

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА,

доктора фармацевтических наук (3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия), доцента, заведующего кафедрой органической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский государственный университет им. А.Н. Косыгина (Технологии. Дизайн. Искусство)» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Писарева Дмитрия Ивановича 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

Одной из главных причин смертности населения являются заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС). Поэтому защита миокарда с помощью средств фармакотерапии является неотъемлемой частью лечения заболеваний ССС.

К одним из самых современных средств коррекции заболеваний ССС являются ингибиторы Na^+/H^+ -обменника изоформы NHE-1. Настоящая группа средств способна повышать адаптацию сердечной мышцы к ишемическому и реперфузионному стрессу.

Одно из указанной фармакологической группы веществ – производное хиназолина под шифром VMA-13-15 было синтезировано на кафедре фармацевтической и токсикологической химии Волгоградского государственного медицинского университета. Доклинические испытания показали возможность его использования в качестве кардиопротекторного и нейропротекторного средства, сопоставимого с зарубежным препаратом Зонипорид.

Для внедрения в производство и медицинскую практику перспективных фармакотерапевтических средств необходимы контроль качества и разработка современных, объективных методик фармацевтического анализа. Следовательно, всестороннее исследование физико-химических характеристик разработанного вещества, которые могут влиять на фармакокинетические и фармакодинамические свойства, а также

позволят осуществить обоснование его норм качества является важнейшей задачей современной 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

Достоверность полученных результатов достигнута с помощью использования современных аналитических методов, наработки достаточного количества экспериментального материала. Результаты обработаны статистически, каждая методика подвергнута валидационной оценке.

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, а также спектральные характеристики. Разработаны методики определения подлинности N-[2-[4-оксо-3(4H)-хиназолинил]пропионил]-гуанидина методами ИК-спектromетрии и УФ-спектрофотометрии, а также с помощью химических реакций. Обоснована возможность использования и подобраны оптимальные условия для количественного определения содержания (VMA-13-15) титриметрическими, оптическими и хроматографическими методами. Разработаны методики идентификации и количественного определения примеси незамещенного хиназолин-4(3H)-она. Проведена идентификация остаточных органических растворителей в фармацевтической субстанции N-[2-[4-оксо-3(4H)-хиназолинил]пропионил]-гуанидина методом газовой хроматографии. Определена стабильность и установлены предварительные сроки годности VMA-13-15. Разработан проект нормативной документации на фармацевтическую субстанцию N-[2-[4-оксо-3(4H)-хиназолинил]пропионил]-гуанидина.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Проведенные исследования позволили обосновать показатели контроля качества VMA-13-15 с помощью современных методов анализа, которые легли в основу разработанного проекта нормативной документации. Полученные данные могут служить теоретической базой для разработки методик анализа других производных хиназолина.

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 161 странице 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 посвящена краткой характеристике кардиопротекторных лекарственных средств. Приведены методы идентификации, количественного определения и установления родственных примесей биологически активных соединений производных хиназолина и гуанидина.

Глава 2 содержит характеристики объектов, вспомогательных материалов, оборудования, реактивов и методов исследования, задействованных в диссертационном исследовании.

В главе 3 приводятся результаты изучения физико-химических свойств, показатели контроля качества и пределы нормирования анализируемого объекта. Описывается разработка методик определения подлинности соединения VMA-13-15 с помощью спектральных методов (УФ- и ИК-спектроскопия), а также реакций подлинности.

Глава 4 посвящена разработке методик количественного определения субстанции VMA-13-15 с помощью титриметрического и УФ-спектроскопического методов. Адекватность разработанных методик подтверждена валидацией.

Глава 5 посвящена разработке хроматографических и электрофоретических методов анализа субстанции VMA-13-15. Автор приводит выбор условий для качественного, количественного определения N-[2-[4-оксо-3(4H)-хиназолинил]пропионил]-гуанидина и определения содержания родственных примесей (незамещенного хиназолин-4(3H)-он) с помощью капиллярного электрофореза. Приведена валидация разработанной методики. Кроме того, обоснован выбор оптимальных условий хроматографического исследования с помощью метода ВЭЖХ как для обнаружения исследуемой субстанции, так и возможных примесных соединений. Методика валидирована по основным валидационным параметрам. Выбраны оптимальные условия определения возможных примесей остаточных органических растворителей (диэтилового эфира и метанола) методом газовой хроматографии. Разработаны методики идентификации и количественного определения с использованием стандартных растворов искоемых растворителей. Методика валидирована по основным валидационным характеристикам.

Глава бсодержит сведения по изучению стабильности и установлению сроков годности исследуемой субстанции с помощью ускоренных и долгосрочных испытаний. Изучена стабильность молекулы исследуемого N-[2-[4-оксо-3(4Н)-хиназолинил]пропионил]-гуанидина и на основе компьютерных технологий спрогнозированы возможные процессы деструкции, среди которых наиболее вероятным может быть реакция гидролиза при термостатировании раствора исследуемого соединения в щелочной среде. Прогностические данные экспериментально подтверждены методом капиллярного электрофореза путем анализа деградации водного раствора исследуемого соединения посредством «стресс-тестов». Установлен предварительный срок годности – 2 года при температуре не выше 25 градусов.

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

Несмотря на несомненные достоинства диссертационного исследования Луценко Д.Н., необходимо отметить ряд замечаний и задать вопросы:

1. Диссертант отмечает, что анализируемая им субстанция нерастворима в спирте этиловом, однако рекомендует использовать его в качестве растворителя при спектрофотометрическом определении анализируемого объекта.

2. В главе 5 автор рекомендует метод капиллярного электрофореза для определения анализируемого объекта. Следует заметить, что метод КЭ это собирательное обозначение целой группы вариантов проведения электрофореза, а именно капиллярного зонального, мицеллярной

электрокинетической хроматографии, капиллярной электрохроматографии ит.д. Каждый вариант предназначен для анализа определённых групп веществ. Исходя из описания, приведённого для проведения капиллярного электрофореза, автор использует зональный капиллярный электрофорез, обычно предназначенный для заряженных молекул и ионов. Почему автор предпочёл именно этот вариант КЭ, а не мицеллярную электрокинетическую хроматографию, традиционно применяемую для незаряженных молекул?

3. Автор, при разработке методики капиллярного электрофореза анализируемого объекта указывает, что фактор асимметрии пика составил 0,0 и 0,1 (таблица 27, стр. 79 и таблица 32, стр. 85). Однако известно, что если фактор асимметрии равен 1, то пик симметричен. Если фактор асимметрии больше 1, то это означает, что растянут задний фронт пика. Если фактор асимметрии меньше 1, то пик растянут спереди. Как в данном случае объяснить практически полное отсутствие фактора асимметрии?

4. С какой целью автор разрабатывает методики качественного, количественного определения и установления родственных примесей с помощью сразу двух методов - КЭ и ВЭЖХ, предоставляющих одну и ту же информацию, хотя известно, что ВЭЖХ более чувствительный и воспроизводимый метод, чем КЭ?

В диссертации также отмечается ряд орфографических ошибок и опечаток.

Однако выявленные недостатки не носят критического характера и не влияют на общее положительное впечатление от работы.

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 завершённой научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи по установлению норм качества и разработке методик анализа для нового биологически активного соединения - N-[2-[4-оксо-3(4H)-хиназолинил]пропионил]-гуанидина. По актуальности, объёму 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 29.08.2023г., приказом №0787/Р от 24.05.2024г.), предьявляемым 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

Заведующий кафедрой органической химии
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Российский государственный университет им. А.Н. Косыгина
(Технологии. Дизайн. Искусство)» Министерства науки и высшего
образования Российской Федерации, доктор фармацевтических наук,
доцент

(3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия)



Д.И. Писарев

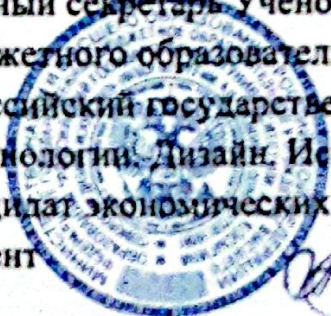
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский государственный университет им. А.Н. Косыгина (Технологии. Дизайн. Искусство)»

119071, Российская Федерация, г. Москва, ул. Малая Калужская, д. 1
тел.: 8 (495) 811-01-01 доб. 1303 / 1123 8 (499) 811-01-01 доб. 1303 / 1123
раб. (495)388-55-09; моб. 8(903)004-53-92, 8(968)902-90-75,
Web-сайт: <https://rguk.ru/>, e-mail: info@rguk.ru

« 29 » апреля 2025 г.

Подпись Д.И.Писарева заверяю:

Ученый секретарь Ученого совета федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения высшего образования
«Российский государственный университет им. А.Н. Косыгина
(Технологии. Дизайн. Искусство)»,
кандидат экономических наук,
доцент



Генералова Анна Владимировна