

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора фармацевтических наук Эпштейн Натальи Борисовны на диссертационную работу Алешина Сергея Валерьевича «Разработка подходов к стандартизации инновационного лекарственного средства в рамках реализации программы стратегии Фарма 2020», представленную в диссертационный совет Д.208.040.09 на базе ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Актуальность

Диссертационная работа Алешина Сергея Валерьевича посвящена разработке методик контроля качества и изучению стандартных образцов оригинального комплексного лекарственного средства – ациклогермания. Ациклогерманий представляет собой комплексное соединение ацикловира, обладающее значительно большей, чем у исходного вещества, растворимостью в воде, что делает его более удобным для создания мягких лекарственных форм, являющихся актуальными на настоящий момент и крайне удобными для потребителей. Кроме того, повышенная биодоступность ациклогермания по сравнению с ацикловиром позволяет применять его в меньших дозировках, потенциально снижая, тем самым, частоту возникновения нежелательных лекарственных реакций. Помимо этого, имеется информация о дополнительной иммуномодулирующей активности германия, входящего в состав комплексной молекулы ациклогермания. Исходя из этого, объект изучения диссертационной работы Алешина Сергея Валерьевича является интересным и потенциально перспективным соединением, а разработка нормативной документации для него – актуальной задачей. В связи с этим, задачи, решаемые автором в рамках диссертационной работы, являются актуальными и имеют важное научно-практическое значение.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Основные положения и разработанные проекты нормативных документов основываются на результатах проведенного автором исследования, в ходе которого были использованы современные физико-химические методы анализа.

Научные выводы, сформулированные в диссертационной работе, основываются на достаточном экспериментальном материале, логически вытекают из результатов исследования и соответствуют поставленным задачам. Результаты работы обобщены и не вызывают сомнений.

Достоверность и новизна исследования и полученных результатов

Достоверность полученных результатов подтверждается использованием фармакопейных методик контроля качества полученных стандартных образцов, соответствующих Государственной фармакопее РФ XIII издания, а также проведенной на современном уровне валидацией разработанных в рамках данного исследования физико-химических методик анализа. В рамках исследования впервые определены основные показатели качества и разработаны методики фармацевтического анализа для ациклогермания, фармацевтической субстанции и лекарственной формы.

Содержание и структура диссертации

Работа имеет традиционную структуру, изложена на 141 странице, состоит из введения, обзора литературы, трех основных глав, общих выводов, списка литературы и приложений.

В главе 1 «Обзор литературы» приведены сведения о представленных на современном фармацевтическом рынке препаратах, предназначенных для терапии заболеваний, вызванных вирусами простого герпеса, опоясывающего герпеса, вирусом Эпштейна-Барра и цитомегаловирусом, а также об исследованиях отечественных и зарубежных ученых, направленных

на разработку и изучение лекарственных препаратов – производных германия. Кроме того, подробно рассмотрены требования и нормативные документы, регламентирующие содержание нормативной документации для фармацевтических субстанций и лекарственных форм. Приведенные ссылки на научные источники достоверны, научная информация в значительной степени подтверждена современными данными.

Вторая глава является основной главой диссертационной работы. В ее теоретической части подробно описаны материалы и методы исследования, описано используемое оборудование, растворители и стандартные образцы, объекты исследования. Экспериментальная часть включает в себя описание изученных физических и физико-химических свойств субстанции ациклогермания, результаты изучения субстанции при помощи инфракрасной спектроскопии, атомно-абсорбционной спектрометрии, ВЭЖХ с УФ-, а также МС/МС детектированием. Отдельное внимание уделено описанию процедуры идентификации основной примеси ациклогермания и последующей разработке методики ее количественного определения. Приведена подробная информация о валидации разработанных методик.

В целом глава содержит описание полного комплекса исследований, позволяющих произвести разработку проекта нормативной документации для фармацевтической субстанции ациклогермания.

Третья глава содержит описание изучения лабораторных образцов ациклогермания в соответствии с разработанными ранее методиками. На основании полученных данных определены нормы качества для субстанции ациклогермания.

В четвертой главе описывается изучение физико-химические свойств и установление норм качества для мягкой лекарственной формы ациклогермания с использованием методик контроля качества для фармацевтической субстанции с необходимыми модификациями пробоподготовки. На основании полученных данных описано определение

норм качества для лекарственной формы ациклогермания. Кроме того, в главе содержится описание изучения стабильности и установления сроков годности лекарственной формы ациклогермания.

Далее приведены общие выводы диссертационной работы и приложения, содержащие проекты нормативной документации.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Проведенное комплексное исследование имеет большое значение для фармацевтической науки. Благоприятное впечатление оставляет структура диссертации, научный стиль изложения материала и краткость формулировок.

Тем не менее, при рассмотрении работы возникли следующие вопросы и замечания:

- 1) Не являются ли слишком широкими предложенные диапазоны для основных количественных показателей геля ациклогермания (в частности, содержание ацикловира от 0,47 до 0,57%?)
- 2) В качестве метода идентификации аргинина и цитрат-иона в работе используются качественные реакции. Не является ли более целесообразным использование для этой цели инструментальных методов анализа?
- 3) В работе встречаются отдельные опечатки, затрудняющие восприятие текста, в основном, в обзоре литературы.

Данные вопросы и замечания носят уточняющий характер и не влияют на в целом положительную оценку работы.

Заключение

Диссертационная работа Алешина Сергея Валерьевича является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи -разработки комплекса контроля качества субстанции и лекарственной формы ациклогермания, а также разработка нормативной документации, имеющей существенное значение для фармацевтической науки и практической медицины, что соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением правительства РФ от 24.09.2013 г., № 842, в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г., № 335, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 14.04.02 - фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Официальный оппонент

Доктор фармацевтических наук (шифр по специальности 14.04.02),
доцент, начальник фармацевтического центра
практического обучения и компетенций ИАТЭ НИЯУ МИФИ,

Эпштейн Наталья Борисовна

25.09.2018

Адрес: 249040, Калужская область, г. Обнинск,

Студгородок, д.1, +7(484)393-69-31, info@iate.obninsk.ru

Подпись доктора фармацевтических наук

Эпштейн Натальи Борисовны заверяю:

И.о. директора ИАТЭ НИЯУ МИФИ



Осипова Т.А.

25.09.18