

«УТВЕРЖДАЮ»



Генеральный директор АО «ВНЦ БАВ»

 О. В. Проскурина

« 28 » августа 2021 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

О научно-практической значимости диссертационной работы **Сухановой Анны Михайловны «Разработка методик определения Сибутрамина в составе многокомпонентных лекарственных препаратов и БАД к пище анорексигенного действия»**, представленной в диссертационный совет ДСУ 208.002.01 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) на соискание учёной степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Актуальность темы исследования

В последние десятилетия как за рубежом, так и в нашей стране, широко применяют препараты анорексигенного действия с целью снижения массы тела. Одним из высокоэффективных препаратов является Сибутрамин. Лекарственный препарат Сибутрамин – ингибитор обратного захвата нейромедиаторов – серотонина и норадреналина, активирует центральные норадреналин- и серотонинергическую системы. Несмотря на высокую фармакологическую активность, прием Сибутрамина вызывает серьезные побочные эффекты; среди них – депрессия и нарушение психики.

Сибутрамин входит в Перечень сильнодействующих и ядовитых веществ, незаконное распространение которых уголовно наказуемо на основании действия статей 234 УК РФ (незаконный оборот сильнодействующих или ядовитых веществ в целях сбыта), 226 (незаконное

перемещение через таможенную границу Таможенного союза в рамках ЕврАзЭС, либо Государственную границу Российской Федерации с государствами - членами Таможенного союза в рамках ЕврАзЭС сильнодействующих и ядовитых веществ) УК РФ. Сибутрамин отпускается строго по рецепту врача.

В связи с этим, зачастую население применяет наиболее простой способ снижения массы тела – прием БАД к пище.

В последнее время участились случаи недекларируемого добавления активной фармацевтической субстанции (АФС) Сибутрамина в биологически активные добавки к пище для достижения заявленной эффективности. Согласно данным Федеральной таможенной службы за 2019 – 2020 гг. участились факты обнаружения в БАД к пище сильнодействующих веществ, обладающих психоактивными свойствами, что противоречит законодательству Российской Федерации.

По результатам анализа российских и зарубежных литературных источников и нормативных документов, имеются разрозненные сведения об анализе субстанции Сибутрамина в USP (ВЭЖХ-УФ); в составе ЛП (ВЭЖХ-УФ, ВЭЖХ-МС); в составе БАД к пище (ВЭТСХ; ВЭЖХ-УФ, ВЭЖХ-МС; ГХ-МС); в биологических жидкостях (ГХ-МС; ЯМР). Однако, данные методики не зарегистрированы в Российской Федерации, а также не обладают должной воспроизводимостью, что указывает на актуальность в поставленной цели – разработке унифицированных методик количественного определения Сибутрамина в лекарственных препаратах, биологически активных добавках к пище, а также предварительного экспресс – анализа и подтверждения Сибутрамина в БАД к пище с целью выявления фальсификации БАД к пище для снижения массы тела.

Связь работы с проблемным планом фармацевтических наук

Диссертационная работа выполнена в соответствии с тематикой и планом научных исследований кафедры фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева Института фармации им.

А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) по теме «Совершенствование образовательных технологий додипломного и последипломного медицинского и фармацевтического образования» (№ государственной регистрации 01.2.011.68237).

Научная новизна исследования и полученных результатов

В настоящем диссертационном исследовании впервые разработаны унифицированные методики определения Сибутрамина в лекарственных препаратах и БАД к пище методом ВЭЖХ с диодноматричным ультрафиолетовым детектированием, капиллярного электрофореза, а также методики предварительного и подтверждающего анализов Сибутрамина в лекарственных препаратах и БАД к пище методами ТСХ и ВЭЖХ с использованием масс-спектрометрического детектирования. Разработанные методики валидированы и апробированы на модельных смесях и анализируемых объектах. Доказано соответствие методик критериям качества.

Также оптимизировано определение наличия Сибутрамина в БАД к пище с целью проведения предварительного и подтверждающего методов анализа.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Диссертантом научно обоснованы условия количественного определения Сибутрамина в лекарственных препаратах и БАД к пище ранее неприменяемыми методами ВЭЖХ-ДМД, КЭ; доказана пригодность разработанных методик для контроля лекарственных препаратов анорексигенного действия и установления наличия Сибутрамина в биологически активных добавках к пище; сформулированы рекомендации по проведению предварительного и подтверждающего анализов БАД к пище на его наличие с применением ТСХ и ВЭЖХ-МС.

Разработанная методика количественного определения Сибутрамина в БАД к пище утверждена в качестве методических указаний (МУК) 4.1.3603-

20 «Методика определения Сибутрамина в биологически активных добавках к пище и специализированной пищевой продукции» (внесена в реестр от 24.07.2020 Государственной системы санитарно-эпидемиологического нормирования Российской Федерации).

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).

Личный вклад автора

Диссертант лично участвовал в выборе объектов исследования, постановке цели и задач, анализе научной литературы отечественных и зарубежных источников, разработке аналитических методик, обобщении результатов и формулировке общих выводов.

Автору принадлежит ведущая роль в написании методических указаний и публикаций по теме диссертации; все главы диссертации и автореферат – личный труд диссертанта.

Рекомендации по практическому использованию результатов исследования

Разработанные диссертантом методики целесообразно использовать при проведении контроля качества лекарственных препаратов на стадиях производства лекарственных форм и сертификации готовой продукции, а также при анализе БАД к пище в лабораториях Таможенного союза и Роспотребнадзора с целью выявления Сибутрамина и его количественного определения на основе комплекса методов высокоэффективной жидкостной хроматографии, капиллярного электрофореза; а также методик предварительного и подтверждающего анализа с применением ТСХ и ВЭЖХ-МС соответственно.

Публикации по теме исследования

По материалам диссертационного исследования опубликовано 11 печатных работ, в том числе 6 – в научных журналах, рекомендуемых ВАК РФ, из которых 2 статьи – в изданиях, рецензируемых базой Scopus.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа Сухановой А.М. изложена на 121 странице машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, экспериментальной части, общих выводов, списка литературы из 128 источников (60 из которых – зарубежные), списка используемых сокращений и приложений.

Диссертация иллюстрирована 60 рисунками и включает 35 таблиц.

Во введении четко сформулированы и обозначены актуальность темы исследования, цель и задачи, основные положения диссертационного исследования.

В главе 1 представлены данные, полученные в результате анализа литературных источников (российских и зарубежных). Описаны представленные на фармацевтическом рынке лекарственные препараты анорексигенного действия, БАД к пище, а также входящие в них компоненты. Показано, что одним из наиболее эффективных лекарственных средств для похудения является Сибутрамин. Описаны его физико-химические свойства, а также существующие методики его определения в различных объектах. На основании анализа научно-информационных материалов диссертантом доказана необходимость разработки аналитических методик определения Сибутрамина в лекарственных препаратах и БАД к пище, что является актуальной задачей современности.

В главе 2 описаны материалы и методы, используемые в работе, в том числе объекты исследования, сертифицированное основное и вспомогательное оборудование, реактивы.

Третья и четвертая главы посвящены разработке методик количественного определения Сибутрамина в лекарственных препаратах и

биологически активных добавках к пище методами ВЭЖХ-ДМД и КЭ. Автором подробно обосновывается выбор методик и условия их проведения. Также в данной главе отражены результаты валидации разработанных методик и практическая значимость, применяя статистическую обработку результатов определения.

В главе 5 представлены результаты разработки методик предварительного и подтверждающего анализов Сибутрамина в БАД к пище с помощью методов тонкослойной хроматографии и высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием соответственно. Текстовый материал сопровождается удачно полученными хроматограммами, электрофореграммами, спектрами.

Стоит отметить, что полученные диссертантом хроматограммы, электрофореграммы, спектры прилагаются.

Общие выводы сформулированы четко, отражают содержание диссертационного исследования и соответствуют поставленной цели и задачам.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работа Сухановой А. М. выполнена с использованием современных физико-химических методов исследования, обоснованных научной методологией. Удачно разработаны методики анализа Сибутрамина. Однако, при общей положительной оценке к работе имеется ряд вопросов и замечаний:

1. На странице 94 диссертации приведена хроматограмма метанола, хотелось бы пояснить ее содержание.
2. Проверяли ли экспериментально при разработке методик ВЭЖХ для анализа Сибутрамина использование, кроме метанола, другие экстрагенты и растворители?

3. Целесообразно было бы указать рН подвижной фазы при анализе методом ВЭЖХ-МС.

Указанные замечания не влияют на значимость, важность и актуальность диссертационного исследования.

Заключение

Таким образом, диссертация Сухановой Анны Михайловны на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований с использованием современных аналитических методов содержится решение актуальной научно-практической задачи по разработке методик определения Сибутрамина в лекарственных препаратах и биологически активных добавках к пище анорексигенного действия. Диссертационное исследование имеет большое значение для осуществления контроля качества контрольно-аналитическими лабораториями на стадиях производства лекарственных форм и сертификации готовой продукции, а также с целью выявления Сибутрамина в БАД к пище в лабораториях Таможенного союза.

По актуальности, достоверности полученных результатов, теоретической, практической и социальной значимости, диссертационная работа на тему: «Разработка методик определения Сибутрамина в составе многокомпонентных лекарственных препаратов и БАД к пище анорексигенного действия» 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.

Отзыв на диссертационную работу Сухановой Анны Михайловны заслушан и утверждён на заседании отдела химии и технологии синтетических лекарственных средств и аналитического контроля Акционерного общества «Всесоюзный научный центр по безопасности биологически-активных веществ», протокол № 3 от 26 апреля 2021 года.

Отзыв подготовил руководитель отдела химии и технологии синтетических лекарственных средств и аналитического контроля, доктор химических наук (05.17.05 – технология продуктов тонкого органического синтеза, 02.00.08 – химия элементоорганических соединений), профессор

 София Яковлевна Скачилова

Акционерное общество «Всесоюзный научный центр по безопасности биологически-активных веществ»

145420, Московская область, г. Старая Купавна, ул. Кирова, д. 23, тел. +7(495)702-96-37, e-mail: vncbav@bk.ru

Подпись Скачиловой Софии Яковлевны заверяю

Генеральный директор АО «Всесоюзный научный центр по безопасности биологически-активных веществ», кандидат медицинских наук

 Оксана Владимировна Проскурина

