

ОТЗЫВ

оппонента заведующего кафедрой химии и фармакогнозии
Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Тюменский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктора фармацевтических наук, профессора Кобелевой Татьяны Алексеевны
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

Создание новых отечественных лекарственных препаратов, в том числе для лечения онкологических заболеваний, это одна из ключевых задач Российского здравоохранения. Важным этапом является работа по стандартизации новых биологически активных веществ, включающая в себя разработку аналитических методик для оценки их качества, а также определения в биологических средах при изучении фармакокинетики.

Одним из перспективных противоопухолевых веществ является описанное в диссертационном исследовании соединение 2-амино-1-(4-бромфенил)-5-(3,3-диметил-2-оксобутилиден)-4-оксо-4,5-дигидро-1H-пиррол-3-карбоксамид (2-АБФПК), которое является представителем группы производных 2-аминопирролкарбоновых кислот (2-АПКК) и демонстрирует цитотоксическую активность в отношении широкого спектра опухолевых клеток, обладая при этом низкой токсичностью. Для этих веществ охарактеризованы только способы их синтеза и очистки, в связи с чем возникает необходимость стандартизации новой фармацевтической субстанции.

Диссертантом представлено решение актуальных задач по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия, а именно разработка и валидация методик качественного и количественного

определения 2-АБФПК в субстанции, стандартизация фармацевтической субстанции по содержанию родственных примесей и остаточных органических растворителей, а также разработка методик анализа 2-АБФПК в биологических объектах для целей фармакокинетических исследований.

Диссертационная работа Цечёева А.Т. 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

Диссертантом впервые определены основные физические константы субстанции 2-АБФПК, изучены спектральные свойства соединения методами УФ-спектрофотометрии, ИК-спектрометрии и спектроскопии ядерного магнитного резонанса (^1H -ЯМР).

Автором разработаны и валидированы методики определения подлинности и количественного содержания 2-АБФПК в субстанции на основе химических и физико-химических методов анализа. Определены константы ионизации и коэффициент липофильности 2-АБФПК.

Выбраны оптимальные хроматографические условия, позволяющие разделять идентифицированные и неидентифицированные родственные примеси. Предложены три методики для определения остаточных органических растворителей в субстанции исследуемого соединения, проведена их валидационная оценка.

С помощью метода тандемной жидкостной хроматомасс-спектрометрии изучены процессы ионизации и фрагментации 2-АБФПК и его неидентифицированных примесей.

Разработаны и валидированы методики определения изучаемого соединения в биологических жидкостях (плазме крови и моче) методом ВЭЖХ с УФ-детекцией.

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

Основываясь на результатах проведенных диссертационных исследований, можно сделать вывод, что они имеют важное научно-практическое значение для фармацевтической науки в контексте стандартизации фармацевтических субстанций на основе новых биологически активных веществ.

В результате проведенных экспериментальных исследований были разработаны методики, позволяющие контролировать качество фармацевтической субстанции на основе 2-АБФПК. Автором были нормированы основные показатели качества, на основе разработанных методик составлена спецификация и проект нормативной документации на субстанцию-порошок.

Стандартизованные в соответствии с требованиями проекта НД серии субстанции 2-АБФПК переданы на кафедры токсикологической химии и фармакологии ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России для проведения фармакокинетических исследований соединения, активная фармацевтическая субстанция 2-АБФПК включена в перспективный план работы ПГФА по внедрению новых лекарственных средств в медицинскую практику в качестве противоопухолевого средства, что подтверждает практическую значимость проведенного диссертационного исследования.

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.

Методика количественного определения биологически активного соединения 2-АБФПК в плазме крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием была апробирована в лаборатории физико-химических методов анализа контрактной исследовательской организации «Парма Клиникал», г. Пермь, что подтверждает возможность использования разработанных Цечёвым А.Т. биоаналитических методик для фармакокинетических исследований.

Полученные автором результаты можно использовать в практической деятельности аналитических лабораторий в области контроля качества лекарственных средств, а также в учебном процессе при обучении студентов, ординаторов и аспирантов в фармацевтических ВУЗах и колледжах химического, технологического профиля.

5. Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа изложена на 205 страницах машинописного текста, проиллюстрирована 57 таблицами и 62 рисунками. Содержание работы представлено введением, обзором литературы, главой об объектах и методах исследований, 4 главами собственных исследований, заключения, выводов. Список литературы включает 132 источника, среди которых 72 на иностранном языке. В конце работы после списка литературы представлено приложение.

Во введении раскрывается актуальность темы диссертационного исследования, описаны цель, задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, приведены основные положения,

выносимые на защиту, сведения о публикациях по теме исследования и местах апробации диссертационной работы.

Глава 1 посвящена описанию биологической активности производных 2-аминопирролкарбоновых кислот, способам их синтеза, а также химическим свойствам, характерным для этой группы соединений. В ней приведены основные требования отечественных и зарубежных регуляторных органов к показателям и методам контроля качества фармацевтических субстанций.

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

Глава 3 отражает подробное изучение физико-химических свойств исследуемого соединения 2-АБФПК: хроматографическое поведение, установление физико-химических констант, определяющих его биодоступность, таких как константы ионизации и коэффициент липофильности.

В главе 4 содержится информация о разработке методик идентификации и количественного определения для установления качества изучаемой субстанции. Предложены методики определения 2-АБФПК методами титриметрического анализа, УФ-спектрофотометрии и ВЭЖХ с УФ-детекцией, проведена их валидационная оценка.

Глава 5 отражает результаты определения родственных примесей в субстанции 2-АБФПК. Разработаны и валидированы три методики определения остаточных органических растворителей в субстанции, нормировано их содержание.

Глава 6 посвящена разработке и валидации биоаналитических методик для определения изучаемой субстанции в биологических жидкостях, таких как плазма крови и моча. Проведена валидация разработанных методик.

Диссертация завершается общими выводами, списком литературы и приложениями.

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

В результате ознакомления с диссертационной работой к ее автору возник ряд вопросов:

1. Почему для определения константы ионизации использовались методы УФ-спектрофотометрии и ВЭЖХ, а не широко применяемый для этого метод потенциометрического титрования?

2. Почему для количественного определения объекта исследования методом аргентометрии был использован в качестве титранта 0,01 М раствор серебра нитрата? При такой низкой концентрации его очень сложно заметить точку конца титрования с применением индикатора калия хромата.

3. Во всех хроматографических методиках в качестве подвижной фазы применялся ацетонитрил-фосфатный буфер. Почему при определении липофильности методом ВЭЖХ использовалась смесь метанола с водой?

4. Почему для установления строения примеси в разделе 5.1.3 автором использовался метод хроматомасс-спектрометрии вместо синтеза данной примеси и установления ее строения рутинными методами, например, ЯМР или ИК-спектрометрии?

5. Как показано в таблице 3.6 при использовании всех апробированных элюентов соединение хорошо удерживается на обращенно-фазном сорбенте, и пик симметричный. Почему был выбран именно элюент состава фосфатный буфер со значением pH 6,8?

6. В проекте НД, раздел количественное определение, указаны три разных метода. Какой из них Вы бы предложили для рутинного анализа, например, на фармацевтическом предприятии?

7. Как именно были выбраны интервалы концентраций для оценки линейности методики определения родственных примесей?

8. Учитывая высокую токсичность метанола, пробовал ли автор заменить данный растворитель на этиловый спирт при разработке методики качественного и количественного определения методом УФ-спектрофотометрии?

По оформлению диссертации имеются некоторые замечания:

1. По тексту диссертации встречаются случайные орфографические ошибки; отдельные, не вполне удачные выражения, например, «титриметрическая методика»; на рис. 3.1 не обозначены оси.

2. В методике на стр. 74 желательно было указать, какой объем 30 % раствора уксусной кислоты необходимо добавлять к фильтрату для создания значения $pH = 7$.

3. На стр. 75 в методике написано «Добавляют 0,25 мл калия хромата 5 %». Лучше было бы указать количество капель добавляемого индикатора.

4. В диссертации не рационально оформлен список литературы. Обычно литературные источники указываются в алфавитном, систематическом или хронологическом порядке и, если в библиографическом списке имеется литература на других языках, упоминания размещают после оформления изданий на русском языке.

Однако, указанные вопросы и замечания не носят принципиального характера, не снижают научную и практическую значимость проведенных исследований и не влияют на общую положительную оценку рассматриваемой диссертационной работы.

6. Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат Цечёева Артура Тимуровича полностью соответствует содержанию диссертационной работы и отражает ее основные положения и выводы.

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 фармацевтических субстанций и их валидационной характеристике.

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 химии и фармакогнозии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54, тел. (345)2690773, e-mail: kobeleva@tyumsmu.ru

доктор фармацевтических наук (15.00.02 - фармацевтическая химия и фармакогнозия), профессор

Handwritten signature of Tatyana Alekseevna Kobeleva

Кобелева Татьяна Алексеевна

« 26 » августа 2024 г.



С отзовом ознакомлен.
02.09.2024г.
Handwritten signature