

О Т З Ы В

на автореферат 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

В настоящее время на отечественном фармацевтическом рынке широко представлены различные психотропные препараты, среди которых особое место занимает группа ноотропов. Однако, все известные препараты этой группы либо недостаточно эффективны, либо обладают лишь отдельными элементами ноотропной активности, либо имеют ощутимые побочные эффекты.

В связи с указанным, очевидна актуальность исследований Кляшевой О.Н. по разработке методик оценки качества нового производного пирролидин-2-она – КОИ-1 на основе комплекса физических, физико-химических и химических методов с целью стандартизации его субстанции.

Поставленные автором задачи решались путем анализа, критического рассмотрения данных литературы и результатов собственных экспериментальных исследований.

Результаты исследований автора убедительны и основаны на достаточном экспериментальном материале. Выводы логически вытекают из существа полученных результатов, достоверность которых основывается на статистически обработанных данных.

На основании комплексных исследований КОИ-1 автором разработана оптимальная система оценки качества субстанции этого соединения.

Кляшевой О.Н. установлены физические константы, УФ-, ИК- и ПМР-спектральные характеристики КОИ-1, нормированы показатели, подтверждающие доброкачественность субстанции; предложены методики для установления подлинности субстанции, обусловленные его структурой (наличие фенольного гидроксила и бензольного радикала).

Автором получены и систематизированы результаты исследований по разработке и валидации методик количественного определения исследуемого соединения методом алкалиметрического титрования, спектрофотометрии в УФ- и видимой области спектра.

Проведены интересные исследования по изучению состава и оптимальных условий образования продукта реакции КОИ-1 – железо(III) методами изомольярных серий и мольярных отношений. Теоретически обоснован и экспериментально подтвержден состав данного продукта реакции.

Кляшевой О.Н. установлены специфические примеси в субстанции КОИ-1: 3-аминопропанол (3-АПР), метиловый эфир ацетилпировиноградной кислоты (МЭАПВК) и 4-бромбензальдегид (4-ББА). Проведены исследования по выбору оптимальных условий их определения, разработке и валидации методик анализа. Для этой цели автором использованы спектрофотометрический метод в видимой области и метод обращено-фазовой ВЭЖХ, доказана их точность и специфичность.

Для определения примеси 3-АПР использована возможность образования окрашенного продукта реакции данной примеси с нингидрином. Методом добавок с помощью дифференциальной спектрофотометрии доказана ее избирательность. Методика высокочувствительна и позволяет определять до 0,02% указанной примеси.

Кляшевой О.Н. установлены пределы обнаружения и количественного определения примесей МЭАПВК и 4-ББА: 0,8 мкг/мл, 1,5 мкг/мл и 0,3 мкг/мл, 0,5 мкг/мл, соответственно, методом ВЭЖХ;

На основании результатов комплексных исследований автором предложено нормировать содержание примеси 3-АПР – не более 0,05%; показана применимость разработанной методики ВЭЖХ для определения примесей МЭАПВК и 4-ББА в пределах 0,05-0,75% в субстанции КОИ-1.

Логическим завершением исследований стало изучение стабильности 5 опытных серий субстанции при хранении в естественных условиях. Контроль качества изучаемых образцов через установленные промежутки времени позволил сделать вывод о стабильности субстанции в течение не менее 3 лет.

Научная новизна исследований, проведенных автором, отражена в 15 научных работах. Результаты исследований апробированы на различных научных конференциях.

Практическая значимость диссертационной работы Кляшевой О.Н. не вызывает сомнения. Автором, установлены показатели и нормы для оценки качества соединения КОИ-1, которые включены в проект нормативной документации (проект ФСП).

Результаты диссертационной работы внедрены в учебный процесс кафедры фармацевтической химии ФОО ГБОУ ВПО ПГФА; использованы при разработке учебно-методического информационного комплекса «Анализ по функциональным группам (сольный гидроксил)».

В целом, оценивая работу положительно, считаю целесообразным задать следующие вопросы:

1. Была ли необходимость определения и устанавливалась ли Вами устойчивость во времени продукта реакции КОИ-1 – железо(III)?

2. Для методик ВЭЖХ, в случае изучения содержания примесей в субстанции КОИ-1, определялась ли величина «сигнал/шум» по раствору, концентрация которого соответствовала пределу обнаружения или пределу количественного определения?

Отмеченные вопросы не носят принципиального характера и не влияют на общую положительную оценку работы.

Заключение. Диссертационная работа Кляшевой О.Н. представляет собой завершенное научное исследование, выполненное на современном научном уровне, в котором поставлена и решена важная научно-практическая задача: разработаны объективные методики, установлены нормы качества субстанции КОН-1.

Выполненные диссертантом исследования являются значимыми как с научной, так и с социальной точек зрения, так как стандартизация соединения КОН-1, обладающего более высоким антиамнестическим действием, чем у пирацетама, позволит в дальнейшем разработать методы контроля качества различных лекарственных форм КОН-1.

По актуальности научного направления, объему и уровню исследований, новизне и практической значимости диссертационная работа соответствует требованиям пункта 9 "Положения о порядке присуждения ученых степеней", утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор - Кляшева О.Н. заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 - фармацевтическая химия, фармакогнозия."

Начальник лаборатории химико-фармацевтических препаратов № 1
Испытательного центра ФГБУ
«Научный центр экспертизы средств
медицинского применения»
Минздрава России
доктор фармацевтических наук

Боковикова
Татьяна Николаевна

31.07.2014г.

Подпись: Боковикова Т.Н. удостоверяю



Юридический адрес: 127051, г. Москва, Петровский бульвар, д. 8,
Фактический адрес: 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д.6, кор.1,
Электронный сайт организации: www.regmed.ru,
Телефон: (495) 234-61-06