

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА,**

главного научного сотрудника отдела химии природных соединений  
Федерального государственного бюджетного научного учреждения  
«Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных  
ароматических растений» Министерства науки и высшего образования  
Российской Федерации, доктора фармацевтических наук, профессора РАН  
Зилфикарова Ифрата Назимовича на диссертационную работу Луценко Дарьи  
Николаевны на тему: «Обоснование норм качества нового биологически  
активного соединения кардиопротекторного действия», представленную  
в диссертационный совет ДСУ 208.002.02 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им.  
И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) на соискание  
ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности  
3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия

### **Актуальность темы диссертационного исследования**

В современной кардиологии особое внимание уделяется разработке методов защиты сердечной мышцы от повреждений при ишемии и последующем восстановлении кровотока. Ключевыми направлениями фармакотерапии в этой области являются применение соединений, способных уменьшать клеточные повреждения и повышать устойчивость миокарда к гипоксии. Среди таких веществ стоит отметить доноры оксида азота, блокаторы кальциевых каналов, антиоксидантные системы и ингибиторы программируемой клеточной смерти. Отдельного внимания заслуживают препараты, подавляющие активность натрий-водородных обменников ( $\text{Na}^+/\text{H}^+$ ), которые играют важную роль в поддержании ионного баланса кардиомиоцитов и предотвращении их повреждения при реперфузии

На кафедре фармацевтической и токсикологической химии Волгоградского государственного медицинского университета было синтезировано новое биологически активное соединение, - производное хиназолина, с лабораторным шифром VMA-13-15. Проведённые доклинические исследования продемонстрировали его выраженную активность, сопоставимую с известным зарубежным препаратом зонипоридом, что позволяет рассматривать данное вещество как перспективный ингибитор  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -обмена.

Важнейшим этапом внедрения любого нового фармацевтического препарата является разработка системы контроля его качества. В связи с этим проведение комплексного исследования физико-химических свойств соединения VMA-13-15, установление соответствующих нормативов и

создание надёжных методов его анализа представляется крайне важной и своевременной задачей для фармацевтической науки.

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

Диссертационная работа Луценко Д.Н. выполнена с применением современных методов физико-химического анализа. Исследования проведены на сертифицированном оборудовании, полученные результаты подвергнуты необходимой статистической обработке. Научные положения и выводы, сформулированные в диссертационной работе, основываются на достаточном объеме экспериментального материала, являются достоверными, логически вытекают из результатов проведенных исследований.

### **Достоверность полученных результатов и новизна исследований**

Выполненные соискателем исследования не вызывают сомнений, так как они подтверждены обширным экспериментальным материалом и последующей статистической обработкой полученных данных.

Новизна научного исследования состоит в том, что впервые проведено химико-фармацевтическое изучение нового биологически активного соединения – N-[2-[4-оксо-3(4H)-хиназолинил]пропионил]-гуанидина (VMA – 13–15). Определены его физические, физико-химические и химические свойства. Обоснована возможность использования методик идентификации, определения чистоты и количественного содержания (VMA–13–15) физическими, химическими, физико-химическими методами. Проведена идентификация остаточных органических растворителей методом газовой хроматографии. Определена стабильность и установлены первичные сроки годности.

### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Результаты исследования о химических и физико-химических свойствах нового производного N-[2-[4-оксо-3(4H)-хиназолинил]-пропионил]-гуанидина позволяют расширить знания о производных хиназолина и могут служить теоретической базой для разработки их методик анализа.

При этом проведенные исследования позволили обосновать нормы качества VMA-13-15 с помощью современных методов анализа, которые легли в основу разработанного проекта нормативной документации.

Практическая значимость полученных результатов состоит в том, что разработанные соискателем методики качественного и количественного

определения VMA-13-15 в субстанции позволяют обеспечить надлежащий контроль при ее производстве, о чем свидетельствуют акты внедрения, представленные в приложении к диссертационной работе.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия конкретно пункту 2 и 3 научной специальности.

### **Полнота освещения результатов диссертации в печати**

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на всероссийских научно-практических конференциях с международным участием «Беликовские чтения» (Пятигорск 2018, 2021); научно-практической конференции «Синтез и анализ лекарственных средств синтетического и растительного происхождения» (Пятигорск, 2017); международной научно-практической конференции «Проблемы и перспективы в международном трансфере инновационных технологий» (Уфа, 2018).

По результатам исследования опубликовано 9 работ, в том числе 4 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 2 научные статьи в изданиях, индексируемых в международной базе RSCI.

### **Структура и содержание диссертации**

Диссертационная работа изложена на 165 страницах машинописного текста, содержит 57 таблиц, 36 рисунков, 7 схем. Работа состоит из введения, обзора литературы, главы «Объекты и методы исследования», глав экспериментальной части, заключения, общих выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и приложений. Список литературы включает 120 источников, в том числе 20 – на английском языке.

Во *введении* обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи исследования, определены научная новизна и практическая значимость, выделены основные положения, выдвигаемые на защиту, представлены сведения по апробации результатов, указан личный вклад автора.

*Глава 1 (Обзор литературы)* содержит характеристику лекарственных средств кардиопротекторного действия, приведено описание VMA-13-15, дана

его структура и методика синтеза. Автором проведён обзор отечественных и зарубежных литературных источников по аналитическим методам исследования производных хиназолина и гуанидина.

*Глава 2 (Объекты, материалы и методы исследования)* содержит характеристику объектов исследования, условий проведения анализа, используемых методов и методик, а также специального оборудования, включающего хроматографическую систему для ВЭЖХ, ГХ, а также систему капиллярного электрофореза.

*Глава 3* посвящена изучению физико-химических свойств и определению таких показателей качества субстанции, как описание, растворимость, температура плавления, рН раствора, кислотность или щелочность, прозрачность и цветность растворов, потеря в массе при высушивании, сульфатная зола, тяжелые металлы. Методами ИК-спектроскопии и УФ-спектрофотометрии определены основные спектральные характеристики субстанции. С использованием химических реакций проведена идентификация основных функциональных групп соединения VMA-13-15.

В *главе 4* представлены результаты разработки методик количественного определения субстанции VMA-13-15. Для этого автором были применены метод кислотно-основного титрования и УФ-спектрофотометрия. В этой же главе изложена валидация методик.

В *главе 5* показано применение хроматографических и электрофоретических методов для анализа исследуемого соединения. Методом капиллярного электрофореза (КЭ) и ВЭЖХ показана возможность количественного определения VMA-13-15 и выполнения контроля содержания его идентифицированной примеси (хиназолин-4(3Н)-она). Методом газовой хроматографии (ГХ) проведено определение содержания остаточных органических соединений, диэтилового эфира и метанола, используемых в ходе синтеза основного вещества. Выполненная для каждой из разработанных методик валидационная оценка показала их применимость для решения поставленных задач.

*Глава 6* посвящена изучению стабильности и установлению сроков годности исследуемой субстанции с помощью ускоренных и долгосрочных испытаний.

Проведенные стресс-тесты в различных условиях показали, что наибольшее влияние на процесс деструкции оказывает окислитель (раствор водорода пероксида 3 %). Обнаружение продуктов деструкции было проведено с использованием метода капиллярного электрофореза.

С применением метода ВЭЖХ с масс-спектральной детекцией (ВЭЖХ-МС) была проведена идентификация примеси хиназолин-4(3Н)-она в субстанции VMA-13-15, что подтвердило необходимость контроля содержания исходного соединения синтеза(технологической примеси).

Изучена и обоснована стабильность исследуемой субстанции методом «ускоренного» старения. Установлен предварительный сроки годности – 2 года. Данный срок годности подтвержден в условиях долгосрочных испытаний стабильности исследуемой субстанции. Рассчитан температурный режим хранения изучаемой субстанции.

### **Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации**

Содержание автореферата соответствует требованиям и отражает основные положения диссертации. Актуальность темы, степень её разработанности, цели и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, материалы и методы исследования, положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробация результатов, личный вклад соискателя, соответствие диссертационного исследования паспорту научной специальности, связь исследования с проблемным планом фармацевтических наук, публикации, описание объема и структуры диссертации, общие выводы по работе, отраженные в диссертации и автореферате, совпадают.

### **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

Отмечая значительный объем выполненных исследований с применением различных аналитических методов, и оценивая в целом положительно диссертационную работу Луценко Д.Н., хотелось бы задать ряд вопросов и сделать замечания:

1. В разделе, посвященном характеристике объектов исследования, написано, цитирую: «Ввиду отсутствия стандартного образца (СО) использовался дважды перекристаллизованный из метанола и высушенный до постоянной массы полученный ранее образец VMA-13-15 (серия 2017), названный нами условным стандартным образцом (УСО)». Необходимо отметить, что характеристике вещества, применяемого в качестве СО, уделено недостаточно внимания, в частности, подтверждению структуры и чистоты, методами, применяемыми для первичных стандартов. Считаю также не вполне удачным обозначение «условный стандартный образец».

2. При оценке родственных примесей основное внимание в работе уделено хиназолин-4(3H)-ону, при этом отсутствуют требования к примеси гуанидина, единичной неидентифицированной примеси, а также к порогу их игнорирования при проверке чувствительности системы. Определялся ли предел обнаружения хиназолин-4(3H)-она, и как коррелируют между собой методы ВЭЖХ и капиллярного электрофореза, изученные Вами при обнаружении примеси?

3. Известно, что пределы допустимого содержания остаточных органических растворителей связаны с суточной дозой препарата, однако в работе нет информации по способу применения и рекомендуемым разовой и суточной дозам, как для исследуемого БАС, так и для его фармакологического аналога – Зонипорида. Как устанавливались нормы остаточного содержания метанола и диэтилового эфира для субстанции VMA-13-15, в частности, при разработке и валидации методик?

В работе имеются стилистические, пунктуационные и орфографические погрешности, ошибки и опечатки, однако в целом их не много. Необходимо отметить, что сделанные замечания не являются критическими, носят рекомендательный, в ряде случаев дискуссионный характер, не влияют на положительную оценку, которую заслуживает выполненная работа.

### **Заключение о соответствии диссертации критериям «Положения о присуждении ученых степеней»**

Диссертационная работа Луценко Дарьи Николаевны на тему: «Обоснование норм качества нового биологически активного соединения кардиопротекторного действия» является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи по разработке методик анализа для стандартизации нового биологически активного соединения производного хиназолин-4(3H)-она. По актуальности, объему и уровню проведенных исследований, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов, степени обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций диссертационная работа соответствует требованиям пункта 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 № 0692/Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утвержденными: приказом № 1179/Р от 29.08.2023 г., приказом

№0787/Р от 24.05.2024 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор, Луценко Дарья Николаевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

### Официальный оппонент

Главный научный сотрудник отдела химии природных соединений  
федерального государственного бюджетного научного учреждения  
«Всероссийский научно-исследовательский институт  
лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР),  
доктор фармацевтических наук  
(3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия),  
профессор РАН

И.Н. Зилфикаров

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ФГБНУ ВИЛАР),  
117216, Российская Федерация, г. Москва, ул. Грина 7, стр. 1,  
тел.: раб. (495)388-55-09; моб. 8(903)004-53-92, 8(968)902-90-75,  
Web-сайт: <https://vilarnii.ru/>, e-mail: [vilarnii@mail.ru](mailto:vilarnii@mail.ru), [dagfarm@mail.ru](mailto:dagfarm@mail.ru)

« 28 » \_\_\_\_\_ апреля \_\_\_\_\_ 2025 г.

Подпись И.Н. Зилфикарова заверяю,  
Ученый секретарь ФГБНУ ВИЛАР,  
кандидат фармацевтических наук



О.А. Семкина