

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 003.051.01 НА БАЗЕ
Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Института неорганической химии имени А.В. Николаева
Сибирского отделения Российской академии наук, МИНОБРНАУКИ РОССИИ
ПО ДИССЕРТАЦИИ **Ластовка Анастасии Валерьевны**
НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА ХИМИЧЕСКИХ НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 25 марта 2020 года № 7

О присуждении *Ластовка Анастасии Валерьевне*, гражданке Российской Федерации ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация *«Исследование физико-химических свойств, разработка и валидация аналитических методик контроля производного (-)-изопулегола – соединения с высокой анальгетической активностью»* в виде рукописи по специальности 02.00.02 – аналитическая химия (химические науки) принята к защите 25 декабря 2019 г., протокол № 23 диссертационным советом Д 003.051.01 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института неорганической химии имени А.В. Николаева Сибирского отделения Российской академии наук (ИНХ СО РАН), (630090, г. Новосибирск, пр. Ак. Лаврентьева, д. 3, действующего на основании приказа Минобрнауки РФ от 11.04.2012 № 105/нк).

Соискатель *Ластовка Анастасия Валерьевна*, 1991 года рождения, в 2015 году окончила специалитет ФГБОУ ВО «Новосибирского национального исследовательского государственного университета» (НГУ) по специальности – химия. С 2015 по август 2019 года соискатель являлась аспирантом ФЕН НГУ кафедры аналитической химии. На данный момент соискатель работает в должности младшего научного сотрудника в лаборатории микроанализа и лаборатории трансформации природных соединений ФГБУН Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН (НИОХ СО РАН).

Диссертация выполнена в лаборатории микроанализа и лаборатории трансформации природных соединений НИОХ СО РАН.

Научный руководитель – доктор химических наук *Фадеева Валентина Павловна* работает в НИОХ СО РАН в должности главного научного сотрудника лаборатории микроанализа.

Официальные оппоненты:

– *Малахов Владислав Вениаминович*, гражданин Российской Федерации, доктор химических наук, профессор, главный научный сотрудник аналитической лаборатории ФГБУН «ФИЦ Института катализа им. Г.К. Борескова» СО РАН (ИК СО РАН), г. Новосибирск;

– *Николаева Ирина Викторовна*, гражданка Российской Федерации, кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории изотопно-аналитической геохимии ФГБУН Института геологии и минералогии им. В.С. Соболева СО РАН (ИГМ СО РАН), г. Новосибирск дали **положительные** отзывы на диссертацию.

Ведущая организация, ФГБУН Институт химии твердого тела и механохимии Сибирского отделения Российской академии наук (ИХТТМ СО

РАН), г. Новосибирск, в своем **положительном** заключении, утвержденном директором института, чл.-к. РАН, д.х.н. Немудрым А.П., составленном руководителем научной группой механохимии органических соединений, г.н.с. ИХТТМ СО РАН, д.х.н. Душкиным А.В., указал, что «...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. Оптимизация методологии контроля качества лекарственных препаратов, несомненно, остается актуальной и практически значимой областью современного фарманализа, в связи с динамичным развитием фармацевтической отрасли. Диссертация Ластовка А.В. на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.02 – аналитическая химия соответствует требованиям п. 9 Постановления Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. N 842 «О порядке присуждения ученых степеней» ...), а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук».

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

По теме диссертации соискатель имеет 4 работы (2 – в зарубежных и 2 – в российских рецензируемых журналах). Все журналы входят в перечень журналов, рекомендованных ВАК РФ, и индексируемых в международной информационно-аналитической системе научного цитирования Web of Science. Общий объем опубликованных работ составляет 31 стр. (1,80 печ. л.), 9 работ опубликованы в материалах всероссийских и международных конференций.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Lastovka A.V., Fadeeva V.P., Bazhenov M.A., Tikhova V.D. Rapid Determination of Tellurium in Tellurium-Containing Organic Compounds by Microwave Plasma – Atomic Emission Spectrometry // Orient. J. Chem. – 2017. – V. 33. – N. 6. – P. 2796-2802.

2. Ластовка А.В., Фадеева В.П., Ильина И.В., Курбакова С.Ю., Волчо К.П., Салахутдинов Н.Ф. Исследование физико-химических свойств и разработка методики количественного определения (2R,4R,4aR,7R,8aR)-4,7-диметил-2-(тиофен-2-ил)октагидро-2H-хромен-4-ола, обладающего высокой анальгетической активностью // Зав. лаб. Диагностика материалов. – 2017. – Т. 83. – № 10. С. 11-17.

3. Lastovka A.V., Rogachev A.D., Il'ina I.V., Kabir A., Volcho K.P., Fadeeva V.P., Pokrovsky A.G., Furton K.G., Salakhutdinov N.F. Comparison of dried matrix spots and fabric phase sorptive extraction methods for quantitation of highly potent analgesic activity agent (2R,4aR,7R,8aR)-4,7-dimethyl-2-(thiophen-2-yl)octahydro-2H-chromen-4-ol in rat whole blood and plasma using LC–MS/MS // J. Chromatogr. B – 2019. – V. 1132. – P. 121813.

На диссертацию и автореферат диссертации поступило 6 отзывов. Все отзывы положительные, 5 - с замечаниями. Отзывы поступили от: **д.х.н. Качина С.В.**, профессора кафедры органической и аналитической химии ИЦМиМ ФГАОУ ВО «Сибирский федеральный университет», г. Красноярск; **д.х.н. Шеховцовой Т.Н.**, профессора кафедры аналитической химии химического факультета ФГБОУ ВО Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, г. Москва; **к.х.н.**

Леонова К.А., руководителя группы хрома-масс-спектрометрии лаборатории аналитической химии ООО «Инновационные фармакологические разработки» («Ифар»), г. Томск; *к.х.н. Неудачиной Л.К.*, доцента, зав. кафедрой аналитической химии и химии окружающей среды и *к.х.н. Петровой Ю.С.*, доцента кафедры аналитической химии и химии окружающей среды Института естественных наук и математики Уральского федерального университета им. первого Президента России Б.Н. Ельцина, г. Екатеринбург; *д.х.н. Сильникова В.Н.*, г.н.с., зав. лабораторией органического синтеза Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, г. Новосибирск; *к.х.н. Науменко И.И.*, с.н.с. лаборатории полевых аналитических измерительных технологий ФГБУН Института нефтегазовой геологии и геофизики им. А.А. Трофимука СО РАН и *д.т.н. Грузнова В.М.*, профессора кафедры аналитической химии НГУ, г.н.с. лаборатории полевых аналитических измерительных технологий ФГБУН Института нефтегазовой геологии и геофизики им. А.А. Трофимука СО РАН, г. Новосибирск; *д.х.н. Власовой И.В.*, профессора, зав. кафедрой аналитической химии химического факультета ФГБОУ ВО «Омского государственного университета им. Ф.М. Достоевского», г. Омск.

Большинство замечаний к автореферату носят уточняющий характер. Все отзывы заканчиваются выводом, что диссертационная работа Ластовка А.В. **полностью соответствует** требованиям, которые ВАК РФ предъявляет к кандидатским диссертациям, а ее автор Ластовка А.В. заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.02 – аналитическая химия.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается компетентностью оппонентов в области аналитической химии, в том числе различных методов анализа органических соединений. Данные компетенции подтверждаются наличием публикаций оппонентов и сотрудников ведущей организации в данной области исследований.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

– *впервые охарактеризовано* новое физиологически активное соединение (2*R*,4*R*,4*aR*,7*R*,8*aR*)-4,7-диметил-2-(тиофен-2-ил)октагидро-2*H*-хромен-4-ол (производное (–)-изопулегола), обладающее анальгетической активностью; определен состав методом элементного анализа; установлено пространственное расположение атомов методом рентгеноструктурного анализа; измерена точная масса методом масс-спектрометрии высокого разрешения; записан и расшифрован ИК-спектр производного (–)-изопулегола; получены термические и спектральные характеристики;

– *разработана и выполнена валидация* методики идентификации технологических примесей и определения содержания действующего вещества производного (–)-изопулегола методом ВЭЖХ-УФ; установлено, что содержания возможных технологических примесей находились ниже найденных пределов обнаружения (ПО), а среднее значение содержания действующего вещества составило не менее 99.6%;

– *проведена разработка и выполнена валидация* методики определения содержания 4-х остаточных органических растворителей (ООР): *n*-гексана, дихлорметана, этилацетата

и метил-*трет*-бутилового эфира, применявшихся при получении и очистке производного (–)-изопулегола, методом ГХ-ПИД; найдены следовые содержания этилацетата и метил-*трет*-бутилового эфира, значения ниже предельно допустимых содержаний (ПДС). Содержания *n*-гексана и дихлорметана находились ниже ПО;

– *исследована* возможность определения элементов-примесей методом МП-АЭС с предварительным разложением пробы в микроволновой системе автоклавного растворения; оптимизированы условия пробоподготовки; подобраны инструментальные параметры работы на спектрометре с применением установки генерации гидридных форм для определения As и Hg, без установки – для определения других элементов-примесей. Установлено, что содержания V, Co, As, Mo, Ru, Pd, Ag, Cd, Pt и Hg находились ниже экспериментально установленных пределов обнаружения;

– *разработаны и аттестованы* 4 биоаналитические методики определения производного (–)-изопулегола в плазме крови и цельной крови крыс методом ВЭЖХ-МС/МС в сочетании с пробоподготовкой методами экстракции сухого пятна матрицы и экстракции на модифицированном целлюлозном носителе.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

– *впервые исследованы* физико-химические свойства, установлен состав и строение производного (–)-изопулегола методами элементного и рентгеноструктурного анализа;

– *определен* примесный состав возможных технологических примесей, остаточных органических растворителей, элементов-примесей комплексом физико-химических методов в соответствии с требованиями фармакопеи РФ и международными фармакопеями.

Значение полученных соискателем результатов исследования практики подтверждается тем, что:

– *оптимизирован* процесс очистки исследуемого соединения на основе полученных экспериментальных данных, в общую схему получения введены два дополнительных этапа, которые включают пропускание исходных реагентов через хроматографическую колонку для уменьшения содержания элементов-примесей и перекристаллизацию из этилацетата для удаления остатков органических растворителей;

– *разработанная* ВЭЖХ-УФ методика определения действующего вещества производного (–)-изопулегола и идентификации технологических примесей является простой, быстрой, легковоспроизводимой и готова к внедрению в практику лабораторий фармацевтического анализа;

– *предлагаемая* процедура, включающая разложение органического вещества в микроволновой системе автоклавного растворения с последующим анализом на спектрометре с микроволновой плазмой, может быть применена для установления содержания элементов-примесей, перечисленных в фармакопеи РФ, в нерастворимых в воде физиологически активных соединениях;

– *изготовлен* стандартный образец предприятия, который может быть использован в качестве стандартного вещества для аналитических методик контроля содержания действующего вещества и примесей;

– предложенные методики определения анализируемого соединения в плазме крови и цельной крови крыс дают перспективу для исследования

фармакокинетического профиля нового физиологически активного вещества анальгетического действия.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

Результаты диссертационной работы Ластовка А.В. являются достоверными и обоснованными. Достоверность представленных результатов основывается на высоком уровне проведения экспериментальных исследований, использовании надежных известных методов измерений, расчетом погрешностей определения, огласованности экспериментальных данных, полученных с помощью независимых методов. Информативность и достоверность основных результатов работы подтверждается их публикациями в рецензируемых отечественных и международных научных специализированных журналах.

Личный вклад автора. Сбор и анализ литературных источников выполнен автором самостоятельно. Вклад соискателя в диссертационную работу заключался в планировании экспериментов; выполнении пробоотбора и пробоподготовки рассматриваемых образцов; разработке и валидации аналитических методик исследования анализируемого объекта различными физико-химическими методами; обработке и анализе полученных данных. В диссертационную работу вошли результаты экспериментальных исследований, полученные автором лично. Интерпретация результатов, подготовка материалов статей и тезисов проводилась совместно с научным руководителем и соавторами.

Диссертационный совет Д 003.051.01 на заседании 25 марта 2020 г., протокол № 7 пришел к выводу о том, что диссертация соответствует п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», т.е. представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой получены и исследованы физико-химические свойства нового физиологически активного вещества (2R,4R,4aR,7R,8aR)-4,7-диметил-2-(тиофен-2-ил)октагидро-2H-хромен-4-ола, разработан комплекс аналитических методик контроля его чистоты с применением различных химических и физико-химических методов анализа, разработаны и валидированы биоаналитические методики определения исследуемого соединения в биологических жидкостях методом ВЭЖХ-МС/МС, и принял решение присудить ученую степень кандидата химических наук по специальности 02.00.02 – аналитическая химия.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 26 (двадцати шести) человек, из них 8 (восемь) докторов наук по специальности 02.00.02 – аналитическая химия, участвовавших в заседании и голосовании, из 33 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение ученой степени – 26 (двадцать шесть), против присуждения ученой степени – 0 (нет), недействительных бюллетеней – 0 (нет).

Председатель диссертационного совета
чл.-к. РАН, д.х.н.

Ученый секретарь диссертационного совета
д.ф.-м.н.

25 марта 2020г.

Подпись
заверяю
Ученый секретарь
" 25 "



В.П. Федин

В.А. Надолинный