

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора фармацевтических наук Лубсандоржиевой Пунцык-Нимы Базыровны на диссертационную работу Тютриной Веры Александровны «Совершенствование методов анализа фторсодержащих лекарственных средств», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук в Диссертационный совет Д999.140.03 при ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» Сибирского отделения Российской академии наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Актуальность темы исследования. Разработка новых, унификация и валидация существующих методов фармацевтического анализа лекарственных средств синтетического и растительного происхождения составляют одно из важных направлений развития современной фармацевтической химии. Следует отметить, что приоритет замещения импортных лекарственных средств отечественными препаратами диктует необходимость разработки и внедрения современных методов контроля их качества с использованием отечественного оборудования, исходных материалов и стандартных образцов.

В качестве объектов диссертационного исследования соискателем выбраны фторсодержащие средства: эфавиренз – противовирусное, офлоксацин и линезолид – антибактериальные средства, применяющиеся в лечении инфекционных заболеваний. Офлоксацин имеет особую актуальность для лечения сепсиса, туберкулеза и других опасных инфекционных болезней, в том числе, связанных с внутриклеточной персистенцией возбудителей. Линезолид зарегистрирован в России в 2001 году и широко применяется для лечения госпитальной и внебольничной пневмонии, осложненных инфекциями кожи и мягких тканей. Эфавиренз эффективен в комбинированной терапии ВИЧ инфекции. Для контроля качества офлоксацина применяется метод ацидиметрии, имеющий ряд недостатков: трудоемкость и длительность проведения анализа, применение в анализе токсичных летучих растворителей, сложность обеспечения

герметичности титровальной установки. Проблема в обеспечении контроля качества линезолида и эфавиренза заключается в разработке новых методов стандартизации с заменой импортного оборудования для ВЭЖХ анализа и стандартных веществ отечественными аналогами.

В связи с вышеизложенным, актуальность и своевременность диссертационного исследования Тютриной Веры Александровны, посвященного изучению фторсодержащих лекарственных средств, решению проблемы их стандартизации, разработке новых методов анализа и совершенствования существующих методик в соответствии с фармакопейными требованиями не вызывает сомнения.

Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность. Научная новизна представлена в предложенных подходах по разработке спектрофотометрической методики количественного определения офлоксацина, линезолида и эфавиренза в субстанциях и лекарственной форме. Высокая точность и воспроизводимость спектрофотометрического метода определения фторсодержащих средств обеспечена подбором оптимальных параметров.

Для количественного определения лекарственных форм офлоксацина, линезолида и эфавиренза, а также их комбинации с лекарственными препаратами других фармакологических групп в извлечениях из модельных образцов мочи предложена унифицированная ВЭЖХ методика с подбором оптимальных рабочих условий с применением отечественного оборудования. Установлено, что степень извлечения изучаемых фторсодержащих лекарственных средств из биологической жидкости зависит от типа органического растворителя, pH среды, кратности и продолжительности экстракции.

Предложена оригинальная методика разделения и идентификации офлоксацина, линезолида и эфавиренза в извлечениях из модельных образцов мочи методом хроматографии на тонком слое, применимая также и в сочетании с лекарственными препаратами других фармакологических групп, наиболее часто назначаемыми совместно с фторсодержащими лекарственными средствами.

Научная новизна исследований подтверждена патентом на изобретение, достоверность полученных данных основана на достаточных по своему объему экспериментальных данных и проведенной валидационной оценке разработанных методик.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Обоснованность научных положений и выводов, сформулированных в диссертационной работе Тютриной В.А., базируется на выполненных диссертантом критическом обзоре литературных данных, большом объеме химических экспериментов с использованием современных адекватных методов исследования. Экспериментальные данные обработаны статистическими методами в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи РФ.

Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования. Предложенные диссидентом описания 12 спектрофотометрических и трех ВЭЖХ методик количественного определения фторсодержащих лекарственных средств включены в проекты изменений к нормативным документам на офлоксацин, линезолид и эфавиренз. Разработанные диссидентом 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» внедрены в работу судебно-медицинской экспертизы. Результаты диссертации в виде методик, методических рекомендаций используются в учебном процессе медицинского вуза, в работе бюро судебно-медицинской экспертизы, о чем свидетельствуют акты аprobации, представленные в Приложениях.

Таким образом, полученные диссидентом результаты диссертационного исследования внедрены в практику, имеют весомую значимость для фармацевтической науки и могут быть успешно использованы при дальнейшем

совершенствовании методов контроля качества лекарственных средств с использованием отечественного оборудования.

Оценка содержания диссертации. Диссертационная работа изложена на 187 страницах компьютерного текста и иллюстрирована 68 таблицами и 44 рисунками. Работа состоит из введения, обзора литературы, четырех глав собственных экспериментальных исследований, выводов, списка литературы из 148 источников, из которых 118 – на иностранных языках. В приложении представлены материалы по внедрению и апробации разработанных методик.

В обзоре литературы представлен критический анализ отечественных и зарубежных источников по общей характеристике выбранных лекарственных средств и методам их анализа с отличительными особенностями, достоинствами и недостатками. Обоснована актуальность поставленной цели в разработке новых и совершенствовании существующих методов анализа фторсодержащих лекарственных средств.

Во второй главе описаны материалы и методы исследования, используемые в диссертационной работе. Грамотно спланированные и выполненные на высоком техническом уровне экспериментальные исследования с использованием современных хроматографических и спектрофотометрических методов позволили автору решить поставленные в диссертационной работе задачи.

Третья глава содержит результаты экспериментальных данных по разработке спектрофотометрических и ВЭЖХ методик определения изучаемых лекарственных средств. Также представлены доказательства того, что спектрофотометрический и ВЭЖХ методы могут быть предложены в качестве альтернативных методов для количественного анализа фторсодержащих лекарственных средств. Достоверность заключений подтверждается статистической обработкой результатов и процедурой валидации предложенных методик.

В главе 4 приводятся результаты по определению оптимальных условий пробоподготовки и анализа офлоксацина, линезолида и эфавиренза методом ВЭЖХ в биологической жидкости. Показано, что на степень извлечения

фторсодержащих лекарственных средств из мочи оказывает влияние природа органического растворителя, pH среды, присутствие электролита, время и кратность экстракции. Проведена валидация предложенных методик с целью применения их в химико-токсикологических исследованиях.

Пятая глава посвящена результатам химико-токсикологических исследований фторсодержащих лекарственных средств в комбинации с другими лекарственными средствами. Экспериментально обоснованы условия для хроматографического анализа офлоксацина, линезолида и эфавиренза в комбинированных сочетаниях с другими лекарственными средствами методами тонкослойной и высокоэффективной жидкостной хроматографии.

По теме диссертации опубликованы 20 научных работ, из них 4 статьи - в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ.

При анализе диссертации Тютриной В.А. возникли вопросы и замечания.

1. Присутствие электролита увеличивает извлечение офлоксацина при экстракции хлороформом на 16 %, дихлорметаном – на 33 %, но в случае линезолида и эфавиренза извлекаемость веществ увеличивается всего на 3,6 - 5,4 % (диапазон ошибки метода), что свидетельствует об отсутствии достоверного различия (см. глава 4). Какие электролиты можно было бы использовать для существенного увеличения выхода линезолида и эфавиренза из растворов?

2. В тексте на стр. 114 есть упоминание, что «экстракция лекарственных веществ из мочи проводилась по методу А.А. Васильевой» без литературной ссылки. Чем отличается эта методика от описанных в тексте методов экстрагирования?

3. Известно, что большинство анализируемых в диссертационной работе веществ экскретируются почками в количестве 20-90 % от принятой дозы, но при этом менее 1 % эфавиренза и 1-2 % дозы имипрамина экскретируются почками в неизменном виде. Не будет ли влиять этот факт на выявляемость эфавиренза и имипрамина в моче при клинических условиях опыта?

4. Выбор лекарственных средств, применяемых в сочетании с изучаемыми препаратами, в диссертационной работе не обоснован, упоминается только фразой на стр. 113 «... наиболее часто применяемых совместно» без пояснений и литературной ссылки.

5. Из текста диссертации непонятно, является ли методика приготовления модельного образца мочи стандартной. Условия опыта *in vitro* желательно описывать детально.

6. Представляется сомнительной необходимость включения в диссертационную работу разделов с описаниями общих методик спектрофотометрического исследования, обнаружения веществ методом ТСХ, ВЭЖХ анализа в главе «Материалы и методы исследования», а также некоторых справочных данных из таблиц 4 и 6.

Вопросы и замечания не носят принципиальный характер и не снижают общей положительной оценки результатов диссертационного исследования.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации. Содержание автореферата согласуется с основными положениями и общими выводами диссертации, включает все основные результаты данной работы, автореферат оформлен в соответствии с современными требованиями.

Диссертационная работа Тютриной В.А. оформлена в соответствии с современными требованиями, материал изложен последовательно и логично, выводы аргументированы.

Заключение.

Диссертационная работа Тютриной Веры Александровны «Совершенствование методов анализа фторсодержащих лекарственных средств» является завершенной, самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, в которой решены актуальные задачи в области анализа, контроля качества фторсодержащих лекарственных средств. По актуальности, объему выполненных экспериментальных исследований, научно-методическому уровню, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертационная

работа Тютриной В.А. соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор – Тютрина Вера Александровна заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности фармацевтическая химия, фармакогнозия.

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

д.фарм.н.



Подпись удостоверяю
Ученый секретарь Института
общей и экспериментальной
биологии СО РАН

15.05.2020 г.

670047, Улан-Удэ,
ул. Сахьяновой, д. 6

Тел.: 8(3012)434211

e-mail: bpunsic@mail.ru

<http://www.igeb.ru>

кодычева л. п.
15.05.2020