

## УТВЕРЖДАЮ

Ректор федерального государственного  
бюджетного образовательного учреждения  
высшего образования «Башкирский  
государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской  
Федерации, академик РАН, д.м.н, проф.



В.Н. Павлов

## ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного образовательного  
учреждения высшего образования «Башкирский государственный  
медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской  
федерации 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 учёной степени  
кандидата фармацевтических наук по специальности  
3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия

### Актуальность темы выполненной работы

Производное хиназолина - N-[2-[4-оксо-3(4H)-хиназолинил]-пропионил]гуанидин, синтезированный на кафедре фармацевтической и токсикологической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, относится к ингибиторам  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -обменника изоформы NHE-1. Ингибиторы данной фармакологической мишени повышают адаптацию сердечной мышцы к ишемии и реперфузии, и представляют собой относительно новый перспективный класс кардиопротекторов. Доклинические испытания показали кардио- и нейропротекторный потенциал N-[2-[4-оксо-3(4H)-хиназолинил]пропионил]гуанидина, превосходящий по эффективности зарубежный препарат Зонипорид.

Диссертация посвящена обоснованию показателей контроля качества нового биологически активного соединения N-[2-[4-оксо-3(4H)-хиназолинил]пропионил]гуанидина, для создания проекта нормативной документации (НД). Разработка современных валидированных методик контроля качества и стандартизация данного соединения необходимы для внедрения в медицину, что обосновывает актуальность темы представленной

диссертации.

### **Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства**

Диссертация выполнена в соответствии с планом научных исследований Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по проблеме «Изыскание и изучение новых лекарственных средств».

### **Новизна исследования и полученных результатов**

Впервые определены физические, физико-химические и химические свойства, а также спектральные характеристики N-[2-[4-оксо-3(4H)-хиназолинил]пропионил]гуанидина.

На ИК спектре установлены характеристические полосы поглощения, соответствующие колебаниям связей структурных фрагментов соединения. УФ спектр поглощения 0,001% водного раствора должен иметь максимумы поглощения при 226+2 нм, 266+2 нм, и 302+2 нм.

Исследован ряд химических реакций для идентификации соединения, реакция на остаток гуанидина с  $\alpha$ -нафтолом и натрия гипобромитом в щелочной среде предложен для включения в проект НД.

Исследована возможность применения кислотно-основного титрования в разных средах для количественного определения N-[2-[4-оксо-3(4H)-хиназолинил]пропионил]гуанидина, метод неводной ацидиметрии в среде уксусной кислоты ледяной с потенциометрическим определением точки эквивалентности предложен для включения в проект НД.

Разработаны и валидированы методики определения количественного содержания основного вещества методами УФ спектрофотометрии и обращенно-фазовой ВЭЖХ.

Метод капиллярного электрофореза использован для идентификации, определения родственной примеси и количественного содержания исследуемого соединения.

Разработаны и валидированы методика количественного определения родственной примеси – незамещенного хиназолин-4(3H)-она методом обращенно-фазовой ВЭЖХ, а также методика количественного определения остаточных органических растворителей методом газовой хроматографии, которые предложены для включения в проект НД.

Изучена стабильность N-[2-[4-оксо-3(4H)-хиназолинил]пропионил]гуанидина в стресс-тестах. Показано, что наиболее вероятным процессом деструкции может быть реакция гидролиза. Установлен предварительный срок годности – 2 года при температуре не выше 25 градусов.

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

Несомненную значимость для науки и практики имеет разработанный проект НД на субстанцию N-[2-[4-оксо-3(4H)-хиназолинил]пропионил]гуанидина, который в дальнейшем будет использоваться при производстве

субстанции и служить основой при разработке НД на лекарственную форму, а содержащиеся в ней методики могут стать теоретической базой для разработки методов анализа новых биологически активных производных хиназолина.

Разработанные методики контроля качества *N*-[2-[4-оксо-3(4*H*)-хиназолинил]пропионил]гуанидина, оформленные в виде проекта НД, нашли применение в анализе и используются в аналитической группе отдела синтеза и фармацевтических технологий Научного центра инновационных лекарственных средств федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Акт о внедрении от 20.04.2022).

Методики анализа *N*-[2-[4-оксо-3(4*H*)-хиназолинил]пропионил]гуанидина методом капиллярного электрофореза для изучения процессов его деструкции использованы при разработке учебно-методического информационного комплекса для аспирантов Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по дисциплине «Фармацевтическая химия и фармакогнозия» (Акт о внедрении от 07.07.2021).

#### **Личный вклад автора**

Автором лично осуществлены все этапы диссертации: составлен обзор отечественной и зарубежной литературы по теме исследования, сформулированы цели и задачи исследования, разработаны методики контроля качества и установлены основные показатели качества *N*-[2-[4-оксо-3(4*H*)-хиназолинил]пропионил]гуанидина. Для идентификации исследуемого соединения автором проанализированы УФ- и ИК-спектры, установлены характеристические полосы поглощения основных функциональных групп, предложены химические реакции, подтверждающие наличие функциональных групп и структурных фрагментов. Автором разработаны методики идентификации и количественного определения примеси незамещенного хиназолин-4(3*H*)-она методами ВЭЖХ и капиллярного электрофореза, методики определения содержания остаточных органических растворителей методом ГХ. Автором разработаны и валидированы методики определения количественного содержания *N*-[2-[4-оксо-3(4*H*)-хиназолинил]пропионил]гуанидина методами УФ-спектрофотометрии, ВЭЖХ, капиллярного электрофореза и неводного титрования. Автором проведено исследование стабильности и установлены предварительные сроки годности *N*-[2-[4-оксо-3(4*H*)-хиназолинил]пропионил]гуанидина.

Автор составил проект НД на субстанцию *N*-[2-[4-оксо-3(4*H*)-хиназолинил]пропионил]гуанидина. Диссертация и автореферат написаны автором лично.

## **Конкретные рекомендации по использованию результатов работы и выводов диссертации**

Результаты диссертационной работы рекомендуется использовать в Научном центре инновационных лекарственных средств федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации для надлежащего контроля производства N-[2-[4-оксо-3(4H)-хиназолинил]пропионил]гуанидина.

Выводы диссертации рекомендуется использовать в Пятигорском медико-фармацевтическом институте – филиале федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации для разработки методик контроля качества и стандартизации лекарственной формы N-[2-[4-оксо-3(4H)-хиназолинил]пропионил]гуанидина.

### **Количество печатных работ**

По результатам диссертации опубликовано 9 печатных работ, в том числе 4 статьи в журналах, рекомендуемых ВАК при Минобрнауки России и включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета, 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.

### **Оценка содержания диссертации, ее завершенность**

Диссертация изложена на 165 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы «Объекты, материалы и методы исследования», четырех глав экспериментальной части, заключения, общих выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, включающего 120 библиографических источников, и приложений; содержит 57 таблиц, 36 рисунков, 7 схем.

Глава 1 представляет собой обзор литературы с краткой характеристикой лекарственных средств кардиопротекторного действия и анализом литературных данных по контролю качества биологически активных производных хиназолина и лекарственных средств производных гуанидина.

В главе 2 приведены использованные приборы, вспомогательные и расходные материалы; указано, что все растворители, реактивы, индикаторы и титрованные растворы соответствовали требованиям ГФ РФ 15 изд.

Глава 3 посвящена изучению физических и физико-химических свойств N-[2-[4-оксо-3(4H)-хиназолинил]пропионил]гуанидина, а также разработке методик его идентификации.

В главе 4 приведены результаты разработки методик количественного определения N-[2-[4-оксо-3(4H)-хиназолинил]пропионил]гуанидина методами кислотно-основного титрования и УФ спектрофотометрии.

В главе 5 описано применение методов капиллярного электрофореза и

ВЭЖХ в анализе N-[2-[4-оксо-3(4H)-хиназолинил]пропионил]гуанидина и родственных примесей, а также метода ГХ для определения остаточных органических растворителей.

В главе 6 приведены результаты исследования процессов и продуктов деградации N-[2-[4-оксо-3(4H)-хиназолинил]пропионил]гуанидина, а также результаты установления его сроков годности.

После глав 1, 3-6 сделаны заключения по главе. Методики, приведенные в главах 4 и 5, валидированы по показателям специфичность, правильность, повторяемость, линейность, внутрिलाбораторная прецизионность.

По диссертации сделаны заключение, общие выводы из 8 пунктов, практические рекомендации, показаны перспективы дальнейшей разработки темы. В приложении приведен проект НД, что придает диссертации завершенность.

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

Диссертация выполнена на высоком научно-методическом уровне, поставленные цели и задачи автором достигнуты, диссертация написана в грамотном научном стиле и безусловно заслуживает положительной оценки. К работе возникли следующие вопросы и предложения:

1. Список сокращений и условных обозначений лучше было привести перед введением. В обзоре литературы выглядит лишней подглава, посвященная характеристике лекарственных средств кардиопротекторного действия.

2. Почему количественное определение N-[2-[4-оксо-3(4H)-хиназолинил]пропионил]гуанидина методом обращенно-фазовой ВЭЖХ проводится при 254 нм, тогда как максимумы поглощения соединения находятся при 226, 266 и 302 нм?

3. Соответствует ли определение температуры плавления в виде интервала требованиям ГФ РФ 15 изд.?

4. Определялась ли однородность (чистота) пиков при количественных определениях методами ВЭЖХ и ГХ?

Вышеперечисленные предложения и вопросы не являются критическими и не влияют на общую положительную оценку диссертационной работы.

### **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Луценко Дарьи Николаевны на тему: «Обоснование норм качества нового биологически активного соединения кардиопротекторного действия» на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи по разработке методик контроля качества и стандартизации нового биологически активного соединения N-[2-[4-оксо-3(4H)-хиназолинил]пропионил]гуанидина, имеющей существенное значение для фармации, 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 № 0692/Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утвержденными: приказом №1179/Р от 29.08.2023г., приказом №0787/Р от 24.05.2024г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Луценко Дарья Николаевна заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности - 3.4.2 Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Отзыв на диссертационную работу Луценко Дарьи Николаевны заслушан и обсуждён на заседании кафедры фармацевтической, аналитической и токсикологической химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (протокол № 14 от 05 мая 2025 г.).

Отзыв подготовил:

Доктор фармацевтических наук, профессор (15.00.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия), профессор кафедры фармацевтической, аналитической и токсикологической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
05 мая 2025 г.

Халиуллин Феркат Адельзянович

Подпись Халиуллина Ферката Адельзяновича заверяю:



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России)

Адрес: 450008, РФ, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3

Телефон: +7(347)272-41-73

Электронная почта: rectorat@bashgmu.ru