

ОТЗЫВ

официального оппонента Сенченко Сергея Петровича на диссертационную работу Волокитиной Дарьи Сергеевны на тему: «Разработка способов анализа и стандартизация нового биологически активного соединения производного хиназолин-4(3*H*)-она ноотропного действия», представленную на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия в диссертационный совет Д 208.040.09 при ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Актуальность избранной темы. По химическому строению лекарственные средства ноотропного действия отличаются большим разнообразием. На сегодня насчитывается порядка 10 различных групп, среди которых наиболее распространенными являются:

- производные аминокислот (гамма-аминомасляная кислота и её производные, глутаминовая кислота, гопантеновая кислота, глицин и др);
- производные пирролидона (пирацетам и фонтурацетам);
- производные холина (цитиколин и холина альфосцерат);
- нейропептиды и их аналоги;
- полипептиды коры головного мозга скота;
- производные янтарной кислоты и др.

В то же время число патологий, при которых данные лекарственные препараты назначаются, как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами, также велико. Кроме того в ряде случаев эффективность существующих препаратов считается недостаточной.

В этой связи важным выглядит поиск новых более активных и безопасных соединений с ноотропной активностью. И с этой целью в ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России было синтезировано биологически активное соединение производное хиназолина, обладающее выраженным ноотропным и антигипоксическим действием (лабораторный шифр VMA-10-

13). Нужно отметить, что среди имеющихся лекарственных препаратов ноотропного действия производные хиназолина отсутствуют.

Учитывая, что для внедрения в медицинскую практику нового лекарственного средства обязательно исследование его физико-химических свойств, обоснование и разработка методик анализа и норм качества, то поставленные автором цели и задачи по изучению физико-химических свойств, разработке методик анализа и установлению норм качества для стандартизации VMA-10-13 в субстанции и лекарственном препарате на её основе являются актуальными.

Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации. Диссертационная работа Волокитиной Д.С. выполнена с применением современных методов физико-химического анализа. Исследования проведены на сертифицированном оборудовании, предложенные методики валидированы по основным параметрам, 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 и новизна исследований, полученных результатов. Выполненные соискателем исследования не вызывают сомнений, так как они подтверждены обширным экспериментальным материалом и последующей статистической обработкой полученных данных.

Новизна научного исследования состоит в том, что Волокитиной Д.С. проведено химико-фармацевтическое изучение нового производного хиназолин-4(3H)-она – 3-[2-(2-метилфениламино)-2-оксоэтил]-хиназолин-4(3H)-он (лабораторный шифр VMA-10-13). Определены его физико-химические свойства и спектральные характеристики, разработаны и валидированы методики подтверждения подлинности, контроля содержания примесей и количественного определения VMA-10-13 в субстанции. Разработаны методики анализа для стандартизации таблеток, содержащих VMA-10-13. Установлены нормы качества, исследована стабильность и

определены сроки годности субстанции и таблеток на её основе – «Хиназотроп».

Значимость для науки и практики полученных автором результатов. Результаты исследования позволяют расширить знания о химических и физико-химических свойствах нового производного хиназолин-4(3H)-она и могут служить теоретической базой для разработки методик анализа других производных хиназолина.

Практическая значимость полученных результатов состоит в том, что разработанные соискателем методики качественного и количественного определения VMA-10-13 в субстанции и в лекарственном препарате на её основе отличаются доступностью и экспрессностью, а проведенная валидационная оценка подтверждает их надёжность и применимость, о чем свидетельствуют акты внедрения, представленные в приложении к диссертационной работе.

Кроме того, на основе материалов диссертационного исследования Волокитиной Д.С. составлены проекты нормативной документации (далее – НД) на субстанцию и таблетки «Хиназотроп».

Объём и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 185 страницах машинописного текста, иллюстрирована 46 таблицами и 32 рисунками. Она состоит из введения, обзора литературы, трёх глав собственных исследований, общих выводов, списка сокращений, списка литературы и приложений. Список литературы включает 139 источника, в том числе 61 – на иностранных языках.

Общая характеристика работы

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 (обзор литературы) содержит характеристику лекарственных средств ноотропного действия, их химическую классификацию. Автором проведён обзор отечественных и зарубежных литературных источников по

аналитическим методам исследования производных хиназолина. Дана характеристика изучаемого вещества (VMA-10-13), его фармакологические свойства, выявленные на этапе доклинических исследований, а также описана схема его химического синтеза.

Глава 2 (Объекты, материалы и методы исследования) содержит характеристику объектов исследования, условий проведения анализа, используемых методов и методик, а также специального оборудования, включающего хроматографическую систему для ВЭЖХ.

Глава 3. В ней приводится определение показателей качества и разработка методик анализа субстанции VMA-10-13. На примере 5 серий субстанций определены требования к основным физико-химическим показателям качества субстанции VMA-10-13 в соответствии с ОФС.1.1.0006.15 «Фармацевтические субстанции» (описание, растворимость, температура плавления, кислотность или щелочность, потеря в массе при высушивании, сульфатная зола и тяжёлые металлы).

Методами ИК-спектromетрии и спектрофотометрии, в т.ч. с использованием вторых производных, определены основные спектральные характеристики изучаемой субстанции. Установлена возможность использования спектрометрических методов для подтверждения подлинности и количественного определения VMA-10-13 в субстанции.

Помимо спектральных методов для оценки подлинности субстанции предложено использовать две качественные реакции. В сравнении с другими реакциями со специальными реактивами на алкалоиды и реакциями соле- и комплексообразования показано, что наиболее чувствительными являются реакция с раствором аммония ванадата 0,5 % в серной кислоте концентрированной и реакция с раствором серебра нитрата 2 %.

Методами ТСХ и ВЭЖХ разработаны методики анализа родственных примесей в субстанции. Для включения в ИД предложена методика с использованием ВЭЖХ, которая позволяет контролировать примесь незамещенного хиназолин-4(3H)-она в субстанции VMA-10-13 при норме на уровне не более 0,1 %.

Методом ГХ разработана методика количественного определения диметилформамида, как основного органического растворителя, используемого при синтезе субстанции VMA-10-13. Разработанная методика также включена в проект НД в раздел «Остаточные органические растворители».

Для количественного определения субстанции соискателем были рассмотрены два метода – кислотно-основное титрование в неводных средах и спектрофотометрии в ультрафиолетовой области. Установлено, что методика неводного титрования пригодна при нормированном содержании 99,0–101,0 %. Методику с использованием спектрофотометрии в УФ-области можно использовать при нормированном содержании 98,0–102,0 %. Методики включены в проект НД как альтернативные.

В этой же главе показано изучение стабильности субстанции при хранении в естественных условиях. Установлен срок годности субстанции VMA-10-13 (при хранении в естественных условиях) – 2 года в сухом защищенном от света месте при комнатной температуре.

Глава 4 посвящена разработке методик анализа для стандартизации твердой дозированной лекарственной формы VMA–10–13 – таблеток «Хиназотроп». В главе определены основные фармацевтико-технологические показатели качества таблеток «Хиназотроп»: средняя масса и однородность массы, распадаемость, однородность дозирования и растворение. Объем исследований и полученные результаты в целом соответствуют требованиям соответствующих общих фармакопейных статей ГФ XIV.

Для оценки подлинности предложенного лекарственного препарата принято использовать две разработанные ранее методики – с использованием метода ВЭЖХ и спектрофотометрии. При этом ранее было показано, что аналитический сигнал плацебо не оказывает влияния на местоположение максимумов поглощения при 265, 302 и 313 нм, поэтому метод УФ-спектрофотометрии был использован для идентификации таблеток «Хиназотроп» по максимумам поглощения при данных длинах волн. При оценке подлинности методом ВЭЖХ удалось достичь отклонения во времени удерживания не превышающем ± 1 %.

Определение родственных примесей проводилось с использованием ВЭЖХ-методики, разработанной для субстанции. При этом содержание примеси незамещенного хиназолин-4(3H)-она во всех серийных образцах таблеток не превышало 0,1 %.

Исследовано влияние вспомогательных веществ на результаты количественного определения VMA-10-13 в таблетках «Хиназотроп». Разработаны и валидированы методики количественного определения таблеток «Хиназотроп» методами ВЭЖХ и производной спектрофотометрии. В проект НД методики спектрофотометрического и хроматографического (ВЭЖХ) анализа были включены, как альтернативные.

В этой же главе проведено установление срока годности таблеток «Хиназотроп» (при хранении в естественных условиях). В результате установлен предварительный срок годности – 2 года.

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

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации. Отмечая достаточный объем выполненных исследований, и, оценивая, в целом, положительно диссертационную работу Волокитиной Д.С., хотелось бы высказать ряд пожеланий и остановиться на некоторых вопросах и замечаниях.

1. Поскольку исследуемое вещество (VMA-10-13) является новым и возможные продукты разложения не описаны в литературе, то в программу изучения стабильности фармацевтической субстанции и лекарственного препарата на её основе целесообразно было бы включить, наряду с долгосрочными испытаниями, также испытания в стрессовых условиях. Это позволило бы установить пути деградации молекулы, а также подтвердить пригодность аналитических методик, используемых для изучения стабильности.

2. В раздел «Родственные примеси» включен норматив только по содержанию одной идентифицированной примеси (незамещенного хиназолин-4(3H)-она) на уровне 0,1 %. При отсутствии требований к

единичной неидентифицированной примеси, а также требований по порогу их игнорирования, данный критерий выглядит довольно строгим, особенно в случае таблеток. С учётом заявляемых требований не ясен выбор в пользу градиентного режима элюирования, учитывая значительные различия во временах удерживания VMA-10-13 и нормируемой примеси (незамещенного хиназолин-4(3H)-она). Результат в условиях изократического режима в работе отсутствует.

3. Несколько спорным выглядит включение в проект ИД на фармацевтическую субстанцию VMA-10-13 в раздел «Количественное определение» спектрофотометрии, как альтернативного метода. Результаты с применением метода неводного титрования явно отличаются более высокой точностью. В то же время использование спектрофотометрии по удельному показателю, несмотря на полученные значения относительной погрешности на уровне 1,3 %, как правило, применяют при допуске содержания анализируемого вещества не менее ± 10 % от номинального содержания. При затруднении же применения уксусного ангидрида в неводном титровании более предпочтительным, в качестве альтернативной методики, выглядит использование ВЭЖХ-методики из раздела «Родственные примеси», которая отличается приемлемыми хроматографическими параметрами.

4. Также требует уточнения необходимость включения в проект ИД на таблетки «Хиназотроп» метода производной спектрофотометрии (разделы «Растворение», «Однородность дозирования» и «Количественное определение») – довольно редкого для ИД и ФС варианта спектрофотометрии, особенно, при наличии валидированной методики с использованием ВЭЖХ.

Заключение. Таким образом, диссертация Волокигиной 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 научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи по изучению физико-химических свойств, разработке методик анализа и норм качества для стандартизации нового производного хиназолин-4(3H)-она, обладающего

ноотропным действием, как в субстанции, так и лекарственной форме, и имеющей существенное значение для специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия, 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, Волокитина Дарья Сергеевна, заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Официальный оппонент:

доктор фармацевтических наук (14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия), доцент, начальник отдела разработки и актуализации фармакопейных статей на лекарственные средства синтетического происхождения Центра фармакопеи и международного сотрудничества ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России

«26» ноября 2019 г.

Сенченко Сергей Петрович

Почтовый адрес:

127051 г. Москва, Петровский бульвар д. 8, стр.2.

тел.: 8 (495) 625-43-48

e-mail: Senchenko@exrmed.ru

Подпись Сенченко С.П. заверяю,

Ученый секретарь

ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России,

к.м.н., зам. директора Центра планирования

и координации научно-исследовательских работ

ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России



Климов В.И.