

ОТЗЫВ

официального оппонента, профессора кафедры аналитической химии, сертификации и менеджмента качества Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Казанский национальный исследовательский технологический университет», доктора химических наук, профессора Гармонова Сергея Юрьевича на диссертацию Фальковой Марины Тахировны «Циклический инъекционный анализ лекарственного растительного сырья с вскрытием проб в УЗ-поле», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.02 – аналитическая химия

Актуальность темы исследования. Одним из приоритетных направлений развития аналитической химии является разработка и расширение возможностей проточных методов анализа, позволяющих в значительной мере автоматизировать и миниатюризировать аналитические процедуры. При этом благодаря высокой производительности, надежности и экономичности, большому объему получаемой информации, проточные методы все более широко используются в фармацевтическом анализе. Однако изучение химического состава и контроль качества лекарственного растительного сырья (ЛРС) осложняются многокомпонентностью анализируемой матрицы, необходимостью использования методов разделения и концентрирования аналитов, длительностью выполнения анализа в целом.

В связи с этим при анализе ЛРС необходимо сочетание предварительной пробоподготовки с переводом биологически активных компонентов в жидкую фазу и последующего их определения с достаточной избирательностью и чувствительностью формирования аналитического отклика. Причем в этом случае методологические подходы по реализации принципов проточного анализа ЛРС должны обеспечивать как высокую возможность полноты извлечения компонентов из ЛРС и протекания последующих аналитических реакций, так и эффективное смещение реакционных зон, а также минимизацию дисперсии пробы в потоке носителя. В отличие от неравновесных методов, этого в полной мере позволяет достичь циклический инъекционный анализ (ЦИА), включающий стадию конвективного перемешивания зон пробы и реагентов в специальных смесительных камерах, что создает условия для достижения равновесия в используемых реакциях дериватизации и обеспечивает сохранение чувствительности на уровне стационарных методик анализа.

Таким образом, диссертационное исследование посвящено актуальной задаче – разработке схемы автоматизации анализа ЛРС на принципах ЦИА и подтверждению ее аналитических возможностей при определении флавоноидов, аскорбиновой кислоты и антрахинонов, при этом предлагаемая автором унифицированная аэрогидравлическая схема позволяет осуществлять операции по пробоподготовке растительного сырья с эффективным извлечением аналитов в раствор в ультразвуковом поле. Определённым подтверждением этого вывода является факт поддержки данного исследования РФФИ, Правительством Санкт-Петербурга и International Visegrad Fund.

Поставленные проблемы, используемые для их решения подходы, оригинальность объектов анализа не вызывают сомнения в **актуальности** научных задач, решаемых в диссертационной работе.

Новизна исследования и полученных результатов, степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Научная новизна представлена в предложенной унификации аэрогидравлической схемы циклического инъекционного анализа лекарственного растительного сырья и методологии решения задач по извлечению аналитов из нерастворимых твердофазных проб в раствор под действием ультразвука для их последующего спектрофотометрического определения.

Выявлены факторы повышения избирательности и чувствительности определений флавоноидов в условиях ЦИА при образовании комплексов с ионами алюминия (III) в средах катионных, анионных и неионогенных ПАВ. При этом максимальный эффект увеличения светопоглощения проявляется в присутствии цетилпиридиния хлорида и скорость протекания фотометрической реакции значительно возрастает. На этом примере показана возможность минимизации кинетических ограничений фотометрических реакций образования окрашенных производных флавоноидов в условиях ЦИА.

При спектрофотометрических определениях аскорбиновой кислоты по реакции восстановления 2,6-дихлорфенолиндофенола для достижения оптимальных условий протекания реакции в условиях ЦИА было изучено влияние кислотности среды, концентрации реагента и времени перемешивания растворов, что позволило обеспечить достаточную чувствительность и избирательность определений.

В варианте предлагаемой аэрогидравлической схемы возможно автоматизировать методики, включающие операции экстракции компонентов ЛРС и установлены рабочие условия извлечения флавоноидов, аскорбиновой кислоты и антрахинонов в раствор под действием ультразвука для их экспрессного спектрофотометрического определения. При этом для оптимизации процесса извлечения биологически активных компонентов из ЛРС исследовано влияние массы пробы, природы и объема экстрагента, температуры и времени извлечения. Как было показано в работе, для извлечения флавоноидов предпочтителен 70% этанол, аскорбиновой кислоты – водные фазы, а для экстракции антрахинонов использован оригинальный подход по мицеллярно-опосредованному извлечению. В последнем случае раствор ПАВ (Triton X-100, додецилсульфат натрия и цетилпиридиния хлорид), концентрация которого выше его критической концентрации мицеллообразования, используется в качестве экстракционного растворителя, что является эффективной альтернативой использованию органических растворителей для процесса извлечения.

В результате исследования были разработаны автоматизированные методики определения биологически активных соединений в широком диапазоне их концентраций с пределами обнаружения флавоноидов в пересчете на рутин 0,1 %, антрахинонов в пересчете на ализарин 0,2 % и аскорбиновой кислоты 0,003 %.

Высокая степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, подтверждается адекватностью и обоснованностью выбора современных физико-химических методов анализа, грамотным планированием исследований, достаточным и достоверным экспериментальным материалом, наглядными иллюстрациями и табличными данными, проведенной статистической обработкой результатов экспериментов.

Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования. Практическую значимость работы составляет схема ЦИА, обеспечивающая полную автоматизацию анализа растительного сырья, а также экспрессные и чувствительные методики определения флавоноидов, аскорбиновой кислоты и антрахинонов в фитосырье. Предложенные методические подходы могут быть использованы для расширения возможностей контроля качества ЛРС и рекомендованы для применения в рамках проведения сертификации для обеспечения безопасности лекарственных средств на основе этих объектов. Разработанные подходы существенно дополняют арсенал известных методов и позволяют повысить эффективность фармацевтического анализа путем использования высокопроизводительных, чувствительных и экспрессных методик в системе ЦИА, значительно упростить и ускорить процессы пробоподготовки анализируемых образцов. Эти результаты имеют важное аналитическое значение, так как предлагаемые методики представляет большой интерес для практики контрольно-испытательных лабораторий, учитывая, что в настоящее время выпускаются различные узлы и модули проточных анализаторов.

Разработанные методики ЦИА апробированы на реальных пробах различного лекарственного растительного сырья (трава зверобоя, цветки ромашки и календулы, листья смородины и плоды рябины, кора крушины, корни и корневища марены), а также продуктах питания. Весьма важным является то, что правильность результатов подтверждена методами циклической вольтамперометрии, капиллярного электрофореза и последовательного инъекционного анализа.

Оценка содержания диссертации. Диссертационная работа, объемом 112 страниц, содержит 43 рисунка, 14 таблиц и 5 приложений (матрицы для циклического инъекционного спектрофотометрического определения компонентов ЛРС и свидетельства об аттестации разработанных методик). Обзор литературы и обсуждение результатов базируются на публикациях отечественных и зарубежных авторов, перечень которых включает 135 источников.

Структура диссертации в целом традиционна. После введения, обзора литературы по возможностям проточных методов в фармацевтическом анализе, способам определения, химико-фармакологическим свойствам флавоноидов, аскорбиновой кислоты, антрахинонов и следуют пять глав, включающие экспериментальную часть, собственные результаты и их обсуждение. Первая из них – посвящена детальному описанию аэрогидравлической схемы ЦИА ЛРС, включающей извлечение аналитов в раствор в УЗ-поле. Следующая глава посвящена описанию приборов, реактивов и оборудования. Последующие три экспериментальных главы (4, 5, 6) содержат результаты разработки методик анализа флавоноидов, аскорбиновой кислоты и антрахинонов на принципах ЦИА.

Сочетание процедур пробоподготовки ЛРС с извлечением аналитов в раствор при ультразвуковом воздействии с последующим спектрофотометрическим определением в условиях ЦИА обеспечили новизну решения поставленной задачи – автоматизации определений флавоноидов, аскорбиновой кислоты и антрахинонов в лекарственном растительном сырье с высокой чувствительностью и производительностью.

Безусловно, работа вносит существенный вклад в развитие и расширение возможностей проточных методов на принципах ЦИА в фармацевтическом анализе

флавоноидов, аскорбиновой кислоты и антрахинонов, что крайне важно для автоматизации, повышения производительности анализа ЛРС на основе этих биологически активных компонентов, учитывая, что проблема контроля качества фитопрепаратов привлекает большое внимание во всем мире в связи с фальсификацией и распространением недоброкачественных лекарств, особенно на фоне бурного развития фармацевтического рынка.

Результаты диссертационных исследований опубликованы в 16 работах, из них 3 статей в отечественных, зарубежных журналах и 13 тезисов докладов.

Выводы диссертации конкретны и отражают выполнение диссертантом задач исследования. Содержание автореферата полностью соответствует и основным положениям и выводам диссертации; и автореферат, и диссертационная работа Фальковой М.Т. полностью соответствует паспорту специальности 02.00.02 – аналитическая химия.

Замечания по содержанию и оформлению работы. Возражений принципиального характера к диссертационной работе не имеется. Однако к числу замечаний и пожеланий можно отнести следующее:

1. Каково влияние рН на скорость образования комплекса рутина с ионами алюминия (III) и его спектрально-аналитические характеристики при образовании окрашенных производных в условиях ЦИА? Влияет ли содержание этанола в водно-органической среде на образование аналитической формы в этих условиях?

2. При представлении результатов определения общего содержания антрахинонов в ЛРС (табл. 14 на стр. 90) не понятно, какая стандартизированная методика использована для сравнения, не указан номер фармакопейной статьи, согласно которой проведен анализ растительного сырья. Желательно также было привести результаты определений флавоноидов, аскорбиновой кислоты и антрахинонов в различных партиях лекарственного растительного сырья.

3. В главе 3 «Методика экспериментальных исследований» следовало дать более полное описание использованного лекарственного растительного сырья, его источники, наименование предприятий, возможно - особенности заготовки. В случае анализа таблеток «Марены красильной экстракт» не указана их масса, серия и производитель.

4. В работе имеются опечатки и отклонения по оформлению. Так, например, на рис. 14,15,16 не приведены аналитические длины волн, ссылка №84 в списке литературы имеет неверное библиографическое описание.

Тем не менее, следует подчеркнуть, что вышперечисленные недостатки не оказывают принципиального влияния на существо работы, полученные результаты и выводы.

Заключение. Диссертационная работа Фальковой Марины Тахировны «Циклический инъекционный анализ лекарственного растительного сырья с вскрытием проб в УЗ-поле», представленная на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.02 – аналитическая химия является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной задачи по разработке схемы автоматизации на принципах ЦИА определений флавоноидов, аскорбиновой кислоты и антрахинонов в лекарственном растительном сырье с унификацией аэрогидравлической схемы для пробоподготовки аналитов в ультразвуковом поле.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Фальковой Марины Тахировны «Циклический инъекционный анализ лекарственного растительного сырья с вскрытием проб в УЗ-поле» соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.02 – аналитическая химия.

Официальный оппонент

Профессор кафедры аналитической химии, сертификации и менеджмента качества ФГБОУ ВПО «Казанский национальный исследовательский технологический университет»

420015, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Карла Маркса, д. 68

Тел. служ. (843) 231-89-10, E-mail: serggar@mail.ru

доктор химических наук

профессор

 Гармонов Сергей Юрьевич

