



федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования

**«КУРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

Министерства здравоохранения
Российской Федерации
(ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России)

ул. К. Маркса, 3, г. Курск, 305041,
тел./факс: (4712) 58-81-37

<https://kurskmed.com> e-mail: kurskmed@mail.ru

21.11.2019 № 135/2695

На № _____ от _____

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе
и инновационному развитию
федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Курский государственный
медицинский университет»

Министерства здравоохранения
Российской Федерации

доктор медицинских наук,
профессор

Евгаченко Павел Владимирович

2019 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертационной работы **Волокитиной Дарьи Сергеевны** на тему «Разработка способов анализа и стандартизация нового биологически активного соединения производного хиназолин-4(3H)-она ноотропного действия», представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия в диссертационный совет Д 208.040.09 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)

Актуальность темы диссертационной работы

Нарушения мозгового кровообращения головного мозга представляют важнейшую медико-социальную проблему, так как занимают одно из первых мест в структуре общей смертности и инвалидности населения в России. Причиной ухудшения кровоснабжения мозга могут быть функциональные или органические поражения сосудов, питающих мозг, в частности – спазмы,

возникновение тромбов, атеросклероз, черепно-мозговая травма, перенесенное инфекционное заболевание, интоксикация и так далее. Основными направлениями лекарственной терапии и профилактики недостаточности мозгового кровообращения являются применение ноотропных лекарственных средств. По статистике, треть взрослого населения принимает ноотропные препараты, поэтому их с полным основанием можно отнести к группе жизненно важных лекарственных средств. Поэтому разработка новых эффективных и безопасных препаратов ноотропного действия является одной из наиболее актуальных задач современной медицины и фармации.

Для решения данной задачи в Волгоградском государственном медицинском университете было синтезировано новое биологически активное соединение производное хиназолина, обладающее выраженным ноотропным и антигипоксическим действием: 3-[2-(2-Метилфениламино)-2-оксоэтил]-хиназолин-4(3H)-он (лабораторный шифр – VMA-10-13). Для внедрения в медицинскую практику необходимо глубокое исследование его физико-химических свойств, обоснование и разработка методик анализа и норм качества для стандартизации субстанции и лекарственной формы. VMA-10-13 – принципиально новое соединение производное хиназолина, фармацевтический анализ и стандартизация его субстанции и лекарственной формы (таблеток) до настоящего времени не проводились. Поэтому тема проведенного исследования, несомненно, является актуальной.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом НИР Пятигорского медико-фармацевтического института - филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. Планируется включение субстанции VMA-10-13 в программу доклинических исследований в рамках Федеральной целевой про-

граммы «Развитие медицинской и фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу».

Научная новизна исследования и полученных результатов

В диссертационной работе впервые проведено исследование физико-химических свойств и спектральных характеристик VMA-10-13, определены фармакопейные показатели качества субстанции. Разработаны и валидированы методики подтверждения подлинности, определения чистоты и количественного содержания субстанции VMA-10-13 химическими и физико-химическими методами. Разработаны методики анализа для стандартизации таблеток VMA-10-13. Установлены нормы качества, исследована стабильность и определены сроки годности субстанции и таблеток VMA-10-13.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Проведённые исследования позволяют расширить ассортимент лекарственных средств обладающих ноотропным действием за счёт использования нового биологически активного соединения VMA-10-13. Результаты исследований позволяют расширить знания о химических и физико-химических свойствах нового БАС производного хиназолин-4(3H)-она и могут служить теоретической базой для разработки методик анализа других производных хиназолина. По результатам исследований обоснованы нормы качества и оформлены проекты нормативной документации на субстанцию и таблетки VMA-10-13.

Разработанные методики анализа субстанции и таблеток, нашли практическое применение и внедрены в работу аналитической группы химико-фармацевтического и научно-производственного отделов НИИ фармакологии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. Фрагменты диссертационной работы внедрены в учебный процесс аспирантуры по специальности 14.04.02

«Фармацевтическая химия и фармакогнозия» Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России.

Личный вклад автора

Вклад автора является определяющим и заключается непосредственном участии на всех этапах исследования. Основные экспериментальные результаты, приведенные в диссертации, получены самим автором или при его непосредственном участии. Личный вклад включает выбор и обоснование диссертационной темы, публикации, выступления на научных конференциях. Автором выполнены исследования по установлению физико-химических и химических свойств субстанции VMA-10-13, на основе которых разработаны методики подтверждения подлинности, оценки чистоты и количественного определения субстанции и лекарственной формы (таблеток) VMA-10-13. На основании полученных результатов составлены проекты нормативных документов.

Рекомендации по использованию результатов работы и выводов диссертации

Разработанные автором методики анализа могут быть использованы в учебном процессе и научно-исследовательской работе медицинских и фармацевтических высших учебных заведений и профильных учреждений при освоении студентами, аспирантами, ординаторами, слушателями курсов повышения квалификации дисциплины «Фармацевтическая химия».

Лекарственная форма (таблетки «Хиназотроп») является перспективной лекарственной формой для дальнейшего изучения, проведения клинических исследований, с целью получения регистрационного удостоверения и использования в медицинской практике.

Проект нормативной документации на субстанцию и таблетки VMA-

10-13 разработанные в ходе исследования, могут быть использованы на фармацевтических предприятиях. Перспективы дальнейших исследований заключаются в разработке новых лекарственных препаратов на основе субстанции VMA-10-13.

Публикации по теме исследования

Основное содержание диссертационного исследования достаточно полно отражено в 8 научных работах соискателя, в том числе 4 из Перечня ВАК Минобрнауки РФ.

Содержание диссертации, ее завершенность

Диссертационная работа изложена на 185 страницах машинописного текста, содержит 46 таблиц, 32 рисунка. Работа состоит из списка сокращений, введения, обзора литературы, главы «Объекты, материалы и методы исследования», двух глав экспериментальной части, общих выводов, списка литературы и приложений. Список литературы включает 139 источников, в том числе 61 – на иностранных языках.

Во *введении* обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи исследования, отмечена научная новизна и практическая значимость полученных результатов, а также изложены положения, выносимые на защиту.

В *обзоре литературы* подробно изложены сведения о ноотропных лекарственных средствах зарегистрированных в Российской Федерации, приведена их классификация. Описаны препараты имеющие структуру хиназолина, с подробным изложением их методов анализа, с использованием нормативной документации, а также отечественной и зарубежной литературы. Приведена схема синтеза БАС VMA-10-13.

В *главе 2* представлена характеристика объектов и методов исследования. При проведении исследований использовали методы анализа описанные

в общих фармакопейных статьях ГФ XIV.

В *главе 3* приведены результаты определения показателей качества и разработки методик анализа субстанции VMA-10-13. Изучены физико-химические свойства, разработаны и валидированы методики фармацевтического анализа, нормированы показатели качества и установлен срок годности субстанции VMA-10-13.

В *главе 4* определены основные фармацевтико-технологические показатели твердой дозированной лекарственной формы (таблеток) VMA-10-13, разработаны методики анализа, установлены и нормированы показатели качества и установлен срок годности таблеток «Хиназотроп».

Общие выводы диссертационной работы полностью отражают полученные результаты и соответствуют поставленной цели и задачам исследования.

В *приложения* вошли:

- таблица «Лекарственные средства ноотропного действия, зарегистрированные в Российской Федерации»
- акты внедрения;
- проект ФС на субстанцию VMA-10-13;
- проект ФС на «Хиназотроп», таблетки 25 мг.

Степень обоснованности и достоверности научных положений выводов и заключений

Достоверность результатов подтверждается тем, что в своих исследованиях автор использовал современные методы анализа (ТСХ, УФ-спектрофотометрия, ВЭЖХ, ГЖХ и др.). Работа выполнена на современном научно-методическом уровне. Экспериментальные исследования проведены с использованием современного сертифицированного оборудования, разработанные методики валидированы, анализ экспериментальных данных проведен с использованием методов статистической обработки с помощью со-

временных компьютерных программ, что позволяет считать полученные результаты достоверными.

Основные положения исследования доложены и обсуждены на международной научной конференции, всероссийских научно-практических конференциях с международным участием, межрегиональном научно-инновационном конкурсе молодых ученых «У.М.Н.И.К.», открытых научно-практических конференциях молодых ученых и студентов и научно-практической конференции.

Содержание автореферата и печатных работ соответствует материалам диссертации.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия (пункты 2 и 3).

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Достоинством работы является последовательное и логичное изложение материала. Автором четко сформулированы цель и задачи исследования, полученные выводы отражают основные результаты проведенного исследования и соответствуют поставленным задачам, что свидетельствует о том, что диссертационная работа является полноценным, завершённым научно-квалифицированным исследованием.

Принципиальных замечаний по содержанию работы нет. Однако, в процессе ознакомления с текстом диссертации считаем целесообразным отметить следующие вопросы:

1. Рассматривалась ли Вами возможность применения для идентификации 3-[2-(2-Метилфениламино)-2-оксоэтил]-хиназолин-4(3H)-она спектрофотометрии в ближней ИК-области ?

2. Почему альтернативной методикой количественного определения рассматриваемого вещества в субстанции явилась методика на основе спектрофотометрии, а не ВЭЖХ (как для исследования таблеток)?

3. Каковы перспективы официального утверждения разработанных Вами проектов нормативной документации на субстанцию исследуемого соединения и его таблеточную форму?

По тексту диссертации встречаются отдельные не вполне удачные выражения и случайные орфографически и пунктуационные ошибки.

Эти замечания не снижают научную практическую значимость проведенных исследований и не влияют на общую положительную оценку рассматриваемой диссертационной работы.

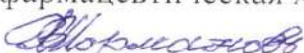
Заключение

Диссертационная работа Волокитиной Дарьи Сергеевны на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук на тему: «Разработка способов анализа и стандартизация нового биологически активного соединения производного хиназолин-4(3*H*)-она ноотропного действия» является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной задачи изучение физико-химических свойств, разработка методик анализа и нормы качества для стандартизации нового БАС ноотропного действия VMA-10-13 в субстанции и лекарственной форме, имеющей существенное значение для внедрения в медицинскую практику нового БАС и лекарственной формы VMA-10-13.

Диссертационная работа Волокитиной Д. С. по актуальности, научной новизне, объему проведенных исследований, теоретической и практической значимости соответствует требованиям п. 9 «Положение о присуждении ученых степеней» утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842(в редакции Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335), а ее автор заслуживает присуждения иско-

мой ученой степени по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Обсуждение диссертационной работы и отзыва проведено на заседании кафедры фармацевтической, токсикологической и аналитической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 6 от «30» октября 2019 г.

Профессор кафедры фармацевтической, токсикологической и аналитической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор фармацевтических наук
(15.00.02 – фармацевтическая химия и фармакогнозия),
профессор  Шорманов Владимир Камбулатович

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
305004, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3, (4712) 58-81-37, r-wladimir@yandex.ru,
<https://kurskmed.com>

Подпись профессора Шорманова Владимира Камбулатовича заверяю: начальник управления персоналом и кадровой работы федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения

Российской Федерации  Наталия Николаевна Сорокина

«14» ноябрь 2019

