

10
Лист № 1230/02-23-108
№ 16 09 20 24
федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования "Самарский государственный
медицинский университет" Министерства
здравоохранения Российской Федерации
тел./факс +7(846) 374-10-03

этим возникает необходимость в разработке новых активных фармацевтических субстанций (АФС), а также их стандартизации в соответствии с требованиями ГФ РФ XV издания и фармакопеи ЕАЭС.

Объектом диссертационного исследования является перспективное химическое соединение из группы производных 2-аминопиррола – 2-амино-1-(4-бромфенил)-5-(3,3-диметил-2-оксобутилиден)-4-оксо-4,5-дигидро-1*H*-пиррол-3-карбоксамид (2-АБФПК), проявляющий цитотоксический эффект в отношении широкого спектра опухолевых клеток человека, который характеризуется малой токсичностью. Все вышеизложенное делает 2-АБФПК перспективным кандидатом для разработки лекарственного препарата. Однако аналитические методики для оценки качества фармацевтической субстанции на основе 2-АБФПК не разработаны, а физико-химические свойства 2 практически не изучены, также отсутствуют экспериментальные данные об экспрессных методиках анализа 2-АБФПК, в том числе, в биологических жидкостях, не охарактеризован профиль примесей.

Таким образом, диссертационное исследование Цечёева Артура Тимуровича, посвященное фармацевтическому анализу субстанции биологически активного вещества 2-амино-1-(4-бромфенил)-5-(3,3-диметил-2-оксобутилиден)-4-оксо-4,5-дигидро-1*H*-пиррол-3-карбоксамид направлено на решение актуальной проблемы современной фармацевтической химии, а, именно, разработку и валидацию методик анализа перспективного кандидата в лекарства - 2-амино-1-(4-бромфенил)-5-(3,3-диметил-2-оксобутилиден)-4-оксо-4,5-дигидро-1*H*-пиррол-3-карбоксамид.

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

Соответствие содержания диссертации заявленной научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле

специальности 3.4.2 Фармацевтическая химия, конкретно пункту 3.

Научная новизна наследования, полученных результатов, выводов

В соответствии с поставленной целью и задачами автором определены основные физико-химические свойства изучаемой субстанции: температура плавления, растворимость, содержание воды, тяжелых металлов и сульфатной золы. Исследованы спектральные характеристики 2-АБФПК, а также определены константы ионизации и коэффициент липофильности.

Впервые разработаны и валидированы методики качественного и количественного определения 2-АБФПК в субстанции на основе химических (аргентометрическое титрование) и физико-химических (УФ-спектрофотометрия и ВЭЖХ с УФ-детектированием) методов анализа.

Диссертантом впервые разработаны оптимальные хроматографические условия для разделения идентифицированных и неидентифицированных примесей, а также остаточных органических растворителей в субстанции изучаемого соединения. Автором с использованием метода ВЭЖХ с tandemным масс-спектрометрическим детектированием изучено строение неидентифицированной примеси с относительным временем удерживания 0,85 по 2-АБФПК.

Разработаны условия пробоподготовки и методика анализа 2-АБФПК в биологических жидкостях (плазма крови и моча) методом ВЭЖХ с УФ-детектированием, проведена валидационная оценка методик.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе, подтверждена большим объемом экспериментальных данных, проведённых с использованием современных информативных физико-химических методов анализа: спектрофотометрия в УФ-области, ИК-спектрометрия и высокоэффективная жидкостная хроматография с УФ- и масс-

спектрометрическим детектированием. Проведена статистическая обработка экспериментальных данных с использованием программного обеспечения «Microsoft Excel 2019» в соответствии с требованиями ГФ XV издания.

Полученные выводы и практические рекомендации четко сформулированы, аргументированы и логически вытекают из результатов выполненных исследований.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Полученные диссертантом результаты имеют важное научно-практическое значение для фармацевтической науки в плане разработки методов контроля качества фармацевтических субстанций на основе 2-аминопирролкарбоновых кислот.

В результате проведенных комплексных экспериментальных исследований разработаны подходы оценке качества фармацевтической субстанции на основе 2-АБФПК. Разработаны и валидированы методики идентификации, количественного определения 2-АБФПК в субстанции методом аргентометрического титрования, УФ-спектрофотометрии и ВЭЖХ с УФ-детекцией; разработана и валидирована методика определения родственных примесей, как идентифицированных – 4-броманилина, так и неидентифицированных; разработаны и валидированы методики определения содержания остаточных органических растворителей.

Разработаны и валидированы биоаналитические методики определения 2-АБФПК в биологических жидкостях, что может найти применение при доклинических исследованиях.

Результаты проведенного диссертационного исследования легли в основу проекта нормативной документации на субстанцию-порошок – 2-амино-1-(4-бромфенил)-5-(3,3-диметил-2-оксобутилиден)-4-оксо-4,5-дигидро-1*H*-пиррол-3-карбоксамид.

Рекомендации по использованию результатов и выводов

Основные результаты диссертации, практические рекомендации по оценке качества субстанции и ее определению в биологических жидкостях рекомендуется внедрять в практическую работу кафедры токсикологической химии и фармакологии ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России при проведении фармакокинетических исследований стандартизованных в соответствии с требованиями проекта НД серий субстанции 2-АБФПК. Активная фармацевтическая субстанция 2-АБФПК включена в перспективный план работы ПГФА по внедрению новых лекарственных средств в медицинскую практику в качестве противоопухолевого средства.

Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании, целесообразно использовать в учебном процессе кафедры токсикологической химии ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России при проведении практического занятия «Высокоэффективная жидкостная хроматография в анализе лекарственных средств, доклинических фармакокинетических исследованиях новых биологически активных соединений, синтезированных в Пермской фармацевтической академии, и определении биоэквивалентности» цикла «Стандартизация, подтверждение соответствия и контроль качества лекарственных средств» для преподавателей кафедр фармацевтических вузов и училищ химического, технологического профиля, фармакогнозии и ботаники, проводимого на базе Регионального испытательного центра «Фарматест» и кафедры токсикологической химии ПГФА.

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), а методика количественного определения биологически активного соединения 2-АБФПК в плазме крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием – в

лаборатории физико-химических методов анализа контрактной исследовательской организации «Парма Клиникал», что подтверждает способность разработанных автором методик давать воспроизводимые и правильные результаты при использовании в лабораториях фармацевтических предприятий.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Как указано в диссертации, результаты экспериментов получены автором лично либо при его участии. Автором проведен весь спектр исследований, включая анализ литературы, разработку методик, статистическую обработку данных, обобщение результатов, подготовку материалов публикаций.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, выводов и заключений

Диссертация изложена на 205 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 4-х глав собственных исследований, заключения, выводов, списка литературы, включающего 132 источника, в том числе, 72 на иностранных языках и приложений. Диссертация проиллюстрирована 62 рисунками и 57 таблицами.

Во введении автором обоснована актуальность темы, четко сформулированы цель и задачи исследования, показана научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, методология и методы исследования.

Первая глава диссертационной работы посвящена обзору литературы по противоопухолевым средствам, биологической активности и методам синтеза производных 2-аминопирролкарбоновых кислот.

Во второй главе диссертации приведены объекты исследования,

материалы и методы, используемые в работе.

В третьей главе приведены результаты изучения физико-химических свойств 2-АБФПК: физические свойства, спектральные характеристики и хроматографическое поведение, а также определены константа ионизации и коэффициент липофильности.

В четвертой главе приведены результаты разработки и валидации методик оценки качества субстанции 2-АБФПК по показателям «Подлинность» и «Количественное определение».

Пятая глава содержит результаты разработки хроматографических методик определения родственных примесей и остаточных органических растворителей в субстанции 2-АБФПК.

Шестая глава посвящена разработке и валидации методик определения 2-АБФПК в биологических жидкостях.

Завершают диссертационную работу общие выводы, список литературы и приложения. Выводы соответствуют основным результатам исследований, проведенных автором, и раскрывают поставленные цели и задачи.

Основные положения и результаты работы доложены на научных конференциях различного уровня. По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, из них 3 статьи в рецензируемых научных изданиях, включенных в Перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы научные результаты диссертации на соискание ученой степени кандидата наук.

Положительно оценивая результаты диссертации в целом, следует задать некоторые вопросы и сделать замечания по содержанию и оформлению работы.

1. 2-Амино-1-(4-бромфенил)-5-(3,3-диметил-2-оксобутилиден)-4-оксо-4,5-дигидро-1*H*-пиррол-3-карбоксамид может существовать в виде

Z,E-изомеров. Каким изомером является 2-АБФПК? Почему неидентифицированную примесь с RRT 0,85 Вы относите к *Z* – изомеру 2-АБФПК? В проекте НД следовало указать, каким изомером является 2-АБФПК.

2. Чем объясняется разница в результатах определения потери в массе при высушивании (табл. 3.3.) и воды по методу К. Фишера (табл. 3.4.). Например, для серии 0321 значения составляют 0,16% и 0,36%, соответственно.
3. Для идентификации 2-АБФПК предлагается метод ИК-спектроскопии. Почему предлагается регистрировать спектр в вазелиновом масле, а не в дисках с KBr? Разработан ли стандартный образец?
4. На стр. 72 приводится неудачное утверждение «... значения рКа 7,64 и 7,40, подтверждают наличие свойств слабой кислоты».
5. Одним из вариантов количественного определения 2-АБФПК рекомендуется метод Мора, учитывались ли Вами возможные примеси галогенов в 2-АБФПК?
6. Почему в проекте НД в разделе количественное определение при расчетах в методе УФ-спектрофотометрии Вы учитываете содержание воды, а в ВЭЖХ - суммарное содержание воды и органических растворителей в субстанции, в процентах?
7. В проекте НД указан срок годности субстанции 2 года. Как установили?

Вместе с тем, следует отметить, что сделанные замечания, не снижают научную практическую значимость проведенных исследований и не влияют на общую положительную оценку рассматриваемой диссертационной

работы.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Содержание автореферата и печатных работ соответствует материалам диссертации.

Заключение

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 самостоятельным законченным научно-квалификационным исследованием, в котором содержится решение важной научной задачи по разработке и валидации методик контроля качества новой фармацевтической субстанции - 2-амино-1-(4-бромфенил)-5-(3,3-диметил-2-оксобутилиден)-4-оксо-4,5-дигидро-1*H*-пиррол-3-карбоксамид, результаты которой имеют существенное значение для развития фармацевтической науки и практики.

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

Отзыв на диссертационную работу Цечёева Артура Тимуровича заслушан и утвержден на заседании кафедры фармацевтической, аналитической и токсикологической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол N 12 от «14» августа 2024 г.).

Отзыв подготовил:

Заведующий кафедрой фармацевтической, аналитической и токсикологической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 450008, г. Уфа, ул. Ленина, д.3, (347) 272-41-73, rectorat@bashgmu.ru доктор фармацевтических наук (14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия), доцент

Клен Елена Эдмундовна

15.08.2024



С отзывом ознакомлен 16.09.2024