

УТВЕРЖДАЮ

Директор Федерального государственного
бюджетного учреждения науки Института
химии твердого тела и механохимии

Синтетического отделения Российской
академии наук (ИХТТМ СО РАН)

д.т.н., чл.-кор. РАН Немудрый А.П.

«26» февраля 2020 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертационную работу

ЛАСТОВКА АНАСТАСИИ ВАЛЕРЬЕВНЫ

«Исследование физико-химических свойств, разработка и валидация
аналитических методик контроля производного (-)-изопулегола –
соединения с высокой анальгетической активностью»,
представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук
по специальности 02.00.02 – Аналитическая химия

Рассмотрев диссертационную работу Ластовка А.В. «Исследование физико-химических свойств, разработка и валидация аналитических методик контроля производного (-)-изопулегола – соединения с высокой анальгетической активностью» в соответствии с постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. о порядке присуждения ученых степеней можно констатировать следующее.

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ, АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ

Диссертационная работа Ластовка А.В. связана с исследованием физико-химических свойств нового физиологически активного соединения, обладающего анальгетической активностью; разработкой и валидацией комплекса аналитических методик контроля его чистоты; разработкой и валидацией биоаналитических методик определения исследуемого вещества в биологических жидкостях животных с использованием разнообразных современных физико-химических методов анализа. Поскольку препараты, представленные се-

годня на рынке, имеют ряд недостатков, требуется создание и разработка новых физиологически активных соединений, которые бы сочетали высокую активность с низкой токсичностью. Методики контроля чистоты и безопасности, описанные в Фармакопее РФ, перестают удовлетворять постоянно изменяющимся требованиям к качеству физиологически активных веществ, фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов, поэтому необходимо создание новых и совершенствование уже существующих методик, что является актуальной задачей фармацевтического анализа. Например, для определения элементных примесей в фармацевтических продуктах, согласно Фармакопее XIV, предлагаются полуколичественные методики. Автор для решения поставленной задачи применяет метод атомно-эмиссионной спектроскопии с микроволновой плазмой с предварительным разложением органического вещества в микроволновой системе автоклавного растворения. Оптимизация методологии контроля качества лекарственных препаратов, несомненно, остается актуальной и практически значимой областью современного фармацевтического анализа, в связи с динамичным развитием фармацевтической отрасли.

Все представленные в работе экспериментальные данные получены автором лично, либо при его непосредственном участии, что подтверждается достаточно большим числом устных сообщений, сделанных А.В. Ластовка на профильных конференциях разного уровня. По результатам работы опубликованы 4 статьи из них 2 – в российских рецензируемых и 2 – зарубежных рецензируемых журналах, все входят в перечень индексируемых в международной информационно-аналитической системе научного цитирования Web of Science. В материалах всероссийских и зарубежных конференций опубликованы тезисы 8 докладов.

СТРУКТУРА И СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Работа состоит из 166 страниц печатного текста, 53 рисунков и 53 таблиц, включает следующие структурные элементы: титульный лист, содержание, перечень условных обозначений и сокращений, введение, литературный обзор, экспериментальную часть, основные результаты и выводы, заключение, список литературы. Работа оформлена аккуратно с минимальным количеством грамматических ошибок и опечаток, написана с употреблением современной аналитической номенклатуры, которая не противоречит Фармакопее РФ. Рисунки, таблицы и графики включают исчерпывающую информацию о полученных экспериментальных данных.

Диссертационная работа разделена на две главы: литературный обзор «Разработка и валидация аналитических методик контроля фармацевтических продуктов»

и экспериментальная часть «Исследование физико-химических свойств, разработка и валидация аналитических методик контроля (2R,4R,4aR,7R,8aR)-4,7-диметил-2-(тиофен-2-ил)октагидро-2H-хромен-4-ола».

В первом разделе литературного обзора рассмотрены возможные органические примеси, допустимые содержания в зависимости от суточной дозы лекарственного препарата и методы определения примесей данного класса в фармацевтических продуктах. Следующий раздел посвящен определению остаточных органических растворителей (ООР) в фармацевтических продуктах. Проведено сравнение методик определения ООР в Фармакопее РФ с Международными Фармакопеями. В третьем разделе проведен обзор методов и методик определения элементных примесей. Стоит отметить, что в Фармакопеях приводится недостаточное количество информации и автором также были подобраны методы и методики, описанные в литературе.

За этапом изучения физико-химических свойств и доказательства чистоты при разработке физиологически активных соединений следует исследование фармакокинетического профиля. Для этого требуется разработка биоаналитических методик определения анализируемого соединения в биологических средах. В разделе 1.4 структурированы характерные особенности методов извлечения образцов из плазмы крови и цельной крови животных, хроматографические и масс-спектрометрические условия проведения анализа. Для доказательства того, что с использованием предложенной методики можно получить достоверные и воспроизводимые результаты, необходимо выполнить валидационные испытания. Последний раздел литературного обзора включает рассмотрение критериев валидационных тестов для спектрометрических и хроматографических методик.

Экспериментальная часть состоит из семи разделов. Первый раздел описывает изучение ряда физико-химических свойств с учетом требований Фармакопеи РФ. Следующий раздел включает разработку и валидацию методики идентификации технологических примесей и определения содержания действующего вещества методом ВЭЖХ-УФ. Далее в экспериментальную часть входит разработка и валидация аналитической методики определения ООР методом ГХ-ПИД. Раздел 2.4 состоит из подраздела 2.4.1, описывающего результаты определения содержания сульфатной золы, и подраздела 2.4.2, в котором рассматривается разработка методики установления содержания элементных примесей методом МП-АЭС. В разделах 2.5 и 2.6 приведены результаты разработки и аттестации стандартного образца предприятия исследуемого соединения. В 2.7 выполнено описание разработки биоаналитических методик определения исследуемого соединения в биологических жидкостях с применением в качестве пробоподготовки методов экстракции сухого

пятна матрицы и экстракции на модифицированном целлюлозном носителе в сочетании с ВЭЖХ-МС/МС. Проведена валидация четырех предложенных методик в соответствии с рекомендациями международных организаций.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА И ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

В диссертационной работе соискателя проведено исследование нового перспективного физиологически активного соединения, обладающего высокой анальгетической активностью в сочетании с низкой токсичностью. Впервые определены физико-химические свойства с применением современных методов исследования органических соединений. Разработана и валидирована методика определения содержания технологических примесей и действующего вещества методом ВЭЖХ-УФ, что позволяет использовать ее при получении фармацевтического соединения с целью контроля качества. Разработана и валидирована методика определения органических растворителей, применявшихся на стадии синтеза и очистки соединения, методом ГХ-ПИД, которая может быть использована для установления чистоты по показателю «остаточные органические растворители». В работе выполнено сравнение коммерческих и некоммерческих неподвижных фаз для решения поставленной задачи. Показано, что для определения ООР можно использовать, ранее не применявшуюся в фармацевтическом анализе неподвижную фазу на основе модифицированного ПТМСП. Исследована возможность определения элементных примесей методом МП-АЭС с предварительным разложением в микроволновой системе автоклавного растворения. Подобраны экспериментальные параметры работы на спектрометре с гидридной генерацией для определения As и Hg, а также без гидридной генерации для определения остальных элементных примесей. Установлены пределы обнаружения и количественного определения, рабочие интервалы концентраций, в пределах которых оценивали прецизионность разработанных условий для каждого элемента. Автором разработаны и валидированы четыре оригинальные биоаналитические методики определения исследуемого соединения в плазме крови и цельной крови крыс, которые дают возможную перспективу для построения фармакокинетического и фармакодинамического профилей агента. Автором выполнено сравнение двух способов извлечения вещества из биологических матриц, разработаны хроматографические и масс-спектрометрические условия анализа.

Нельзя не упомянуть явную практическую значимость работы А.В. Ластовка, поскольку на основе полученных данных о физико-химических свойствах и чистоте анализируемого соединения разработан стандартный образец предприятия, который будет

в дальнейшем использован для паспортизации опытных образцов и партий фармацевтического соединения аналгетического действия – производного (-)-изопулегола.

Результаты проведенной исследовательской работы могут быть использованы и внедрены в практику ФГБУН Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (г. Новосибирск), ФГБОУ ВО Сибирским государственным медицинским университетом Минздрава России (г. Томск), ФГБУН Иркутским институтом химии им. А.Е. Фаворского СО РАН (г. Иркутск), ФГБОУ ВО Московским государственным университетом им. М.В. Ломоносова (г. Москва), ФГАОУ ВО Российским национальным исследовательским медицинским университетом имени Н.И. Пирогова (г. Москва).

ДОСТОВЕРНОСТЬ ОСНОВНЫХ ПОЛОЖЕНИЙ И ВЫВОДОВ

Достоверность представленных результатов и выводов доказывается согласованностью, воспроизводимостью и правильностью экспериментальных данных, полученных с применением разных физико-химических методов. Публикация результатов работы в российских и международных журналах, а также доклады на конференциях подтверждают актуальность и значимость проделанной работы.

ДОСТОИНСТВА РАБОТЫ

Фактически в рамках рецензируемой работы проделан весьма значительный объем аналитических и технологических исследований, фактически обоснован и разработан проект фармакопейная статьи на представленный препарат, включающая элементы технологии его производства. Такой объем работы обычно выполняется научным коллективом нескольких научных учреждений/подразделений. Диссертанту же удалось, проделав незаурядный объем исследований, сделать это в индивидуальном порядке, что по сумме новой полученной научно-технологической информации, значительно превышает средний уровень подобных исследований.

ЗАМЕЧАНИЯ ПО ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЕ

1. С другой стороны, высочайший научно-технический уровень исследований является и их же недостатком, зачастую не позволяющим использовать разработанные методики на предприятиях, выпускающих Лекарственные средства и Биологически активные субстанции вследствие их высокой стоимости и использования импортного оборудования.

2. При разработке методики определения ООР методом ГХ-ПИД автор применил как коммерческие, так и некоммерческие неподвижные фазы. С какой целью была исследована фаза на основе модифицированного ПТМСИ, поскольку она не является аттестованной и автор имел в распоряжении стандартные для этих задач колонки? И каков механизм разделения аналитов на данной неподвижной фазе?
3. В работе содержится утверждение, что на основе данных о физико-химических свойствах и чистоте исследуемого фармацевтического агента, проведена оптимизация методики синтеза для получения чистого продукта по ряду показателей. Однако в тексте работы это утверждение недостаточно обосновано и остается неясным, в чем заключалась оптимизация методики синтеза и по каким показателям она проводилась.
4. Автореферат полностью совпадает с содержанием диссертационной работы и является ее сокращенной версией. Но не после каждого раздела автореферата приведен сжатый вывод, что способствовало бы лучшему восприятию предложенного материала.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ПО РАБОТЕ

В целом диссертационная работа Ластовка А.В. «Исследование физико-химических свойств, разработка и валидация аналитических методик контроля производного (-)-изопулегола – соединения с высокой анальгетической активностью» на соискание ученой степени кандидата химических наук оставляет положительное впечатление, соответствует специальности 02.00.02 – аналитическая химия, выполнена на актуальную тему, имеет научную и практическую значимость, является завершенной научно-исследовательской работой и соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а соискатель Ластовка Анастасия Валерьевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.02 – Аналитическая химия.

Отзыв на диссертационную работу и автореферат рассмотрен и утвержден на научном семинаре группы механохимии органических соединений Института химии твердого тела и механохимии СО РАН (Протокол № 12 от 11.12.2019 г.)

Согласен на обработку персональных данных.

Главный научный сотрудник, Доктор химических наук, специальность, , *шифр/специальность:* 05.17.04 – «технология органических веществ» (диплом дк№03071 от 12.05.2006 №20д/8).

Название диссертации: «Возможности механохимической технологии органического синтеза и получения быстрорастворимых материалов»

Зав. научной группой ФГБУН Института химии твердого тела и механохимии
Сибирского отделения РАН

Душкин Александр Валерьевич

26.02.2020

630128, г. Новосибирск,

Ул. Кутателадзе, 18;

Тел. +7 (913) 211-75-26 Dushkin@solid.nsc.ru

Группа механохимии органических соединений

Подпись Душкина А.В.

Ученый секретарь Института химии

Твердого тела и механохимии СО РАН

Доктор химических наук

(или начальник отдела кадров)



Шахтшнейдер Т.П.