

УТВЕРЖДАЮ

Директор НИИ экспериментальной
диагностики и терапии опухолей
ФГБУ «НМИЦ онкологии
им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России,
кандидат биологических наук


Косоруков В.С.
« 30 _____ 20 23 г.

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной и инновационной
работе
ФГАОУ ВО Первый МГМУ
имени И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет),
академик РАН,
доктор медицинских наук, профессор


Авдеев С.Н.
« 30 _____ 20 23 г.
30.03.23

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего
образования Первый Московский государственный медицинский университет
имени И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)

ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский
Университет)

федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский
исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России
(ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России)

на основании заседания учебно-методической межкафедральной конференции кафедр химии, аналитической, физической и коллоидной химии, фармацевтической и токсикологической химии имени А.П. Арзамасцева фармацевтического естествознания Института фармации имени А.П. Нелюбина, кафедры фармацевтической технологии и фармакологии Института профессионального образования федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и лабораторий химико-фармацевтического анализа, химического

Вадим

синтеза, разработки лекарственных форм Научно-исследовательского института экспериментальной диагностики и терапии опухолей федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Диссертация «Разработка методов анализа и стандартизации производных индоло[2,3-а]карбазола, обладающих противоопухолевым действием» на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук выполнена на кафедре химии Института фармации имени А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и лабораториях химико-фармацевтического анализа, фармакологии и токсикологии, химического синтеза Научно-исследовательского института экспериментальной диагностики и терапии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Козин Дмитрий Андреевич, 1993 года рождения, гражданство РФ, окончил ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в 2018 году по специальности 33.05.01 Фармация.

В 2019 году зачислен в число аспирантов 1-го курса на заочную форму обучения по основной профессиональной образовательной программе высшего образования программе подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре по специальности 33.06.01 Фармация.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 1570/Аз от 17 ноября 2022 г., выдана в ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

С 2019 года работает в должности лаборанта-исследователя лаборатории химико-фармацевтического анализа Научно-исследовательского института экспериментальной диагностики и терапии опухолей федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России по настоящее время.

Научные руководители:

Решетняк Владимир Юрьевич, доктор фармацевтических наук, профессор кафедры химии Института фармации имени А.П. Нелюбина федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Шпрах Зоя Сергеевна, доктор фармацевтических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории химико-фармацевтического анализа Научно-исследовательского института

экспериментальной диагностики и терапии опухолей федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России; профессор кафедры фармацевтической технологии и фармакологии (работа по совместительству) Института профессионального образования федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Разработка методов анализа и стандартизации производных индоло[2,3-а]карбазола, обладающих противоопухолевым действием» (тема диссертации была утверждена на заседании Междисциплинарного Ученого совета ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) приказом №4696/ОП от 1 октября 2019 года), представленного на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2 Фармацевтическая химия, фармакогнозия, принято следующее заключение:

- **Оценка выполненной соискателем работы**

Представленная соискателем диссертационная работа «Разработка методов анализа и стандартизации производных индоло[2,3-а]карбазола, обладающих противоопухолевым действием» представляет собой законченную научно-квалификационную работу, которая содержит актуальные материалы по разработке новых методик для контроля качества и стандартизации субстанций - производных индоло[2,3-а]карбазола, обладающих противоопухолевым действием. Помимо этого, в работе содержатся данные о возможности применения методики определения ЛХС-1208 методом ВЭЖХ в биологических жидкостях, что делает возможным применять разработанную методику при изучении доклинической фармакокинетики.

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

В настоящее время, несмотря на большой выбор противоопухолевых препаратов и разнообразие механизмов их действия, эффективность существующих препаратов продолжает оставаться недостаточной. Основными недостатками большинства противоопухолевых препаратов являются возникновение толерантности к ним опухолевых клеток, ограниченный спектр действия и высокая токсичность. В связи с этим создание эффективных и оригинальных отечественных противоопухолевых препаратов по-прежнему

сохраняет свою актуальность. Одной из наиболее многообещающих групп соединений природного и синтетического происхождения являются производные индолокарбазола. За счет мультитаргетности данная группа соединений способна к инициации различных путей гибели опухолевых клеток. В связи с этим, производные индолокарбазола вызывают большой интерес в качестве потенциальных противоопухолевых препаратов.

В настоящее время в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России под лабораторным шифром ЛХС синтезирован ряд N-гликозидов индоло[2,3-а]карбазола, обладающих выраженным противоопухолевым действием. Одними из наиболее перспективных соединений этого класса являются соединения, получившие лабораторные шифры ЛХС-1208 и ЛХС-1269. Для дальнейшего ЛХС-1208 и ЛХС-1269 в практическую онкологию необходимо провести глубокое исследование физико-химических свойств, разработать методики анализа и обосновать нормы качества для стандартизации фармацевтических субстанций ЛХС-1208 и ЛХС-1269.

- **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации**

В рамках проведения научно-квалифицированной работы автор определил цель и задачи исследования и составил его план. Автором выполнены эксперименты по получению и интерпретации спектральных данных, установлению физико-химических и химических свойств субстанций ЛХС-1208 и ЛХС-1269, а также разработке и валидации аналитических методик. Полученные результаты систематизированы и на их основе созданы проекты нормативной документации по качеству. При непосредственном участии автора показана возможность применения разработанной ВЭЖХ-методики количественного анализа ЛХС-1208 для определения ЛХС-1208 в биологических жидкостях и встречный синтез примесей в субстанции ЛХС-1269.

Написание диссертации осуществлялись непосредственно автором.

- **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Экспериментальные данные, полученные Д.А. Козиным с применением современных инструментальных методов анализа производных индоло[2,3-а]карбазола: ЯМР-, ИК-спектрометрия, УФ- спектрофотометрия, тандемная масс-спектрометрия высокого разрешения, ВЭЖХ, ВЭЖХ-МСМС, выполнены на поверенном аналитическом оборудовании, что подтверждает их достоверность. Дополнительно, достоверность полученных результатов доказана статистической обработкой результатов эксперимента и валидацией в соответствии с требованием Государственной Фармакопеи РФ XIV издания. Общие выводы отражают полученные результаты исследований и соответствуют поставленной цели и задачам.

- **Научная новизна результатов проведенных исследований**

Проведено химико-фармацевтическое исследование фармацевтических субстанций ЛХС-1208 и ЛХС-1269. Подтверждена их структура, определены спектральные характеристики и физико-химические свойства. Разработаны методики подтверждения подлинности ЛХС-1208 и ЛХС-1269 методами ИК-спектromетрии и УФ-спектрофотометрии. Разработаны методики количественного определения действующего вещества и примесей в фармацевтических субстанциях ЛХС-1208 и ЛХС-1269 методом ВЭЖХ. Продемонстрирована возможность использования методики ВЭЖХ для определения ЛХС-1208 в биологических жидкостях при изучении доклинической фармакокинетики. Идентифицированы примеси в субстанции ЛХС-1259 - ЛХС-1269-Х и ЛХС-1269-У. Валидирована методика количественного определения действующего вещества и примеси ЛХС-1269-У в субстанции ЛХС-1269. Разработаны проекты нормативной документации по контролю качества фармацевтических субстанций ЛХС-1208 и ЛХС-1269. Установлены нормы качества, исследована стабильность и определены сроки годности фармацевтических субстанций ЛХС-1208 и ЛХС-1269.

- **Практическая значимость проведенных исследований**

Диссертационная работа представляет собой комплексное исследование фармацевтических субстанций ЛХС-1208 и ЛХС-1269. Результаты исследований включены в соответствующую нормативную документацию для контроля качества ЛХС-1208 и ЛХС-1269. Методика определения ЛХС-1208 методом ВЭЖХ может быть использована при изучении доклинической фармакокинетики лекарственных форм на основе ЛХС-1208.

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

Проведено химико-фармацевтическое исследование субстанций ЛХС-1208 и ЛХС-1269. Подтверждена структура и определены их спектральные характеристики и физико-химические свойства. Разработаны методики подтверждения подлинности ЛХС-1208 и ЛХС-1269. Найдены оптимальные условия и разработаны методики количественного определения действующего вещества и сопутствующих примесей в фармацевтических субстанциях ЛХС-1208 и ЛХС-1269 методом ВЭЖХ. Показана возможность применения ВЭЖХ для определения ЛХС-1208 в биологических жидкостях. В субстанции ЛХС-1269 идентифицированы две примеси. Валидирована методика количественного определения действующего вещества и примеси в субстанции ЛХС-1269. Разработаны проекты нормативной документации на фармацевтические субстанции ЛХС-1208 и ЛХС-1269. Установлены нормы качества, исследована стабильность и определены сроки годности для фармацевтических субстанций ЛХС-1208 и ЛХС-1269.

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации внедрены в учебный процесс кафедры химии Института фармации имени А.П. Нелюбина при изучении дисциплины Методы фармакопейного анализа, читаемой студентам по направлению подготовки (специальности) 33.05.01 Фармация. Акт внедрения №160 от 07.11.2022г.

Также, результаты диссертации внедрены в работу ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и применяются при контроле качества фармацевтических субстанций ЛХС-1208 и ЛХС-1269. Акт внедрения от 09.11.2022г.

- **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Научные положения диссертации соответствуют паспорту ВАК по специальности 3.4.2 Фармацевтическая химия, фармакогнозия (пункты 2,3,4).

- **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

По материалам диссертации опубликовано 10 работ, в том числе научных статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России – 1; статей в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus – 2; иных публикаций по результатам исследования – 7.

Оригинальные научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ВАК при Минобрнауки России:

1) **Козин, Д.А.** Идентификация примесей в фармацевтической субстанции ЛХС-1269 методом ВЭЖХ-МСМС / **Д.А. Козин**, З.С. Шпрах, А.П. Будько, Р.Б. Пугачева, Л.В. Эктова, В.А. Еремина, Д.В. Гусев, В.Ю. Решетняк, О.В. Нестерова // Медико-фармацевтический журнал "Пульс". 2023. – Т. 25. – №1. – С. 78-82. DOI:10.26787/nydha-2686-6838-2023-25-1-78-82

Оригинальные научные статьи в журналах, включенных в международную индексируемую базу данных Scopus:

1) Shprakh, Z. Development and Validation of HPLC Method for Analysis of Indolocarbazole Derivative LCS-1269 / Z. Shprakh, A. Budko, **D. Kozin**, L. Ektova, D. Gusev, V. Reshetnyak, O. Nesterova // Farmatsija. – 2021. – Vol.68. – №2. – P.427-431. DOI 10.3897/PHARMACIA.68.E63457.

2) Игнатьева, Е.В. Стандартизация фармацевтической субстанции препарата ЛХС-1208 / Е.В. Игнатьева, И.В. Ярцева, З.С. Шпрах, А.П. Будько, Л.В. Эктова, **Д.А. Козин**,

В.Ю. Решетняк, О.В. Нестерова, Е.А. Панкратова // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2021. – Т.10. – №3. – С. 88-94. DOI 10.33380/2305-2066-2021-10-3-88-94.

Иные публикации по теме диссертации:

1) **Козин, Д.А.** Определение содержания действующего вещества в субстанции препарата ЛХС-1269 методом высокоэффективной жидкостной хроматографии / **Д.А. Козин** // Сборник тезисов XV Международной (XXIV Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых. Москва: ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. 2020. – С. 124.

2) **Козин, Д.А.** Производные индоло[2,3-а]карбазола, обладающие противоопухолевой активностью, и инструментальные методы их исследования (обзор) / **Козин Д.А.,** Шпрах З.С., Решетняк В.Ю., Нестерова О.В., Аверцева И.Н., Родионова Г.М. // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2020. –Т.9. – №4. –С. 128-135. DOI 10.33380/2305-2066-2020-9-4-128-135

3) **Козин, Д.А.** Стандартизация субстанции ЛХС-1269, обладающей противоопухолевой активностью / **Д.А. Козин** // Сборник материалов X Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего», Санкт-Петербург, 2020 г. – Санкт-Петербург: Изд-во СПХФУ, 2020. – С. 185-186.

4) **Козин, Д. А.** Определение ЛХС-1208 в биологических жидкостях методом ВЭЖХ для изучения доклинической фармакокинетики / **Д.А. Козин,** З.С. Шпрах, А.П. Будько, В.Ю. Решетняк // Гармонизация подходов к фармацевтической разработке: сборник тезисов III Международной научно-практической конференции, Москва, 25 ноября 2020 года Российский университет дружбы народов. – Москва: Российский университет дружбы народов (РУДН), 2020. – С. 195–198.

5) **Козин, Д.А.** Валидация методики определения действующего вещества в фармацевтической субстанции препарата ЛХС-1269 методом высокоэффективной жидкостной хроматографии/ **Д.А. Козин,** М.В. Миронова // Фундаментальная наука и клиническая медицина: XXIV Международная медико-биологическая конференция молодых исследователей, Санкт-Петербург, 24 апреля 2021 года. – Санкт-Петербург: Общество с ограниченной ответственностью Издательский дом «Сциентиа», 2021. – С. 667-668.

6) **Козин, Д.А.** Анализ производных индоло[2,3-а]карбазола, обладающих противоопухолевым действием методом ИК-спектроскопии. / **Д.А. Козин,** М.В. Миронова, О.В. Горюнова, Л.В. Эктова, Н.И. Тихонова, В.А. Еремина, Д.В. Гусев, З.С. Шпрах, В.Ю. Решетняк, О.В. Нестерова // Первая всероссийская школа по медицинской химии для

молодых ученых MEDCHEMSCHOOL2021: Тезисы докладов, Новосибирск, 04–09 июля 2021 года. – Новосибирск: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН). 2021. – С. 87.

7) **Козин, Д.А.** Идентификация примеси в фармацевтической субстанции ЛХС-1269 методом ВЭЖХ-МСМС / **Д.А. Козин**, З.С. Шпрах, А.П. Будько, Р.Б. Пугачева, Л.В. Эктова, В.А. Еремина, Д.В. Гусев, В.Ю. Решетняк, О.В. Нестерова // MedChem-Russia 2021. 5-я Российская конференция по медицинской химии с международным участием «МедХим-Россия 2021»: Сборник тезисов 5-ой Российской конференции по медицинской химии с международным участием. – Т. 2. – Волгоград: Волгоград, 2022 – DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2022-35

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:

1) XV Международная (XXIV Всероссийская) Пироговская научная медицинская конференция студентов и молодых ученых (Москва, 2020)

2) X Всероссийская научная конференция студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего» (Санкт-Петербург, 2020)

3) III Международная научно-практическая конференция «Гармонизация подходов к фармацевтической разработке» (Москва, 2020)

4) XXIV Международная медико-биологическая конференция молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина — человек и его здоровье» (Санкт-Петербург, 2021)

5) Первая всероссийская школа для молодых ученых по медицинской химии «MEDCHEMSCHOOL 2021» (Новосибирск, 2021)

6) 5-я Российская конференция по медицинской химии с международным участием «МедХим-Россия 2022» (Волгоград, 2022)

Заключение

Диссертация соответствует требованиям п. 21 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от 06.06.2022 г. № 0692/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Козина Д.А. «Разработка методов анализа и стандартизации производных индоло[2,3-а]карбазола, обладающих противоопухолевым действием» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2, Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Заключение принято на заседании учебно-методической межкафедральной конференции кафедр химии, аналитической, физической и коллоидной химии, фармацевтической и токсикологической химии имени А.П. Арзамасцева, фармацевтического естествознания Института фармации имени А.П. Нелюбина, кафедры фармацевтической технологии и фармакологии Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) и лабораторий химико-фармацевтического анализа, химического синтеза, разработки лекарственных форм Научно-исследовательского института экспериментальной диагностики и терапии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Присутствовало на конференции 24 чел.

Результаты голосования: «за» – 24 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 5 от 28 февраля 2023 г.

Председательствующие на конференции:

Профессор кафедры химии Института фармации им. А.П. Нелюбина
ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)

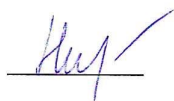
доктор фармацевтических наук, профессор



Фетисова А.Н.

Старший научный сотрудник лаборатории разработки лекарственных форм
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России,
доцент кафедры фармацевтической технологии и фармакологии
Института профессионального образования
ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)

кандидат фармацевтических наук



Николаева Л.Л.