

ОТЗЫВ
на автореферат кандидатской диссертации
Кляшевой Ольги Николаевны
“Разработка методик анализа и стандартизация нового биологически
активного соединения КОН-1, проявляющего ноотропное действие”,
представленной на соискание ученой степени
кандидата фармацевтических наук
по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия

Диссертационное исследование О.Н. Кляшевой посвящено всестороннему изучению физико-химических свойств и разработке методов контроля качества субстанции соединения КОН-1 (4-ацетил-5-(4-бромфенил)-3-гидрокси-1-(3-гидроксипропил)-3-пирролин-2-она), которое рекомендовано для доклинических исследований в качестве ноотропного средства. Ранее в ГБОУ ВПО ПФА был разработан простой способ синтеза данного соединения. Таким образом, исследование диссертанта является весьма актуальным в свете решения проблемы поиска и внедрения новых активных и малотоксичных ноотропных средств (в сравнении с существующими препаратами-ноотропами).

Автором, как следует из автореферата, проведён анализ данных литературы, касающихся характеристики современных ноотропных средств. Приведён обзор методов контроля качества соединений данного ряда, применяемых в медицинской практике. При этом установлено широкое применение метода спектрофотометрии в видимой области как для количественного определения, так и для исследования доброкачественности лекарственных средств.

В результате фармацевтического исследования лабораторных образцов субстанции КОН-1 нормированы показатели, характеризующие её подлинность и доброкачественность: описание, растворимость, температура плавления, кислотность и щёлочность раствора; потеря в массе при высушивании, предельное содержание хлоридов, сульфатов и др., микробиологическая чистота. Для идентификации КОН-1 использованы реакции подлинности, обусловленные свойствами енольного гидроксила и фенильного радикала в структуре субстанции. Исследованы спектральные характеристики КОН-1 в УФ- и ИК-областях. Рекомендовано приоритетное установление подлинности субстанции соединения по ИК-спектру. Рассчитаны оптические параметры электронных спектров, имеющие индивидуальные значения, что позволяет их использовать в анализе КОН-1. Показана возможность применения метода ^1H ЯМР для отличия КОН-1 от близких по химической структуре веществ. По результатам потенциометрического титрования КОН-1 рассчитаны значения pK_a , которые позволили разработать методику алкалометрического определения субстанции. Пригодность методики доказана её валидацией по показателям: линейность результатов, правильность и сходимость в аналитической области. Относительная ошибка среднего результата не превышает $\pm 0,20\%$.

Разработаны и валидированы спектрофотометрические методики количественного определения КОН-1 в УФ- и в видимой области на основе реакции с железом (III) хлоридом. Методики избирательны и могут быть использованы для количественного определения соединения КОН-1 в составе гранулята, содержащего лактозу и ПВП.

Разработана спектрофотометрическая методика количественного определения примеси 3-аминопропанола в субстанции КОН-1 на основе реакции с нингидрином. Относительная ошибка среднего результата не превышает $\pm 5,50\%$. Для определения других специфических примесей в субстанции КОН-1 (метилового эфира ацетилпировиноградной кислоты и 4-бромбензальдегида) предложен метод ВЭЖХ (обращено-фазный вариант). Методика валидирована.

Установлена стабильность субстанции КОН-1 в условиях естественного хранения при комнатной температуре в сухом, защищённом от света месте в течение трёхлетнего периода наблюдения.

По результатам исследования составлен проект ФСП на субстанцию КОН-1.

Среди замечаний по данной интересной и важной работе следует указать следующее:

1. В тексте автореферата не содержится сведений о применении разработанной спектрофотометрической методики для других производных данного ряда, хотя об этом сказано в практической значимости работы (с. 4).

2. В приведённой схеме синтеза соединения КОН-1 (с. 6) не указаны условия проведения реакции, поэтому из текста автореферата непонятно, что является источником примесей кислотного и основного характера, определение которых включено в спецификацию на субстанцию (с. 7, с. 17).

3. В автореферате, в том числе и в спецификации (табл. 3, с. 9; табл. 11, с. 17), не указаны условия проведения реакций подлинности с меди сульфатом, железа (III) хлоридом (не указаны растворители ни для субстанции, ни для реактивов), хотя КОН-1 практически не растворим в воде. Вообще, автором недостаточно четко приведены методики, касающиеся и установления подлинности, и методов количественного определения, и определения примесей (с. 11, с. 12, с. 17 и др.).

4. В таблице спецификаций (с. 17) целесообразно было бы конкретизировать посторонние примеси, а не указывать «любая единичная неидентифицируемая примесь».

5. Автором некорректно указывается температура хранения субстанции КОН-1: присутствуют термины «при комнатной температуре» (с. 16), «при температуре не выше 25°C » (с. 18) и «при температуре 20°C » (с. 20). Каждая из этих формулировок по ГФ XII издания предполагает определённый температурный интервал.

6. Не приведены данные о поглощении КОН-1 при длине волны 400 нм, на что ссылается автор на с. 11.

7. В спецификации (с. 17) растворимость в спирте указана, видимо, с опечаткой, поскольку не соответствует данным табл. 1 на с. 7.

8. В ряде случаев в автореферате встречаются неудачные и стилистически некорректные выражения: «инструментальные методики», «бензольный радикал» и т. п. (с. 4, 5, 9, 18, 21).

Указанные замечания не влияют на положительную оценку диссертационной работы в целом.

По теоретической и практической значимости, объёму выполненных исследований представленная работа является законченным научным трудом, выводы соответствуют поставленным задачам и чётко сформулированы.

Полученные результаты имеют практическое значение, обсуждались на научных конференциях, достаточно полно представлены в публикациях.

Таким образом, судя по автореферату, по актуальности, новизне, научной и практической значимости, достоверности полученных результатов, уровню внедрения диссертационная работа Кляшевой Ольги Николаевны на тему «Разработка методик анализа и стандартизация нового биологически активного соединения КОН-1, проявляющего ноотропное действие» соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор, Кляшева О.Н., заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 - фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Доцент кафедры фармацевтической химии
Государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
профессионального образования
«Санкт - Петербургская государственная
химико-фармацевтическая академия»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
кандидат фармацевтических наук
(шифр 15.00.02 –
фармацевтическая химия, фармакогнозия)

Надежда Ивановна
Котова

Доцент кафедры фармацевтической химии
Государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
профессионального образования
«Санкт - Петербургская государственная
химико-фармацевтическая академия»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
кандидат фармацевтических наук
(шифр 15.00.02 –
фармацевтическая химия, фармакогнозия)

Виталий Юрьевич
Подушкин

Государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего профессионального
образования «Санкт - Петербургская государственная
химико-фармацевтическая академия» Министерства
здравоохранения Российской Федерации.
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, лит. А
8(812)234-57-29
info@pharminnotech.com

07 сентября 2015 г.