

ОТЗЫВ

официального оппонента заведующего кафедрой химии и фармакогнозии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора фармацевтических наук, профессора Кобелевой Татьяны Алексеевны по диссертации Качалкина Максима Николаевича на тему: «Разработка сорбентов для твердофазной экстракции лекарственных средств, содержащих ароматические карбоновые кислоты и их производные», представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия

Актуальность выполненного исследования

Перспективным вариантом пробоподготовки в контроле качества лекарственных средств синтетического и природного происхождения, эколого-фармацевтическом мониторинге, биоаналитических исследованиях является твердофазная экстракция, позволяющая за счет использования сорбентов и подбора условий экстракции осуществлять изолирование аналитов различной химической природы.

Ароматические карбоновые кислоты и их производные нашли применение в качестве активных фармацевтических субстанций при производстве лекарственных средств. На фармацевтическом рынке Российской Федерации представлен ряд лекарственных препаратов, содержащих бензойную, салициловую, ацетилсалициловую кислоты, бензокаин, прокаин и их комбинации. Основными методами анализа для данной группы препаратов являются хроматография и капиллярный электрофорез. В связи с этим, дорогостоящее аналитическое оборудование с нехваткой квалифицированных специалистов, препятствуют внедрению этих методов в практику. Поэтому, разработка сорбентов на основе производных целлюлозы для твердофазной экстракции лекарственных средств, содержащих ароматические карбоновые кислоты и их производные, является важной научной задачей в области фармацевтического анализа.

3	№ 110/02-13-44
листов	с. 05 20 25
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Самарский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации	
тел./факс +7(846) 374-10-03	

Таким образом, можно заключить, что в диссертационной работе Качалкина М.Н. представлено решение актуальных научных задач по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия, таких как получение сорбентов на основе производных целлюлозы для твердофазной экстракции бензойной, салициловой, ацетилсалициловой кислот, прокаина и бензокаина, исследование функциональных и структурных характеристик сорбентов, разработка методик анализа лекарственных препаратов, содержащих ароматические карбоновые кислоты и их производные, а также математическое моделирование величины сорбционной емкости на основе структурных характеристик анализируемых веществ и порозиметрических характеристик сорбентов.

Диссертация Качалкина М.Н. выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России «Химико-фармацевтические, биотехнологические, фармакологические и организационно-экономические исследования по разработке, анализу и применению фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов» (№ государственного учета АААА-А19-119051490148-7).

Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность

Автором впервые получены образцы сорбентов на основе гипромеллозы и этилцеллюлозы для твердофазной экстракции ароматических карбоновых кислот и их производных: бензойной, салициловой, ацетилсалициловой кислот, бензокаина и прокаина.

Установлены некоторые структурные и функциональные характеристики сорбентов на основе производных целлюлозы. Определены образцы сорбентов с максимальной сорбционной емкостью к целевым анализируемым веществам.

Отмечена статистически значимая связь между рассчитанными молекулярными дескрипторами ароматических карбоновых кислот и их производных: коэффициентом липофильности, общей площади поверхности

молекулы, коэффициентом молекулярной рефракции и значением сорбционной емкости сорбентов на основе гипромеллозы.

Автором использованы современные физико-химические методы анализа и статистические методы исследования. Результаты апробированы и подтверждены внедрением в практику. Обработка результатов исследований проведена методом статистического анализа данных. Сформулированные в диссертации выводы аргументированы, логически вытекают из результатов анализа и четко аргументированы.

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

Диссертационная работа Качалкина Максима Николаевича выполнена на современном уровне с использованием различных физико-химических методов анализа и компьютерных программ. Обоснованность и достоверность научных положений и выводов базируется на фактическом материале (результатах экспериментальных исследований и их статистико-математических характеристиках) и не вызывает сомнений. Задачи, поставленные диссертантом в соответствии с целью работы, полностью согласуются с выводами автора и подтверждаются результатами проведенных исследований.

Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования

Теоретическая значимость заключается в направленном получении сорбентов на основе производных целлюлозы для твердофазной экстракции ароматических карбоновых кислот и их производных. Автором предложены варианты прогнозирования сорбционной емкости сорбентов на основе гипромеллозы и этилцеллюлозы.

Предложен способ получения сорбентов на основе производных целлюлозы (гипромеллозы и этилцеллюлозы) для твердофазной экстракции

бензойной, салициловой, ацетилсалициловой кислот, бензокаина и прокаина. Получен патент на изобретение «Способ получения селективного сорбента для твердофазной экстракции» (Патент РФ №2765188 от 26.01.2022 г.).

Диссертантом предложены варианты пробоподготовки лекарственных средств, содержащих ароматические карбоновые кислоты и их производные, методом твердофазной экстракции на этилцеллюлозных и гипромеллозных сорбентах в режиме ступенчатого элюирования водой очищенной и элюентами, обеспечивающих ионизацию аналитов (раствором гидроксида натрия или кислоты хлористоводородной).

Предложены аналитические методики спектрофотометрического определения ароматических карбоновых кислот и их производных в некоторых лекарственных препаратах. Данные методики основаны на пробоподготовке с включением этапа твердофазной экстракции на полученных сорбентах с последующим спектрофотометрическим определением целевых анализируемых веществ.

Проведена сравнительная метрологическая оценка аналитических методик, включающая этап твердофазной экстракции на сорбенте и аналитических методик, исключающих данный этап, на примере лекарственных препаратов, содержащих ароматические карбоновые кислоты и их производные.

Результаты диссертационной работы апробированы и внедрены в практическую деятельность ООО «Самарская фармацевтическая фабрика», ООО «Лекарь», ГБУЗ «Центр контроля качества лекарственных средств Самарской области», а также в учебный процесс Пермской государственной фармацевтической академии и Башкирского государственного медицинского университета.

Оценка содержания диссертации

Диссертация построена традиционно, состоит из введения, обзора литературы (глава I), экспериментальной части (главы II – V), общих выводов,

приложений. Список литературы включает 154 источника, из них 120 на иностранных языках. Работа иллюстрирована 17 таблицами и 31 рисунком.

Во введении раскрыта актуальность, степень разработанности темы, поставлены цель и задачи исследования, описана научная новизна, теоретическая и практическая значимость, личный вклад автора, связь задач с планом научно-исследовательской работы, публикации, внедрение результатов исследования, методология и методы исследования, положения, выдвигаемые на защиту, степень достоверности научных положений, апробация результатов исследований, объем и структура работы.

В первой главе представлен обзор литературы по сорбентам для твердофазной экстракции, методам анализа лекарственных средств, содержащих ароматические карбоновые кислоты и их производные.

Во второй главе автором описаны объекты и методы, используемые при проведении экспериментальных исследований.

Третья глава посвящена получению сорбентов для твердофазной экстракции ароматических карбоновых кислот и их производных, исследованию структурных и функциональных характеристик, полученных образцов сорбентов.

В четвертой главе представлены результаты разработки методик количественного спектрофотометрического определения лекарственных средств, содержащих ароматические карбоновые кислоты и их производные (бензойная, салициловая, ацетилсалициловая кислоты, прокаин и бензокаин); метрологические характеристики предложенных методик количественного определения в контроле качества лекарственных средств.

В пятой главе приведены данные корреляционного анализа и математического моделирования величины сорбционной емкости целлюлозных сорбентов на основе структурных характеристик анализируемых веществ и порозиметрических характеристик полученных образцов сорбентов.

Каждая глава заканчивается выводами. В общих выводах отражены основные результаты исследований.

Приложения содержат данные о практическом применении результатов диссертационного исследования (акты внедрения и патент).

Основные результаты работы диссертантом доложены на конференциях различного уровня. По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, в том числе 4 работы в журналах из перечня рецензируемых научных изданий, из них 1 статья в журнале, включенном в международные базы данных. Получен 1 патент на изобретение.

При общей положительной оценке диссертационной работы возникли следующие вопросы и замечания:

1. Диссертантом получено 75 образцов гипромеллозных и 48 этилцеллюлозных сорбентов. На чем был основан выбор образцов сорбентов из числа синтезированных для использования в твердофазной экстракции лекарственных препаратов ароматических карбоновых кислот и их производных?

2. В работе приведены некоторые результаты структурных исследований, полученных образцов сорбентов, в том числе и исследование поверхности методом сканирующей электронной микроскопии с полевой эмиссией. Влияет ли массовая доля гипромеллозы или этилцеллюлозы в полученных образцах сорбентов на морфологию поверхности?

3. В качестве основного метода количественного определения ароматических карбоновых кислот и их производных использована УФ-спектрофотометрия. Обоснуйте выбор метода анализа.

4. Для целевых анализируемых веществ, например, бензойной и салициловой кислот в составе препарата «Ацербин», из-за схожести спектральных характеристик существуют ограничения для их прямого спектрофотометрического определения. В чём преимущество включения этапа твердофазной экстракции в пробоподготовку комбинированных

лекарственных препаратов перед производной спектрофотометрией, позволяющей определять компоненты без их разделения?

5. Проводилась ли сравнительная оценка эффективности (по степени извлечения) методик анализа с этапом твердофазной экстракции и жидкость-жидкостной экстракции?

6. Возможна ли регенерация полученных Вами сорбентов после их использования в анализе?

7. Проводилась ли оценка стабильности сорбентов?

8. В чем заключается перспектива внедрения сорбентов в аналитическую практику исходя из заложенного Вами принципа: «один аналит – один сорбент»?

Данные замечания и вопросы носят уточняющий характер и не снижают ценности выполненного диссертационного исследования.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат Качалкина М.Н. полностью соответствует содержанию диссертационной работы и отражает ее основные положения и выводы.

Заключение о соответствии диссертации критериям «Положения о присуждении ученых степеней»

Таким образом, диссертационная работа Качалкина Максима Николаевича на тему: «Разработка сорбентов для твердофазной экстракции лекарственных средств, содержащих ароматические карбоновые кислоты и их производные», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия, является завершенной научной квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной задачи современной фармации по изучению сорбентов на основе производных целлюлозы для твердофазной

экстракции лекарственных средств, содержащих ароматические карбоновые кислоты и их производные.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Качалкина Максима Николаевича соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. постановления Правительства РФ от 25.01.2024 № 62) предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Официальный оппонент

Заведующий кафедрой химии и фармакогнозии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54, тел. (345)2690773, e-mail: kobeleva@tyumsmu.ru.

доктор фармацевтических наук (15.00.02 - фармацевтическая химия и фармакогнозия), профессор

Кобелева Татьяна Алексеевна

«12» апреля 2024 г.



С аттестатом

06.05.24 г

Кобелева