

ОТЗЫВ

ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

к.фарм.н. Тараскина Василия Владимировича на диссертацию Тютриной Веры Александровны «Совершенствование методов анализа фторсодержащих 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.

Обеспечение безопасности применения лекарств по своей актуальности относится к проблеме фармацевтической химии, охватывающей практически весь период ее развития. Среди приоритетных направлений современной фармацевтической химии можно выделить исследование, разработку и развитие новых подходов к анализу лекарственных веществ.

Об актуальности рецензируемой работы свидетельствует тот факт, что для обеспечения надлежащего качества лекарственных средств необходима разработка универсальных, экспрессных подходов в фармацевтическом анализе, обеспечивающих высокую скорость проведения анализов и их достаточную информативность. Это определяет необходимость регулярного обновления существующих методов анализа. Одним из способов решения существующей проблемы является внедрение современных методов анализа. К таким методам можно отнести спектрофотометрический и хроматографический, которые отличаются экспрессностью, экономичностью, высокой воспроизводительностью, селективностью и чувствительностью.

Диссертация Тютриной Веры Александровны «Совершенствование методов анализа фторсодержащих лекарственных средств» посвящена разработке комплекса спектрофотометрических и хроматографических методик анализа офлоксацина, линезолида и эфавиренза в водных растворах и в извлечениях из мочи как при применении самостоятельно, так и в сочетании с

лекарственными препаратами других фармакологических групп, наиболее часто назначаемыми совместно.

Опираясь на вышеизложенное, можно сделать вывод, что применение современных аналитических методов, используемых в данной работе, позволит усовершенствовать фармацевтический анализ исследуемых препаратов, таким образом, диссертация Тютриной Веры Александровны, несомненно, является актуальной.

Научная новизна. На основании результатов исследований разработаны и рекомендованы к использованию методики количественного определения офлоксацина, линезолида и эфавиренза в субстанциях и лекарственных формах методами спектрофотометрии с использованием оптических образцов сравнения и высокоэффективной жидкостной хроматографии. Для разработки данных методик впервые были теоретически и экспериментально обоснованы оптимальные условия (рН, растворитель, аналитическая длина волны, оптический образец сравнения) для спектрофотометрического анализа офлоксацина, линезолида и эфавиренза, а также оптимальные условия (колонка, подвижная фаза, скорость потока, градиент, длина волны) для ВЭЖХ анализа. Определены условия качественного и количественного определения исследуемых веществ в лекарственных формах и в сочетаниях с другими лекарственными веществами в извлечениях из мочи. Установлено влияние факторов, влияющих на изолирование офлоксацина, линезолида и эфавиренза из модельных образцов мочи с помощью жидкость - жидкостной экстракции. Аргументирован выбор оптимальных систем растворителей для разделения и идентификации изучаемых веществ в сочетании с другими лекарственными веществами в извлечениях из мочи методом тонкослойной хроматографии. На основании полученных результатов впервые разработаны методики для химико-токсикологического анализа исследуемых лекарственных средств.

Таким образом, диссертационное исследование характеризуется существенной научной новизной.

Практическая значимость. Методики изолирования, обнаружения и количественного определения офлоксацина, линезолида и эфавиренза включены

в методические рекомендации «Методика судебно-химического анализа офлоксацина, линезолида и эфавиренза в моче» и «Методика химико-токсикологического и судебно-химического анализа офлоксацина, линезолида и эфавиренза в вещественных доказательствах небиологического происхождения», утвержденные Российским центром судебно-медицинской экспертизы МЗ РФ (протокол № 2 от 18 июня 2019 г.).

Получено 20 актов апробации и внедрения результатов данной работы и 1 патент РФ на изобретение. Разработаны проекты изменения фармакопейных статей предприятия.

Структура и оформление диссертации. Диссертация имеет традиционную структуру: состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов собственных исследований, выводов, списка литературы, включающего 148 источников, в том числе 118 зарубежных и 30 отечественных. Работа изложена на 187 страницах машинописного текста, иллюстрирована 68 таблицами и 44 рисунками. В приложение включены акты апробации и внедрения.

Во введении раскрыта и обоснована актуальность темы, сформулирована цель исследования, охарактеризованы научная новизна, практическая значимость и внедрение результатов работы, отмечен личный вклад автора, указаны публикации и апробация диссертации.

В первой главе представлен тщательный систематический анализ научной литературы по исследуемой теме с учетом зарубежных научных подходов и концепций. Литературный обзор написан последовательно и логично, и является обоснованием цели диссертационного исследования.

Во второй главе приведено обоснование выбора объектов и методов исследования, описание условий эксперимента и используемой аппаратуры.

В третьей главе автором определены оптимальные условия спектрофотометрического определения офлоксацина, линезолида и эфавиренза (рН, растворитель, оптимальная концентрация, аналитическая длина волны, оптический образец сравнения). На основании полученных результатов разработаны методики спектрофотометрического определения офлоксацина,

линезолида и эфавиренза в субстанции и таблетках. Установлены оптимальные условия (колонка, подвижная фаза, скорость потока, градиент, длина волны) и применены для разработки унифицированных методик количественного определения исследуемых фторсодержащих веществ в таблетках методом ВЭЖХ. Проведена валидационная оценка разработанных методик, которая доказала пригодность их для анализа.

Четвертая глава представляет результаты по определению влияния различных факторов (природа растворителя, электролит, рН среды, время и кратность экстракции) на изолирование офлоксацина, линезолида и эфавиренза. Разработанные методики были использованы для изолирования офлоксацина, линезолида и эфавиренза из модельного образца мочи с использованием жидкость – жидкостной экстракции.

В пятой главе оптимизированы условия идентификации офлоксацина, линезолида и эфавиренза при совместном присутствии с лекарственными средствами различных фармакологических групп, наиболее часто назначаемыми совместно, в извлечениях из мочи методами тонкослойной хроматографии и высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, рекомендаций и выводов. Высокая степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации Тютриной В.А., подтверждается адекватностью и обоснованностью выбора современных физико-химических методов анализа, грамотным планированием исследований, достаточным и достоверным экспериментальным материалом, наглядными иллюстрациями и табличными данными, проведенной статистической обработкой результатов экспериментов. Выводы полностью соответствуют поставленным задачам и основным научным положениям, описываемым в главах собственных исследований, что характеризует логическую завершенность диссертации. Результаты работы апробированы на международных, всероссийских и региональных конференциях. Обоснованность выводов диссертационной работы не подлежит сомнению.

Результаты диссертационного исследования опубликованы в 20 работах, из них 4 статьи – в периодических изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ, получен 1 патент РФ на изобретение.

Автореферат диссертации отличается научным стилем и логичностью изложения, материал в целом структурирован. Стратегия и тактика диссертационного исследования выбраны правильно. Общая характеристика исследования, основное содержание работы, теоретические и практические части автореферата диссертации в целом сбалансированы. Научные положения диссертации соответствуют специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Возражений принципиального характера к диссертационной работе не имеется. Однако к числу замечаний и пожеланий можно отнести следующее:

1. Почему в качестве темы диссертационной работы выбраны препараты именно этой группы ЛС, а в качестве объектов исследования конкретно офлоксацин, линезолид и эфавиренз?
2. При разработке методик количественного определения важным является выбор растворителя. Поясните, пожалуйста, почему в качестве растворителя для линезолида выбран спирт 95%, хотя на 35 стр. диссертации приведена таблица 4 с характеристиками исследуемых веществ, в которой указано, что линезолид мало растворим в воде и спирте 96%. Определялась ли растворимость этих веществ в выбранных растворителях согласно ОФС.1.2.1.0005.15 «Растворимость».
3. В разработанных Вами методиках количественного определения исследуемых веществ в различных объектах приводятся значения навесок – около 0,0696 г., 0,232 г. и тп. Поясните, почему взяты именно такие значения, а не другие.
4. С чем связаны различные сдвиги и эффекты на УФ спектрах исследуемых веществ в различных растворителях?
5. Объясните, пожалуйста, разницу в понятиях «уровень экстракции» и «степень экстракции». Так в выводах к Главе 4 (стр. 107), под пунктом

3 написано: «Увеличение времени экстракции до 5 мин увеличило степень экстракции Не изменяется уровень экстракции при увеличении времени экстракции, но повышается при изменении кратности экстракции – при двукратной и трехкратной экстракции офлоксацина при применении хлороформа и дихлорметана, эфавиренза – при трехкратной экстракции эфиром диэтиловым». Выражение: «Не изменяется уровень экстракции при увеличении времени экстракции», по моему мнению, отрицает вывод, сформулированный в первом предложении этого пункта.

6. Согласно имеющимся данным, элиминация (с мочой) в неизменном виде для офлоксацина составляет до 90%, линезолида до 30,35% а эфавиренза – менее 1%. Отсюда вопрос, была ли необходимость разработки методики определения эфавиренза в моче, если его содержание в моче менее 1%?

7. В диссертации не отражено, как проводилось определение специфичности методик.

8. В работе встречаются неудачные выражения, например «были получены близкие результаты», правильнее в данном случае говорить о «сопоставимых результатах», «рН растворов варьировалась» и др.

Заключение. Диссертационная работа Тютриной В.А. на тему "Совершенствование методов анализа фторсодержащих лекарственных средств" является самостоятельно выполненной законченной научно-квалификационной работой, которая представляет собой решение актуальной проблемы в области фармацевтической и токсикологической химии, 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 Тютрина Вера Александровна заслуживает присуждения ученой степени кандидата

фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Старший научный сотрудник
лаборатории химии природных
систем Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
Байкальский институт природопользования
Сибирского отделения
Российской академии наук,

к.фарм.н.

Тараскин Василий Владимирович

(шифр специальности: 14.04.02 – фармацевтическая химия,
фармакогнозия)

670047, г.Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, 6
Тел: 8(3012)43-49-97
e-mail: vvtaraskin@mail.ru
<http://binm.ru>

«15» мая 2020 г.

Подпись Тараскина В.В.
УДОСТОВЕРЯЮ
Ученый секретарь БИП СО РАН
Сергей Сергеевич Давыдов
2020 г.