

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Бабиковой Евгении Анатольевны «Разработка способов оценки качества и стандартизация мономекаина, проявляющего антиаритмическую активность» представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02- фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Согласно данным ВОЗ сердечно сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти во всем мире. По статистическим данным Министерства здравоохранения России заболевания этой этиологии с летальным исходом занимает первое место, хотя в последнее время наметились тенденции к их снижению, но эта проблема, на сегодняшний день остается первостепенной.

Используемые в настоящее время антиаритмические препараты, в клинической практике, не всегда эффективны при монотерапии и зачастую требуются их комбинирование с другими препаратами, механизм действия, которых различается и порой они не совместимы.

Контроль качества и разработка современных, валидированных методик фармацевтического анализа лекарственных средств является одним из базовых этапов внедрения их в фармацевтическую промышленность. Для внедрения препарата в медицинскую практику необходимо детальное исследование его физико – химических параметров, которые необходимы для изучения фармакокинетики и фармакодинамики, а также правильного выбора метода анализа и контроля качества.

Диссертационная работа Бабиковой Е.А. посвящена разработке методик оценки качества субстанции соединения 2- метиланилида- N,N-диэтиламиноэтановой кислоты нитрат (мономекаин) синтезированных в ПГФА (проф.Панцуркин В.И.), для которого показано, что токсичность его 1,6 раз ниже, а аритмическая активность по сравнению с лидокаином превосходит 5,5 раз (проф. Сыропятов Б.Я.).

Таким образом, цель поставленная диссертантом и научным руководителем оправдана и не подлежит сомнению, а именно, внедрить на Российский рынок новое лекарственное средство. В связи этим заявленная диссертантом тема является актуальной для фармацевтической науки.

Научная новизна работы состоит в том, что впервые разработаны методики фармацевтического анализа нового БАВ аритмического действия, как необходимого этапа доклинического его изучения в качестве потенциального лекарственного средства. Подлинность лабораторных субстанций синтезированных в ГБОУ ВПО Пермская ГФА Минздрава России доказана химическими (цветные и осадочные реакции), физико - химическими методами (разные виды хроматографии и традиционные методы УФ, ИК и ЯМР ^1H спектрометрии). Разработаны методики определения примеси (о-толуидина), остаточных растворителей

используемых при синтезе и очистке мономекаина и разработаны для него валидированные методики количественного определения; установлены стабильность и срок годности данного соединения.

Диссертанту многое удалось:

1. Изучены химические и физико - химические свойства лабораторных образцов «Мономекаина» и на основании их установлены показатели, характеризующие подлинность и доброкачественность нового биологически - активного соединения. Предложены реакции подлинности с разными реактивами из числа которых в проект ФС рекомендованы две реакции: образование азокрасителя после кислотного гидролиза амида до первичной аминогруппы о - толуидина и качественная реакция на нитрат анион.

2. Исследованы спектральные характеристики нового БАВ, метод УФ спектроскопии определен удельный показатель поглощения, который может быть использован для количественное определение, структура подтверждена методами ЯМР и ИК спектроскопии, два последних метода введены в проект ФС.

3. Методом потенциометрического титрования установлена константа ионизации (рКа) и разработана и валидирована для «Мономекаина» методика количественного определения методом ацидометрического титрования и также предложены альтернативные методы.

4. Подобраны условия методами ТСХ и ВЭЖХ для разделения «мономекаина» от его специфической примеси. Установлено, что ее содержание не должно превышать 0,2% и в сумме с другими, не идентифицированными примесями, не более 0,5%.

5 Разработана методом ГЖХ методика определения остаточных растворителей используемых при синтезе нового соединения, методами «ускоренного старения» изучена стабильность, установлен срок годности субстанции и составлен проект ФС, который апробирован с положительным результатом испытательном центром г. Екатеринбурга.

Среди замечаний по интересной работе, следует указать:

1. Почему в автореферате не приведен ЯМР ^1H спектр синтезированного соединения и автор работы в реферате утверждает, что данный метод может быть использован как способ контроля чистоты синтезированной субстанции. Я бы был осторожен, так как ошибка метода очень велика.

2. Почему автором выбраны титриметрические методы для количественного определения «Мономекаина», а не использован диссертантом метод ВЭЖХ, который им с успехом применен для определения теста «посторонние примеси»? К уксусному ангидриду и уксусной кислоте нужно относиться с осторожностью, помнить что они прекурсоры (список 4).

3. Не совсем понятно содержание страницы 9 реферата, в начале страницы синтезируемое вещество не флуоресцирует в УФ свете, а далее на

этой же странице определении примеси о-толуидина в субстанции используется облучение УФ светом, при этом устанавливается предел обнаружения примеси и основного вещества.

Представленная работа хорошо апробирована, по результатам исследования опубликовано 13 научных работ из них 2 статьи в журналах входящих в состав рецензируемых научных журналов и изданий рекомендованных ВАК Минобрнауки.

В целом работа, судя по реферату, представляет законченное в рамках поставленных задач научное исследование, является научно-квалификационной работой, в котором содержатся решения новых задач современной фармации. По актуальности, новизне, научной и практической значимости, достоверности полученных результатов, уровню внедрения диссертационная работа Бабиковой Евгении Анатольевны на тему: «Разработка способов оценки качества и стандартизации мономеканна, проявляющего антиаритмическую активность» соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденных Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Профессор кафедры фармацевтической химии ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургской государственной химико-фармацевтической академии» Минздрава России, д.

Владимир Николаевич
Куклин

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@phavminnotech.com

09 февраля 2015 г.