

ОТЗЫВ

**официального оппонента доктора фармацевтических наук Кобелевой Т.А.
на диссертацию Бабиковой Евгении Анатольевны «Разработка способов
оценки качества и стандартизация Мономекаина, проявляющего
антиаритмическую активность», представленную в диссертационный
совет Д 208.068.01 при ГБОУ ВПО «Пермская государственная
фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской
Федерации на соискание ученой степени кандидата фармацевтических
наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия,
фармакогнозия**

Актуальность темы

По данным Всемирной организации здравоохранения основная причина смерти населения многих экономически развитых стран мира и стран с переходной экономикой – это сердечно-сосудистые заболевания. Так, в Российской Федерации летальность от этих заболеваний составляет более 50 % от общего показателя смертности населения. Первыми признаками патологических изменений работы сердца являются аритмии. Нарушениями ритма сердца, согласно литературным данным, страдает каждый третий житель земного шара.

Несмотря на значительное число препаратов антиаритмиков, применяющихся в медицинской практике, многие из них имеют серьезные побочные эффекты и часто неэффективны при монотерапии. Поэтому актуальным является поиск и создание высокоэффективных и безопасных лекарственных средств отечественного производства, в том числе и антиаритмического действия.

С этой точки зрения, интерес представляет синтезированное в Пермской фармацевтической академии соединение 2-метиланилид-N,N-диэтиламиноэтановой кислоты нитрат, получивший название Мономекаин. Как показали скрининговые исследования, Мономекаин, являющийся структурным

аналогом лидокаина, по значению антиаритмического индекса превосходит его в 5,5 раз, в то же время его токсичность меньше в 1,6 раза.

Следовательно, Мономекаин можно рассматривать как потенциальное антиаритмическое средство, а для этого на стадии доклинического исследования необходима разработка способов анализа и стандартизации этого биологически активного вещества. В связи с вышеизложенным диссертационная работа Бабиковой Е.А. является актуальной.

Научная новизна диссертационной работы несомненна, т.к. комплекс проведенных Бабиковой Е.А. исследований применительно к соединению – потенциальному лекарственному средству, является новым.

Практическая значимость

На основе комплекса химических и инструментальных методов диссертантом разработаны рациональные методики анализа субстанции Мономекаина. Установлены нормы качества исследуемого соединения, разработан проект фармакопейной статьи, который с положительным заключением апробирован в Испытательной лаборатории государственного бюджетного учреждения здравоохранения Свердловской области «Центр контроля качества и сертификации лекарственных средств» в г. Екатеринбурге. Фрагменты диссертационной работы использованы в учебном процессе кафедры фармацевтической химии ФДПО и ФЗО ГБОУ ВПО ПГФА Минздрава России.

Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтических наук

Диссертационная работа выполнена в соответствии с тематическим планом научно-исследовательских работ государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (номер государственной регистрации 01.9.50 007417), как фрагмент комплексной НИР кафедры фармацевтической химии ФДПО и ФЗО ГБОУ ВПО ПГФА Минздрава России.

Апробация работы

Основные положения выполненной работы были доложены и обсуждены на ряде Международных и Российских научных и научно-практических конференций, конгрессов и форумов.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, из них 12 статей, в том числе в изданиях Перечня ВАК – 2.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия. Результаты проведенной экспериментальной работы отвечают области исследования специальности, конкретно пунктам 2 и 3 паспорта специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 144 страницах машинописного текста, из них 27 страниц составляют приложения, содержит 36 таблиц, 16 рисунков, 1 схему. Список литературы включает 160 работ, в том числе 25 зарубежных источников.

Во введении обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи исследования, отражены научная новизна и практическое значение диссертации, личный вклад автора, приведены сведения о публикациях и апробации работы, изложены основные положения, выносимые на защиту.

В первой главе рассмотрена классификация и проведено информационно-аналитическое изучение используемых в настоящее время гипотензивных лекарственных средств, показана необходимость поиска новых более эффективных и безопасных биологически активных соединений данной группы. Автором подробно рассмотрены способы оценки качества лекарственных средств из группы солей органических азотсодержащих оснований, проведен анализ современных подходов к валидации аналитических

методик, рассмотрены существующие противоречия в отношении ряда валидационных характеристик.

Обзор литературы изложен на современном уровне и соответствует теме исследования. Научная информация по изучаемой теме представлена современными данными, полученными как в России, так и за рубежом. Ссылки на литературные источники достоверны.

На основании анализа литературы Бабиковой Е.А. были объективно и целенаправленно спланированы направления собственных исследований.

Во второй главе автором дана характеристика объектов исследования, вспомогательных материалов, оборудования и реактивов. Представлена схема синтеза Мономекаина. Описаны методики определения ряда показателей качества вещества, изучения стабильности, установления сроков годности методом «ускоренного старения»; указаны базы проведения физико-химических и микробиологических исследований.

Третья глава посвящена изучению физических свойств лабораторных образцов Мономекаина; нормированию показателей, определяющих доброкачественность соединения; исследованию УФ, ИК, ЯМР ^1H спектров субстанции; разработке методик ряда цветных реакций, основанных на свойствах функциональных групп и структуры соединения. Автором нормированы такие показатели качества, как внешний вид, растворимость, температура плавления, рН водных растворов, потеря в массе при высушивании, сульфатная зола, тяжелые металлы, хлориды и сульфаты.

Бабиковой Е.А. получены и проанализированы УФ, ИК, ЯМР ^1H спектры, определен удельный показатель поглощения; исследована возможность использования полученных данных для оценки качества вещества. ИК спектр и значение максимума поглощения в УФ области включены в проект фармакопейной статьи. ЯМР ^1H спектр использован автором для подтверждения строения и чистоты лабораторных образцов Мономекаина.

Дериватографическими исследованиями установлены термические характеристики биологически активного соединения.

С целью установления подлинности Мономекаина изучены цветные реакции на амидную группу, третичную аминогруппу и нитрат-ион. Реакция образования азокрасителя после предварительного гидролиза амидной группы и реакция окисления дифениламина нитрат-ионом введены в проект фармакопейной статьи.

Исследована микробиологическая чистота субстанции Мономекаина. Установлено, что соединение не обладает противомикробной активностью и соответствует требованиям ГФ XII, предъявляемым к субстанциям синтетического происхождения категории 2.2.

В четвертой главе представлены исследования по разработке методик определения посторонних (специфических) примесей и остаточных органических растворителей в субстанции Мономекаина хроматографическими методами. Экспериментально подобраны условия для обнаружения и установления предельного содержания специфической примеси *o*-толуидина – исходного продукта синтеза методами ТСХ и ВЭЖХ. Нормировано содержание данной примеси не более 0,2 %. Поскольку в процессе синтеза Мономекаина используются органические растворители бензол и ацетон, диссертантом разработана методика газохроматографического исследования на предельное содержание этих растворителей. Анализ 8 серий Мономекаина по разработанной методике показал, что содержание бензола и ацетона не превышает нормы, установленные ГФ XII.

Пятая глава посвящена разработке методик количественного определения Мономекаина. Автором экспериментально определена константа диссоциации соединения, показана необходимость его титрования как соли, образованной слабым органическим основанием и сильной минеральной кислотой, в среде протогенного растворителя. Предложена методика количественного определения Мономекаина в среде уксусной кислоты ледяной и уксусного ангидрида (5:10). В качестве альтернативной разработана методика экстракционного титрования раствором лаурилсульфата натрия. Проведена валидация всех методик по показателям: линейность результатов,

воспроизводимость и точность в аналитической области. Методика ацидиметрии в неводной среде включена в проект фармакопейной статьи.

В шестой главе изложен эксперимент и приведены результаты исследований по установлению сроков годности мономекаина методом «ускоренного старения» и по изучению стабильности вещества при хранении в естественных условиях. Установлен срок хранения Мономекаина при «ускоренном старении», в естественных условиях при комнатной температуре в защищенном от света месте не менее 3-х лет.

В приложении представлены таблицы по характеристике лекарственных средств антиаритмического действия, протоколы испытаний субстанции на антимикробную активность, на микробиологическую чистоту, количественной оценки биологически активного соединения, результаты исследований по изучению стабильности и сроков годности, акты внедрения и апробации, спецификация на субстанцию Мономекаин.

Степень обоснованности и достоверности основных выводов

Диссертационная работа Бабиковой Е.А. выполнена на высоком научном уровне и содержит большой экспериментальный материал, имеет комплексный характер исследований. Все экспериментальные исследования и статистическая обработка результатов выполнены автором лично, методически последовательно и грамотно.

В работе диссертантка эффективно использовала для решения поставленной цели и задач современные физико-химические методы: УФ, ИК, ЯМР ^1H спектроскопию, дериватографию, газовую хроматографию, ВЭЖХ.

Научные положения, выводы, рекомендации, сформулированные в диссертационной работе, являются достаточно обоснованными и достоверными. Достоверность данных подтверждена метрологическими характеристиками результатов измерений, использованием для выполнения эксперимента поверенного оборудования.

Общие выводы диссертации доказательны, обоснованы и достоверны.

Автореферат полностью раскрывает объем проведенных диссертантом исследований.

При ознакомлении с диссертационной работой Бабиковой Е.А. наряду с достоинствами возникли следующие **вопросы и замечания**:

1. В диссертационной работе мной не найдено обоснование введения в медицинскую практику соли Мономекаина в виде нитрата. С чем это связано?

2. Не совсем ясно, в чем суть оптимизации методики синтеза Мономекаина, проведенного автором диссертационной работы.

3. Могут ли содержаться в исследуемой субстанции другие примеси, если исходить из схемы синтеза? Каким (или какими) методами они могут быть обнаружены?

4. В диссертационной работе применительно к Мономекаину исследованы два хроматографических метода ТСХ и ВЭЖХ, оба включены в проект фармакопейной статьи. Из каких соображений автор исходила при этом? Возможно, следовало бы обратить внимание на метод ВЭЖХ, как более объективный? Тем более, что он может использоваться практически на всех стадиях контроля качества субстанции и создания на ее основе лекарственных форм.

5. Насколько целесообразно в диссертационной работе в качестве литературных источников использовать учебники и учебные пособия?

Отмеченные замечания не снижают качества исследований и не влияют на главные теоретические и практические результаты диссертации.

Заключение

Диссертационная работа Бабиковой Евгении Анатольевны «Разработка способов оценки качества и стандартизация Мономекаина, проявляющего антиаритмическую активность» является научно-квалификационной работой, в которой на основе проведенных автором комплексных исследований предложено решение одной из актуальных задач медицины и фармации – стандартизация перспективного биологически активного соединения – потенциального лекарственного средства для лечения аритмии.

Диссертация по актуальности избранной темы, научному уровню, объему проведенных исследований, теоретическому и практическому значению, обоснованности и достоверности выводов соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г., а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

21 января 2015 г.

Заведующая кафедрой аналитической
и органической химии ГБОУ ВПО
«Тюменская государственная
медицинская академия» Минздрава
России, д.ф.н., профессор

Татьяна Алексеевна
Кобелева

государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Тюменская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ГБОУ ВПО ТюмГМА Минздрава России)
625023, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54
тел. (3452) 20-21-97, факс (3452) 20-62-00
E-mail: tgma@tyumsma.ru

Подпись д.ф.н., профессора Кобелевой Т.А. заверяю:

Ученый секретарь Ученого Совета

С.В. Платицына