

ОТЗЫВ

официального оппонента Калёкина Романа Анатольевича на диссертационную работу Волокитиной Дарьи Сергеевны на тему: «Разработка способов анализа и стандартизация нового биологически активного соединения производного хиназолин-4(3H)-она ноотропного действия» 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 избранной темы

Нарушения мозгового кровообращения представляют собой серьезную проблему для современного общества, так как они вызывают тяжелые виды заболеваний, влекущие за собой смертность, длительные периоды нетрудоспособности и инвалидности. Нарушения мозгового кровообращения могут возникать в результате многих причин, таких как стрессы, переутомляемость, вредные привычки и малоподвижный образ жизни.

Современный фармацевтический рынок России характеризуется неуклонным ростом товарной номенклатуры ноотропных препаратов, которые используются для лечения и профилактики нарушений мозгового кровообращения. Несмотря на создание и внедрение в клиническую практику большого количества лекарственных препаратов, проблема выбора лекарственного средства остается нерешенной из-за их небезопасности и неэффективности. Перспективным, безопасным и эффективным средством в борьбе с нарушениями мозгового кровообращения можно считать новое биологически активное соединение (БАС) производное хиназолина, которое было синтезировано в Волгоградском государственном медицинском университете (ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России) под руководством профессора Озерова А.А. Для внедрения в медицинскую практику нового БАС необходимо исследование его физико-химических свойств, обоснование и разработка методик анализа и норм качества для стандартизации.

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

Диссертационная работа Волокитиной Д.С. выполнена на современном научном уровне с использованием современных физико-химических методов анализа, таких как высокоэффективная жидкостная хроматография, спектроскопические методы (ИК- и УФ-спектры) и метод газовой хроматографии.

Обоснованность научных положений и выводов, выдвинутых автором, обеспечивается благодаря логичному планированию, значительным объемом экспериментальных результатов, изложением и обсуждением полученных данных. Полученные экспериментальные результаты исследования статистически обработаны. Выводы и научные положения, сформулированные в диссертационной работе, основаны на достаточном объеме собственных экспериментальных исследований и соответствуют поставленным задачам.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Степень достоверности проведенных исследований и полученных результатов подтверждается их воспроизводимостью, большим объемом экспериментальных результатов, применением современных методов анализа и сертифицированного оборудования, большим объемом анализируемой научной информации, а также теоретическим обоснованием и валидацией разработанных методик.

Научная новизна исследования заключается в том, что впервые:

- исследованы физико-химические свойства, спектральные характеристики и определены основные фармакопейные показатели качества субстанции VMA-10-13;

- разработаны и валидированы методики подтверждения подлинности и количественного определения субстанции VMA-10-13 химическими и физико-химическими методами;

- разработаны и валидированы методики определения родственных примесей и остаточных органических растворителей в субстанции VMA-10-13;

- разработаны и валидированы методики анализа для стандартизации таблеток VMA-10-13;

- исследована стабильность и установлен срок годности субстанции и таблеток VMA-10-13;

- обоснованы нормы качества и разработаны нормативные документы на субстанцию и таблетки VMA-10-13.

Таким образом, достоверность, новизна исследований и полученных результатов не вызывает сомнений.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Полученные Волокитиной Д.С. в ходе выполнения диссертационной работы результаты внедрены в работу аналитической группы химико-фармацевтического и научно-производственного отделов НИИ фармакологии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, также фрагменты диссертационной работы используются в учебном процессе аспирантуры по специальности 14.04.02 «Фармацевтическая химия и фармакогнозия» Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России.

На основании проведенных исследований разработан проект НД на субстанцию VMA-10-13 и таблетки «Ханазотроп».

Объем и структура диссертационной работы

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.

Общая характеристика работы

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 (глава 1) подробно изложены сведения о ноотропных ЛС: классификация, структурные формулы, основные фармакологические эффекты, выпускаемые лекарственные формы. Описаны ЛП, имеющие структуру хиназолина, с подробным изложением методов анализа. Приведена схема синтеза БАС VMA-10-13.

В главе 2 «Объекты, материалы и методы исследования» представлена характеристика объектов и методов исследования, оборудования и приборов.

В главе 3 «Определение показателей контроля качества и разработка методик анализа субстанции VMA-10-13» представлены результаты определения основных физико-химических показателей качества субстанции: описание, растворимость, температура плавления, кислотность или щелочность, потеря в массе при высушивании, сульфатная зола и тяжелые металлы, определение примесей хлоридов. Подробно изучены спектральные свойства VMA-10-13 методами ИК-спектроскопии и УФ-спектрофотометрии (включая использование вторых производных спектров). Для установления подлинности испытуемой субстанции рассмотрены возможности применения спектральных методов и химических реакций. Обоснованы возможные родственные примеси, для определения которых применены методы анализа: ТСХ, ВЭЖХ. Методика определения примесей валидирована по различным характеристикам. Методом газовой хроматографии определены возможные остаточные органические растворители, методика также валидирована. Для количественного определения субстанции разработаны методики неводного титрования, спектрофотометрии в УФ-области, проведена их валидация. На основании полученных результатов разработаны показатели и нормы

качества субстанции. Установлен срок годности субстанции путем исследования стабильности при хранении в естественных условиях.

В главе 4 представлены основные фармацевтико-технологические показатели качества таблеток VMA-10-13, предложено использование методов УФ-спектрофотометрии и ВЭЖХ для установления подлинности таблеток. Для определения родственных примесей предложен метод ВЭЖХ. С целью количественного определения активного вещества в таблетках разработаны методики анализа с применением метода производной спектрофотометрии, ВЭЖХ, валидированные по различным показателям. Установлены показатели и нормы качества таблеток. Определен срок годности таблеток при их хранении в естественных условиях.

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

В приложениях к работе содержится таблица «Лекарственные средства ноотропного действия, зарегистрированные в Российской Федерации», проекты фармакопейных статей на субстанцию VMA-10-13 и таблетки «Хиназотроп», а также акты внедрения.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работа оформлена в соответствии с требованиями государственных стандартов Российской Федерации. Диссертационная работа хорошо иллюстрирована, материал изложен логично и структурировано. Диссертационная работа выполнена на очень высоком уровне с применением информативных, точных методов анализа. Диссертационная работа, включает, как теоретическое обоснование физико-химических характеристик субстанции, так и огромный экспериментальный материал, выполненный в соответствии с требованиями новой Государственной Фармакопеи РФ XIV издания. Исследования подтверждаются не только целями стандартизации (испытание подлинности, чистоты, количественное определение), но и разработкой альтернативных

методов как качественного, так и количественного определения. Диссертационная работа представляет собой законченное научное исследование.

Однако при общей положительной оценке работы, необходимо выделить следующие вопросы и замечания:

1. В литературном обзоре возможно кроме химической классификации ноотропных ЛП, следовало бы привести и классификацию по механизму действия, так как исследуемое вещество является принципиально новым ноотропным средством.

2. Глава 2 диссертации очень детализирована, следовало бы просто перечислить реактивы и растворители, а затем дать общую ссылку на ГФ XIV.

3. В главе 3 на ИК-спектрах исследуемого вещества лучше было бы выделить характеристические полосы поглощения, свойственные отдельным структурным фрагментам, а не перечислять отдельные фрагменты структуры молекулы с их полосами поглощения.

Перечисленные замечания не имеют принципиального значения, не снижают значимости выполненных исследований, достоверности результатов и достоинств выполненной работы.

Заключение. Таким образом, диссертация Волокитиной Дарьи Сергеевны на тему: «Разработка способов анализа и стандартизация нового биологически активного соединения производного хиназолин-4(3H)-она ноотропного действия» на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук является завершённой научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи по изучению физико-химических свойств, разработке методики анализа и норм качества для стандартизации нового БАС ноотропного действия VMA-10-13 в субстанции и лекарственной форме, имеющей существенное значение для специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия, что соответствует требованиям п. 9 «Положение о присуждении ученых»

степеней» утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, а ее автор, Волокитина Дарья Сергеевна, заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Официальный оппонент:

доктор фармацевтических наук (14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия),

главный научный сотрудник

Федерального государственного бюджетного учреждения

«Российский центр судебно-медицинской экспертизы»

Министерства здравоохранения Российской Федерации



Роман Анатольевич Калёкин

Подпись Калекина Р. А. заверяю

Начальник ОК ФГБУ «РЦСМЭ» Минздрава России



Татьяна Николаевна Кухоль

« 02 » декабря 2019 г.

Почтовый адрес:

125284, г. Москва, ул. Поликарпова, д. 12/13.

Тел.: +7 (495) 653 13-37

Эл. почта: himiya@rc-sme.ru