

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы

Ластовка Анастасии Валерьевны

на тему

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

Боль – неотъемлемый компонент широкого круга заболеваний и травм. По данным ВОЗ, болевые синдромы составляют одну из основных причин обращений к врачу (от 11 до 40 %) в системе первичной медицинской помощи. Снятие болевых синдромов – актуальная проблема медицины. В наибольшей степени это касается болевых синдромов средней и сильной интенсивности (воспалительного, травматического, сосудистого происхождения, при онкологических заболеваниях), а также нейропатических болей.

Для купирования болей используют ненаркотические и наркотические анальгетики, а также нестероидные противовоспалительные препараты и спазмолитики. Каждая из групп анальгетиков отличается существенными побочными эффектами и ограничениями в применении. Имеющиеся в настоящее время на рынке анальгетики либо недостаточно эффективны, особенно при сильных болях, либо обладают серьезными побочными эффектами. В этой связи, актуальной задачей является разработка анальгетиков нового структурного типа, сочетающих высокую эффективность с низкой токсичностью.

Актуальность диссертационной работы обусловлена созданием новой молекулы производного (–)-изопулегола, обладающей высокой анальгетической активностью, и необходимостью исследования ее различных физико-химических свойств, разработкой методик контроля качества и количественного определения в биоматериале. В связи с этим, автором поставлен огромный ряд задач, среди которых стоит выделить разработку и валидацию методик количественного определения действующего вещества и примесей в соединении, что имеет важнейшее значение для дальнейшего создания проекта нормативной документации на фармацевтическую субстанцию. Разработка и валидация методик количественного определения нового соединения в плазме крови и цельной крови крыс является одним из ключевых аспектов решения фармакокинетических задач в рамках доклинических испытаний.

Цель работы – установление физико-химических свойств нового физиологически активного вещества – производного (–)-изопулегола с успехом достигнута автором в ходе выполнения диссертационного исследования.

Научная новизна работы Ластовка А.В. заключается в создании комплекса новых методик для контроля качества нового соединения с применением различных физико-химических методов анализа и его количественной оценки в биологических жидкостях крыс. Автором разработаны биоаналитические методики количественного определения нового соединения в плазме крови и цельной крови крыс методом ВЭЖХ/МС, позволяющие быстро получать результаты с требуемой правильностью и прецизионностью, что очень важно для практического применения в медицинских целях.

Следует отметить, что автор в ходе выполнения работы проявил незаурядные знания и умения в области аналитической химии, используя множество самых современных физико-химических методов анализа, таких как жидкостная и газовая хроматография, масс-спектрометрия, атомно-эмиссионный анализ, ИК- и ЯМР-спектроскопия. Комплексный и многоплановый подход к решению поставленных в работе задач является основой высокой степени обоснованности полученных автором научных положений, выводов и рекомендаций, а также основой их **практической значимости**.

Диссертация и автореферат логически выстроены и аккуратно оформлены, в работе показан высокий современный научный уровень обсуждения результатов. Основные положения работы с необходимой степенью полноты отражены в публикациях, среди которых – статьи в известных профильных журналах.

При ознакомлении с авторефератом возникли следующие вопросы и замечания:

1. В работе не рассматриваются и не объясняются причины низких значений степени извлечения исследуемого соединения из плазмы крови и цельной крови крыс с применением представленных способов пробоподготовки. Применялись и сравнивались ли другие приемы извлечения аналита из биологической среды?

2. Что понимается под оптимизацией рабочих параметров масс-спектрометра для детектирования аналита и внутреннего стандарта (стр. 21 автореферата) и каким образом она проведена?

3. Для идентификации примесей, их количественной оценки и проверки пригодности хроматографической системы в ходе анализа необходимо применять стандартные образцы примесей, однако автором использован лишь параметр времени удерживания. Как устанавливается и подтверждается качество используемых образцов примесей?

4. На страницах 81 и 83 диссертации имеются несоответствия найденного и рассчитанного значений ПКО целевого соединения. Площадь хроматографического пика аналита (0,026) с концентрацией 0,05 % (0,53 мкг/мл) от номинальной явно не может быть снижена, т.к. аналитический сигнал уже не будет детектироваться, однако при расчетах ПКО составляет 0,1 мкг/мл.

5. В тексте имеется ряд неточностей:

– ошибочные ссылки на ГФ XII и XIII изданий (стр. 14 автореферата, стр. 23 диссертации), все используемые автором понятия и тесты приведены в ГФ XIV;

– понятие «технологические» примеси не применимо к ФАВ согласно ГФ XIV, все примеси определяются как «родственные»;

– запись хроматограмм на приборе МилиХром А-02 осуществляет программа МилиХром, а не МультиХром (стр. 7 автореферата);

– в масс-спектрометрическом анализе графическим отображением зависимости интенсивности сигнала (в единицах cps) от времени регистрации MRM-перехода служит масс-хроматограмма, понятие «хроматограмма» (рис. 22 автореферата) следует же применять в ВЭЖХ-анализе с другими типами детекторов;

– на стр. 17 автореферата говорится об экспериментальном подборе состава боргидрида натрия, хотя подразумевается состав гидридной смеси веществ для гидридной генерации при определении ртути и мышьяка.

Несмотря на приведенные замечания, выполненная работа является законченным научным исследованием, по научному уровню, объему и значимости научных результатов отвечающая требованиям п.п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г., а ее автор, Ластовка Анастасия Валерьевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.02 – аналитическая химия.

Кандидат химических наук

Руководитель группы хромато-масс-спектрометрии

Лаборатории аналитической химии

ООО «Инновационные фармакологические разработки» («Ифар»)

634021, Россия, г. Томск, ул. Елизаровых, 79/4

Тел.: +7 913 845 02 85; 8 (3822) 24-87-13

e-mail: leonov_k90@mail.ru

13 марта 2020 г.

Леонов Клим Андреевич

Подпись Леонова К.А. заверяю:

Генеральный директор ООО «Ифар»

доктор медицинских наук, профессор



Хазанов Вениамин Абрамович