

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО  
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

АЛТАЙСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ

(ГБОУ ВПО АГМУ Министерства  
здравоохранения РФ)  
пр. Ленина, 40, г.Барнаул, 656038  
Тел.(3852)368848, факс (3852) 366091  
E-mail: [rector@agmu.ru](mailto:rector@agmu.ru), <http://www.agmu.ru>  
ОКПО 01962853, ОГРН 1022201762164;  
ИНН 2225003156, КПП 222501001

«УТВЕРЖДАЮ»

И.О. ректора ГБОУ ВПО  
«Алтайский государственный  
медицинский университет»  
Министерства здравоохранения РФ,  
проректор по ЛР и  
Совалев О.А.  
г.

« \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2015 г. № \_\_\_\_\_

на № \_\_\_\_\_



### ОТЗЫВ

ведущей организации о научной и практической ценности диссертации Кляшевой Ольги Николаевны «Разработка методик анализа и стандартизация нового биологически активного соединения КОИ-1, проявляющего ноотропное действие», представленной 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. В стратегии развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 года большое внимание уделяется созданию новых высокоэффективных и безопасных лекарственных средств. В настоящее время на отечественном фармацевтическом рынке широко представлены различные группы психотропных препаратов, среди которых важное место занимает группа ноотропов. Однако все известные препараты этой группы обладают лишь

отдельными элементами ноотропной активности, или являются недостаточно эффективными, или имеют значительные побочные эффекты. Это подчёркивает целесообразность разработки и внедрения в медицинскую практику новых наиболее активных и малотоксичных ноотропных средств.

Исследования, проведенные в ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России, показали перспективность направленного поиска новых биологически активных соединений с ноотропной активностью в ряду производных 3-пирролин-2-она. Установлено, что соединение 4-ацетил-5-(4-бромфенил)-3-гидрокси-1-(3-гидроксипропил)-3-пирролин-2-он (КОН-1) обладает антиамнестическим действием более высоким, чем у пирacetama. В связи с рекомендацией КОН-1 к доклиническим испытаниям возникла необходимость всестороннего изучения его физико-химических свойств с использованием как классических, так и современных методов анализа, а также разработки методов контроля качества и стандартизации субстанции указанного соединения. Поэтому тема диссертационной работы и исследования, выполненные Кляшевой О.Н., являются актуальными и своевременными. Следует отметить высокую социальную значимость работы для здравоохранения и соответствие задачам инвестиционной политики развития фармацевтической промышленности по расширению номенклатуры отечественных препаратов.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом исследований Пермской государственной фармацевтической академии (номер государственной регистрации 01.9.50.007417).

Научная новизна исследования и полученных результатов. Диссертантом чётко сформулированы цель и задачи исследования; для их достижения выполнен большой объём теоретических и экспериментальных исследований. Работа построена логично, хорошо оформлена, легко читается, тщательно оформлена. На основании комплексного химико-фармацевтического исследования нового БАС КОН-1 разработана оптимальная система оценки качества субстанции этого соединения.

Определены физические константы, УФ-, ИК- и ПМР-спектральные характеристики КОН-1. Нормированы показатели, характеризующие подлинность и доброкачественность субстанции КОН-1, предложены четыре реакции подлинности. Установлены оптимальные условия оценки микробиологической чистоты КОН-1. Разработаны и валидированы три методики количественного определения субстанции соединения КОН-1. Найдены оптимальные условия обнаружения трёх возможных специфических примесей в субстанции исследуемого БАС методами ВЭЖХ и спектрофотометрии в видимой области спектра. Разработаны и валидированы методики определения указанных примесей. Изучена стабильность и установлены сроки годности субстанции КОН-1.

Практическая значимость и внедрение результатов работы. В результате исследований установлены и нормированы показатели качества субстанции КОН-1, предложены рациональные методики оценки установленных показателей. Разработан проект ФСП на субстанцию КОН-1. Способы оценки качества субстанции КОН-1, введенные в ФСП, и унифицированная методика спектрофотометрического определения соединений из группы производных 3-пирролин-2-она с положительной оценкой апробированы на предприятии ЗАО «Медисорб» (г. Пермь). Стандартизованные в соответствии с установленными требованиями серии субстанции КОН-1 используются при проведении фармакокинетических исследований на кафедрах токсикологической химии и физиологии с основами анатомии ГБОУ ВПО ПГФА. Отдельные фрагменты диссертационной работы внедрены в учебный процесс кафедры фармацевтической химии ФОО ГБОУ ВПО ПГФА; использованы при разработке учебно-методического информационного комплекса «Анализ по функциональным группам (енольный гидроксил)» для дистанционного обучения студентов 3 курса фармацевтических ВУЗов.

Степень обоснованности и достоверности научных результатов, положений и выводов диссертации. Анализ диссертационной работы

показывает, что все разделы выполнены на высоком научном уровне, в достаточной степени подтверждены экспериментальными материалами. Научные положения, выводы, рекомендации, сформулированные в диссертационной работе, являются достаточно обоснованными и достоверными. В работе использованы современные методы исследования (титриметрия, УФ-, ИК-, ЯМР<sup>1</sup>H-спектроскопия, ВЭЖХ, спектрофотометрия в УФ- и видимой области), а при обработке результатов – методы математической статистики. Проведена валидация всех разработанных методик в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи. По результатам исследований составлен проект ФСП на субстанцию КОН-1.

В целом диссертантом выполнен большой объем теоретических и экспериментальных исследований. Диссертация изложена на 154 страницах машинописного текста; содержит 45 таблиц, 31 рисунок, 2 схемы. В приложении к диссертации представлены проект ФСП (спецификация) на субстанцию КОН-1; акты внедрения и апробации результатов диссертационных исследований, подтверждающие практическую значимость работы. Основные экспериментальные исследования проведены автором или при его непосредственном участии. Результаты и основные положения диссертационной работы достаточно полно обсуждены на Российских конференциях с международным участием и межвузовских научно-практических конференциях. По теме диссертации опубликовано 15 научных работ, из них 11 статей, в том числе в изданиях Перечня ВАК – 3. Публикации достаточно полно отражают содержание диссертации.

Таким образом, диссертационная работа Кляшевой О.Н. представляет собой результат целенаправленного научного поиска и характеризует автора как высококвалифицированного специалиста в области фармацевтической науки и практики.

Однако в ходе знакомства с диссертационной работой возникли следующие вопросы и замечания:

1. В процессе проведения лабораторного синтеза не указаны выход соединения КОН-1.

2. Какой способ очистки субстанции использовали?
3. Как обосновать, что введение аскорбиновой кислоты в реакционную массу 3-аминопропанола с нингидрином значительно увеличивает интенсивность поглощения конечного продукта?
4. Возможно использовать метод ВЭЖХ для количественного определения КОН-1 в составе гранулята?

Высказанные замечания носят дискуссионный характер, непринципиальны и не снижают ценности диссертационной работы.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы.

Разработанные методики анализа и требования ФСП на новое биологически активное соединение КОН-1, проявляющее ноотропное действие, рекомендуется использовать для стандартизации субстанции соединения при проведении доклинических исследований в ГБОУ ВПО ПГФА и других фармацевтических и медицинских учреждениях.

Разработанная диссертантом система оценки качества субстанции КОН-1, предложенные методики её анализа могут быть использованы при проведении исследований по стандартизации других биологически активных соединений из группы производных 3-гидрокси-3-пирролин-2-она, а также при разработке способов контроля качества лекарственных форм КОН-1.

Учебно-методический информационный комплекс «Анализ по функциональным группам (енольный гидроксил)», включающий отдельные фрагменты диссертационной работы, рекомендуется использовать при обучении студентов фармацевтических ВУЗов.

Заключение. Диссертационная работа Кляшевой О.Н. «Разработка методик анализа и стандартизация нового биологически активного соединения КОН-1, проявляющего ноотропное действие» представляет собой законченную научно-квалификационную работу, выполненную на высоком теоретическом и экспериментальном уровне. Диссертантом проведен большой объем приоритетных исследований, совокупность которых можно квалифицировать как решение задачи, имеющей значение для фармации и

медицины, заключающейся в разработке оптимальной системы оценки качества субстанции нового биологически активного соединения с выраженной ноотропной активностью КОН-1.

По актуальности избранной темы, научной новизне исследований и полученных результатов, их практической значимости, степени обоснованности и достоверности научных результатов, положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, диссертационная работа Кляшевой Ольги Николаевны соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г., предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Диссертация и отзыв обсуждены на заседании кафедры фармацевтической химии с курсом органической и токсикологической химии ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ.

Протокол заседания № 1 от 03 сентября 2015 года

**Федосеева Людмила Михайловна**

Доктор фармацевтических наук, профессор, заведующая кафедрой фармации ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Специальность 15.00.01 – технология лекарств и организация фармацевтического дела

15.00.02- фармацевтическая химия и фармакогнозия

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
656038, Алтайский край, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40  
телефон: +7 (3852) 368-848  
электронная почта: [rector@agmu.ru](mailto:rector@agmu.ru)

«4» сентября 2015 г.