9 листов № 1230/02-23-12/
30 10 2023
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Самарский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации
тел./факс +7(846) 374-10-03

ОТЗЫВ

официального оппонента профессора кафедры фармации и биотехнологии института фармации и биотехнологии федерального автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», доктора фармацевтических наук, доцента Мараховой Анны Игоревны по диссертации Маркина Дмитрия Николаевича на тему: «Разработка методик количественного определения методом ИК-Фурье-спектрометрии на примере некоторых лекарственных средств», представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия

1. Актуальность выполненного исследования

Потребность фармацевтического анализа в быстрых, экономичных и метрологически состоятельных способах оценки качества лекарственных препаратов постоянно возрастает, что и определяет значимость темы диссертационного исследования Дмитрия Николаевича Маркина. ИК-спектрометрия сегодня рассматривается как метод, позволяющий получать результаты с нормируемыми характеристиками точности. Однако в практике контроля качества лекарственных средств применение ИК-спектрометрии в средней области ИК-диапазона, как правило, не выходит за рамки качественных определений. Построение абсолютной градуировки по отдельным полосам поглощения не обеспечивает количественных результатов с удовлетворительными метрологическими параметрами. Это обстоятельство, продемонстрированное в рецензируемой работе, явилось одним из исходных оснований для перехода к многомерным хемометрическим моделям градуировки.

Дополнительные возможности открывает использование методов математической статистики, в том числе анализ многомерных массивов данных. Такой подход позволяет повышать точность обработки ИК-спектрометрической информации, расширять номенклатуру изучаемых объектов и аналитический потенциал метода. Количественное ИК-спектрометрическое определение многокомпонентных лекарственных средств требует методических решений, опирающихся на спектры производных и на построение математических

зависимостей «аналитический отклик – содержание вещества» с применением хемометрики. Математические модели также серьезно упрощают применение методы в рутинном анализе.

Таким образом, актуальность выполненного исследования обусловлена необходимостью расширения аналитических возможностей ИК-Фурье-спектрометрии в контроле качества лекарственных средств, разработки метрологически обоснованных методик количественного определения лекарственных веществ в таблетированных лекарственных формах, научного обоснования выбора хемометрических моделей и процедур пробоподготовки, а также автоматизации расчетных процедур и интеграции спектрометра со специализированным программным обеспечением. Решение этих задач на примере кислоты ацетилсалициловой, кофеин-бензоата натрия и папаверина гидрохлорида соответствует паспорту научной специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия и имеет практическую значимость для контроля качества лекарственных средств.

2. Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность

Научная новизна диссертационного исследования состоит в том, что автором получены математические (градуировочные) модели количественного определения лекарственных веществ методом ИК-Фурье-спектрометрии в режиме нарушенного полного внутреннего отражения в таблетированных лекарственных формах. В работе впервые установлены параметры пробоподготовки таблетированных лекарственных форм, содержащих кислоту ацетилсалициловую, кофеин-бензоат натрия и папаверина гидрохлорид, применительно к количественному ИК-спектрометрическому анализу. Экспериментально подтверждено, что воспроизводимость ИК-спектров в определяющей степени обусловлена измельченностью анализируемых образцов, их влажностью и интервалом времени между пробоподготовкой (измельчением) и регистрацией ИК-спектра.

В рамках выполненного исследования впервые разработаны математические модели пробоподготовки таблетированных лекарственных форм кислоты ацетилсалициловой, кофеин-бензоата натрия и папаверина гидрохлорида для количественного определения методом ИК-Фурье-спектрометрии в режиме НПВО.

Кроме того, предложен и апробирован алгоритм разработки аналитических методик количественного определения указанных лекарственных веществ методом ИК-Фурье-спектрометрии в режиме НПВО в таблетированных лекарственных формах. Практическая реализация предложенных решений обеспечена разработкой компьютерной программы для ЭВМ «Spectral Model Analyzer», предназначенной для предобработки первичных ИК-спектров, формирования математических (градуировочных) моделей взаимосвязи «параметры ИК-спектра – содержание анализируемого вещества в пробе» и расчета содержания анализируемого вещества в рутинных пробах.

Достоверность полученных результатов и сформулированных на их основе положений определяется представительностью и воспроизводимостью первичных аналитических данных, корректностью организации эксперимента, использованием современных физико-химических методов анализа и статистических процедур обработки результатов. Применение метода частичных наименьших квадратов обеспечило высокие показатели прогностической способности градуировочных моделей (коэффициент детерминации на уровне 0,99), а проверка моделей проводилась как на тестовой выборке, так и на независимых контрольных образцах. Метрологические характеристики разработанных методик подтверждены оценкой линейности, правильности, сходимости и промежуточной прецизионности в рабочем диапазоне 80-120% от номинального содержания; результаты сопоставления с референтными методиками (алкалиметрическим титрованием, ВЭЖХ и УФ-спектрофотометрией) не выявили статистически значимых различий по критериям Фишера и Стьюдента. Апробация результатов в условиях фармацевтических предприятий и публикация основных положений работы также подтверждают обоснованность и достоверность выводов диссертационного исследования.

3. Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Достоверность и аргументированность научных положений, выводов и рекомендаций, изложенных в диссертационном исследовании Д.Н. Маркина, базируются на надлежащем качестве сбора исходной информации, а также на

репрезентативности и надежности первичных экспериментальных данных. Для их получения применялись методы ИК-Фурье-спектрометрии в режиме нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО), УФ-спектрофотометрии, алкалиметрического титрования и высокоэффективной жидкостной хроматографии. Обработка результатов осуществлялась посредством методов вариационной статистики, регрессионного, корреляционного, однофакторного дисперсионного и многомерного статистического анализа выборок.

4. Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования

Теоретическая значимость результатов диссертационного исследования определяется формированием алгоритма разработки методик количественного анализа таблетированных лекарственных форм методом ИК-Фурье-спектрометрии. Предложенный алгоритм упорядочивает последовательность этапов – от регистрации и предобработки спектров до построения и валидации градуировочных моделей – и может рассматриваться как методическая основа для создания аналогичных методик применительно к другим лекарственным веществам.

Практическая значимость работы связана с созданием прототипа программно-аналитического комплекса для количественного ИК-спектрометрического анализа, объединяющего ИК-Фурье-спектрометр и компьютерную программу. Данный комплекс позволяет автоматизировать процедуру количественного определения, что снижает трудоемкость анализа и создает условия для более быстрого внедрения и совершенствования аналитических методик в лабораторной практике.

Сформулированные в диссертации методические принципы могут быть использованы как практические рекомендации по разработке методик количественного анализа лекарственных средств методом ИК-Фурье-спектрометрии в режиме НПВО. Конкретными путями использования результатов являются: включение разработанных методик в нормативную документацию на лекарственные препараты; применение алгоритма и программного обеспечения в отделах контроля качества фармацевтических предприятий и испытательных лабораториях; использование предложенных подходов к пробоподготовке и хемометрической обработке данных при разработке методик для других таблетированных

лекарственных форм; а также применение материалов диссертации в учебном процессе при подготовке специалистов в области фармацевтической химии.

Научно-практическая значимость подтверждается свидетельством о государственной регистрации программы для ЭВМ «Spectral Model Analyzer» № 2025697371 от 24.12.2025.

Необходимо особо выделить, что результаты исследования апробированы и нашли применение в условиях производства ООО «Самарская фармацевтическая фабрика» (акт внедрения от 25.03.2026) и ООО «Лекарь» (акт внедрения от 26.03.2026).

5. Оценка содержания диссертации

Диссертация построена по традиционному принципу и состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, общих выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, включающего 37 отечественных и 139 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 29 таблицами и 23 рисунками.

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России. Получено 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ «Spectral Model Analyzer» № 2025697371 от 24.12.2025.

Во введении диссертации аргументируется значимость темы исследования, освещается степень ее изученности, формулируются цель и задачи работы, представляются ключевые положения, выносимые на защиту, а также устанавливаются научная новизна, теоретическая и практическая ценность полученных результатов. Здесь же содержатся данные о количестве публикаций по теме, местах апробации исследования и внедрении его результатов.

Первая глава представляет собой обзор научной литературы, охватывающей исследования, посвященные аналитическим аспектам количественного определения лекарственных веществ методом ИК-спектрометрии. В ней освещаются вопросы методического подхода к количественному определению в ИК-спектрометрии,

специфика пробоподготовки в ИК-спектрометрическом анализе, а также программное обеспечение, применяемое для ИК-спектрометрии.

Во второй главе описание посвящено объектам и методологии исследования. Особое внимание сосредоточено на параметрах регистрации спектров с помощью ИК-Фурье-спектрометра, приемах предобработки и обработки массивов ИК-спектрометрических данных, математическом планировании подготовки проб, референтных методиках количественного определения и статистической обработке результатов, на которых базируется диссертационное исследование.

Третья глава представлена разработка математических (градуировочных) моделей количественного определения кислоты ацетилсалициловой, кофеин-бензоата натрия и папаверина гидрохлорида посредством ИК-Фурье-спектрометрии. Акцент сделан на регистрации и предварительной обработке ИК-спектрометрических данных, а также на методах их обработки и автоматизации.

В четвертой главе содержится изложение разработки методик количественного определения методом ИК-Фурье-спектрометрии. В ней показаны планирование пробоподготовки для методик количественного определения и «сборка» аналитических методик количественного анализа с применением ИК-Фурье-спектрометрии.

В пятой главе представлена валидация аналитических методик количественного определения кислоты ацетилсалициловой, кофеин-бензоата натрия и папаверина гидрохлорида в таблетированных лекарственных формах. Рассматриваются метрологические характеристики разработанных методик, а также выполняется их сравнение с метрологическими параметрами референтных методик.

Каждая глава диссертации завершается выводами, которые полностью отражают содержание главы. *Приложения* содержат свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ, методику количественного определения лекарственных веществ в таблетированных лекарственных формах методом ИК-Фурье-спектрометрии, акты внедрения результатов диссертационной работы, поверхности отклика и контурные диаграммы зависимости показателя

«Открываемость» от параметров пробоподготовки для таблеток «Ацетилсалициловая кислота» и таблеток «Папаверина гидрохлорид».

Данные диссертации используются в практической работе ООО «Лекарь» и ООО «Самарская фармацевтическая фабрика».

Несмотря на высокую оценку представленного исследования, возникли некоторые вопросы и замечания:

1. Как осуществляли приготовление контрольных образцов для используемых в работе лекарственных веществ и чем они принципиально отличались от градуировочных образцов?
2. Как оценивалась линейность, если в методе частичных наименьших квадратов (PLS) аналитическим сигналом фактически является предсказанная концентрация, а не интенсивность отдельных полос поглощения лекарственных веществ?
3. Каким образом в процедуре программной обработки ИК-спектрометрических данных учитывались выбросы и неоднородность порошковых проб для анализируемых таблеток?
4. Почему количество градуировочных образцов составило 30 для кислоты ацетилсалициловой и кофеин-бензоата натрия и 40 для папаверина гидрохлорида? Достаточно ли этого?
5. Какова целесообразность проведения отдельных процедур валидации математических моделей и аналитических методик определения соответствующих лекарственных веществ в таблетированных лекарственных формах?
6. Чем обусловлен выбор различных спектральных диапазонов при анализе таблеток разных лекарственных веществ: 1800-650 $см^{-1}$ («Ацетилсалициловая кислота» таблетки 500 мг), 1710-650 $см^{-1}$ («Цитрамон П» таблетки) и 4000-650 $см^{-1}$ («Папаверина гидрохлорид» таблетки 40 мг)?

7. Возможно ли масштабирование предложенного методического подхода – количественного определения кислоты ацетилсалициловой, кофеин-бензоата натрия, папаверина гидрохлорида в таблетках для других лекарственных веществ и других лекарственных форм?
8. В диссертационной работе встречаются отдельные технические опечатки и стилистические неточности.

Сделанные замечания не являются принципиальными, не снижают значимости выполненных научных исследований и не отражаются на положительной оценке диссертации автора.

6. Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Содержание автореферата полностью соответствует и отражает основные положения и выводы диссертации, а диссертационная работа Маркина Дмитрия Николаевича соответствует заявленной специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

7. Заключение о соответствии диссертации критериям «Положения о присуждении ученых степеней»

Таким образом, диссертационная работа Маркина Дмитрия Николаевича на тему: «Разработка методик количественного определения методом ИК-Фурье-спектрометрии на примере некоторых лекарственных средств», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия, является завершенной самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной задачи современной фармацевтической химии и фармакогнозии – разработка методик количественного определения методом ИК-Фурье-спектрометрии в таблетированных лекарственных формах.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Маркина Дмитрия Николаевича соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Официальный оппонент

Профессор кафедры фармации и биотехнологии
института фармации и биотехнологии
федерального государственного автономного
образовательного учреждения
высшего образования
"Российский университет дружбы народов
имени Патриса Лумумбы"
доктор фармацевтических наук, доцент,
14.04.02 - фармацевтическая химия, фармакогнозия.
117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 10 к.2,
тел. (495) 434-70-27,
e-mail: marakhova_ai@pfur.ru
доктор фармацевтических наук,
14.04.02 - фармацевтическая химия,
фармакогнозия Марахова Анна Игоревна

«26» октября 2026 г.

Подпись Мараховой Анны Игоревны удостоверяю:
Ученый секретарь Ученого совета РУДН,
доктор исторических наук, профессор К.П. Курылев

С отзывом ознакомлен
30.10.2026 г.