

ОТЗЫВ

официального оппонента заведующего кафедрой фармации и химии
фармацевтического факультета федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский
государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, доктора фармацевтических наук, доцента
Дворской Оксаны Николаевны по диссертации **Поповой Марины
Игоревны** на тему: «**Фармацевтический анализ бета-адреноблокаторов в
комбинированных мягких лекарственных формах с гелем «Тизоль»,**
представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических
наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия

Актуальность выполненного исследования

Клиническое значение бета-адреноблокаторов (БАБ) в лечении
сердечно-сосудистых заболеваний очевидно. В последние годы достаточно
детально изучается потенциал блокаторов адренорецепторов в терапии
сосудистых гиперплазий. Пациентам с инфантильной гемангиомой БАБ
рекомендуются в качестве лекарственных препаратов (ЛП) первой линии.
Системная терапия может сопровождаться нежелательными реакциями, в
связи с чем разработка лекарственных форм бета-адреноблокаторов для
местной и наружной терапии представляет значимую задачу для
фармацевтической науки.

В определённых клинических ситуациях становится всё более важным
использование персонализированного подхода к лекарственной терапии,
который может быть обеспечен, в том числе, экстенпоральной рецептурой,
способной решать проблему индивидуального подбора оптимальной
лекарственной формы и её состава в зависимости от возраста, массы и
особенностей организма пациента.

Изготовление лекарственных препаратов требует наличия документов,
устанавливающих требования к их качеству, что делает актуальной тему
разработки методик фармацевтического анализа бета-адреноблокаторов в
новых лекарственных препаратах индивидуального изготовления.

На сегодняшний день Тизоль используется рядом аптек как основатель лекарственных средств в мягких лекарственных формах. Отличительной особенностью данного титансодержащего гидрогеля, среди прочих традиционных мазевых основ, является его уникальная фармакологическая активность, в частности, высокие проводниковые свойства, что делает Тизоль предпочтительным выбором для создания новых лекарственных препаратов в условиях аптеки.

В связи с этим разработка универсальных, простых в исполнении и аппаратном оснащении, экспрессных, специфичных, чувствительных методик оценки качества новых мягких лекарственных форм бета-адреноблокаторов с Тизолем представляется достаточно актуальным решением задач фармацевтической химии.

Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность

Достоверность результатов, полученных Поповой М.И., определяется достаточным объемом проведенных исследований, использованием сертифицированных приборов и оборудования, а также широким применением современных методов анализа и статистических подходов, валидацией разработанных методик в соответствии с фармакопейными требованиями, предъявляемыми к аналитическим методикам.

Диссертантом впервые установлены идентификационные показатели (величины молярных показателей поглощения при минимумах и максимумах поглощения, положения экстремумов на спектрах производных второго порядка, значения молярных показателей поглощения второй производной) и предложены специфичные методики качественного анализа атенолола, бетаксолола гидрохлорида, бисопролола фумарата, карведилола, метопролола тартрата, небиволола гидрохлорида, пропранолола гидрохлорида и соталола гидрохлорида в мазях на основе Тизоля методами прямой и производной спектрофотометрии в ультрафиолетовой области.

Предложены и валидированы методики количественного анализа бета-адреноблокаторов в мягких лекарственных формах на основе Тизоля способом абсолютной градуировки, а также комбинаций БАБ с диклофенаком натрия в мазях методом Фирордта.

Разработана и валидирована методика количественного определения Тизоля в ацетатном буферном растворе ($\text{pH} = 4$) с использованием метода спектрофотометрии в ультрафиолетовой области.

Установлены физико-химические характеристики (pH , фармакокинетическая активность, стабильность) мазей, содержащих бета-адреноблокаторы, с применением методов прямой спектрофотометрии, равновесного диализа по Кривчинскому, флуоресцентного и потенциометрического анализа.

Научная новизна работы подтверждена получением патента на изобретение № 2812613 «Способ количественного определения лекарственного препарата Тизоль[®] геля».

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

Диссертационная работа Поповой Марины Игоревны выполнена на современном уровне с применением физических и физико-химических методов, среди которых особенно выделяется фармакопейный метод спектрофотометрии в ультрафиолетовой области, включая его прямые и производные варианты. Сформулированные в диссертационной работе научные положения логично изложены и обоснованы. Выводы и рекомендации диссертации, базирующиеся на достаточном экспериментальном материале, являются достоверными и логично вытекают из результатов работы. Задачи, поставленные диссертантом в соответствии с целью работы, согласуются с выводами автора и подтверждаются результатами проведенных исследований.

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

Подтверждением высокой научной значимости работы является апробация ее результатов на конференциях различного уровня и наличие достаточного количества публикаций по теме исследования в рецензируемых научных изданиях, включенных в перечень ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Полученные диссертантом результаты можно использовать в образовательном процессе фармацевтических и медицинских ВУЗов, а также научно-практической работе фармацевтических организаций. В результате проведенных исследований разработаны оптимальные методики идентификации и количественного анализа бета-адреноблокаторов в мягких лекарственных формах, изготовленных на глицерогидрогелевой основе, которые могут быть применены на этапе химического контроля при экстенпоральном изготовлении мазей.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа Поповой Марины Игоревны посвящена вопросу стандартизации новых мазей бета-адреноблокаторов на гидрофильной основе. Построение диссертации имеет традиционный характер. Работа состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, выводов, списка литературы, включающего 120 отечественных и 54 зарубежных источника, 22 приложений. Диссертация изложена на 176 страницах машинописного текста, иллюстрирована 35 таблицами и 34 рисунками.

В первой главе автором проведен анализ отечественного и зарубежного опыта применения бета-адреноблокаторов для лечения инфантильных гемангиом и показана перспективность разработки новых мягких лекарственных форм с БАБ и Тизолом, проявляющим проводниковые свойства, а также оказывающим дополнительно дегидратирующее, местно

анальгезирующее, противовоспалительное действие. Представлен обзор актуальных исследований, посвященных вопросам идентификации и количественного определения бета-адреноблокаторов в субстанциях и лекарственных препаратах.

Вторая глава содержит описание объектов исследования, оборудования, приборов, химических реактивов, методов и методик, используемых для установления идентификационных показателей объектов исследования, количественного анализа, валидации методик и статистической обработки результатов, оценки физико-химических характеристик мазей, исследования их стабильности.

Третья глава посвящена разработке методик подтверждения подлинности исследуемых лекарственных средств в мазях методами прямой и производной спектрофотометрии в ультрафиолетовой области.

В четвертой главе приводятся исследования по выбору оптимальных условий количественного анализа активных компонентов методами абсолютной градуировки и Фирордта, непосредственной разработке методик определения содержания лекарственных средств в двух- и трехкомпонентных мазях, валидационной оценке аналитических методик. Автором предложен новый подход к количественной оценке Тизоля спектрофотометрическим методом без использования концентрированных кислот.

В пятой главе представлены результаты исследований, касающиеся определения физико-химических характеристик изучаемых мазей с бета-адреноблокаторами: рН, фармакокинетическая активность по методу Кривчинского и с использованием тонких слоев агара. Автором исследована стабильность объектов исследования, предложены условия хранения, форма выпуска.

Диссертационная работа завершается выводами, практическими рекомендациями, перспективами дальнейшей разработки темы, списком литературы. В приложении представлены патент на изобретение, обложки

разработанных методических рекомендаций, акты внедрения материалов научного исследования в учебный процесс и в практику.

По теме диссертации опубликовано 26 работ, 9 статей в изданиях Перечня ВАК. По результатам проведенных исследований были изданы методические рекомендации «Качественный спектрофотометрический анализ бета-адреноблокаторов в мягких лекарственных формах» и «Количественный спектрофотометрический анализ бета-адреноблокаторов в мазях на основе геля «Тизоль». Материалы диссертации внедрены в практическую деятельность ООО «ОЛИМП», ООО «Городская центральная аптека», ООО «Здоровье», АО Аптекарский торговый дом «Панацея» и образовательную деятельность Тюменского, Омского, Казанского, Оренбургского, Ярославского, Кемеровского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации.

При общей положительной оценке работы Поповой Марины Игоревны, представляется необходимым ряд вопросов и замечаний.

1. Объект исследования Тизоль по всему тексту диссертации назван по-разному: гель «Тизоль», аквакомплекс глицеросольвата титана и т.д. Есть в этом какая-то необходимость?

2. Автором продемонстрирована таблица (стр. 50-51) с рассчитанными в максимумах и минимумах поглощения молярными показателями поглощения (МПП). Почему в качестве идентификационного показателя выбран расчет МПП? С какой целью рассчитывается МПП для каждого максимума и минимума?

3. Зачем при анализе мазей «Небиволозол», «Метопролозол» и «Бисопролозол» добавлять в этанольный экстракт хлористоводородную кислоту (стр. 52)?

4. В чем заключается роль модельных смесей при разработке методик количественного определения действующих компонентов?

5. Автор ставит перед собой задачу количественно определить Тизоль спектрофотометрическим методом, что выходит за рамки основной темы диссертации. В связи с чем в качестве растворяющей среды при количественном определении Тизоля предпочтение отдано ацетатному буферному раствору ($\text{pH} = 4$), а не аминокетатным ($\text{pH} = 10, 11$ и 12)?

6. С какой целью приведены числовые значения МПП в максимумах и минимумах поглощения бета-адреноблокаторов в этанольной среде в главе по количественному определению?

7. Почему при изучении биофармацевтических параметров в качестве растворяющей среды применяли 0,9 % раствор натрия хлорида и смесь спирта этилового 95 % и воды очищенной (2:1)? Как получено указанное соотношение этанола и воды?

8. В тексте диссертационной работы встречаются стилистически проблемные формулировки и выражения.

Указанные замечания не принципиальны, а вопросы носят уточняющий характер и не умаляют ценности обширного и актуального научного исследования.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

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

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

Таким образом, диссертационная работа Поповой Марины Игоревны на тему: «Фармацевтический анализ бета-адреноблокаторов в комбинированных мягких лекарственных формах с гелем «Тизоль», 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 химии в области разработки и валидации новых методов контроля качества лекарственных средств.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Поповой Марины 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 от 25.01.2024 г. № 62), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Официальный оппонент

заведующий кафедрой фармации и химии фармацевтического факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
454092, Российская Федерация, Челябинская область, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64, тел. +7-912-883-34-11, dvoksnik@gmail.com, доктор фармацевтических наук (14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия), доцент

 Дворская Оксана Николаевна

«14» августа 2024 г.



С отзывом ознакомлен
26.08.2024 