

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

к.фарм.н. Тараскина Василия Владимировича 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.

Одним из важнейших направлений развития современной фармации является применение принципов стандартизации, а также установление нормативов качества, обеспечивающих терапевтическую активность и безопасность лекарственных средств. Диссертация Гончиковой Юлии Анатольевны «Совершенствование методов анализа антиретровирусных лекарственных средств» посвящена разработке новых и совершенствованию существующих методик спектрофотометрического и хроматографического анализа антиретровирусных лекарственных средств, которые обладают доступностью, высокой производительностью, селективностью и чувствительностью.

Объектами исследования являются лекарственные препараты абакавир, ламивудин и зидовудин, которые широко применяются для лечения ВИЧ и СПИД. Методы анализа указанных препаратов, приведенные в НД и литературе, представлены в большинстве своем высокоэффективной жидкостной хроматографией. Данный метод позволяет определять исследуемые вещества, но обладает рядом недостатков: дорогостоящее аппаратное оснащение импортного производства, а также стандартные образцы производства США. Поэтому в условиях многих контрольно-

аналитических лабораторий данный метод не позволяет объективно оценить качество исследуемой группы препаратов.

В связи с вышеизложенным, актуальность и своевременность диссертационного исследования Гончиковой Ю.А., посвященного совершенствованию методик контроля качества лекарственных препаратов – абакавира, ламивудина и зидовудина физико-химическими методами, не вызывает сомнения.

Научная новизна диссертационной работы заключается в разработке, теоретическом и экспериментальном обосновании, а также создании и внедрении в практику методик фармацевтического и химико-токсикологического анализа абакавира, ламивудина и зидовудина в субстанциях и лекарственных формах. 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 абакавира, ламивудина и зидовудина из образцов мочи с помощью жидкость - жидкостной экстракции. Предложены оптимальные системы растворителей для идентификации изучаемых веществ в сочетании с другими лекарственными веществами в извлечениях из мочи методом тонкослойной хроматографии.

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

Практическая значимость. Автором диссертационной работы разработаны методики спектрофотометрического определения абакавира, ламивудина и зидовудина в субстанциях и таблетированных лекарственных формах по оптическим образцам сравнения. Разработанные методики обладают высокой воспроизводимостью и правильностью (12 методик). Предложены оптимальные условия определения указанных лекарственных веществ методом высокоэффективной жидкостной хроматографии и

разработаны методики количественного определения абакавира, ламивудина и зидовудина в лекарственных формах методом ВЭЖХ (3 методики). Предложены 3 методики изолирования абакавира, ламивудина и зидовудина из модельных образцов мочи. Обоснованы условия разделения, и идентификации изучаемых лекарственных средств, в сочетании с другими лекарственными средствами в извлечениях из мочи методами ТСХ и ВЭЖХ.

Разработанные методики апробированы и внедрены в практику работы 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), в учебный процесс на кафедре фармацевтической и токсикологической химии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ.

Получены 2 Патента РФ на изобретения № 2661625 «Способ определения абакавира» и № 2655804 «Способ определения и обнаружения в моче антиретровирусных лекарственных средств в комбинированных сочетаниях». Разработаны проекты изменения фармакопейных статей предприятия.

Цель и задачи диссертации сформулированы правильно и четко, полностью определяют структуру работы, соответствующую научному исследованию, материал изложен последовательно. Главы диссертации взаимосвязаны, каждая из них носит заверченный характер, содержит самостоятельные предложения и выводы. Избранная структура работы позволила автору в полной мере раскрыть тему исследования.

Структура и оформление диссертации. Диссертация Гончиковой Ю.А. изложена на 188 страницах машинописного текста, построена по традиционному принципу и состоит из введения, обзора литературы, описания объектов и методов исследования, трех глав собственных

исследований, выводов, библиографического указателя, включающего 96 отечественных работ и 52 источника на иностранных языках. Работа иллюстрирована 58 таблицами и 43 рисунками.

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.

В первой главе представлен критический анализ отечественных и зарубежных литературных источников по выбранной теме диссертации, обосновывается актуальность поставленной цели в необходимости использования спектрофотометрического метода, а также хроматографического метода с использованием аппаратного оснащения отечественного производства.

Во второй главе описаны материалы и методы исследования, используемые в диссертационной работе: современные хроматографические методы, спектрофотометрические методы с использованием внешних (оптических) образцов сравнения. Полученные результаты количественных определений обрабатывались статистическими методами с использованием современных компьютерных программ.

В третьей главе автором оптимизированы условия спектрофотометрического анализа (рН среды и растворитель, оптимальная концентрация, аналитическая длина волны, оптический образец сравнения) для количественного определения абакавира, ламивудина и зидовудина в субстанциях и лекарственных формах по внешним (оптическим) образцам сравнения. Выявлены преимущества разработанной методики спектрофотометрического определения указанных препаратов, такие как воспроизводимость и точность. Предложена методика количественного определения зидовудина и ламивудина в таблетках «Дизаверокс» методом

производной спектрофотометрии. Разработаны унифицированные методики количественного определения абакавира, ламивудина и зидовудина в таблетированных лекарственных формах методом ВЭЖХ. Проведена валидационная оценка разработанных методик, которая доказала пригодность их для анализа.

Четвертая глава посвящена разработке условий изолирования антиретровирусных лекарственных средств из модельной смеси мочи методом жидкость-жидкостной экстракции. Абакавир изолируется трихлорметаном в присутствии высаливающего компонента аммония сульфата насыщенного в течение 3 минут при однократной экстракции. Для выделения ламивудина предложен этилацетат, а в качестве высаливающего компонента – аммония сульфат 20 %. Зидовудин экстрагировали дихлорметаном при рН 8, трехкратно; в качестве высаливающего компонента рекомендован аммония сульфат 20%.

В пятой главе доказана возможность идентификации исследуемых веществ в моче при совместном присутствии с мебикаром, клозапином, метамизолом натрия, amitриптилином, галоперидолом, имипразином, перициaziном, фенобарбиталом, флуоксетином и хлорпротиксеном в любых возможных комбинациях методом тонкослойной хроматографии в системе растворителей этилацетат-трихлорметан-аммиака раствор концентрированный 25% (17:4:1), а также методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в системе, состоящей из двух элюентов: 1 – 0,2 М лития перхлорат и 0,005 М хлорная кислота 5:95 (рН 2,8) и 2 – ацетонитрил 3700 мкл с линейным увеличением доли растворителя органической природы от 5 до 70% при скорости элюента 100 мкл/мин и температуре 40°С.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, рекомендаций и выводов. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертационном исследовании Ю.А. Гончиковой,

являются достоверными, обоснованными и логически вытекающими из данных экспериментов. Полученные результаты подвергнуты статистической обработке. Диссертационная работа выполнена на высоком научном уровне с использованием современных методов анализа. Результаты работы апробированы на международных и всероссийских конференциях. Обоснованность выводов диссертационной работы не подлежит сомнению.

Опубликованные диссертантом научные работы (21 работа, в том числе 4 статьи – в периодических изданиях, рекомендованных ВАК МО и науки РФ, 2 патента РФ на изобретения) 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.

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, задач исследования, корректного применения наукоемких методов исследования получены достоверные и обоснованные результаты.

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

1. Почему для количественного определения объектов исследования в биологических жидкостях выбрана именно моча, а не кровь? В работе не указано, что представляет из себя модельный образец мочи? Кроме того, при анализе мочи неизбежно потенциальное влияние фоновых соединений (биогенные амины, пептиды, продукты метаболизма белков, мочевые пигменты и др.), которые могут влиять на достоверность результатов анализа. Учитывались ли эти факты?

2. Проводилась ли проверка пригодности хроматографической системы? Какова погрешность определения для УФ детектора, в используемой Вами хроматографической системе?

3. Фальсификация лекарственных средств является глобальной проблемой в современном мире. Какие пути решения данной проблемы, относительно Ваших объектов исследования, Вы можете предложить?

4. Почему степень извлечения абакавира при дозе 600 мг составляет 76,42%, 900 мг – 82,23%, а 1200 мг – 64,32% (Стр. 95, табл. 46 диссертационной работы)?

5. С чем связано изменение оптических свойств растворов исследуемых веществ при разных значениях pH?

6. В диссертационной работе и в автореферате встречаются опечатки (автореферат, стр. 10, табл. №3) и неудачные выражения, например: «комбинированные сочетания» и т. п.

Важно подчеркнуть, что сделанные замечания и возникшие вопросы не снижают общей, безусловно, положительной оценки диссертационного исследования Гончиковой Ю.А. Указанные замечания и вопросы следует рассматривать как элементы научной дискуссии.

Заключение. Диссертационная работа Гончиковой Ю.А. на тему "Совершенствование методов анализа антиретровирусных лекарственных средств" является самостоятельной 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 Гончикова Юлия Анатольевна 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>

20.11.2018 г.

