

ОТЗЫВ

официального оппонента д.х.н., профессора Раднаевой Ларисы Доржиевны на диссертацию Лазицкой Анны Марковны «Совершенствование методов анализа производных бензодиазепаина и фенилалкиламина», 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. Рассматриваемая диссертационная работа Лазицкой Анны Марковны «Совершенствование методов анализа производных бензодиазепаина и фенилалкиламина» посвящена разработке спектрофотометрического метода определения тофизопама, феназепама и флуоксетина, с использованием внешних (оптических) образцов сравнения, разработке новых методик количественного их определения в субстанциях и лекарственных формах методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, а также обоснованию условий и разработке методик их химико - токсикологического анализа.

Работа Лазицкой А.М., учитывая необходимость совершенствования способов и методик контроля качества указанных лекарственных препаратов и методов их анализа, включая химико - токсикологический анализ, современными физико-химическими методами, является весьма актуальной и вполне современной.

В работе представлены результаты экспериментальных исследований, выполненных на базе кафедры фармацевтической и токсикологической химии Иркутского государственного медицинского университета, в соответствии с планом научно-исследовательских работ этого учреждения по проблеме «Контроль качества лекарственных средств с использованием современных методов анализа».

Научная новизна. К наиболее важным научным результатам исследования, характеризующим новизну, могут быть отнесены:

- оптимальные условия спектрофотометрического анализа феназепама, тофизопама и флуоксетина в субстанциях и лекарственных формах с использованием оптических образцов сравнения;
- унифицированные условия 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;
- методики изолирования тофизопама и флуоксетина из модельных смесей мочи с помощью жидкость - жидкостной экстракции;
- рациональные системы растворителей для идентификации тофизопама, феназепама и флуоксетина в сочетании с психотропными лекарственными веществами в извлечениях из мочи методом тонкослойной хроматографии.

Практическая значимость заключается в том, что диссертантом разработанные и предложенные методики апробированы и рекомендованы к внедрению в работу ряда фармацевтических предприятий, а также используются в учебном процессе кафедры фармацевтической и токсикологической химии Иркутского медицинского университета. По результатам исследований получен Патент РФ на изобретение № 2622000 «Способ определения феназепама». Разработанные методики включены в проекты изменений фармакопейных статей.

Структура и оформление диссертации. Диссертация Лазицкой А.М. является комплексным исследованием. Поставленные задачи последовательно и логично раскрываются в четырех главах. Работа изложена на 215 страницах, 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

акты внедрения и апробации разработанных методик, а также проекты ФСП на объекты исследования.

Во введении подчеркнута актуальность темы, определены цель и задачи, приведена научная новизна и практическая значимость работы.

В первой главе представлен обзор литературы, в котором изложены сведения по методам анализа тофизопама, феназепама и флуоксетина в субстанциях и лекарственных формах; отражены основные проблемы по их стандартизации.

Во второй главе представлены материалы, аргументированные методы и методики исследований, приведена используемая в работе аппаратура.

В третьей главе автором дано обоснование оптимальных условий спектрофотометрического определения производных бензодиазепина и фенилалкиламина – феназепама, тофизопама и флуоксетина для количественного определения этих веществ в субстанциях и готовых формах по внешним (оптическим) образцам сравнения. Показана возможность использования разработанных методик спектрофотометрического определения тофизопама, феназепама и флуоксетина для определения однородности дозирования и теста «растворение» твердых дозированных лекарственных форм указанных веществ. Проведена сравнительная оценка разработанных методик с методиками нормативной документации. Выявлены преимущества методики спектрофотометрического определения по оптическим образцам сравнения: доступность, экспрессность. Разработаны унифицированные условия количественного определения тофизопама, феназепама и флуоксетина в лекарственных формах методом ВЭЖХ.

Четвертая глава посвящена химико - токсикологическому анализу изучаемых лекарственных средств. Определено влияние факторов (природа органического растворителя, рН среды, электролит, время и кратность экстракции) на извлечение тофизопама и флуоксетина из растворов. Разработаны методики изолирования тофизопама и флуоксетина из

модельной смеси мочи с использованием жидкость - жидкостной экстракции. Приведены условия обнаружения и разделения тофизопама, феназепама и флуоксетина в сочетании с психотропными лекарственными средствами методом тонкослойной хроматографии после извлечения их из мочи. Предложено хроматографическое разделение и методики определения комбинированных сочетаний тофизопама, феназепама и флуоксетина с психотропными лекарственными веществами в извлечениях из мочи методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, рекомендаций и выводов. Диссертационная работа Лазицкой А.М. выполнена на высоком научно - методическом уровне, содержит большой объем экспериментального материала. Результаты получены на современном оборудовании, статистически обработаны и не вызывают сомнений. Автореферат диссертации и опубликованные работы (25 работ, в том числе 5 статей в периодических изданиях, рекомендованных ВАК МО и науки РФ, 1 патент РФ на изобретение) отражают основное содержание диссертационной работы. Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия, конкретно пунктам 2 и 3.

В целом, материал изложен логично, последовательно, работа хорошо оформлена. Оценивая данную работу положительно, считаю необходимым высказать пожелания и задать некоторые вопросы:

1. Для включения предложенных автором методик в проекты нормативной документации, на наш взгляд, желательно представить обоснование их экономических преимуществ.

2. Не понятно – по каким критериям осуществляли выбор электролитов для изолирования тофизопама и флуоксетина из мочи?

3. Каким образом были составлены сочетания исследуемых препаратов (флуоксетина, феназепама и тофизопама) и психотропных лекарственных веществ?

4. Чем можно объяснить столь значимое различие между содержанием действующего вещества в таблетках «Грандаксин» при его количественном определении и при оценке однородности дозирования?

Высказанные замечания не снижают общей высокой оценки диссертационной работы.

Заключение. Диссертационная работа Лазицкой А.М. на тему "Совершенствование методов анализа производных бензодиазепина и фенилалкиламина" является законченным, самостоятельно выполненным научно-квалификационным трудом, в котором решены важные задачи в области анализа, контроля качества лекарственных средств - производных бензодиазепина и фенилалкиламина.

Считаю, что по своей актуальности, объёму исследований, научно-методическому уровню, теоретической и практической значимости диссертационная работа Лазицкой А.М. соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г., а ее автор Лазицкая Анна Марковна заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 - фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Заведующий лабораторией химии
природных систем
Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
Байкальский институт природопользования
Сибирского отделения Российской академии наук

д.х.н., профессор

Раднаева Лариса Доржиевна

(шифр специальности: 02.00.06 – высокомолекулярные соединения)

670047, Россия, г. Улан-Удэ
ул. Сахьяновой, д. 6
www.binm.ru
т: 8(3012)43-36-76
E-mail: radld@mail.ru



Раднаевой Л.Д.
Ученый секретарь БИП СО РАН, к.х.н.
Пинтаева Е.Ц.
20 17г.