

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора фармацевтических наук, профессора, профессора кафедры фармацевтической, токсикологической и аналитической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Шорманова Владимира Камбулатовича на диссертационную работу Шинко Татьяны Геннадьевны «Разработка методик анализа новых фенольных серосодержащих антиоксидантов», представленную в диссертационный совет ДСУ 208.002.02 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Актуальность темы исследования

Контроль качества является неотъемлемой и наиболее ответственной частью процесса производства лекарственных препаратов. Наличие стандартов качества в виде нормативной документации является гарантом безопасности и эффективности продукции фармацевтической отрасли для конечного потребителя - пациента. Современный подход к обеспечению качества лекарственных средств предполагает, что любое лекарственное средство, поступающее на рынок, должно быть надлежащего качества. Данный параметр подтверждается результатами постадийного внутрипроизводственного и выпускающего контроля качества. Однако, стандартным лекарственное средство должно быть уже на ранних этапах его разработки, так как это обеспечит воспроизводимость и достоверность результатов исследований.

В диссертационной работе Шинко Т. Г. представлены новые вероятные лекарственные субстанции с антиоксидантной активностью – бис-[3(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)пропил]сульфид и додецил(3,5-диметил-4-гидроксибензил)сульфид. Разработка методик анализа и проектов нормативной документации на представленные

вещества на стадии перехода к доклиническим исследованиям является своевременной и актуальной. Кроме того, в диссертационной работе представлена разработка биоаналитической методики определения додецил(3,5-диметил-4-гидроксibenзил)сульфида в сыворотке крови, что является необходимым условием для проведения фармакокинетических исследований лекарственного средства.

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

Автором выполнен большой объём экспериментальной работы, на результатах которой основаны научные положения, выводы и рекомендации, представленные в диссертационной работе. Логические и фактические противоречия между представленными данными по разработке и валидации методик анализа бис-[3(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)пропил]сульфида и додецил(3,5-диметил-4-гидроксibenзил)сульфида и сформулированными выводами отсутствуют. Методический уровень выполнения работы соответствует кандидатской диссертации. Выбранные методы фармацевтического анализа являются обоснованными и актуальными.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Достоверность результатов исследования подтверждена использованием современных методов и оборудования, соответствующим объёмом экспериментального материала в процессе разработки методик, применении фармакопейных требований к валидации представленных в работе методик и статистической оценке результатов эксперимента, а также использованием компьютерного программного обеспечения для обработки данных.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Научная значимость полученных результатов состоит в исследовании физических, химических и физико-химических свойств новых биологически активных веществ, установлении условий и

параметров их определения. Полученные данные могут быть использованы в дальнейшем для изучения веществ подобной структуры с целью разработки методик анализа.

На практике результаты диссертационной работы Шинко Т.Г. внедрены в научно-практическую работу кафедры химии Новосибирского государственного педагогического университета для контроля качества опытных образцов субстанции, что и является основной достижимой практической целью исследования. В перспективе составленные автором проекты нормативной документации могут стать основой нормативной документации для регистрации и промышленного производства субстанций бис-[3(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)пропил]сульфида и додецил(3,5-диметил-4-гидроксибензил)сульфида.

Также в ходе исследования была показана возможность применения биоаналитической методики определения додецил(3,5-диметил-4-гидроксибензил)сульфида в сыворотке крови для установления фармакокинетических показателей. При условии доработки методики с целью использования других биообъектов и последующей валидации, данная методика может быть основой для проведения полноценных фармакокинетических исследований указанного вещества.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Научные положения диссертации Шинко Т.Г. соответствуют паспорту специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия, а именно пунктам 3, 4.

Полнота освещения результатов диссертации

Основные результаты работы опубликованы в 6 печатных работах, в том числе 1 научная статья в издании, индексируемом в международной базе данных Scopus, 1 научная статья в издании, индексируемом в международной базе данных Chemical Abstracts, 2 научные статьи в изданиях из Перечня ВАК РФ, 1 обзорная статья в издании из Перечня ВАК РФ, 1 публикация в сборнике международной научной конференции.

Структура и содержание диссертации

Диссертация изложена на 131 странице машинописного текста, имеет традиционную структуру, включающую введение, обзор литературы, описание материалов и методов, главы собственных исследований, общие выводы, список сокращений и условных обозначений, список литературы из 114 источников и приложений. В работе содержатся 31 таблица и 43 рисунка.

Во Введении представлена актуальность работы, обозначены цель и задачи, отмечены научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, сформулированы основные положения, выносимые на защиту.

В Главе 1 автор представила обзор литературы по методам и методикам анализа лекарственных средств, имеющих химическую структуру, схожую с объектами исследования – серосодержащими антиоксидантами. В обзоре рассмотрены фармакопейные и нефармакопейные методики анализа, а также биоаналитические методики. Автором проведено сравнение обоснований использования аналитических методов для анализа интересующей группы лекарственных средств, приведены сравнительные характеристики условий и чувствительности методик.

Глава 2 «Материалы и методы исследования» содержит информацию об объектах исследования, используемом в ходе исследования оборудовании, описание методик приготовления необходимых растворов и реактивов, способы статистической обработки данных, дизайн фармакокинетического исследования.

В Главе 3 представлены результаты исследований по разработке методик установления подлинности и изучению физико-химических свойств исследуемых субстанций. Предложены методики качественных реакций на бис-[3(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)пропил]сульфид и

додецил(3,5-диметил-4-гидроксibenзил)сульфид, методики установления подлинности с помощью ИК- и УФ-спектров.

Глава 4 содержит результаты разработки и валидации методик определения родственных примесей в объектах исследования методами ВЭЖХ-УФ и ТСХ. Описаны условия проведения анализа, представлены результаты валидации методик и сделаны соответствующие выводы по Главе.

В Главе 5 представлены данные по разработке методик количественного определения бис-[3(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)пропил]сульфида и додецил(3,5-диметил-4-гидроксibenзил)сульфида. Методика с использованием УФ-спектрофотометрии разработана на основе предложенного автором способа установления подлинности исследуемых субстанций. В качестве титриметрического метода анализа рассмотрена прямая меркуриметрия. В Главе также представлены результаты валидации указанных методик и общие выводы по Главе.

Глава 6 посвящена разработке и валидации биоаналитической методики количественного определения додецил(3,5-диметил-4-гидроксibenзил)сульфида в сыворотке крови крыс. Указаны условия вольтамперометрического определения объекта исследования в стандартном растворе, подобраны условия очистки испытуемого образца от сопутствующих веществ биологической матрицы, проведена валидация методики, а также её апробация на крысах.

В Заключение Автор сформулировала общие выводы по работе, указала перспективы дальнейшего изучения темы и практические рекомендации к применению результатов работы.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Структура автореферата соответствует содержанию диссертации. Основные положения и выводы, представленные в диссертации и автореферате, совпадают.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Несмотря на общее положительное впечатление от диссертационной работы Шинко Т.Г., при её изучении возникли следующие вопросы и замечания к содержанию и оформлению:

1. Какому виду колебаний фенольного гидроксила могут соответствовать экстремумы ИК-спектров рассматриваемых антиоксидантов в области частот $1140-1230\text{ см}^{-1}$?
2. Анализируемые фенольные структуры содержат достаточно крупные алкильные фрагменты. Рассматривалась ли в связи с этим возможность применения нормальнофазового варианта ВЭЖХ для идентификации и количественного определения данных анализов?
3. Каковы преимущества вольтамперометрии по сравнению с ВЭЖХ при количественном определении исследуемых антиоксидантов в биожидкостях?

В представленной к защите диссертации замечены отдельные ошибки и неточности орфографического, пунктуационного и стилистического характера, которые, впрочем, воспринимаются как случайные и несущественные.

Указанные замечания не снижают научной и практической ценности работы, имеют рекомендательный и дискуссионный характер.

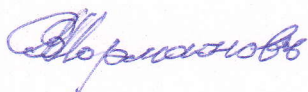
Заключение

Таким образом, диссертационная работа Шинко Татьяны Геннадьевны на тему «Разработка методик анализа новых фенольных серосодержащих антиоксидантов» на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи разработки методик стандартизации и количественного определения в биообъектах перспективных лекарственных средств, имеющей существенное значение для фармацевтической химии, что соответствует требованиям п. 16 Положения

о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора от 06.06.2022 г. № 0692/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор, Шинко Татьяна Геннадьевна, заслуживает присуждения ученой степени по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Официальный оппонент

Профессор кафедры фармацевтической, токсикологической и аналитической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор фармацевтических наук (3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия), профессор



Шорманов Владимир Камбулатович

Адрес: 305041, Курская область, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3

Телефон: +74712581323

E-mail: r-wladimir@yandex.ru

Подпись профессора Владимира Камбулатовича Шорманова удостоверяю – начальник управления персоналом и кадровой работы федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Наталия Николаевна Сорокина

« 10 »  2023 г.

