

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

диссертационного совета ДСУ 208.002.02 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук

аттестационное дело № 74.01-07/196-2023

решение диссертационного совета от «20» сентября 2023 года, № 19

о присуждении Козину Дмитрию Андреевичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата фармацевтических наук

Диссертация «Разработка методов анализа и стандартизации производных индоло[2,3-а]карбазола, обладающих противоопухолевым действием» в виде рукописи по специальностям 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия принята к защите «28» июня 2023 года (протокол заседания №16) диссертационным советом ДСУ 208.002.02 на базе ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2 (Приказ ректора №0864 от 18.07.2022 г).

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

В 2023 году окончил программу подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре на кафедре химии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России

(Сеченовский Университет) по направлению 33.06.01 «Фармация», квалификация «Исследователь. Преподаватель-исследователь».

Работает младшим научным сотрудником лаборатории химико-фармацевтического анализа Научно-исследовательского института экспериментальной диагностики и терапии опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация 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.

Научные руководители:

доктор фармацевтических наук, профессор Решетняк Владимир Юрьевич, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Институт фармации имени А.П. Нелюбина, кафедра химии, профессор кафедры

доктор фармацевтических наук Шпрах Зоя Сергеевна, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Научно-исследовательский институт экспериментальной диагностики и терапии опухолей, лаборатория химико-фармацевтического анализа, ведущий научный сотрудник

Официальные оппоненты:

Лякина Марина Николаевна - доктор фармацевтических наук, федеральное государственное бюджетное учреждение "Научный центр экспертизы средств медицинского применения" Министерства

здравоохранения Российской Федерации, Институт Фармакопеи и стандартизации в сфере обращения лекарственных средств, заместитель директора

Малкова Тамара Леонидовна - доктор фармацевтических наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Пермская государственная фармацевтическая академия" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра токсикологической химии, заведующий кафедрой

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: ФГБОУ ВО "Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, в своем положительном отзыве, подписанном доктором фармацевтических наук, доцентом, заведующим кафедрой фармацевтической химии Стреловой Ольгой Юрьевной, указала, что диссертационная работа Козина Дмитрия Андреевича 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 по разработке методов контроля качества новых фармацевтических субстанций, имеющей существенное значение для фармацевтической науки, что соответствует требованиям п. 16 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 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.

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.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

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.421-437. DOI 10.3897/PHARMACIA.68.E63457.[Scopus]

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. [Scopus]

3. **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

На автореферат поступили отзывы от:

Сливкина Алексея Ивановича, доктора фармацевтических наук, профессора, заведующего кафедрой фармацевтической химии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации;

Грушевской Любове Николаевны, доктора фармацевтических наук, ведущего научного сотрудника химико-технологической лаборатории опытно-технологического отдела ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»;

Абизова Евгения Анатольевича, доктора фармацевтических наук, доцента, доцента кафедры экспертизы в допинг- и нарконтроле факультета химико-фармацевтических технологий и биомедицинских препаратов ФГБОУ ВО "Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева" Министерства науки и высшего образования Российской Федерации;

Матвеевко Владимира Николаевича, доктора химических наук, профессора, профессора кафедры коллоидной химии химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова.

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат, в отзывах докторов фармацевтических наук Сливкина А.И., Грушевской Л.Н., Абизова Е.А. содержатся вопросы уточняющего характера, на которые соискатель дал исчерпывающие ответы.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что оппоненты являются известными специалистами в данной области и имеют публикации в рецензируемых изданиях.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, выбрано ведущей организацией в связи с широкой известностью своими достижениями в области фармации, также одно из научных направлений, разрабатываемых данным учреждением, соответствует профилю представленной диссертационной работы.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработаны методики анализа и стандартизации обладающих противоопухолевым действием субстанций ЛХС-1208 и ЛХС-1269, относящихся к группе производных индоло[2,3-а]карбазола;

предложены методики для контроля качества ЛХС-1208 и ЛХС-1269 с применением методов инфракрасной (ИК) спектрометрии, спектрофотометрии в ультрафиолетовой и видимой области (УФ), разработаны методики для подтверждения подлинности и количественного определения действующего вещества и примесей в субстанциях ЛХС-1208 и ЛХС-1269 методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), показана перспективность изучения пригодности и валидации разработанной хроматографической методики для определения ЛХС-1208 в биологических жидкостях;

доказана пригодность разработанной хроматографической методики количественного определения действующего вещества и примеси ЛХС-1269-У при контроле качества субстанции ЛХС-1269;

введены нормы качества и обоснованы показатели для стандартизации субстанций ЛХС-1208 и ЛХС-1269, которые включены в проекты нормативной документации.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказаны и обоснованы научно-методические подходы к стандартизации субстанций, относящихся к группе производных индоло[2,3-а]карбазола, обладающих противоопухолевым действием;

применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс спектральных и хроматографических методов анализа впервые синтезированных субстанций ЛХС-1208 и ЛХС-1269;

изложены этапы разработки методик для контроля качества субстанций ЛХС-1208 и ЛХС-1269;

раскрыты перспективы использования предложенных методик при разработке системы контроля качества других биологически активных производных индоло[2,3-а]карбазола;

изучены физико-химические свойства, спектральные и хроматографические характеристики субстанций ЛХС-1208 и ЛХС-1269;

проведена модернизация технологии синтеза и очистки субстанции ЛХС-1269, благодаря чему содержание примесей в субстанции ЛХС-1269 значительно снизилось.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработаны и внедрены методики контроля качества субстанций ЛХС-1208 и ЛХС-1269 в учебный процесс кафедры химии Института фармации имени А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и в работу Научно-исследовательского института экспериментальной диагностики и терапии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;

определены методические подходы к изучению и стандартизации субстанций биологически активных производных индоло[2,3-а]карбазола;

созданы проекты нормативной документации на фармацевтические субстанции ЛХС-1208 и ЛХС-1269;

представлены практические рекомендации по дальнейшему

применению результатов исследования, включающие подходы к разработке методик анализа и стандартизации других производных индоло[2,3-а]карбазола;

другие научные достижения, свидетельствующие о научной новизне и значимости полученных результатов: результаты диссертационного исследования были неоднократно представлены и обсуждены на российских и международных научных конференциях.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

для экспериментальных работ использовано современное верифицированное оборудование (спектрометр ядерного магнитного резонанса (ЯМР), ИК-спектрометр, УФ-спектрофотометр, автоматический титратор, поляриметр, аналитические жидкостные хроматографы, tandemный масс-спектрометр высокого разрешения (МСМС)) и такие методы фармакопейного анализа, как ЯМР-спектрометрия, МСМС-спектрометрия, ИК-спектрометрия, УФ-спектрофотометрия, ВЭЖХ, определение воды по К. Фишеру, поляриметрия, позволяющие получить результаты, отвечающие критериям Государственной Фармакопеи Российской Федерации;

теория основана на глубоком анализе 113 литературных источников по проблематике диссертационной работы, из которых 65 наименований на иностранных языках;

идея базируется на современных требованиях нормативно-правовой документации, а также на анализе отечественных и зарубежных литературных источников, регламентирующих следующие нормы качества, фармацевтических субстанций: внешний вид, растворимость, удельное вращение, содержание воды по К. Фишеру, ЯМР-, ИК-, УФ- и МСМС-спектры, определено содержание действующего вещества и примесей;

использованы современные методы фармакопейного анализа, применяемые на практике, а также методы сбора и обработки исходных

данных с использованием общей фармакопейной статьи «Статистическая обработка результатов химического эксперимента» и компьютерной программы Microsoft Excel 2010.

Личный вклад соискателя состоит в выборе темы диссертационного исследования, обобщении литературных данных, посвященных производным индоло[2,3-а]карбазола. Автору принадлежит основная роль в реализации экспериментальных исследований, анализе, обобщении, научной интерпретации полученных данных и написании публикаций по теме исследования. Диссертация и автореферат подготовлены автором лично.

Для получения результатов, изложенных в диссертации, автором:

- определены и систематизированы спектральные характеристики и физико-химические свойства фармацевтических субстанций ЛХС-1208 и ЛХС-1269;
- разработаны методики подтверждения подлинности и количественного анализа субстанций ЛХС-1208 и ЛХС-1269 с использованием современных методов фармакопейного анализа;
- в субстанции ЛХС-1269 при помощи ВЭЖХ-МСМС идентифицированы две примеси, являющиеся побочным и промежуточным продуктами химического синтеза ЛХС-1269;
- разработана методика, имеющая перспективы применения для определения ЛХС-1208 в биологических жидкостях методом ВЭЖХ, показано, что ЛХС-1208 в неизменном виде определяется в плазме крови и моче мышей;
- разработана и валидирована методика количественного определения действующего вещества и примеси Y в субстанции ЛХС-1269 методом ВЭЖХ;

- изучена стабильность и обоснованы сроки годности субстанций ЛХС-1208 и ЛХС-1269.

Автор принимал непосредственное участие во внедрении результатов исследования в учебный процесс кафедры химии Института фармации имени А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и в работу Научно-исследовательского института экспериментальной диагностики и терапии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Вклад автора на всех этапах экспериментальных и теоретических исследований, а также внедрения в практическую деятельность являлся определяющим.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации, и полностью 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.

В ходе защиты диссертации критических замечаний высказано не было, членами диссертационного совета был задан ряд вопросов, на которые соискатель Козин Дмитрий Андреевич дал исчерпывающие ответы.

На заседании 20 сентября 2023 года по результатам защиты диссертационный совет принял решение: за решение актуальной научно-практической задачи фармацевтической химии по систематическому исследованию физико-химических свойств субстанций ЛХС-1208 и

ЛХС-1269 и разработке на их основе методов для анализа и стандартизации, что имеет существенное значение для отечественной фармацевтической науки, присудить Козину Дмитрию Андреевичу ученую степень кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 18 человек, присутствовавших на заседании, из них 8 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, из 21 человека, входящего в состав совета, утвержденного Приказом ректора, проголосовали: «за» - 18, «против» - нет, «недействительных бюллетеней» - нет.

Председатель
диссертационного совета



 Краснюк Иван Иванович

Ученый секретарь
диссертационного совета



Демина Наталья Борисовна

21 сентября 2023 г.