

В диссертационный совет ДСУ 208. 002.02
при ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава
России (Сеченовский Университет)

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Козина Дмитрия Андреевича на тему
«Разработка методов анализа и стандартизации производных
индоло [2,3-а]карбазола, обладающих противоопухолевым действием»,
представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических
наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

В связи с масштабным увеличением числа онкологических заболеваний, а также существенными недостатками большинства противоопухолевых средств, такими, как устойчивость к ним опухолевых клеток, ограниченный спектр действия и высокая токсичность, поиск и разработка новых эффективных противоопухолевых препаратов являются актуальными задачами.

В лаборатории химического синтеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России синтезирован ряд мультетаргетных производных индоло[2,3-а]карбазола. Два соединения, получившие шифры ЛХС-1208 и ЛХС-1269, показали наиболее выраженную противоопухолевую активность и были выбраны для дальнейших исследований.

Диссертационная работа Козина Д.А. посвящена актуальному вопросу современной фармацевтической науки – разработке методик для контроля качества и стандартизации фармацевтических субстанций ЛХС-1208 и ЛХС-1269.

Автором диссертационной работы была подтверждена химическая структура соединений ЛХС-1208 и ЛХС-1269 методами ¹H-ЯМР-спектроскопии, ИК-спектроскопии, УФ-спектрофотометрии и тандемной масс-спектрометрии высокого разрешения, определены фармакопейные физико-химические показатели качества фармацевтических субстанций этих соединений.

Разработаны методики определения родственных примесей в субстанциях ЛХС-1208 и ЛХС-1269 методом ВЭЖХ. Несомненным плюсом диссертационной работы является успешная идентификация примесей в субстанции ЛХС-1269 с применением метода ВЭЖХ с тандемной масс-спектрометрией и направленного встречного синтеза с целью оптимизации технологии производства субстанции и снижения содержания в ней примесей.

Разработаны методики количественного определения фармацевтических субстанций методом ВЭЖХ. Дополнительно автором показана возможность применения разработанной методики ВЭЖХ для обнаружения ЛХС-1208 в биологических жидкостях.

Автором диссертационной работы также были определены условия хранения и сроки годности фармацевтических субстанций ЛХС-1208 и ЛХС-1269.

На основании проведенных исследований оформлены нормативные документы по качеству исследуемых фармацевтических субстанций.

Результаты диссертационной работы Козина Д.А. несомненно имеют теоретическую и практическую значимость, которая подтверждается внедрением полученных результатов в работу лабораторий химико-фармацевтического анализа, фармакологии и токсикологии и химического синтеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России при контроле качества экспериментальных серий субстанций ЛХС-1208 и ЛХС-1269 и в учебный процесс кафедры химии Института фармации имени А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) при изучении дисциплины «Методы фармакопейного анализа».

В перспективе представленные в диссертации материалы могут послужить основой для разработки методов анализа и стандартизации других производных индоло[2,3-а]карбазола.

По материалам диссертации опубликовано 10 печатных работ, в том числе 1 научная статья в журнале, включенном в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России, и 2 статьи в научных изданиях, индексируемых в международной базе Scopus. Число иных публикаций по результатам исследования – 7. Результаты исследований представлены на 6 российских и международных конференциях.

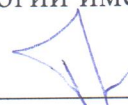
Автореферат дает полное представление о выполненной диссертационной работе, содержит иллюстративный материал, демонстрирующий результаты экспериментов. Сформулированные диссертантом выводы являются логическим результатом аналитической обработки данных, полученных в процессе диссертационного исследования.


В то же время, в процессе ознакомления с результатами исследования возникли следующие вопросы и замечания, не влияющие на общую положительную оценку работы:

1. Включение в автореферат разработанных спецификаций, содержащих перечень показателей, методов анализа и нормы качества фармацевтических субстанций, позволило бы составить более четкое впечатление о проделанной работе.
2. Планируется ли разработка и использование для контроля качества исследуемых фармацевтических субстанций ЛХС-1208 и ЛХС-1269 их стандартных образцов?

Таким образом, анализ автореферата показал, что диссертационная работа Козина Д.А. на тему: «Разработка методов анализа и стандартизации производных индоло[2,3-а]карбазола, обладающих противоопухолевым действием» на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук

является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи, имеющей существенное значение для специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия, 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 ее автор Козин Дмитрий Андреевич заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности – 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Ведущий научный сотрудник химико-технологической лаборатории опытно-технологического отдела ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»
доктор фармацевтических наук
(3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия)  Грушевская Л.Н.

Подпись Л.Н. Грушевской заверяю
Ученый секретарь ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»
кандидат биологических наук  Крайнева В.А.

05.09.2023 г.

