

ОТЗЫВ

официального оппонента профессора института биохимической технологии и нанотехнологии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», доктора фармацевтических наук, доцента Мараховой Анны Игоревны по диссертации Качалкина Максима Николаевича на тему: «Разработка сорбентов для твердофазной экстракции лекарственных средств, содержащих ароматические карбоновые кислоты и их производные», представленную на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия

Актуальность выполненного исследования

Применение объективных методик стандартизации лекарственных средств обеспечивает их эффективность и безопасность. В связи с непрерывным развитием института фармакопеи актуальным является разработка новых, совершенствование и унификация существующих методов контроля качества лекарственных средств. При этом используемые в контроле качества методики должны характеризоваться воспроизводимостью и экономичностью на всех этапах проведения, включая пробоподготовку.

Одним из перспективных вариантов пробоподготовки в контроле качества лекарственных средств является твердофазная экстракция (ТФЭ), позволяющая за счет использования сорбентов и подбора условий экстракции осуществлять изолирование и/или очистку аналитов различной химической природы. Полимерные сорбенты обладают химической стабильностью,

8	№	1230/02-23-43	
ЛИСТОВ	06	05	20 24
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Самарский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации			
71863 273-10.03			

1

широким диапазоном физико-химических характеристик и возможностью их целенаправленного дизайна, определяющего параметры селективности.

Для анализа ароматических карбоновых кислот и их производных, применяемых в качестве активных фармацевтических субстанций при производстве ряда лекарственных средств, как правило используют хроматографические методы и капиллярный электрофорез. Выполнение таких методик требует наличия дорогостоящего оборудования и реактивов, высокой квалификации специалистов и затрат времени.

В связи с вышесказанным, Качалкин М.Н. в своем исследовании ставит актуальную задачу - разработку сорбентов на основе производных целлюлозы для ТФЭ ароматических карбоновых кислот и их производных, а также проведение оценки аналитических возможностей методик количественного анализа с использованием для пробоподготовки вышеуказанных сорбентов.

Новизна исследования и полученных результатов

Автором впервые разработаны методики анализа с использованием ТФЭ, ранее не применяемые в контроле качества лекарственных средств при их разработке и производстве. Диссертантом впервые получены образцы сорбентов на основе гипромеллозы и этилцеллюлозы и показано их применение для ТФЭ бензойной, салициловой, ацетилсалициловой кислот, бензокаина и прокаина. Исследованы структурные и функциональные характеристики сорбентов на основе гипромеллозы и этилцеллюлозы. Установлено, что образцы сорбентов на основе гипромеллозы и этилцеллюлозы с максимальным уровнем «упаковки» пор имеют максимальное значение сорбционной емкости по анализируемым веществам. Выявлена статистически значимая связь между молекулярными дескрипторами ароматических карбоновых кислот и их производных: коэффициентом липофильности, общей площади поверхности молекулы, коэффициентом молекулярной рефракции и значением сорбционной емкости

гипромеллозных сорбентов. Описаны математические модели для прогнозирования значений сорбционной емкости гипромеллозных и этилцеллюлозных сорбентов на основе величин молекулярных дескрипторов ароматических карбоновых кислот и ряда их производных, а также на основе порозиметрических характеристик сорбентов.

Новизна исследования подтверждается также патентом на изобретение «Способ получения селективного сорбента для твердофазной экстракции» (Патент RU 2765188 С1: заявл. 03.11.2020; опубликовано 26.01.2022 г.).

Соответствие содержания диссертационной работы паспорту научной специальности

Научные положения работы соответствуют паспорту специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия, а именно пункту 3.

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

Результаты исследования соискателя представляют интерес для расширения ассортимента полимерных сорбентов на основе производных целлюлозы для разделения различных ароматических карбоновых кислот и их производных в формате ТФЭ. Предложенные на основе математического моделирования варианты прогнозирования ключевых параметров сорбентов, позволяют определить их эффективность и применение в аналитической практике. Автором разработан способ получения сорбентов на основе гипромеллозы и этилцеллюлозы для ТФЭ и методика пробоподготовки лекарственных препаратов с ароматическими карбоновыми кислотами и их производными методом ТФЭ. Разработаны аналитические методики количественного определения ароматических карбоновых кислот и их производных в ряде лекарственных препаратов с применением ТФЭ на этапе пробоподготовки и спектрофотометрическим определением целевых аналитов.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа Качалкина М.Н. изложена на 155 страницах, состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, общих выводов, списка литературы и приложений. Содержит 17 таблиц, 31 рисунок. Список литературы состоит из 154 источников, в том числе 120 на иностранных языках.

Первая глава посвящена обзору литературы по вопросу возможности использования ТФЭ при пробоподготовке лекарственных средств в контроле качества. Приводится сравнительная характеристика твердофазной экстракции с другими методами пробоподготовки в фармацевтическом анализе; анализ производных целлюлозы в качестве перспективных сорбентов для ТФЭ; методы анализа ароматических карбоновых кислот и их производных в комбинированных лекарственных препаратах.

Вторая глава описывает материалы и методы исследования. Диссертант подробно представляет объекты исследования, описывает методики синтеза сорбентов на основе производных целлюлозы и исследования их функциональных и структурных свойств для ТФЭ ароматических карбоновых кислот и их производных. В данной главе также приводится разработка методик анализа лекарственных средств с применением сорбентов для твердофазной экстракции на основе производных целлюлозы и расчет молекулярных дескрипторов ароматических карбоновых кислот и их структурных аналогов.

Третья глава отражает результаты получения и исследования характеристик сорбентов на основе производных целлюлозы для твердофазной экстракции ароматических карбоновых кислот и их

производных. Приводятся результаты синтеза сорбентов для ТФЭ на основе производных целлюлозы, исследования структурных характеристик сорбентов и их порозиметрические характеристики.

В четвертой главе автором представлена разработка методик анализа лекарственных средств с применением сорбентов для твердофазной экстракции на основе производных целлюлозы. Исследованы функциональные свойства сорбентов для ТФЭ, определены оптимальные параметры ТФЭ лекарственных средств, содержащих ароматические карбоновые кислоты и их производные. Описана оценка метрологических характеристик разработанных методик количественного анализа лекарственных препаратов.

Пятая глава посвящена математическому моделированию сорбционной емкости на основе молекулярных дескрипторов и порозиметрических характеристик сорбентов на основе производных целлюлозы.

Каждая из глав заканчивается логичными выводами. Диссертация завершена заключением, в котором представлены итоги выполненного исследования, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы и список литературы. В приложении приведены акты внедрения результатов исследования в учебный процесс и производство, обложка патента на изобретение, а также результаты корреляционного анализа связи «молекулярный дескриптор – сорбционная емкость» для гипромеллозных сорбентов.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе

Степень достоверности научных положений подтверждается использованием современных физико-химических методов анализа и статистических методов исследования; репрезентативностью выборки; апробацией и подтвержденным внедрением результатов в практику. Сформулированные в диссертации выводы аргументированы и логически вытекают из результатов анализа и четко аргументированы.

По результатам исследования опубликовано 9 научных работ, в том числе 4 работы в изданиях, включенных в Перечень ВАК РФ. Получен 1 патент на изобретение. Также основные положения диссертации представлены на всероссийских и международных конференциях в период с 2021 по 2024 г.

Диссертационная работа Качалкина М.Н. выполнена на высоком научном уровне, написана грамотным научным языком, представленный материал изложен последовательно и логично. Текст иллюстрирован показательными графиками и диаграммами, показывающими достоверность и обоснованность выводов.

Несмотря на общую положительную оценку, по рецензируемой диссертационной работе возник ряд вопросов и замечаний:

1. Следовало бы дать пояснения по молекуле-шаблону (темплате) до схемы 2.
2. На рис. 2 стрелки расположены от этапа 1 к этапу 4 и от этапа 2 к этапу 3, а затем, к этапу. Это означает, что стадии 2 и 3 можно исключить?
3. Поясните, почему не изучались соотношения темплата к гипромеллозе 1/3, 1/4 и 3/1, 4/1 (табл. 2)?
4. На некоторых рисунках плохо видны обозначения на осях графиков,

встречаются немногочисленные опечатки.

5. На стр. 44 указано: «Осадок отделяют центрифугированием, измельчают до получения размера частиц 1 мм...». Каким образом проводили измельчение?
6. Как по Вашему мнению можно объяснить графики на стр. 60-61? Ряд этих кривых соответствуют Теория полимолекулярной адсорбции Поляни, но на рис. Е сильно меняются две кривые. Как это можно объяснить? Какой вид адсорбции Вы предполагаете? Или все-таки имеет место комбинация химической и физической адсорбции?
7. Табл. 8 можно было вынести в обзор литературы, она имеет важное значение для данного исследования, но экспериментальные данные в ней не представлены.

Следует отметить, что диссертация выстроена логично, присутствуют математические модели, основанные не только на теории, но и на экспериментальных данных. Видно, что диссертант проявил себя как творческий и состоявшийся ученый, умеющий грамотно сформулировать задачи и творчески подойти к их решению.

Заключение

Диссертационная работа Качалкина Максима Николаевича «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 завершенным научным исследованием, в котором содержится решение существенной для науки задачи по разработке сорбентов на основе производных целлюлозы для ТФЭ и методик анализа ароматических карбоновых кислот с их применением, отличающихся селективностью и экономичностью.

По актуальности и важности темы, объему и глубине исследования, теоретической и практической значимости, обоснованности и достоверности результатов и выводов диссертационная работа Качалкина Максима Николаевича соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335, от 02.08.2016 г. № 748, от 29.05.2017 г. № 650, от 28.08.2017 г. № 1024, от 01.10.2018 г. № 1168, от 20.03.2021 г. № 426, от 11.09.2021 г. № 1539, от 26.09.2022 г. № 1690, от 26.01.2023 г. № 101, от 18.03.2023 г. № 415, от 26.10.2023 г. № 1786, от 25.01.2024 г. № 62), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Качалкин Максим Николаевич, заслуживает присуждения ученой степени доктора фармацевтических наук по научной специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Профессор Института биохимической технологии и нанотехнологии Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы", 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6, marakhova-ai@rudn.ru; +7(499)936-86-25, доп. 2317

доктор фармацевтических наук
(14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия)
доцент

Марахова Анна Игоревна

«16» апреля 2024 г.

Подпись Мараховой Анны Игоревны удостоверяю
Ученый секретарь Ученого совета РУДН, доктор
исторических наук профессор



К.П. Курyleв

С. С. С. С. С.

С. С. С. С. С.

06.05.24

С. С. С. С. С.