

ОТЗЫВ

официального оппонента к.фарм.н. Шишмаревой Татьяны Михайловны на диссертацию Лазицкой Анны Марковны «Совершенствование методов анализа производных бензодиазепаина и фенилалкиламина», представленную к защите в диссертационный совет Д 999.140.03 при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 - фармацевтическая химия, фармакогнозия

Актуальность работы. Диссертация Лазицкой Анны Марковны «Совершенствование методов анализа производных бензодиазепаина и фенилалкиламина» посвящена разработке новых методик спектрофотометрического, хроматографического анализа лекарственных средств - производных бензодиазепаина и фенилалкиламина, которые обладают доступностью, высокой производительностью, селективностью и чувствительностью.

Объектами исследования являются лекарственные препараты тофизолам, феназепам и флуоксетин, которые широко применяются в психиатрической практике при лечении заболеваний. Феназепам и флуоксетин включены в «Перечень наименований токсичных веществ, наиболее часто встречающихся при острых отравлениях». Между тем, имеющиеся и представленные в литературе методы анализа указанных препаратов несовершенны и не позволяют объективно оценить их качество.

Учитывая вышеизложенное, тема работы актуальна в связи с необходимостью совершенствовать методики контроля качества лекарственных препаратов - тофизолама, феназепам, флуоксетина современными физико-химическими методами.

Научная новизна диссертационной работы заключается в разработке, теоретическом и экспериментальном обосновании, а также создании и внедрении в практику методик фармацевтического и химико -

токсикологического анализа феназепама, тофизопама и флуоксетина в субстанциях и лекарственных формах. Автором в качестве внешних (оптических) образцов сравнения для спектрофотометрического анализа исследуемой группы препаратов предложены калия хромат, калия дихромат, калия ферроцианид, метиловый красный. Определены условия качественного и количественного определения тофизопама, феназепама и флуоксетина в лекарственных формах и в сочетаниях с психотропными лекарственными веществами в извлечениях из мочи методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Установлено влияние факторов, влияющих на изолирование тофизопама и флуоксетина из модельных смесей мочи с помощью жидкость - жидкостной экстракции. Обоснованы и предложены оптимальные системы растворителей для идентификации тофизопама, феназепама и флуоксетина в сочетании с психотропными лекарственными веществами в извлечениях из мочи методом тонкослойной хроматографии.

Научная новизна диссертационного исследования нашла отражение в положениях, выносимых на защиту.

Практическая значимость. Диссертантом разработаны методики спектрофотометрического определения тофизопама, феназепама и флуоксетина в субстанциях и готовых лекарственных формах по оптическим образцам сравнения, обладающие высокой воспроизводимостью и правильностью (14 методик). Предложены оптимальные условия определения указанных лекарственных веществ методом высокоэффективной жидкостной хроматографии и разработаны методики количественного определения феназепама, тофизопама и флуоксетина в лекарственных формах методом ВЭЖХ (3 методики). Предложены 2 методики изолирования тофизопама и флуоксетина из модельных смесей мочи. Обоснованы условия разделения и идентификации изучаемых лекарственных средств в сочетании с другими психотропными лекарственными средствами в извлечениях из мочи методами ТСХ и ВЭЖХ.

Получен Патент РФ на изобретение № 2622000 «Способ определения феназепам»; разработаны и предложены проекты изменения фармакопейных статей предприятий.

Цель и задачи диссертации четко сформулированы и определяют структуру работы, соответствующую логике научного исследования, изложение материала является последовательным. Главы диссертации взаимосвязаны, каждая из них носит завершённый характер, содержит самостоятельные предложения и выводы. Избранная структура работы позволила автору в полной мере раскрыть тему исследования. При обосновании актуальности темы работы определяются ее цель и задачи, предмет и методология исследований.

Структура и оформление диссертации. Диссертация Лазицкой А.М. имеет традиционную структуру и включает введение (кратко охарактеризованы актуальность темы, цель и задачи исследования, научная новизна и практическая значимость работы, её апробация, публикации по теме, основные положения, выносимые на защиту, объем и структура диссертации); обзор литературы (первая глава); экспериментальную часть, включающую 3 главы, отражающие основное содержание работы; общие выводы, список литературы и объемного приложение, характеризующее практическую значимость проведенного исследования. Диссертация изложена на 215 страницах машинописного текста, включает 65 таблиц, 46 рисунков.

Во введении обоснована актуальность темы исследования, кратко охарактеризована степень научной разработанности проблемы, сформулированы цель и задачи исследования, определены объекты исследования, приведены наиболее существенные результаты работы, выносимые на защиту, обладающие научной новизной.

Первая глава представляет собой обзор литературы, в котором дан тщательный систематический анализ научной литературы по исследуемой теме с учетом зарубежных научных подходов и концепций.

Во второй главе описаны методы исследования, а также используемая в работе аппаратура. Для решения поставленных задач в работе были использованы современные экспериментальные методы исследования: спектрофотометрия, тонкослойная хроматография, высокоэффективная жидкостная хроматография. Полученные результаты количественных определений обрабатывались статистическими методами с использованием современных компьютерных программ.

В третьей главе автором представлены результаты проведенного исследования. Выявлены оптимальные условия спектрофотометрического определения тофизопама, феназепама и флуоксетина для количественного определения этих веществ в субстанциях и лекарственных формах по внешним (оптическим) образцам сравнения. Представлена сравнительная оценка разработанных методик и предлагаемых нормативной документацией. Выявлены преимущества методики спектрофотометрического определения по оптическим образцам сравнения. Разработаны унифицированные условия количественного определения тофизопама, феназепама и флуоксетина в лекарственных формах методом ВЭЖХ.

Четвертая глава содержит результаты химико-токсикологического анализа тофизопама, феназепама и флуоксетина. Выявлена возможность изолирования и идентификации указанных веществ в биологическом объекте (моче) при совместном присутствии с другими психотропными лекарственными средствами в условиях сочетанного применения методами тонкослойной и высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, рекомендаций и выводов. В результате проведенных систематических экспериментальных исследований дано теоретическое и практическое

обоснование критериев оптимизации методов хроматографического и спектрофотометрического изучения лекарственных средств - производных бензодиазепина и фенилалкиламина.

Опубликованные диссертантом научные работы (25 работ, в том числе 5 статей в периодических изданиях, рекомендованных ВАК МО и науки РФ, 1 патент РФ на изобретение) полностью отражают основное содержание диссертационного исследования.

Автореферат полностью соответствует диссертации, раскрывает ее основные положения и выводы. Научные положения диссертации соответствуют специальности 14.04.02 - фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Безусловно, автор проделал большую исследовательскую работу. Об этом свидетельствует и широкий круг нормативных и литературных источников, на которые опирается диссертант.

Авторские положения и выводы носят обоснованный характер, что обеспечивается современной методологией и методикой научных исследований. Таким образом, на основе достаточного анализа предметной области, адекватной постановки научной проблемы частных задач исследования, корректного применения наукоемких методов исследования получены вполне достоверные обоснованные результаты.

Вместе с тем, хочется высказать следующие замечания и задать вопросы:

1. Желательно представить более развернутое обоснование экономических преимуществ методик, разработанных диссертантом, можно в виде таблицы.

2. Наблюдается ли преимущество по времени проведения анализа разработанных методов перед используемыми методами в настоящее время?

3. Отличались ли по содержанию действующих веществ анализируемые образцы в зависимости от фирм-производителей указанных препаратов?

Отмеченные недостатки, впрочем, не влияют на положительную оценку диссертационной работы Лазицкой А.М.

Заключение. Диссертационная работа Лазицкой А.М. на тему "Совершенствование методов анализа производных бензодиазепина и фенилалкиламина" является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, которая представляет собой исследование актуальной проблемы, характеризуется научной новизной, теоретической и практической значимостью. Работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (в редакции постановления правительства РФ № 335 от 21.04.2016 г.), а ее автор Лазицкая Анна Марковна заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 - фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Научный сотрудник лаборатории
химико-фармацевтических исследований
Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
«Институт общей и экспериментальной
биологии СО РАН,
к.фарм.н.

Шишмарева Татьяна Михайловна

(шифр специальности: 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия)

670047, г. Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, 6
Тел: 8(3012) 43-47-43
e-mail: shishmarevatm@mail.ru
<http://igeb.ru>

Подпись удостоверяю
Ученый секретарь Института
общей и экспериментальной
биологии СО РАН

15.11.17.