



«УТВЕРЖДАЮ»

по научной работе

Н.Г. Скворцов

Handwritten signature

«14» 06 2011 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертационную работу

Голубицкого Григория Борисовича «Хроматографический анализ многокомпонентных полифункциональных лекарственных препаратов», представленную на соискание учёной степени доктора химических наук, по специальности 02.00.02 – аналитическая химия.

Разработка новых и совершенствование существующих методик химического анализа сложных лекарственных препаратов относится к важнейшим задачам современной аналитической химии. Главенствующую роль в анализе лекарственных форм играет высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), позволяющая получать информацию о содержании практически любых биологически активных веществ (БАВ) в составе самых сложных лекарственных препаратов. Однако в большинстве случаев хроматографическое определение БАВ различной природы (гидрофильных и гидрофобных) осуществляется отдельно с использованием различных ВЭЖХ систем и отдельных методик анализа. Довольно остро ощущается потребность в универсальных одностадийных методиках определения БАВ, обладающих различными свойствами, т.е. в решении проблемы методического обеспечения контроля лекарственных препаратов существует необходимость унификации подходов к разработке методик их анализа методом ВЭЖХ. Поэтому актуальность темы диссертационной работы Голубицкого Г.Б., направленной на решение этой проблемы и посвященной разработке новых и усовершенствованию известных способов хи-

мического анализа фармацевтических препаратов и метрологическому обеспечению разработанных методик не вызывает сомнений.

Рассматриваемая диссертационная работа состоит из семи глав, введения, выводов и списка литературы (508 наименований). Материалы диссертации опубликованы в 36 научных статьях, которые в полной мере отражают содержание диссертационной работы и ее автореферата.

Научная новизна обсуждаемой работы состоит в обосновании преимуществ градиентного элюирования по сравнению с изократическим при условии применения современного серийно выпускаемого оборудования не только с точки зрения сокращения продолжительности хроматографического анализа, но и повышения прецизионности (повторяемости) результатов анализа. По существу в работе найдено развитие новое перспективное направление в хроматографическом анализе – одностадийный количественный анализ многокомпонентных полифункциональных лекарственных препаратов. В работе экспериментально доказана возможность быстрого одностадийного определения как гидрофобных, так и гидрофильных аналитов с различными кислотно-основными свойствами за счет направленного регулирования состава элюента. Влияние солевых добавок (в частности, дигидрофосфата калия) в элюенты на параметры удерживания основных органических соединений в обращено-фазовой ВЭЖХ было известно и ранее. Однако автору принадлежит систематическое изучение и характеристика этого эффекта. Результаты этих исследований позволили выявить принципиальное различие в свойствах обращено-фазовых колонок типа Nova Pak C18 и Symmetry C18, проявляющиеся в различных знаках зависимостей $\Delta \ln k' / \Delta C$. Из этого факта следуют два важных вывода. Во-первых, такую зависимость можно рассматривать как характеристику остаточной силанольной активности (или гидрофобности) модифицированных сорбентов в ВЭЖХ, которая может использоваться как способ ее определения. На основании этих предположений автором предложен простой способ определения остаточной силанольной активности обращено-фазовых сорбентов на основании параметров удерживания тестовых веществ-оснований при различных значениях pH. Во-

вторых, сильное влияние солевых добавок на параметры удерживания аналитов может быть реализовано при ступенчатом градиенте состава элюента. Возможности и преимущества такого варианта продемонстрированы на примере шестикомпонентных препаратов «Пенталгин ICN» и «Пенталгин Н», когда за счет вариаций концентрации KH_2PO_4 удалось оптимизировать разделение пар кодеин/4-метиламиноантипирин, кофеин/кодеин и анальгин/парацетамол.

Другим авторским приемом, использованным для оптимизации хроматографического анализа лекарственных препаратов, явилось использование градиента рН. Этот вариант также был ранее известен, но он не находил практического применения в анализе лекарственных препаратов. Такой способ позволяет оптимизировать разделение органических кислот и их солей в присутствии соединений другой химической природы, что продемонстрировано на примере препарата «Максиколд».

В рамках развиваемого научного направления автор не мог обойти вниманием столь известную в настоящее время проблему как одностадийное определение водо- и жирорастворимых витаминов, для чего найдено оптимальное на сегодняшний день методическое решение, основанное на использовании монолитных обращено-фазовых силикагелевых колонок типа Chromolith в жестком режиме градиентного элюирования. В результате за время порядка 10 минут удается разделить соединения, резко различающиеся по гидрофобности: от аскорбиновой кислоты до ацетата α -токоферола и пальмитата ретинола.

Научную и техническую новизну предложенных автором методических решений для анализа сложных лекарственных препаратов подтверждают 7 патентов РФ на изобретения.

Высокую практическую значимость обсуждаемой работы определяют разработанные автором многочисленные оригинальные методики анализа фармацевтических препаратов, 12 из которых уже внедрены в ОАО «Фармстандарт-Лексредства» (г. Курск) в форме Фармакопейных статей предприятия.

Достоверность полученных автором результатов подтверждается наряду с использованием современных надежных методов анализа и исследований их широкой практической апробацией. Все промежуточные и заключительные выводы диссертационной работы строго аргументированы и подтверждены экспериментальными результатами, интерпретация которых не вызывает сомнений и замечаний. Работа написана ясным научным языком и логически структурирована.

Несмотря на общее положительное впечатление от рассмотренной диссертации, необходимо отметить ее отдельные недочеты.

1. По сути найденных автором научных решений нельзя не обратить внимание на то, что для формирования более обоснованных представлений о возможностях градиента рН может потребоваться более подробная характеристика межлабораторной воспроизводимости. Кроме того, не совсем ясно, не приводят ли постоянные вариации рН к более быстрому «старению» хроматографических колонок в обращено-фазовой ВЭЖХ.

Другие замечания преимущественно касаются метрологических аспектов работы и формы представления результатов:

2. Действующие нормативные документы, в частности ГОСТ Р ИСО 5725-4-2002 рекомендует проведение межлабораторных экспериментов для определения систематической погрешности разработанной методики. В рассматриваемой же работе для оценки правильности методики использовались критерии, которые не предусматривают проведения межлабораторных экспериментов и не имеют ясно выраженного статистического обоснования. Поэтому автору следовало бы пояснить статистический смысл величин, входящих в формулы для оценки правильности методики, и провести обоснование этих формул.
3. Приходится отметить «пристрастие» автора к необоснованному завышению числа значащих цифр в результатах. Например, значения коэффициента « α » в табл. 1 автореферата и соответствующей табл. 4 на стр. 91

диссертации совершенно нецелесообразно указывать с точностью до третьей значащей цифры после запятой, тогда как их погрешности достигают нескольких единиц. Аналогично, во всех таблицах, в которых представлены результаты метрологической характеристики методик количественного анализа лекарственных препаратов, можно сократить число значащих цифр в значениях ε_{\max} , Δe_r , $e_{r\max}$ и других.

4. Наконец, номера литературных ссылок в диссертационной работе расположены не в порядке их упоминания, как это требуется по правилам ВАК, а в алфавитном порядке первых авторов. Тем самым диссертант значительно облегчил себе работу над рукописью в ущерб удобству читателей.

Указанные замечания существенно не умаляют высокой научной значимости рассматриваемой работы.

В целом, диссертационная работа Голубицкого Г.Б. является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена крупная научная проблема, имеющая важное хозяйственное значение для развития фармакопеи РФ. Результаты и выводы работы могут быть рекомендованы к использованию в качестве составных частей новых фармакопейных статей, содержащих перечень показателей и методов контроля качества лекарственных средств. Выявленные в работе закономерности могут быть также использованы для включения в курсы аналитической химии фармацевтических высших учебных заведений и в курсы хроматографических методов анализа классических университетов.

Диссертационная работа Голубицкого Григория Борисовича «Хроматографический анализ многокомпонентных полифункциональных лекарственных препаратов» отвечает требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям в соответствии с п.8 «Положения о присуждении ученых степеней» ВАК РФ, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.02 – аналитическая химия.

Отзыв подготовлен сотрудниками кафедры аналитической химии химического факультета СПбГУ – заведующим кафедрой, доктором химических наук, профессором Леонидом Николаевичем Москвиным и доктором химических наук, профессором Олегом Васильевичем Родинковым.

Отзыв рассмотрен и обсужден на заседании кафедры аналитической химии химического факультета Санкт-Петербургского государственного университета 10 июня 2011 г. (Протокол № 15).

Заведующий кафедрой
аналитической химии СПбГУ,
д.х.н., профессор

Л.Н. Москвин

*Подпись Л.Н. Москвина заверено; Подпись
(смет. по кадровой службе) заверено по
направлению О.В. Родинкова (О.В.)*

