Министерство здравоохранения
Российской Федерации

федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«ТЮМЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
(ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ
Минздрава России)
Одесская ул. д. 54, Тюмень, 625023
тел. (3452) 20-21-97, факс (3452) 20-62-00
E-mail: tgmu@tyumsmu.ru
ОКПО 01963551, ОГРН 1027200835859
ИНН/КПП 7203001010/720301001

8 ОКТ 2018 № 2135/02

на № _____ от _____ г.

УТВЕРЖДАЮ
Ректор федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, академик РАН, д.м.н., профессор

_____ Медведева И.В.

«___» _____ 2018 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертационной работы Булгаковой Евгении Александровны на тему «Разработка биоаналитических методик для исследования фармакокинетики биологически активного соединения – производного 3-гидрокси-2-пирролин-2-она», представленной в диссертационный совет Д 208.068.02 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «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

Разработка и производство инновационных лекарственных средств отечественного производства – приоритетная задача Российского здравоохранения. В настоящее время весьма актуальным является поиск новых эффективных и безопасных соединений с ноотропной активностью. В

Пермской государственной фармацевтической академии под руководством профессор Гейна В.Л. синтезировано соединение из ряда ноотропных препаратов КОН-1, показавшее высокое антиамнестическое действие. Изучение фармакокинетики перспективного биологически активного соединения, позволяющее охарактеризовать процессы всасывания, распределения, выведения из организма для выбора оптимального способа введения и схемы дозирования, является важным этапом доклинических исследований. Выполнение этого этапа невозможно без высокочувствительных аналитических методик. Поэтому тематика проведенного исследования, несомненно, является актуальной.

Соответствие содержания диссертации заявленной научной специальности

Научные положения и результаты проведенного исследования соответствуют паспорту специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия, конкретно пункту 4 – разработка методов анализа лекарственных веществ и их метаболитов в биологических объектах для фармакокинетических исследований, эколого-фармацевтического мониторинга, судебно-химической и наркологической экспертизы.

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

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов

Впервые разработаны и валидированы методики определения соединения КОН-1 в извлечениях из биологических объектов с использованием методов высокоэффективной жидкостной хроматографии со спектрофотометрическим и масс-спектрометрическим детектированием, позволяющие провести фармакокинетические исследования нового биологически активного соединения. Установлены оптимальные условия изолирования КОН-1 из водных растворов, биологических жидкостей и внутренних органов, позволяющие обеспечить максимальную эффективность

извлечения. Впервые изучены процессы ионизации и характер фрагментации КОН-1 в условиях тандемной жидкостной хроматомасс-спектрометрии, определены условия его детектирования в режиме регистрации ионных переходов. Впервые оценены основные фармакокинетические параметры КОН-1 после однократного перорального введения субстанции лабораторным животным.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Диссертационная работа Булгаковой Е.А. выполнена на достаточно высоком научном уровне. Для получения научных результатов автор корректно использует современные методы фармацевтического анализа, высокоточное оборудование. Обоснованность и достоверность научных положений и выводов подтверждается аналитическим обобщением отечественных и зарубежных источников по теме работы. Результаты экспериментальных исследований отвечают поставленным задачам, получены на поверенном оборудовании, при этом использованы современные методики сбора и обработки исходной информации, регистрации полученных результатов исследования с использованием современного аналитического оборудования и библиотечных данных.

Все положения, выдвинутые на защиту, научно обоснованы. Выводы вытекают из полученных результатов, аргументированы и согласуются с задачами исследования. Достоверность выводов подтверждена достаточным объемом представленного материала и аргументированным анализом полученных данных.

Основные положения исследования доложены на Всероссийских и региональных конференциях и конгрессах.

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ (из них 3 статьи в изданиях Перечня ВАК).

Содержание автореферата и печатных работ соответствует материалам диссертации.

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

Диссертационная работа Булгаковой Евгении Александровны изложена на 162 страницах машинописного текста, содержит 35 таблиц и 46 рисунков. Работа состоит из введения, литературного обзора (глава 1), экспериментальной части (главы 2-7), общих выводов и приложений. Библиографический список включает 161 источник, в том числе 93 зарубежных.

Во введении диссертантом обоснована актуальность темы, определены цель и задачи исследования, сформулирована научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, определены положения, выносимые на защиту, соответствие диссертации паспорту специальности, приведена информация о личном участии диссертанта, степени достоверности и апробации результатов, публикациях, структуре и объеме диссертации.

В первой главе дана общая характеристика лекарственных ноотропных средств, особо выделены данные по фармакокинетике ноотропов из группы рацематов. Представлена подробная характеристика соединения КОН-1 (производного 3-гидрокси-3-пирролин-2-она). Рассмотрены механизмы проведения пробоподготовки биологических объектов к фармакокинетическому исследованию в зависимости от его вида: для плазмы крови описано использование прямого осаждения белков, жидкость-жидкостная экстракция, твердофазная экстракция, для мочи и внутренних органов дана характеристика возможных методов изолирования. Также представлена характеристика хроматографических методов, используемых в анализе соединений из группы рацематов. Обзор литературы изложен на современном уровне и соответствует теме исследования.

Во второй главе представлена характеристика объектов (перечень и описание используемых субстанций и биологических объектов), модельных смесей и реагентов для проведения испытаний, используемых приборов,

оборудования.

Третья глава посвящена описанию проведенного эксперимента по выбору условий хроматографического определения КОН-1 методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с УФ-детектированием. Приведены подробные данные, иллюстрированные хроматограммами извлечений, по подбору оптимального состава подвижной фазы.

В четвертой главе представлены экспериментальные данные по разработке условий пробоподготовки биологических объектов для фармакокинетических исследований КОН-1. Предложена экспрессная методика пробоподготовки прямым осаждением белков. Найдены оптимальные условия жидкость-жидкостной экстракции как из водных растворов, так и из плазмы крови. Представлены результаты эксперимента пробоподготовки плазмы крови на основе твердофазной экстракции.

В пятой главе приведены результаты по разработке и валидации биоаналитических методик количественного определения КОН-1 в биологических жидкостях методом ВЭЖХ-УФ. Экспериментальные данные по выбору оптимальных условий, описанные в главах 3-4, являются обоснованием предложенных методик, предназначенных для изучения фармакокинетики соединения КОН-1. Приведены в табличном виде результаты статистической обработки данных. Показана сопоставимая эффективность разработанных методик, дана их валидационная оценка.

Шестая глава посвящена разработке методики определения КОН-1 в плазме крови методом тандемной жидкостной хроматомасс-спектрометрии. Изучены и описаны процессы ионизации и характер фрагментации КОН-1 в условиях ВЭЖХ-МС/МС, определены условия детектирования, предложен внутренний стандарт. Приведены данные по валидации методики, доказана селективность, линейность в широком диапазоне концентраций, прецизионность и правильность.

Седьмая глава посвящена изложению результатов фармакокинетических исследований. Разработанные методики в

соответствие с поставленными задачами прошли апробацию на лабораторных животных, на основании чего были определены основные фармакокинетические параметры КОН-1.

Выводы по диссертационному исследованию, приведенные в заключении, подкреплены убедительными и обоснованными результатами собственных исследований и соответствуют поставленным задачам.

В приложении представлены в форме таблицы характеристика соединений из группы рацематов, а также материалы апробации и внедрения.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Работа имеет практическую значимость, так как разработанные биоаналитические методики обладают специфичностью и высокой чувствительностью, благодаря чему они могут быть использованы при изучении фармакокинетики соединения на этапах доклинических и клинических исследований. Данное заключение было получено после апробации методики количественного определения КОН-1 в плазме крови методом тандемной жидкостной хроматомасс-спектрометрии на модельных смесях плазмы крови. Апробация проведена на базе ООО «Парма-Клиникал» в лаборатории физико-химических методов анализа с рекомендацией о возможности использования методики при фармакокинетических исследованиях биологически активного соединения КОН-1.

Результаты работы внедрены в учебный процесс кафедры химии фармацевтического факультета Самарского государственного медицинского университета и кафедры токсикологической химии Пермской государственной фармацевтической академии при проведении занятия на цикле повышения квалификации преподавателей на базе РИЦ «Фарматест», на тему «Высокоэффективная жидкостная хроматография с масс-селективным детектированием в анализе лекарственных средств, доклинических фармакокинетических исследованиях новых биологически активных соединений и определении биоэквивалентности».

Рекомендации по использованию результатов и выводов

Считаем целесообразным рекомендовать продолжение исследований, направленных на более детальное изучение фармакокинетических свойств субстанции нового биологически активного соединения и его лекарственных форм, с помощью разработанных биоаналитических методик, в том числе метаболических превращений.

Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании, целесообразно использовать в учебном процессе медицинских и фармацевтических ВУЗов при освоении студентами, аспирантами, ординаторами, слушателями курсов повышения квалификации дисциплины «Фармацевтическая химия».

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автор Булгакова Е.А. является инициатором выбора темы диссертационного исследования, лично участвовала в постановке эксперимента, включая разработку методик, анализ и статистическую обработку полученных данных, подготовку материалов к публикации, написание диссертации.

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

1. В главе 2 диссертационной работы имеются повторы: одно и то же аналитическое оборудование упоминается в двух пунктах главы.

2. Автором для экстракции КОН-1 из плазмы крови используется смесь растворителей хлороформ-бутанол с соотношением компонентов 1:1 и 9:1. Почему выбраны именно такие соотношения?

3. Почему разработанный вариант пробоподготовки плазмы крови на основе твердофазной экстракции не вошел в итоговые валидированные методики определения КОН-1 в биологических жидкостях?

4. Чем объясняется достаточно низкий процент выведения неизмененного КОН-1 с мочой (порядка 5 %)?

5. В работе встречаются незначительные опечатки, в список литературы не включены публикации диссертанта.

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.

Заключение

Диссертационная работа Булгаковой Евгении Александровны на тему «Разработка биоаналитических методик для исследования фармакокинетики биологически активного соединения – производного 3-гидрокси-2-пирролин-2-она», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, является самостоятельным законченным, в рамках поставленных задач, научно-квалификационным исследованием по актуальной теме, результаты которого имеют существенное значение для развития фармацевтической науки и практики.

Исследования диссертанта посвящены решению важной научно-практической задачи - разработке высокочувствительных биоаналитических методик, позволяющих провести фармакокинетические исследования нового биологически активного соединения с ноотропной активностью как на уровне доклинических, так и клинических испытаний.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Булгаковой Е.А. соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям. Автор Булгакова Евгения Александровна заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Отзыв на диссертационную работу Булгаковой Е.А. на тему «Разработка биоаналитических методик для исследования фармакокинетики биологически активного соединения – производного 3-гидрокси-2-пирролин-2-она», представленную на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, обсужден на заседании кафедр химии и фармацевтических дисциплин федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 2 от 26 сентября 2018 г.).

Заведующий кафедрой химии федерального
государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования «Тюменский
государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор фармацевтических наук
(15.00.02 - фармацевтическая химия,
фармакогнозия), профессор Кобелева Татьяна Алексеевна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
625023, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54,
тел. (3452) 20-21-97, факс (3452) 20-62-00; e-mail: tgmu@tyumsmu.ru;
адрес сайта: www.tyumsmu.ru

04 октября 2018 г.

Подпись Кобелевой Т.А. заверяю:

Ученый секретарь, к.м.н. С.В. Платицына