к пище с целью достижения заявленной эффективности.

Для решения проблемы ввоза и распространения фальсифицированных БАД к пище, а также для создания методик определения исследуемой АФС в лекарственных препаратах с целью дальнейшего включения их в нормативную документацию, автором диссертационного исследования разработаны методики определения Сибутрамина в анализируемых объектах.

Данные, полученные в результате анализа отечественной и зарубежной литературы, а также отсутствие зарегистрированных в Российской Федерации методик определения Сибутрамина в лекарственных препаратах и БАД к пище, определяют актуальность данной проблемы.

Степень обоснованности научных положений и выводов, сформулированных в диссертации

Научные положения, выводы и практические рекомендации диссертации Сухановой А.М. имеют научное и практическое значение и не вызывает сомнений. В результате анализа российских и зарубежных рецензируемых изданий научной литературы, в рамках диссертационной работы обоснован выбор разрабатываемых методик.

Разработанная методика количественного определения Сибутрамина в биологически активных добавках к пище включена в методические указания (МУК) 4.1.3603-20 «Методика определения Сибутрамина в биологически активных добавках к пище и специализированной пищевой продукции», которые внесены в реестр от 24.07.2020 г. Государственной системы санитарно-эпидемиологического нормирования Российской Федерации.

По теме диссертации 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

В диссертационной работе для получения экспериментальных результатов Суханова А.М. применяла современные физико-химические методы исследования. Новизна диссертации состоит в том, что автором унифицированы ранее упомянутые в литературе методики, которые лягут в основу при разработке нормативной документации, а также для осуществления рутинной практики контрольно-аналитических лабораторий.

Автором *впервые* экспериментально разработаны унифицированные методики определения Сибутрамина в лекарственных препаратах и БАД к

пище методом ВЭЖХ с использованием диодноматричного ультрафиолетового детектирования, капиллярного электрофореза, а также методики предварительного и подтверждающего анализов Сибутрамина в лекарственных препаратах и БАД к пище методами ТСХ и ВЭЖХ с масс-спектрометрическим детектированием. Разработанные методики определения количественного содержания активной фармацевтической субстанции Сибутрамина в анализируемых объектах валидированы. Доказано, что они соответствуют необходимым критериям качества.

Значимость полученных результатов для науки и практики

В диссертационной работе доказаны преимущества и экспериментальная значимость разработанных методик определения Сибутрамина в лекарственных препаратах и БАД к пище, показана практическая значимость проведения предварительного и подтверждающего анализов с помощью методов ТСХ И ВЭЖХ-МС соответственно.

Результаты диссертационной работы 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).

Личный вклад автора

Диссертант лично участвовал во всех этапах выполнения экспериментальной части. Автор провела поиск и анализ российской и зарубежной научной литературы, выполнила сбор полученных результатов, лично участвовала в их обработке и обобщении.

На основании полученных систематизированных данных автором обоснован выбор условий осуществления методик определения количественного содержания Сибутрамина методами ВЭЖХ с диодноматричным ультрафиолетовым детектированием и капиллярного электрофореза в лекарственных препаратах и биологически активных добавках к пище. Диссертантом установлены параметры осуществления предварительного и подтверждающего анализов методами тонкослойной,

высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием.

Автором лично сформулированы и изложены выводы и рекомендации в виде диссертации, автореферата и публикаций в рецензируемых научных изданиях.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия. Результаты научно-исследовательской работы соответствуют области исследования специальности, конкретно – пунктам 3 и 4 паспорта специальности.

Содержание и структура диссертации

Диссертация логично построена, четко структурирована, дополнена достаточным количеством рисунков и таблиц.

121 страница машинописного текста содержит введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, 3 главы собственных результатов исследования, общие выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы. Список литературы включает 128 источников, в том числе – 60 – зарубежные публикации. Диссертационная работа содержит приложения в количестве 5 единиц.

В разделе «**Введение**» обозначается актуальность изучаемой проблемы. Указываются основные положения научной работы, в которых отражена необходимость в разработке методик определения Сибутрамина в лекарственных препаратах и БАД к пище анорексигенного действия. Четко сформулированы цель и задачи работы, соответствующие тематике и направленности диссертации.

В главе 1 автором описаны результаты проведения анализа научной литературы российских и зарубежных авторов. Обозначена значимость проблемы избыточного веса. Систематизированы современные анорексигенные лекарственные препараты, выявлен один из наиболее

эффективных – Сибутрамин. Описаны физико-химические свойства лекарственного средства, существующие методы и условия его определения, указаны фармакологические свойства Сибутрамина, возможные побочные эффекты. Представлен ряд биологически активных добавок к пище и входящие в их состав компоненты.

Обоснована необходимость разработки методических подходов анализа Сибутрамина в лекарственных препаратах для обеспечения контроля их качества, а также для определения недекларируемого добавления Сибутрамина в БАД к пище с целью выявления фальсифицированной продукции.

В главе 2 представлены материалы и методы исследования, применяемые в настоящей диссертационной работе.

Главы 3 и 4 имеют схожую структуру и посвящены разработке методик определения количественного содержания Сибутрамина в лекарственных препаратах и БАД к пище методами высокоэффективной жидкостной хроматографии с диодноматричным ультрафиолетовым детектированием, капиллярного электрофореза соответственно. Проведена валидация разработанных методик на модельных смесях анализируемых объектов. Подробно разобран и обоснован выбор условий проведения анализов, полученные результаты структурированно изложены. Доказана пригодность разработанных методик.

Глава 5 описывает стадии разработки методики для проведения предварительного анализа с помощью метода ТСХ; подтверждающего анализа методом ВЭЖХ-МС. Разработанные методики, условия их проведения, все необходимые параметры, результаты и полученные хроматограммы, электрофореграммы и спектры четко упорядочены.

В завершении глав помещены общие выводы, кратко отражающие все полученные результаты настоящей диссертационной работы.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Автором приводятся современные аналитические методики определения Сибутрамина в лекарственных препаратах и биологически активных добавках к пище и их валидация. Демонстрируются возможности для их применения в рутинной практике контрольно-аналитических лабораторий.

Несмотря на общее положительное впечатление от работы, по результатам оценки содержания и оформления возникли следующие замечания и рекомендации:

1. Чем обусловлено использование на первом этапе исследования метода ион-парной ОФ ВЭЖХ, который не дал удовлетворительного результата определения, и только после этого классических ВЭЖХ вариантов разделения? Почему при элюировании в режиме ион-парной ВЭЖХ не изучали влияние рН подвижной фазы на хроматографические параметры?

2. По какому критерию проводилась оптимизация значения рН подвижной фазы при разработке условий элюирования аналита с колонки С18?

3. На основании чего был выбран именно метанол, а не ацетонитрил в качестве растворителя для получения испытуемых растворов?

4. Почему при описании параметров пригодности хроматографической системы отсутствует значение нижней границы фактора асимметрии?

5. При описании подготовки проб указано, что сначала проводится доведение до метки растворителем в мерной колбе, после чего применяется УЗ для экстракции из матрицы ГЛФ действующего вещества. Не происходит ли потери растворителя и внесение дополнительной ошибки в определение сибутрамина при разогревании в УЗ-бане раствора и испарения метанола?

6. Учитывалось ли при ВЭЖХ анализе метанольного извлечения из растительных БАД возможность наложения пиков компонентов растительного сырья с пиком сибутрамина? Соответственно, как определяли чистоту пика сибутрамина?

7. На основании чего была выбрана молярная концентрация рабочего электролита для метода капиллярного электрофореза?

8. Чем обусловлен выбор рН фосфатного буфера для капиллярного электрофореза?

Вышеуказанные вопросы и замечания носят рекомендательно-дискуссионный характер и не снижают научной и практической значимости настоящего исследования.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Сухановой Анны Михайловны на тему «Разработка методик определения Сибутрамина в составе многокомпонентных лекарственных препаратов и БАД к пище анорексигенного действия», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение актуальной задачи по разработке унифицированных методик количественного определения Сибутрамина с целью дальнейшего включения в нормативную документацию на активную фармацевтическую субстанцию и лекарственные препараты анорексигенного действия; для усиления мониторинга БАД к пище на наличие сильнодействующей фармацевтической субстанции, что является необходимым и важным для выявления фальсифицированной продукции.

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

Заведующий кафедрой фармацевтического анализа
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Сибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
доктор фармацевтических наук
15.00.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия;
14.00.25 – фармакология, клиническая фармакология
634050, г. Томск, ул. Московский тракт, д. 2,
тел. (3822)90-98-23,
e-mail: mvb63@mail.ru



Белоусов Михаил Валерьевич