

## ОТЗЫВ

**официального оппонента на диссертацию Анастасии Валерьевны Ластовка  
«Исследование физико-химических свойств, разработка и валидация  
аналитических методик контроля производного (-)-изопулегола –  
соединения с высокой анальгетической активностью»  
диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук  
по специальности 02.00.02 – аналитическая химия**

Диссертационная работа Ластовка А.В. посвящена изучению физико-химических свойств нового синтезированного соединения с высокой анальгетической активностью, создание и исследование которого является актуальной задачей в связи с необходимостью разработки анальгетиков нового структурного типа, сочетающих высокую эффективность с низкой токсичностью. Для наиболее полной характеристики нового соединения установлен его состав и строение с применением методов элементного анализа, ИК-спектроскопии, ЯМР-спектроскопии, разработаны и оценены аналитические методики для контроля возможных технологических примесей и остаточных органических растворителей, разработан стандартный образец предприятия с получением его метрологических характеристик и биоаналитические методики определения вещества в плазме крови и в цельной крови с целью изучения фармакокинетического профиля.

В работе впервые исследованы физико-химические свойства нового соединения, а разработанный комплекс аналитических методик с привлечением самых современных информативных аналитических методов анализа позволил идентифицировать технологические примеси и определить содержание действующего вещества, а также контролировать содержание примесей различной природы на всех этапах синтеза изучаемого соединения. Разработанная методика определения действующего вещества и идентификации технологических примесей является быстрой, специфичной, точной и готова для внедрения при производстве физиологически активного вещества на предприятии. Разработанные биоаналитические методики определения соединения в плазме крови и цельной крови методом ВЭЖХ-МС/МС были валидированы, критерии соответствовали требованиям российских и международных регламентирующих документов.

Таким образом, актуальность, новизна и практическая значимость диссертационной работы Ластовка А.В. не вызывают сомнений.

Работа изложена на 166 страницах печатного текста, содержит 53 рисунка и 53 таблицы, включает следующие структурные элементы: титульный лист, содержание,

перечень условных обозначений и сокращений, введение, литературный обзор, экспериментальную часть, основные результаты, заключение и выводы, список литературы состоит из 197 ссылок.

Диссертационная работа очень аккуратно оформлена, в литературном обзоре после каждого раздела приведено краткое резюме с основными выводами, выделенными курсивом, в разделе основные результаты приводятся четкие формулировки полученных результатов и выводов, все приведенные данные оценены статистически, таблицы и графики содержат всестороннюю информацию по полученным новым данным. В работе использован целый комплекс аналитических методов, позволивших автору решить все поставленные в диссертационной работе задачи.

Во введении обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи исследования, отмечена новизна и практическая значимость полученных результатов, изложены положения, выносимые на защиту.

*Литературный обзор* «Разработка и валидация аналитических методик контроля фармацевтических продуктов» состоит из пяти разделов, рассматриваются возможные органические примеси, допустимые содержания в зависимости от суточной дозы лекарственного препарата и методы определения примесей данного класса в фармацевтических продуктах, проведен обзор методов и методик определения элементных примесей, выполнено сравнение требований фармакопеи РФ с Европейской и Американской фармакопеями. Последний раздел литературного обзора включает рассмотрение критериев проверочных тестов для спектрометрических и хроматографических методик.

*Во второй главе работы* – «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» изложены методы исследования и техника эксперимента. Подробно описаны исходные реактивы, материалы и их основные физико-химические параметры. Детально описаны этапы подготовки лекарственного препарата для исследования, методики и условия выполнения хроматографических измерений, описаны методы обработки первичных экспериментальных данных. В результате проведенного исследования выполнено изучение физико-химических свойств нового фармацевтического препарата, его состав и строение доказаны с помощью элементного анализа, ИК-,  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектроскопии, методом рентгеноструктурного анализа подтверждено пространственное расположение атомов в соединении, разработаны аналитические методики контроля чистоты, с помощью которых можно идентифицировать технологические примеси и определить содержание действующего

вещества в изучаемом соединении методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с УФ-детектированием (процентное содержание действующего вещества не менее 99,6%), оценить наличие элементных примесей методом атомно-эмиссионной спектроскопии с микроволновой плазмой. Впервые для определения растворителей в работе использовали неподвижную фазу на основе модифицированного поли(1-триметилсилил-1-пропин)а, не применявшуюся ранее для этих целей. Разработанные биоаналитические методики определения изучаемого соединения в плазме крови и цельной крови разработаны, подтверждены и показано, что критерии соответствуют требованиям российских и международных регламентирующих документов. Все представленные в работе экспериментальные данные получены автором лично, либо при непосредственном участии.

Достоверность результатов, полученных в работе А.В. Ластовка с использованием совокупности современных физико-химических методов анализа и статистическим анализом погрешностей, подтверждается их согласием с литературными данными и результатами независимых методов анализа.

Выводы обоснованы и соответствуют полученным в работе результатам. Основные результаты работы опубликованы в 4 статьях, из них 2 – в российских журналах, рекомендованных ВАК РФ, и 2 – в зарубежных рецензируемых журналах, все входят в перечень индексируемых в международной информационно-аналитической системе научного цитирования Web of Science, а также в 8 тезисах докладов на конференциях. Автореферат Ластовка А.В. достаточно полно отражает содержание и соответствует структуре ее диссертации. Работа Ластовка А.В. соответствует паспорту специальности 02.00.02 – аналитическая химия.

В качестве замечания следует отметить, что при описании методики определения элементных примесей с помощью атомно-эмиссионной спектроскопии с микроволновой плазмой не объяснено, почему результаты с применением метода «введено-найдено» и «введено-найдено» в сочетании с внутренним стандартом приведены для Al, Fe и Pb, а для Cu и Ni – приведены результаты только одного из этих методов.

По мнению рецензента, слово валидация и производные от него встречаются в тексте слишком часто и в некоторых случаях могли бы быть заменены подходящими терминами на русском языке.

В целом, диссертационная работа Ластовка А.В., посвященная исследованию нового соединения с высокой анальгетической активностью с помощью комплекса разработанных аналитических и биоаналитических методик, по актуальности, научной

