

ОТЗЫВ

официального оппонента д.фарм.н. Лубсандоржиевой Пунцык-Нимы Базыровны на диссертацию Гончиковой Юлии Анатольевны «Совершенствование методов анализа антиретровирусных лекарственных средств», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук 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.

Диссертационная работа Гончиковой Юлии Анатольевны «Совершенствование методов анализа антиретровирусных лекарственных средств» посвящена разработке новых методов стандартизации и химико-токсикологического анализа антиретровирусных средств абакавира, ламивудина и зидовудина, входящих в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для лечения ВИЧ-инфекции. Необходимость проведения исследований по унификации и гармонизации методик стандартизации антиретровирусных лекарственных средств с применением отечественных приборов, доступных стандартных веществ продиктована не только экономическими факторами (дороговизна и малодоступность импортных хроматографов, стандартных образцов), но и необходимостью улучшения воспроизводимости анализа, уменьшения трудоемкости существующих методик, разработки отечественных нормативных документов на лекарственные средства данной группы.

Длительное применение антиретровирусных лекарственных средств и возникновение оппортунистических заболеваний на фоне ВИЧ инфекции предполагает применение препаратов из других фармакологических групп, которые могут оказывать токсическое воздействие на организм. Разработка новых методов экстракции, разделения и идентификации антиретровирусных средств в комбинации с другими препаратами в биологических жидкостях

представляется актуальной задачей.

Таким образом, тема диссертационной работы Гончиковой Ю.А. является актуальной, представленные автором результаты экспериментальных исследований, разработанные нормативные документы отвечают задачам государственной программы импортозамещения в области фармацевтической и медицинской промышленности.

Научная новизна.

В ходе разработки спектрофотометрического метода определения содержания абакавира, ламивудина и зидовудина установлены оптимальные параметры их анализа: рН среды, природа растворителя, концентрация анализируемого образца; обоснован выбор аналитической длины волны, оптического образца сравнения для каждого препарата, рассчитан коэффициент пересчета для абакавира.

Для количественного определения содержания ламивудина и зидовудина в таблетках «Дизаверокс» методом производной спектрофотометрии установлены производные спектров методом полиномиального дифференцирования по Савицкому-Галею.

Определены оптимальные условия анализа указанной группы лекарственных средств в таблетированной лекарственной форме и в комбинации с другими лекарственными веществами в извлечениях из мочи методом ВЭЖХ на хроматографе отечественного производства. Экспериментально установлены оптимальные условия (природа растворителя, электролита, рН среды, время и кратность экстракции) для экстракции абакавира, ламивудина и зидовудина из модельных смесей мочи.

Разработана унифицированная методика идентификации и разделения абакавира, ламивудина и зидовудина в сочетании с другими лекарственными средствами в извлечениях из мочи методом тонкослойной хроматографии. Научная новизна исследований подтверждена 2 патентами РФ.

Практическая значимость.

По результатам исследований Гончиковой Ю.А. разработаны 12

спектрофотометрических, 3 ВЭЖХ методики количественного определения абакавира, ламивудина, зидовудина в субстанциях, лекарственных формах, а также в биологических жидкостях. Об уровне внедрения свидетельствуют 26 актов апробации результатов диссертационной работы на фармацевтическом предприятии ОКК АО «Фармасинтез» и в области судебно-медицинской экспертизы. Разработанные автором методики количественного определения абакавира, ламивудина, зидовудина включены в проекты изменений фармакопейных статей.

Структура и оформление диссертации.

Структура диссертации, последовательность изложения результатов работы и содержание глав соответствуют цели и задачам диссертационного исследования. Работа изложена на 188 страницах, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследований, 3 глав собственных экспериментальных исследований, общих выводов, списка цитируемой литературы, включающего 148 источников, в том числе - 96 отечественных и 52 зарубежных. Работа иллюстрирована 58 таблицами, 43 рисунками, включает приложения, в которых представлены акты внедрения и апробации разработанных методик, а также проекты изменений в нормативных документах.

Во введении обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи исследований, представлены научная новизна и практическая значимость работы.

В первой главе представлен критический обзор литературных данных, касающихся применения различных методов анализа абакавира, ламивудина, зидовудина в субстанциях и лекарственных формах, биологических жидкостях (плазме крови), отражены их достоинства и недостатки. На основании анализа литературных данных Гончиковой Ю.А. сформулирован вывод о необходимости разработки новых методик количественного определения указанной группы препаратов, усовершенствования и унификации существующих методик с применением отечественных

приборов и стандартов.

Вторая глава включает сведения об объектах и методах исследований. В работе были использованы современные методы исследования: спектрофотометрия, тонкослойная хроматография, высокоэффективная жидкостная хроматография. Полученные в ходе исследований экспериментальные данные обрабатывались статистическими методами с использованием современных компьютерных программ.

В третьей главе представлены материалы по разработке спектрофотометрического метода с использованием внешних оптических образцов сравнения и ВЭЖХ методики определения абакавира, ламивудина, зидовудина в субстанциях, лекарственной форме. Сравнительная оценка разработанных методик показала, что оба метода дают сопоставимые результаты и могут быть предложены как альтернативные для количественного определения указанной группы веществ в лекарственных формах.

Диссертантом впервые разработана методика количественного определения зидовудина и ламивудина в таблетках «Дизаверокс» методом спектрофотометрии. Проведена сравнительная оценка результатов с методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Результаты проведенной валидационной оценки предложенных методик свидетельствуют о пригодности их для количественного определения испытуемых лекарственных веществ в субстанции и лекарственных формах.

Четвертая глава посвящена разработке условий экстракции антиретровирусных средств из биологических жидкостей. Установлено влияние факторов (природа органического растворителя, рН среды, электролит, время и кратность экстракции) на извлечение абакавира, ламивудина, зидовудина из растворов. Разработаны методики выделения указанных выше веществ из модельной смеси мочи с использованием жидкость - жидкостной экстракции.

Пятая глава включает результаты химико-токсикологических исследований антиретровирусных лекарственных средств в комбинациях с другими лекарственными средствами методами тонкослойной и высокоэффективной жидкостной хроматографии после извлечения их из мочи. Разработанные методики позволяют идентифицировать абакавир, ламивудин и зидовудин при совместном присутствии с целым рядом лекарственных веществ в биологических объектах.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, рекомендаций и выводов.

Диссертационная работа Гончиковой Ю.А. включает большой объем экспериментального материала, выполнена с использованием современного научного оборудования, результаты статистически обработаны и достоверность их не вызывают сомнений. Автореферат диссертации и 21 опубликованная печатная работа, в том числе 4 статьи в периодических изданиях, рекомендованных ВАК МО и науки РФ, 2 патента РФ на изобретения отражают основное содержание диссертационной работы. Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия, конкретно пунктам 2, 3 и 4.

В целом, при положительной оценке диссертационной работы Гончиковой Юлии Анатольевны, имеются вопросы и замечания:

1. Каким образом был определен интервал длин волн, в котором оптический образец можно использовать как стандартный образец при спектрофотометрическом анализе?

2. Почему химико-токсикологический анализ проводился только для мочи, возможно ли использование разработанных Вами условий для других биологических объектов?

3. Разработанные методики экстракции антиретровирусных лекарственных средств из модельной смеси мочи позволяют извлечь 60,1-69,7 % ламивудина, что значительно меньше, чем выход абакавира (до

87,25%) и зидовудина (до 84,2 %); что препятствует большему выходу ламивудина и как можно повысить его выход из модельной смеси мочи?

4. С учетом развития оппортунистических заболеваний при ВИЧ-инфицировании какими лекарственными веществами, кроме нейролептиков, антидепрессантов, обезболивающих и седативных средств можно дополнить комбинации антиретровирусных лекарственных средств при химико-токсикологическом анализе?

Автор относит к преимуществам разработанной спектрофотометрической методики определения антиретровирусных лекарственных средств экспрессность, но не указывает, сколько рабочего времени занимает весь процесс анализа. Также, автор не воспользовалась возможностью количественной оценки исследуемых веществ в сочетаниях с другими веществами методом ВЭЖХ. В оформлении диссертации в списке сокращений отсутствуют расшифровки некоторых аббревиатур (ЖЖЭ, АРВТ, ВЭТСХ, ЖНВЛП, ФСП, USP); на странице 88 диссертационной работы, в методике экстракции, значения рН представлены не корректно. В списке литературы некоторые ссылки оформлены не в соответствии с принятыми правилами.

Указанные замечания не носят принципиальный характер и не снижают ценность представленной работы.

Заключение.

Диссертационная работа Гончиковой Ю.А. на тему «Совершенствование методов анализа антиретровирусных лекарственных средств» является самостоятельно выполненной, завершенной научно-квалификационной работой, в которой решены актуальные задачи в области анализа, контроля качества антиретровирусных лекарственных средств. По актуальности, научной новизне, практической значимости, по объему выполненных экспериментальных исследований и достоверности полученных результатов диссертационная работа «Совершенствование методов анализа антиретровирусных лекарственных средств» Гончиковой

Юлии Анатольевны соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013г. (в редакции Постановления Правительства РФ № 335 от 21.04.2016 г.), а ее автор Гончикова Юлия Анатольевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Старший научный сотрудник
лаборатории медико-биологических исследований
Федерального государственного бюджетного
учреждения науки «Институт общей и
экспериментальной биологии» СО РАН

д.фарм.н.  Лубсандоржиева Пунцык-Нима Базировна

(шифр специальности:
14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия)

14.11.2018

670047, г. Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, 6
Тел: 8(3012)434743
e-mail: bunsic@mail.ru
<http://igeb.ru>



Подпись удостоверяю
Ученый секретарь Института
общей и экспериментальной
биологии СО РАН


Козырева Л.А.