

ОТЗЫВ

официального оппонента заведующего кафедрой фармацевтической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора фармацевтических наук, профессора, Стреловой Ольги Юрьевны по 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

1. Актуальность выполненного исследования

Во всем мире наблюдается рост новых случаев онкологических заболеваний, причинами которых являются как внедрение эффективных методов раннего выявления рака, так и старение населения, экологические и экономические причины. В следствии этого потребность в противоопухолевых препаратах увеличивается с каждым годом, и рынок противоопухолевых средств является одним из наиболее динамично развивающихся на фармацевтическом рынке.

Поэтому актуальность диссертационной работы Цечёева Артура Тимуровича, выполненная в рамках актуального в нынешних условиях направления импортозамещения лекарственных препаратов, не вызывает сомнения. Перспективным кандидатом является представленное в диссертационном исследовании соединение 2-амино-1-(4-бромфенил)-5-(3,3-диметил-2-оксобутилиден)-4-оксо-4,5-дигидро-1*H*-пиррол-3-карбоксамид (2-АБФПК), которое является представителем группы производных 2-аминопирролкарбоновых кислот (2-АПКК). В настоящее время производные 2-АПКК являются новым классом соединений, поэтому исследований в области фармацевтического анализа до настоящего времени не проводилось.

Цечёевым Артуром Тимуровичем проведено изучение физико-

химических свойств 2-АБФПК, нормированы основные показатели качества, (температура плавления, потеря в массе при высушивании, вода по К. Фишеру), разработаны методики оценки показателей качества (подлинность, чистота, количественное определение) 2-АБФПК в субстанции методами химического и физико-химического анализа. Проведена оценка основных валидационных параметров разработанных методик и установлено, что они удовлетворяют критериям приемлемости, установленным нормативными документами Российской Федерации и Евразийской экономической комиссии. Разработанные методики включены в проект нормативной документации на активную фармацевтическую субстанцию на основе 2-АБФПК.

В результате проведенных экспериментальных исследований Цечёева Артура Тимуровича решается актуальная задача современной фармацевтической химии по разработке эффективных и безопасных лекарственных препаратов на основе новых биологически активных веществ.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России. Номер государственной регистрации темы – 01.9.50 007417.

2. Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность

Автором диссертационного исследования впервые определены значимые физико-химические константы биологически активного вещества 2-АБФПК, изучены его спектральные характеристики методами ИК-спектроскопии и УФ-спектрофотометрии.

Диссертантом разработаны методики доказательства подлинности и количественного определения субстанции 2-АБФПК методами титриметрического анализа, УФ-спектрофотометрии и ВЭЖХ с УФ-детектированием.

Артур Тимурович предложил условия хроматографического разделения родственных примесей и остаточных органических растворителей,

используемых для получения 2-АБФПК, проведена оценка пригодности хроматографической системы. Впервые изучены процессы ионизации и фрагментации 2-АБФПК и его неидентифицированных примесей.

Диссертантом предложены условия пробоподготовки и анализа 2-АБФПК в биологических жидкостях, а именно в плазме крови и моче методом ВЭЖХ с УФ-детектированием.

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

Положения и выводы диссертационной работы Цечёева Артура Тимуровича основываются на достаточном объеме экспериментальных данных, а достоверность полученных результатов обеспечивается применением комплекса хроматографических (высокоэффективная жидкостная хроматография с УФ- и масс-спектрометрическим детектированием) и спектральных методов анализа (УФ-спектрофотометрия и ИК-спектрометрия). Полученные экспериментальные данные обработаны с использованием программного обеспечения MS Office в соответствии с требованиями ГФ РФ XV издания.

4. Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования

Результаты данного диссертационного исследования послужили основой для создания проекта НД на фармацевтическую субстанцию на основе объекта исследования – 2-АБФПК.

Полученные автором результаты используются в учебном процессе кафедры токсикологической химии ФГБОУ ВО ПГФА при проведении практических занятий для преподавателей фармацевтических вузов и училищ химического, технологического профиля, фармакогнозии и ботаники, проводимых на базе Регионального испытательного центра «Фарматест» и кафедры токсикологической химии ПГФА. Имеется акты внедрения.

Включенные в проект НД методики оценки качества субстанции 2-АБФПК по показателям «Подлинность», «Родственные примеси», «Остаточные органические растворители», «Количественное определение» с положительной оценкой апробированы в химико-аналитической лаборатории АО «Медисорб», г. Пермь, что подтверждает их способность давать точные и правильные результаты в условиях производственной лаборатории. Разработанный в результате проведенных исследований комплекс аналитических методик, показателей и норм качества может быть использован для контроля технологического процесса и качества фармацевтической субстанции 2-АБФПК, а также потенциальных лекарственных препаратов на ее основе.

Предложенные специфичные и высокочувствительные биоаналитические методики могут быть использованы для изучения фармакокинетики 2-АБФПК при проведении доклинических и клинических исследований.

5. Оценка содержания диссертации

Диссертация построена по традиционному принципу и состоит из введения, обзора литературы, главы об объектах и методах исследований, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, включающего 60 отечественных и 72 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 57 таблицами и 62 рисунками.

Во введении обоснована актуальность темы диссертационного исследования, описаны цель, задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, приводятся положения, выносимые на защиту, а также сведения о публикациях по теме исследования и апробации работы.

Глава 1 (обзор литературы) содержит сведения по результатам исследования биологической активности производных 2-аминопиррола,

проведенных зарубежными учеными. В главе описаны способы получения производных 2-аминопирролкарбоновых кислот, результаты изучения их химических свойств и биологической активности отечественными учеными. Кроме того, приведена информация об обязательных показателях качества фармацевтических субстанций и методах их контроля.

В главе 2 приведено подробное описание объектов, материалов и методов исследования.

Глава 3 посвящена изучению физико-химических свойств, спектральных характеристик и хроматографического поведения 2-АБФПК. Определены константы ионизации и коэффициент липофильности изучаемого соединения.

Глава 4 содержит результаты разработки и валидации методик оценки качества субстанции 2-АБФПК по показателям «Подлинность» и «Количественное определение» методами титриметрии, УФ-спектрофотометрии и высокоэффективной жидкостной хроматографии с УФ-детектированием.

В главе 5 содержится информация по разработке и валидации методик определения родственных примесей и остаточных органических растворителей в субстанции 2-АБФПК. Изучено строение неидентифицированной примеси методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием.

В главе 6 подробно описывается разработка условий пробоподготовки и анализа 2-АБФПК в биологических жидкостях. Приведены результаты валидации биоаналитических методик.

Диссертация завершается общими выводами, списком литературы и приложениями

По теме диссертации опубликовано 10 работ, 3 статей в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

Следует отметить хороший научный язык и стиль изложения результатов проведенного исследования. Объем выполненной работы и

полнота представленных фактических данных не позволяют усомниться ни в достоверности полученных результатах, ни в личном вкладе диссертанта в выполнение данной работы. Особо следует отметить раздел, посвященный определению констант ионизации и липофильности субстанции. Изучение данных характеристик практически не встречается в диссертационных работах по схожим тематикам, однако получение этих данных крайне важно для последующей разработки лекарственной формы субстанции и изучения биодоступности. Так же следует отметить фрагмент, посвященный установлению изомерного состава 2-АБФПК методом ВЭЖХ МС/МС.

При общей положительной оценке диссертационного исследования в процессе её рецензирования возникли вопросы и замечания:

1. Таблице 2 (раздела 2.1) названа «Остаточные органические растворители», однако в самой таблице дана техническая характеристика растворителей, которые использовались в работе. Поистине причину присутствия данных растворителей в изучаемой субстанции, как это требуется в соответствии с нормативной документацией. Особенно это касается бензола, который относится к классу 1 «*Растворители, использования которых нужно избегать*» (Остаточные органические растворители ОФС.1.1.0008, ГФ РФ XV изд.). Обоснуйте необходимость применения данного растворителя.

2. В таблице 3.3 (раздел 3.2) представлены «Результаты определения потери в массе при высушивании» по сериям субстанции, однако в главе 5, посвященной определению чистоты просто констатируется факт, что содержание ООР не превышает установленную норму. Проводились ли такие исследования и определены ли данные показатели?

3. В выводе 7 диссертации указано, что «уровень ООР не превышает нормируемых пределов содержания: бензола – не более 2 ppm; ацетонитрила – не более 410 ppm; этанола, диэтилового эфира, триэтиламина – не более 5000 ppm.». Как Вы можете оценить и интерпретировать суммарное содержание ООР в субстанции? В какой дозе предполагается применение данной

субстанции и не будет ли установленное количество ООР превышать требований ГФ РФ и Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 04.10.2022 г. № 138 "Об утверждении Требований к проведению исследований(испытаний) лекарственных средств в части оценки и контроля содержания примесей".

4. В качестве методики количественного определения предложено аргентометрическое титрование ковалентно связанного брома после восстановительной минерализации водородом. Разработанная методика является многостадийной, выполнялась ли оценка неопределенности результатов данного количественного определения, регламентированная ГОСТ Р 54500.1-2011/Руководство ИСО/МЭК 98-1:2009 «Неопределенность измерения»? Это особенно актуально, т.к. в дальнейшем вы использовали серию 0922 в качестве стандартного образца для разработки методики количественного определения методами спектрофотометрии и высокоэффективной жидкостной хроматографии. Учитывалось ли количество родственной примеси 4-бром анилин при расчетах количественного содержания изучаемой субстанции, поскольку эта примесь будет определяться вместе с основным веществом?

5. В работе представлена методик определения 2-АБФПК в биологических жидкостях методом ВЭЖХ УФ, тогда как для субстанции использовали метод ВЭЖХ МС/МС. Именно метод ВЭЖХ МС/МС в дальнейшем придется использовать при выполнении доклинических и клинических исследований. Поясните Вашу позицию.

6. Из технических замечаний следует отметить: излишняя детализация для кандидатской диссертации задач, предложенная в работе;

- избыточным кажется раздел 1.5. «Показатели и методы контроля качества фармацевтических субстанций», поскольку в соответствующих главах и разделах собственного исследования даны указания и ссылки на соответствующие Общие фармакопейные статьи и другие нормативные документы;

- в приложении к работе представлен проект нормативной документации на субстанцию 2-АБФПК. В формулах расчета количественного определения в случае применения метода СФМ под W указано «содержание воды, %», тогда как в методике ВЭЖХ указано «суммарное содержание воды и органических растворителей в субстанции, в процентах». В этом есть какой-то смысл или это техническая ошибка?

7. В работе имеются отдельные опечатки, стилистические ошибки.

Все высказанные замечания и вопросы носят дискуссионный характер и снижают научную новизну и практическую значимость диссертации.

6 Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям и выводам работы. Следует отметить, что диссертационная работа Цечёева Артура Тимуровича соответствует заявленной специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

7 Заключение о соответствии диссертации критериям «Положения о присуждении ученых степеней»

Таким образом, диссертационная работа 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», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия, является завершенной научной квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной задачи современной фармацевтической химии по разработке аналитических методик для оценки качества новых биологически активных веществ для целей их стандартизации.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Цечёева Артура Тимуровича соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. постановления Правительства РФ от 25.01.2024 г. № 62), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Официальный оппонент

Заведующий кафедрой фармацевтической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
197022, г. Санкт-Петербург, вн.тер.г. муниципальный округ Аптекарский остров, ул. Профессора Попова, д. 14, литера А
8(812) 499-39-00
olga.strelova@pharminnotech.com
доктор фармацевтических наук
3.4.2 – фармацевтическая химия, фармакогнозия
профессор

Стрелова Ольга Юрьевна

«09» сентября 2024 г.

Подпись руки

удостоверяю

09.09.2024

Начальник отдела документации

Павлок И.Б.

ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России



С отделею ознакомлен
16.09.2024