

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации *Цечёева Артура Тимуровича*
на тему «Разработка методик для оценки качества и изучения
фармакокинетических свойств биологически активного соединения из группы
замещенных 2-аминопирролов, обладающего цитотоксической активностью»,
представленной на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук
по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия

Сравнительно недавно на кафедре общей и органической химии Пермской государственной фармацевтической академии профессором Игидовым Н.М. был разработан метод синтеза производных 2-аминопирролкарбоновых кислот (2-АПКК) рециклизацией замещенных фуран-2-онов при действии СН-нуклеофилов в присутствии основания-катализатора. При изучении биологической активности производных 2-АПКК установлена их способность вызывать нарушения регуляции клеточного цикла опухолевых клеток и индуцировать разрывы ДНК, что предполагает использование представителей этого класса как потенциальных противораковых средств.

Актуальность исследования. Одно из наиболее активных соединений – 2-амино-1-(4-бромфенил)-5-(3,3-диметил-2-оксобутилиден)-4-оксо-4,5-дигидро-1H-пиррол-3-карбоксамид (2-АБФПК) – стало предметом для углубленного исследования в диссертационной работе Цечёева А.Т. Актуальным является изучение физико-химических свойств указанного соединения с целью разработки аналитических методик для оценки его качества, а также для определения в биологических средах при исследованиях фармакокинетики. Результаты, полученные при этом, позволят стандартизовать субстанцию нового потенциального лекарственного средства и провести дальнейшие испытания его эффективности и безопасности. Таким образом, тема диссертационной работы, направленная на разработку нового противоопухолевого препарата, является современной и актуальной.

Научная новизна. В рамках исследований по стандартизации определены основные физические константы субстанции 2-АБФПК, изучены спектральные свойства соединения методами УФ-, ИК- спектрофотометрии и спектроскопии ядерного магнитного резонанса на ядрах ^1H . Установлены константа ионизации и коэффициент липофильности 2-АБФПК. Разработаны методики установления подлинности и количественного определения 2-АБФПК в субстанции на основе химических и физико-химических методов

анализа. Выбраны оптимальные хроматографические условия для разделения идентифицированных и неидентифицированных родственных примесей, а также остаточных органических растворителей в субстанции исследуемого соединения. С помощью метода тандемной жидкостной хроматомасс-спектрометрии изучены процессы ионизации и фрагментации 2-АБФПК и его неидентифицированных примесей. Предложены условия пробоподготовки и анализа 2-АБФПК в биологических жидкостях (плазме крови и моче) методом ВЭЖХ-УФ.

Теоретическая и практическая значимость. Результаты изучения физико-химических свойств, хроматографических характеристик соединения 2-АБФПК могут служить теоретической основой для разработки методик анализа других производных 2-АПМК. На основании проведенных исследований разработаны и валидированы методики для контроля качества субстанции 2-АБФПК, установлены показатели и нормы качества, оформлен проект нормативной документации.

Достоверность полученных результатов обусловлена комплексом современных методов исследования на аттестованной аппаратуре (спектроскопия ЯМР, ИК спектроскопия, ультрафиолетовая спектрофотометрия, высокоэффективная жидкостная хроматография, газожидкостная хроматография, хромато-масс-спектрометрия). Цечёв А.Т. провел всестороннее изучение физико-химических свойств данного биологически активного вещества. Был записан ИК спектр субстанции, изучены его электронные спектры в метаноле при добавке кислоты или щелочи. Определены параметры липофильности в различных средах. Разработана и валидирована методика количественного определения 2-амино-1-(4-бромфенил)-5-(3,3-диметил-2-оксобутилиден)-4-оксо-4,5-дигидро-1*H*-пиррол-3-карбоксамида методом обращенно-фазовой ВЭЖХ, а также возможных примесей и остаточных количеств растворителя. Для количественного определения 2-АБФПК в субстанции автором разработана методика аргентометрического титрования (после предварительной минерализации). Методом ВЭЖХ-МС/МС был проведен анализ примеси в субстанции препарата и установлено, что примесь является *Z*-изомером 2-АБФПК. Наконец, для исследования фармакокинетики 2-АБФПК автором работы были разработаны и валидированы методики определения 2-АБФПК в плазме крови и в моче методом ВЭЖХ-УФ.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.4.2 – фармацевтическая химия, фармакогнозия, а именно пункту 3 – разработка новых, совершенствование, унификация и валидация

существующих методов контроля качества лекарственных средств на этапах их разработки, производства и потребления.

Основные положения диссертации отражены в десяти публикациях, из них три – в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ.

Результаты работы Цечёева А.Т. были им доложены на восьми конференциях различного уровня (регионального, всероссийского и международного) в Перми, Санкт-Петербурге, Ташкенте, Самаре, Томске, Кемерово, Воронеже. Полученные результаты исследования позволили сформулировать рекомендации для внедрения в клиническую практику на предприятиях Пермского края (АО «Медисорб», «Парма Клиникал») и в учебный процесс на кафедре токсикологической химии Пермской государственной фармацевтической академии.

Замечание. В заголовке диссертационной работы указано, что исследуемый препарат обладает цитотоксической активностью. Но в автореферате нет сведений о цитотоксической активности вещества. Неясно, на каких клеточных линиях проводили испытания, нет ни количественных данных, ни указания на методику определения цитотоксической активности.

Подводя итог, можно констатировать, что, судя по автореферату, диссертационная работа Цечёева Артура Тимуровича «Разработка методик для оценки качества и изучения фармакокинетических свойств биологически активного соединения из группы замещенных 2-аминопирролов, обладающего цитотоксической активностью» представляет собой самостоятельное законченное научное исследование, выполненное по актуальной проблеме современной фармацевтической химии, полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (в ред. постановления Правительства РФ от 25.01.2024 № 62), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор – Цечёев Артур Тимурович – заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Согласен на сбор, обработку, хранение и размещение в сети «Интернет» моих персональных данных (в соответствии с требованиями Приказа Минобрнауки России № 662 от 01.07.2015 г.), необходимых для работы диссертационного совета 21.2.061.06.

Старший научный сотрудник

лаборатории биологически активных соединений.

«Институт технической химии Уральского отделения Российской академии наук», филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук («ИТХ УрО РАН»)

614068, г. Пермь, ул. академика Королева, 3; тел. 8-342-237-82-72, e-mail: info@itcras.ru, официальный сайт www.itcras.ru

e-mail оппонента: glusha55@gmail.com, тел. (342)-237-82-66.

доктор химических наук по специальности 02.00.03 –органическая химия,
доцент по специальности 02.00.03 –органическая химия,

Глушков Владимир Александрович

30 августа 2024 г.

Подпись Глушкова В.А. заверяю:

Ученый секретарь ИТХ УрО РАН, к. т. н.

Г. В. Чернова

30 августа 2024 г.

