

ОТЗЫВ

официального оппонента заведующего кафедрой общей химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора фармацевтических наук, профессора Мещеряковой Светланы Алексеевны по диссертации Копыловой Анны Игоревны на тему: «Контроль качества мягких лекарственных форм с производными имидазола, триазола и фторхинолона», представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности

3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия

1. *Актуальность выполненного исследования*

Одной из основных целей государственной политики Российской Федерации в сфере лекарственного обеспечения является повышение доступности для населения качественных, эффективных и безопасных лекарственных препаратов.

С учетом роста числа инфекционных заболеваний кожи и слизистых оболочек, мягкие лекарственные формы являются одной из наиболее предпочтительных форм лекарственных средств. Гель Тизоль® представляет собой перспективную мазевую основу, обладающую собственным фармакологическим действием и способностью проводить лекарственные средства вглубь тканей и усиливать их действие.

Для достижения оптимального эффекта от применения мазей необходимо проводить комплексные исследования их свойств, включающие разработку точных, чувствительных, специфичных и доступных методик оценки качества лекарственных препаратов.

В рамках диссертационного исследования автором проведен фармацевтический анализ мягких лекарственных форм, содержащих

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 7 | № 1230/02-23-75 |
| ЛИСТОВ | 10 10 20 23 |
| федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Самарский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации | |
| тел./факс +7(846) 374-10-03 | |

производные имидазола, фторхинолона, триазола и N-метилнафталина на основе геля Тизоль[®], с использованием современных фармакопейных физико-химических методов. Тема исследования является актуальной и представляет научный интерес.

2. Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность

В соответствии с поставленной целью и задачами диссертантом определены параметры идентификации и разработаны методики подтверждения подлинности мягких лекарственных форм на основе глицерогидрогеля Тизоль[®] с производными 5-нитроимидазола (метронидазол, тинидазол, орнидазол) и фторхинолона (офлоксацин, гидрохлориды ципрофлоксацина и моксифлоксацина), а также комбинаций метронидазола с производными имидазола (кетоконазол, клотримазол), триазола (итраконазол, флуконазол) и N-метилнафталина (тербинафин), проявляющими противогрибковую активность, с использованием методов прямой УФ-спектрофотометрии и производной УФ-спектрофотометрии.

Диссертантом разработаны, апробированы и валидированы методики спектрофотометрического количественного анализа мягких лекарственных форм с 5-нитроимидазолами и фторхинолонами, изготовленных на основе геля Тизоль[®], методом градуировочного графика, а также мягких лекарственных форм, содержащих комбинации метронидазола и противогрибковых лекарственных средств (кетоконазол, клотримазол, итраконазол, флуконазол, тербинафин) на тизольной основе методом К. Фирордта и его упрощенным вариантом.

Автором впервые установлена возможность идентификации глицерогидрогеля Тизоль[®] без использования индикаторов методами флуоресцентного анализа и гель-хроматографии в тонких агаровых слоях. Разработаны методики изучения транскутанной активности мягких

лекарственных форм, содержащих производные имидазола, фторхинолона, триазола и N-метилнафталина, изготовленных на геле Тизоль®.

В диссертационной работе определены характеристики, обеспечивающие терапевтическую активность и безопасность мягких лекарственных форм на основе геля Тизоль® с производными имидазола, фторхинолона, триазола и N-метилнафталина (транскутанная активность, рН, стабильность).

3. Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Сформулированные в диссертационной работе Копыловой Анны Игоревны научные положения логично изложены и обоснованы. Выводы и рекомендации, основанные на достаточном экспериментальном материале, являются достоверными и взаимосвязано вытекают из результатов исследования.

4. Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования

Данные диссертации используются в практической деятельности ООО «Городская центральная аптека» (г. Екатеринбург), ООО «Олимп» (г. Екатеринбург), Аптека №231 ЕМУП «Здоровье» (г. Екатеринбург), АО АТД «Панацея» (г. Тюмень), а также в учебном процессе на кафедрах Тюменского государственного медицинского университета, Уральского государственного медицинского университета, Курского государственного медицинского университета, Алтайского государственного медицинского университета и Приволжского исследовательского медицинского университета.

Полученные автором результаты могут быть применены для разработки методических рекомендаций, указаний и других материалов, связанных с вопросами стандартизации и контроля качества лекарственных

средств, а также разработки и актуализации общих и частных фармакопейных статей.

5. Оценка содержания диссертации

Диссертация построена по традиционному принципу и состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 216 источников отечественных и зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 50 таблицами и 52 рисунками.

В главе 1 представлен обзор актуальных исследований, посвященных вопросу контроля качества лекарственных препаратов производных имидазола, фторхинолона, триазола и N-метилнафталина.

В главе 2 подробно описаны объекты, приборы, оборудование, реактивы и методы, используемые в рамках диссертационного исследования.

Глава 3 посвящена изучению ультрафиолетовых спектров поглощения объектов исследования. Определены параметры идентификации, такие как молярные коэффициенты светопоглощения, положения максимумов и минимумов поглощения, разработаны оптимальные условия и методики подтверждения подлинности мягких лекарственных форм на основе геля Тизоль® с производными имидазола, фторхинолона, триазола и N-метилнафталина с использованием прямой УФ-спектрофотометрии и производной УФ-спектрофотометрии.

Глава 4 диссертационной работы включает обоснование условий для проведения спектрофотометрического количественного определения производных имидазола, фторхинолона, триазола и N-метилнафталина в мягких лекарственных формах. Разработаны методики для оценки количественного содержания исследуемых соединений с использованием методов градуировочного графика и К. Фирордта.

В главе 5 приведены результаты исследования характеристик, обеспечивающих терапевтическую активность и безопасность мягких лекарственных форм с производными имидазола, фторхинолона, триазола и N-метилнафталина, с применением методов спектрофотометрии, флуоресцентного анализа, гель-хроматографии в тонких агаровых слоях и потенциометрии.

Диссертационная работа завершается выводами, которые полностью отражают полученные результаты. В приложениях к работе представлены методические рекомендации по контролю качества некоторых химиотерапевтических средств в мягких лекарственных формах и акты внедрения, которые подтверждают практическую значимость проведенного исследования.

По теме диссертации опубликовано 34 работы, 7 статей в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, а также тезисы докладов всероссийских форумов и конференций. Диссертантом получена приоритетная справка на выдачу патента на изобретение «Способ количественного определения лекарственного препарата Тизоль® геля» от 07.07.2023 г., номер заявки 2023117934.

При общей положительной оценке диссертационной работы Копыловой А.И. возник ряд вопросов и замечаний:

1. На стр. 44 представлена таблица 2.1 «Состав фармацевтических композиций в форме мазей», но отсутствует ссылка на разработчика состава и количества компонентов данных прописей и изготовителя. Чем обоснован выбор состава фармацевтических композиций, так как в медицине используются готовые лекарственные препараты подобного состава? (Например, «Кломегель»)
2. Чем обусловлено увеличение концентрации метронидазола в два раза ($C=2 \cdot 10^{-4}$ моль/л) в «Метротербиназол» при установлении величин

молярных коэффициентов поглощения (таблица 4.10), тогда как во всех двухкомпонентных смесях используете $C=1 \cdot 10^{-4}$ моль/л?

3. На чем основывались при разработке методик количественного анализа двухкомпонентных мазей? Содержание активных фармацевтических субстанций одинаковое, а разведения получили разные, величины оптических плотностей не приведены.
4. По каким методикам оценивается подлинность при исследовании стабильности мазей (стр. 152, таблица 5.20)?

Данные замечания не принципиальны, а вопросы носят только уточняющий характер и не снижают ценности диссертационной работы.

6. Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Содержание автореферата в полной мере соответствует материалам диссертационной работы и отражает ее основные положения и выводы.

7. Заключение о соответствии диссертации критериям «Положения о присуждении ученых степеней»

Таким образом, диссертационная работа Копыловой Анны Игоревны на тему: «Контроль качества мягких лекарственных форм с производными имидазола, триазола и фторхинолона», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия, является завершенной научной квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной задачи современной фармацевтической науки в области разработки и валидации новых методов контроля качества лекарственных препаратов.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Копыловой Анны Игоревны соответствует требованиям п. 9 «Положения о

присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. постановления Правительства РФ 18.03.2023 г. № 415), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Копылова Анна Игоревна заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Официальный оппонент

Заведующий кафедрой общей химии
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Башкирский государственный медицинский
университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации
4500008, Республика Башкортостан, г. Уфа, Ленина 3,
тел.: +7(347)272-02-22, e-mail: SvetlanaMA@mail.ru,
доктор фармацевтических наук (14.04.02 –
фармацевтическая химия, фармакогнозия), профессор

Мещерякова Светлана Алексеевна

03 октября 2023 г.

с отзывом ознакомлена
10.10.2023 г. *AW*

| |
|--------------------------------------------------|
| Подпись: <i>С.А. Мещерякова</i> |
| Заверяю: Ученый секретарь Минздрава России |