

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Иркутской государственной
медицинской академии
последипломного образования -
филиала Федерального
государственного бюджетного
образовательного учреждения
дополнительного профессионального
образования «Российская медицинская
академия непрерывного
профессионального образования»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
д.м.н., профессор В.В. Шпрах



"08" ноября 2017 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертационную работу Лазицкой Анны Марковны «Совершенствование методов анализа производных бензодиазепина и фенилалкиламина», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук в Диссертационный совет Д 999.140.03 при ФГБУН "Институт общей и экспериментальной биологии" Сибирского отделения Российской академии наук по специальности 14.04.02 - фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Диссертационная работа Лазицкой Анны Марковны является самостоятельным научным исследованием, посвященным проблеме совершенствования методов фармацевтического и химико-токсикологического анализов лекарственных средств - производных бензодиазепина и фенилалкиламина.

Актуальность темы обусловлена тем, что в настоящее время развитие фармации сопряжено с проблемами качества лекарственных средств, выявлением недоброкачественной, фальсифицированной фармацевтической продукции.

В медицинской практике широкое применение нашли лекарственные препараты, действующие, преимущественно, на центральную нервную систему - производные бензодиазепаина и фенилалкиламина.

Объектами исследования явились психотропные лекарственные средства - феназепам, тофизопам, флуоксетин, а также их сочетания с амитриптилином, аминазином, азалептином, галоперидолом, неулептилом, мелипрамином, рисперидоном, спитомином, сульпиридом, трифтазином, хлорпротиксеном.

Представленный соискателем анализ данных литературы и нормативных документов показал, что используемые методы анализа указанной группы препаратов имеют ряд недостатков и требуют совершенствования. Исследования в области химико - токсикологического анализа, в том числе изолирование тофизопама, флуоксетина и феназепама из биологических жидкостей фрагментарны и имеют несистематический характер. В литературе недостаточно информации об анализе тофизопама, феназепама и флуоксетина в биологических жидкостях в сочетании с другими психотропными лекарственными средствами.

В этой связи диссертационная работа Лазицкой А.М., посвященная оптимизации их спектрофотометрического определения с использованием внешних (оптических) образцов сравнения, разработке унифицированных условий количественного определения исследуемых веществ методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с использованием отечественного оборудования, а также разработке методик изолирования, обнаружения и количественного определения феназепама, тофизопама, флуоксетина в биологических объектах для целей химико - токсикологического анализа, является актуальной и имеет важное научно - практическое значение.

Научная новизна: Лазицкой А.М. теоретически обоснованы и экспериментально определены критерии оптимизации методов хроматографического и спектрофотометрического исследования

лекарственных веществ - феназепама, тофизопама и флуоксетина в субстанциях и лекарственных формах с использованием оптических образцов сравнения, позволяющие повысить воспроизводимость и точность результатов. Экспериментально подтверждены оптимальные условия (рН среды, растворитель, аналитическая длина волны, оптимальная концентрация, оптический образец сравнения) спектрофотометрического анализа указанных средств.

Автором предложены унифицированные условия и впервые разработаны методики количественного определения тофизопама, феназепама и флуоксетина в лекарственных формах и в сочетаниях с психотропными лекарственными веществами в извлечениях из мочи методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с использованием отечественного микроколоночного жидкостного хроматографа с ультрафиолетовым спектрофотометрическим детектором.

Разработаны методики изолирования тофизопама и флуоксетина из модельных смесей мочи жидкость - жидкостной экстракцией. Выявлены факторы, влияющие на экстракцию тофизопама и флуоксетина. Аргументирован выбор оптимальных систем растворителей для идентификации тофизопама, феназепама и флуоксетина соответственно в сочетании с психотропными лекарственными веществами в извлечениях из мочи методом тонкослойной хроматографии.

Практическая значимость. По результатам исследований Лазицкой А.М. разработаны и представлены: 14 методик количественного определения, однородности дозирования, теста «растворение» феназепама, тофизопама и флуоксетина в субстанциях и готовых лекарственных формах спектрофотометрическим методом с использованием в качестве оптических образцов сравнения калия дихромата, калия хромата, калия ферроцианида, метилового красного; 3 методики количественного определения феназепама, тофизопама и флуоксетина в лекарственных формах методом высокоэффективной жидкостной хроматографии; 2 методики изолирования

тофизопама и флуоксетина из модельных смесей мочи с помощью жидкость - жидкостной экстракции; методики качественного определения комбинированных сочетаний феназепама, тофизопама и флуоксетина с амитриптилином, аминазином, азалептином, галоперидолом, неулептилом, мелипрамином, рисперидоном, спитомином, сульпиридом, трифтазином, хлорпротиксеном в извлечениях из мочи методами тонкослойной и высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Указанные методики апробированы и внедрены в работу ОКК АО «Фармасинтез» (г. Иркутск), ГБУЗ «Республиканское бюро судебно-медицинской экспертизы» республики Бурятия (г. Улан-Удэ), судебно-химического отделения ГБУЗ «Иркутское областное бюро судебно-медицинской экспертизы» (г. Иркутск), судебно-химического отделения КГБУЗ «Алтайское краевое бюро судебно-медицинской экспертизы» (г. Барнаул), центра медико-биологических исследований ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, а также в учебный процесс кафедры фармацевтической и токсикологической химии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ. Получено 46 актов апробации и внедрения результатов данной работы. На разработанную методику количественного определения феназепама получен Патент РФ на изобретение «Способ определения феназепама». Автором предложены проекты изменений ФСП на указанные лекарственные средства.

Структура и оформление диссертации. Структура, последовательность изложения работы и содержание глав соответствуют общей цели и задачам диссертационного исследования. Диссертационная работа изложена на 215 страницах компьютерного текста. Работа состоит из введения, обзора литературы (глава 1), 3 глав экспериментальной части, общих выводов; работа иллюстрирована 65 таблицами, 46 рисунками. Список литературы включает 173 источника, из них - 133 отечественных и 40

зарубежных. В приложениях представлены материалы по внедрению и апробации разработанных методик.

Во введении обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи исследования, определена научная новизна и практическая значимость данной работы.

Первая глава представляет собой критический обзор отечественной и зарубежной литературы, нормативных документов, касающихся использования химических и физико-химических методов для количественного определения феназепама, флуоксетина, тофизопама в субстанциях и лекарственных формах, а также методы обнаружения феназепама, флуоксетина, тофизопама и других психотропных веществ в биологических объектах при химико-токсикологических исследованиях. Автором сделан вывод, что анализ исследуемой группы препаратов в субстанциях, лекарственных формах и биологическом материале в ходе фармацевтического и химико - токсикологического анализа требует разработки новых и совершенствования существующих методик. На основании критического обзора научной литературы диссертантом правильно сформулирована цель и задачи исследования.

Во второй главе описаны объекты и методы исследований, используемые в диссертации. В работе использован комплекс современных аналитических и математических методов: УФ - спектроскопия, тонкослойная хроматография, высокоэффективная жидкостная хроматография, электрохимические (рН-метрия) методы, компьютерное программное обеспечение «Мультихром» и статистические методы обработки экспериментальных данных.

В третьей главе обоснованы условия спектрофотометрического определения производных бензодиазепина - тофизопама и феназепама, и фенилалкиламина - флуоксетина, выбраны оптимальные внешние (оптические) образцы сравнения (калия хромат, калия дихромат, калия ферроцианид, метиловый красный) и разработаны методики количественного

определения их в субстанциях и лекарственных формах, а также методики определения «однородности дозирования», теста «растворение», представлена валидационная оценка разработанных методик и приведена их сравнительная оценка с методиками, предложенными нормативной документацией на указанные лекарственные средства. Обоснованы условия количественного определения исследуемой группы веществ в лекарственных формах методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с использованием отечественного микроколоночного жидкостного хроматографа «Милихром А-02» с ультрафиолетовым детектором. Приведена сравнительная оценка методик спектрофотометрического и хроматографического определения тофизопама, феназепама и флуоксетина в лекарственных формах, которая показала, что оба метода дают сопоставимые результаты и могут быть предложены как альтернативные для количественного определения действующих веществ в готовых лекарственных формах.

Четвертая глава посвящена изучению влияния факторов на извлечение тофизопама и флуоксетина из растворов. Установлено, что дихлорэтан является оптимальным органическим растворителем для экстракции тофизопама и флуоксетина при рН 5,0 и 10,0-11,0 соответственно, насыщенный раствор натрия сульфата обладает высаливающим действием для исследуемых веществ, максимальное извлечение достигается при двукратном экстрагировании в течение 7 минут.

Разработаны методики изолирования тофизопама и флуоксетина из модельной смеси мочи с использованием жидкость - жидкостной экстракции. Установлены оптимальные хроматографические системы растворителей для идентификации исследуемых веществ в сочетании с психотропными лекарственными средствами. Определены условия разделения и обнаружения тофизопама, феназепама и флуоксетина в сочетании с психотропными лекарственными веществами методом хроматографии в тонком слое сорбента в извлечениях из мочи. Обоснованы условия хроматографического

разделения и разработаны методики идентификации комбинированных сочетаний тофизопама, феназепама и флуоксетина с психотропными лекарственными веществами в извлечениях из мочи методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Степень обоснованности и достоверности заключений и выводов, сформулированных в диссертации. Приведенные диссертантом выводы достоверны и обоснованы обширным экспериментальным материалом с привлечением современных методов исследований и адекватными приемами статистической обработки полученных результатов; полностью отвечают цели и задачам исследования.

Апробация работы выполнена в виде докладов на региональных, всероссийских и международных конференциях, по результатам диссертационной работы опубликовано 25 работ, в том числе 5 статей - в периодических изданиях, рекомендованных ВАК МО и науки РФ, и получен 1 Патент РФ на изобретение.

Вопросы и замечания. В целом, диссертационная работа производит благоприятное впечатление по объему выполненных исследований, трактовке и интерпретации полученных результатов. При этом в ходе рецензирования диссертации возникли следующие вопросы и замечания, требующие дополнительного пояснения и уточнения:

1. В обзоре литературы систематизированы сведения относительно использования метода высокоэффективной жидкостной хроматографии при анализе объектов исследования, желательно также обобщить применение других методов и представить в виде таблицы.

2. В качестве внешних оптических образцов сравнения были выбраны вещества неорганической и органической природы - калия дихромат и хромат, калия ферроцианид и метиловый красный; чем обоснован данный выбор и существуют ли еще соединения, которые можно использовать в качестве внешних оптических образцов сравнения?

3. Проблема фальсификации лекарств на фармацевтическом рынке очень актуальна; можно ли посредством разработанных Вами методик выявить фальсифицированные препараты?

4. Используются ли указанные лекарственные средства в многокомпонентных готовых лекарственных формах?

5. Четвертая глава Вашей работы посвящена химико-токсикологическому исследованию тофизопама, феназепама и флуоксетина при комбинированных отравлениях; не совсем понятно, почему разработка методики изолирования проведена только для тофизопама и флуоксетина?

Указанные замечания и предложения не носят принципиального характера и не снижают теоретическую и практическую значимость выполненной диссертационной работы.

Заключение.

Диссертационная работа Лазицкой А.М. "Совершенствование методов анализа производных бензодиазепина и фенилалкиламина" является самостоятельно выполненной и законченной научно-квалификационной работой, в которой разработаны и предложены спектрофотометрические и хроматографические методы анализа указанной группы препаратов, имеющие преимущество по сравнению с методами, представленными в нормативных документах.

В целом, диссертационная работа Лазицкой А.М. по актуальности, объёму исследований, научно-методическому уровню, теоретической и практической значимости 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.

Отзыв на диссертационную работу обсуждён на заседании кафедры фармации Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ (Протокол № 5 от "08" ноября 2017 г.)

Зав. кафедрой фармации
Иркутской государственной медицинской
академии последипломного образования –
филиала ФГБОУ ДПО
«Российская медицинская академия
непрерывного профессионального
образования» МЗ РФ,
д.фарм.н., профессор

Ковальская

Ковальская Галина Николаевна

(шифр специальности: 15.00.01 – технология лекарств и организация фармацевтического дела)

664049, Россия, г. Иркутск
м/р Юбилейный д. 100
тел: 8(3952)46-53-26
E-mail: irkmapo@irk.ru
htth://igmapo.ru



Подпись *Ковальской Г.Н.*
ЗАВЕРЯЮ
И. пр. *Г.Н. Ковальская*
нач. отдела кадров