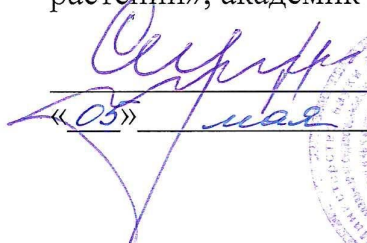


«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Федерального государственного
бюджетного научного учреждения
«Всероссийский научно-исследовательский
институт лекарственных и ароматических
растений», академик РАН


«05» мая 2022 г.

Сидельников Н.И.

2022 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» о научно-практической значимости диссертационной работы Никулина Александра Владимировича на тему: «Совершенствование стандартизации субстанций природного происхождения на основе современных инструментальных методов аналитической химии и теоретических методов квантовой химии», представленной в Диссертационный совет ДСУ 208.002.01 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 14.04.02 - Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Актуальность темы исследования

В соответствии со стратегией лекарственного обеспечения населения Российской Федерации и планом ее реализации признана необходимость совершенствования системы лекарственного обеспечения населения путем создания инновационных лекарственных средств, в том числе растительного происхождения. Неотъемлемым условием обеспечения качества лекарственных средств является наличие достоверных и воспроизводимых методик стандартизации.

Особенности анализа лекарственных растительных препаратов, обусловленные многокомпонентным составом биологически активных веществ, определяют необходимость тщательного подбора условий его проведения. При этом немаловажное значение имеет дальнейшее совершенствование методик стандартизации с учетом расширения возможностей инструментальной базы.

В связи с этим, диссертационная работа Никулина А.В., посвященная теоретическому и экспериментальному обоснованию разработки унифицированных методик контроля качества лекарственных средств растительного происхождения, является актуальной.

Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтической науки

Диссертационная работа выполнена в рамках плана и в соответствии с направлением научно-исследовательской работы кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии ЦКП (НОЦ) ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации» (ФГАОУ ВО «РУДН»).

Новизна исследования и полученных результатов

Новизна проведенных диссертантом исследований заключается в использовании унифицированного подхода к разработке и использованию методик стандартизации лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов. Автором экспериментально подобраны условия пробоподготовки и определения элементов методами ЭТААС и АЭС-ИСП. Разработана методика определения кремния в траве хвоща полевого, характеризующаяся простотой выполнения и достоверностью получаемых результатов.

Автором впервые предложена методика оценки содержания бромидов и нитратов в лекарственном растительном сырье, а также методика количественного определения йодидов с использованием метода ионометрии. На основании проведенных исследований предложен способ оценки содержания связанного и свободного йода в слоевищах ламинарии.

Показана перспективность использования ИК-спектроскопии для подтверждения подлинности полисахаридов. Впервые разработана унифицированная методика определения суммы восстанавливающих сахаров (метод Дюбуа). Моделированием с использованием теоретических методов квантовой химии (PM3 и V3LYP) показано, что реакция образования окрашенного комплекса сходна с реакцией Селиванова. Показана перспективность использования масс-спектрометрического детектора для определения замещенных углеводов методом ВЭЖХ, что подтверждено разработкой методики количественного определения глюкозамина сульфата в геле для наружного применения. Методом PM3 продемонстрировано преимущественное протонирование аминогруппы в условиях масс-фрагментации глюкозамина.

Основываясь на выбранных параметрах извлечения и выбранных хроматографических условиях, впервые разработаны и предложены методики определения арбутина и суммы антоцианов ВЭЖХ-методом. Показано, что для целей рутинного контроля качества наиболее рационально использование ультрафиолетового детектора. Применение квантово-химических расчетов позволило объяснить устойчивость дочерних ионов, образующихся при масс-фрагментации молекулы арбутина.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Научно обоснована разработка унифицированных методик количественного определения биологически активных веществ и минеральных элементов с использованием инструментальных методов. Исследование физико-

химических процессов, оказывающих влияние на развитие аналитического сигнала, выполнено с помощью предложенного автором квантово-химического обоснования. Сочетание экспериментальных и теоретических исследований позволило предложить общий теоретический алгоритм разработки унифицированных методик.

В процессе выполнения работы Никулиным А.В. были представлены новые унифицированные методики контроля качества лекарственного растительного сырья.

По результатам проведенной работы подготовлены проекты ОФС для ГФ следующего издания: ОФС «Определение кадмия, свинца, мышьяка, ртути в лекарственном растительном сырье», ОФС «Определение суммы восстанавливающих сахаров спектрофотометрическим методом», ОФС «Определение арбутина в субстанциях растительного происхождения методом ВЭЖХ», ОФС «Количественное определение суммы антоцианов в субстанциях растительного происхождения методом ВЭЖХ», изменение к ФС «Бадана толстолистного корневища».

Унифицированная АЭС-ИСП методика определения элементов в растительном материале внедрена в ЦКП (НОЦ) РУДН. Унифицированные методики определения тяжелых металлов (ЭТААС); суммы антоцианов (ВЭЖХ) в субстанциях природного происхождения внедрены в деятельность АО «Фармцентр ВИЛАР». Методика определения кремния в траве хвоща полевого (спектрофотометрия), унифицированные методики определения арбутина (ВЭЖХ) и суммы восстанавливающих сахаров (метод Дюбуа, спектрофотометрия) внедрены в работу Испытательного центра ФГБНУ ВИЛАР.

Результаты диссертационного исследования внедрены в учебный процесс Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (кафедра фармакогнозии, ботаники и технологии фитопрепаратов), ФГАОУ ВО «Северо-Восточного федерального университета им. М. К. Аммосова (отделение «Фармация»).

Личный вклад автора

Ведущая роль в постановке задачи исследования, а также в получении и обобщении данных принадлежит диссертанту. В совместных работах, автором было осуществлено планирование экспериментов по разработке методик, им лично выполнены экспериментальные исследования, проведена статистическая обработка полученных данных. Вклад Никулина А.В. на всех этапах работы является определяющим.

Рекомендации по практическому использованию результатов и выводов диссертационного исследования

Предложенные автором унифицированные алгоритмы могут быть применены при разработке других методик контроля качества лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов.

Предложенные автором методики могут быть использованы в аналитических лабораториях, а также в работе профильных научно-исследовательских учреждений и учебных заведениях.

Публикации по теме исследования

По теме диссертации опубликовано 20 научных работ, в том числе научных статей в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук – 6; статей в изданиях, индексируемых в МБД – 14.

Структура и содержание диссертации

Диссертация изложена на 341 страницах машинописного текста (с учетом Приложений – 386) и классически построена из введения, обзора литературы (1 глава), экспериментальной части (Глава 2, Глава 3, Глава 4, Глава 5, Глава 6), теоретической главы (Глава 7), общих выводов, практических рекомендаций, списка литературы, 4 приложений. Работа содержит 135 рисунков и 117 таблиц. Список литературы включает 343 источника.

Во введении обоснована актуальность темы, представлены информация о степени разработанности темы исследования, цель и задачи исследования, сформулированы научная новизна, теоретическая и практическая значимость результатов исследования, присутствует: методология и методы исследования, основные положения, выносимые на защиту, достоверность научных положений и выводов, апробация результатов исследования, личный вклад автора, внедрение результатов исследования, соответствие диссертации паспорту научной специальности, связь задач исследования с проблемным планом фармацевтической науки, данные о количестве публикаций.

Первая глава представляет собой информационно-аналитический обзор наиболее часто используемых в фармацевтической практике инструментальных методов определения элементов, биологически активных веществ: ААС, АЭС-ИСП, ЭТААС, МС-ИСП, ионометрии, спектрофотометрии, ВЭЖХ. Представлены достоинства и недостатки этих методов. Описаны принципы квантовой химии, наиболее часто используемые для теоретических исследований, а также конкретные примеры их использования в химии природных соединений.

Во второй главе содержится описание объектов исследования, оборудования, реактивов, стандартных образцов, методов квантово-химического моделирования, а также статистической обработки экспериментальных данных.

В третьей главе представлены результаты разработки унифицированных методик определения элементов методами АЭС-ИСП и ЭТААС, а также методика определения кремния в траве хвоща полевого.

Для разработки унифицированных комбинированных АЭС-ИСП/ЭТААС-методик определения элементов выбраны условия пробоподготовки растительного материала в МВ-печах в минимально возможной комплектации, а также условия инструментального определения; разработана методика

количественного определения кремния в траве хвоща полевого с использованием в качестве стандартного образца нефелиновой руды постоянного состава

Глава 4 содержит экспериментальные данные, демонстрирующие возможности метода ионометрии для оценки содержания нитратов, бромидов, йодидов в лекарственном растительном сырье.

Глава 5 содержит результаты разработки унифицированной методики определения суммы восстанавливающих сахаров с использованием реакции образования окрашенного комплекса с раствором фенола в концентрированной серной кислоте. Квантово-химическими методами установлена аналогичность процессов, приводящих к образованию окрашенного комплекса с реакцией Селиванова.

В данной главе содержатся данные, позволившие предложить вариант более глубокой очистки извлечения из лекарственного растительного сырья, а также данные по выбору унифицированного осадителя для гравиметрического определения полисахаридов. Продемонстрировано, что ИК-спектроскопия в сочетании с получением гравиметрических форм может быть перспективна для подтверждения подлинности полисахаридов.

В главе 6 представлены результаты, касающиеся разработки унифицированных ВЭЖХ-методик определения суммы антоцианов и арбутина в лекарственном растительном сырье. При использовании масс-спектрометрического детектора исследована фрагментация арбутина квантово-химическим моделированием.

Седьмая глава посвящена разработке общего теоретического алгоритма, позволяющего разрабатывать унифицированные методики анализа с применением теоретических подходов и экспериментального обоснования. В данной главе также приведены общие рекомендации по использованию разработанных методик в условиях лабораторий контроля качества, представлены обобщенные схемы определения аналитов.

Общие выводы диссертационной работы полностью отражают полученные результаты и соответствуют поставленным задачам исследования.

В приложениях приведены литературные данные по методикам определения некоторых аналитов, проекты ОФС, акты внедрения.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертация Никулина Александра Владимировича является законченной научной работой, решение поставленных задач полностью достигнуто, общие выводы основываются на результатах экспериментальных исследований.

В целом, положительно оценивая диссертационную работу, считаем целесообразным высказать следующие замечания и вопросы:

1. В работе прослеживается несогласованность терминологии при изложении материала: если в названии заявлено «...субстанций природного происхождения...», то по тексту представлены результаты исследования «...лекарственного растительного сырья...».
2. В Таблице 1 (Глава 2) не для всех растений указаны видовые названия.

3. Для подтверждения преимуществ применения микроволнового разложения для минерализации пробы лекарственного растительного сырья, желательным было провести сравнительные исследования с другими, разрешенными в настоящее время методами минерализации.
4. Раздел 3.2. посвящен подбору условий анализа макро- и микроэлементов (Al, Ba, Ca, Co, Cr, Si, Fe, K, Mg, Mn, Ni, Sr, Zn) методом АЭС-ИСП. Нормирование данных элементов не является обязательным требованием ГФ РФ к качеству лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов. Каково предназначение этой методики в рамках унифицированного подхода к разработке методик оценки качества лекарственного растительного сырья?
5. Установление нормы содержания кремния в траве хвоща полевого на основании анализа четырех образцов сырья. Необходимо проведение более масштабного исследования с использованием значительного количества образцов данного сырья различных мест и годов заготовки.
6. По результатам проведенной работы автором составлен проект ОФС «Определение кадмия, свинца, мышьяка и ртути в лекарственном растительном сырье», тогда как в разделе 3.4 представлено исследование по определению только кадмия, свинца, мышьяка. Вы предлагаете использовать составленную Вами ОФС наряду с действующей в настоящее время ОФС. 1.5.3.0009.15 «Определение содержания тяжелых металлов и мышьяка в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах»?
7. Вами разработана методика определения нитратов и бромидов в лекарственном растительном сырье. Имеются в фармакопеях других стран требования к нормированию данных анионов и методик их анализа?
8. Какое практическое приложение могут иметь квантово-химические расчеты реакции комплексообразования фруктозы (глюкозы) с фенолом в серной кислоте?

Сделанные замечания носят рекомендательный характер и не снижают общей положительной оценки.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Никулина Александра Владимировича на тему: «Совершенствование стандартизации субстанций природного происхождения на основе современных инструментальных методов аналитической химии и теоретических методов квантовой химии» на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук является научно - квалификационной работой, в которой разработаны теоретические положения и показана их практическая реализация, направленная на решение важной проблемы фармацевтической науки по совершенствованию методик контроля качества лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов.

По актуальности, степени научной новизны, теоретической и практической значимости, диссертационная работа соответствует требованиям п. 15

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 докторским диссертациям, а ее автор Никулин Александр Владимирович заслуживает присуждения ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности – 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Отзыв на диссертационную работу Никулина Александра Владимировича заслушан и утвержден на заседании специализированной секции Учёного совета ФГБНУ ВИЛАР по поиску БАВ и разработке лекарственных растительных препаратов (протокол № 4 от «26» апреля 2022 года).

Доктор фармацевтических наук
(14.04.01 - Технология получения лекарств;
14.04.02 - Фармацевтическая химия, фармакогнозия),
профессор, главный научный сотрудник
отдела химии природных соединений
Федерального государственного бюджетного
научного учреждения «Всероссийский
научно-исследовательский институт лекарственных
и ароматических растений»



« 26 » апреля 2022 г.

Даргаева Тамара Дарижаповна

Подпись доктора фармацевтических наук, профессора Даргаевой Т.Д. заверяю:
Учёный секретарь ФГБНУ ВИЛАР
кандидат фармацевтических наук



Семкина Ольга Александровна



Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений»
Адрес: 117216, г. Москва, ул. Грина, д. 7, стр. 1
Тел.: +7 (495) 388-55-09
E-mail: vilamii@mail.ru