

ОТЗЫВ

официального оппонента доцента кафедры токсикологической химии
Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая
академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
кандидата фармацевтических наук, доцента Карпенко Юлии 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

1. Актуальность выполненного исследования

Приоритетные цели в области обеспечения национальной безопасности Российской Федерации включают развитие системы здравоохранения и повышение качества жизни граждан. Для реализации концепции персонализированной медицины следует расширять ассортимент отечественных эффективных, безопасных и качественных лекарственных препаратов. Следовательно, необходимо проводить научные исследования, направленные на разработку новых лекарственных средств и совершенствование процессов контроля качества фармацевтической продукции.

Одним из перспективных направлений в фармацевтической разработке лекарственных препаратов является исследование новых клинико-фармакологических эффектов уже известных лекарственных средств. Так, у бета-адреноблокаторов, обладающих гипотензивным, антиаритмическим и антиангинальным действием, был обнаружен антиангиогенный эффект, заключающийся в уменьшении пролиферации эндотелиальных клеток. Исследование данного механизма легло в основу разработки методов фармакотерапии бета-адреноблокаторами самых распространенных сосудистых опухолей у детей – инфантильных гемангиом, характеризующихся кожными проявлениями.

Гель «Тизоль» (аквакомплекс глицеросольвата титана) обладает

значительным потенциалом для разработки новых лекарственных препаратов. Аквакомплекс глицеросольвата титана как трансдермальный проводник позволяет сохранить активные фармацевтические субстанции в составе мази, усилить их фармакологическое действие и обеспечить пролонгированный терапевтический эффект. Благодаря этим свойствам гель «Тизоль» широко используется как основа-носитель при изготовлении мазей в производственных аптеках.

В настоящее время экстемпоральная рецептура не теряет своей актуальности и является одним из инструментов, позволяющих расширить ассортимент отечественных лекарственных препаратов. Процесс изготовления лекарственных средств должен сопровождаться использованием надежных методик химического контроля.

Таким образом, разработка универсальных, простых в исполнении и аппаратном оснащении, быстрых, точных и достаточно чувствительных методов оценки качества новых мягких лекарственных форм бета-адреноблокаторов с гелем «Тизоль» является перспективным направлением научных исследований.

2. Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность

Автором 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 аквакомплекса глицеросольвата титана методами прямой и производной спектрофотометрии в ультрафиолетовой области.

На основании проведенных исследований разработаны и валидированы методики количественного анализа бета-адреноблокаторов в мягких

лекарственных формах на геле «Тизоль» способом абсолютной градуировки, а также комбинаций бета-адреноблокаторов с диклофенаком натрия в мазях на титансодержащей основе методом Фирордта.

Впервые разработана и валидирована высокочувствительная методика количественного определения аквакомплекса глицеросольвата титана в ацетатном буферном растворе ($\text{pH} = 4$) с использованием метода УФ-спектрофотометрии.

Установлены физико-химические характеристики (pH , степень и скорость высвобождения активных компонентов из мазевых основ, трансдермальная активность, стабильность) мазей, содержащих бета-адреноблокаторы, с применением методов прямой спектрофотометрии, равновесного диализа по Кривчинскому, флуоресцентного и потенциометрического анализа.

Научная новизна диссертационной работы Поповой М.И. подтверждена патентом РФ на изобретение № 2812613 «Способ количественного определения лекарственного препарата Тизоль[®] геля».

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

Достоверность научных выводов и положений, выдвинутых в рамках диссертационного исследования, подтверждается достаточным объемом экспериментального материала, использованием сертифицированных приборов и оборудования и применения современных фармакопейных методов исследования. Полученные результаты подвергнуты анализу с применением методов математической статистики и валидационной оценки, соответствующих стандартам и требованиям Государственной фармакопеи РФ XV издания.

Основные результаты диссертационной работы докладывались и обсуждались на региональной научно-практической конференции «Новые векторы развития науки и техники в Тюменской области», Тюмень, 2022; VI международной научно-практической конференции «Мировая наука 2022. Проблемы и перспективы развития. Международные коммуникации», Саратов,

2022; международном научно-исследовательском конкурсе «Молодой учёный года 2022», Пенза, 2022; международной научной конференции «Теоретические и практические аспекты развития науки в современном мире», Санкт-Петербург, 2023; всероссийском научном форуме с международным участием «Неделя молодежной науки», Тюмень, 2022, 2023.

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

Данные диссертации используются в практической работе ООО «Олимп», г. Екатеринбург (акты внедрения от 20.09.2023 г. и от 22.01.2024 г.), ООО «Городская центральная аптека», г. Екатеринбург (акты внедрения от 22.09.2023 г. и от 26.01.2024 г.), ООО «Здоровье», г. Екатеринбург (акты внедрения от 22.09.2023 г. и от 02.02.2024 г.), АО АТД «Панацея», г. Тюмень (акты внедрения от 29.09.2023 г. и от 22.01.2024 г.), а также в учебном процессе на кафедрах Тюменского государственного медицинского университета (акты внедрения от 18.09.2023 г. и от 15.01.2024 г.), Омского государственного медицинского университета (акт внедрения от 21.09.2023 г.), Казанского государственного медицинского университета (акты внедрения от 22.09.2023 г. и от 01.02.2024 г.), Оренбургского государственного медицинского университета (акты внедрения от 25.09.2023 г. и от 15.01.2024 г.), Ярославского государственного медицинского университета (акты внедрения от 26.09.2023 г. и от 19.01.2024 г.), Кемеровского государственного медицинского университета (акты внедрения от 02.10.2023 г. и от 18.01.2024 г.).

Полученные автором результаты можно использовать в практической деятельности контрольно-аналитических кабинетов производственных аптек, в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России при разработке общих фармакопейных статей и фармакопейных статей на экстенпоральные лекарственные препараты, а также при изучении дисциплины «Фармацевтическая химия».

5. Оценка содержания диссертации

Диссертация изложена на 176 страницах, построена по традиционному принципу и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 120 отечественных и 54 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 35 таблицами и 34 рисунками.

Во введении приведены обоснование актуальности диссертационного исследования, цель и основные задачи работы, научная новизна полученных результатов и их практическая значимость, основные положения, выносимые на защиту, сведения о публикациях по теме исследования и апробации работы.

В главе 1 представлен обзор актуальных исследований, посвященных вопросу фармацевтического анализа бета-адреноблокаторов в субстанциях и лекарственных препаратах.

Глава 2 включает в себя описание объектов, оборудования, приборов, химических реактивов и методов, используемых при проведении диссертационного исследования.

Третья глава посвящена разработке методик подтверждения подлинности мазей бета-адреноблокаторов методами прямой и производной спектрофотометрии в ультрафиолетовой области.

Глава 4 содержит обоснование условий проведения количественного спектрофотометрического анализа объектов исследования и результаты оценки содержания бета-адреноблокаторов в двух- и трехкомпонентных мазях и геля «Тизоль» с использованием разработанных методик.

В главе 5 приведены результаты исследования физико-химических характеристик мягких лекарственных форм бета-адреноблокаторов: pH, степень и скорость высвобождения активных компонентов из мазевых основ, трансдермальная активность, стабильность.

Диссертация завершается выводами, практическими рекомендациями, описанием перспектив дальнейших исследований, списком сокращений и условных обозначений, списком литературы. В приложениях к

диссертационной работе представлены патент на изобретение, обложки разработанных методических рекомендаций («Качественный спектрофотометрический анализ бета-адреноблокаторов в мягких лекарственных формах», «Количественный спектрофотометрический анализ бета-адреноблокаторов в мазях на основе геля «Тизоль»»), акты внедрения, подтверждающие практическую значимость выполненных исследований.

Диссертационная работа Поповой М. И. выполнена на высоком научном уровне с применением современных методов анализа, содержит значительный экспериментальный материал, который четко структурирован и корректно изложен. Текст и иллюстрационные материалы дают полную информацию о проведенных исследованиях.

По теме диссертации опубликовано 26 научных работ, из которых 9 статей в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, оформлен 1 патент на изобретение «Способ количественного определения лекарственного препарата Тизоль[®] геля».

В целом положительно оценивая выполненное исследование, считаю необходимым высказать некоторые замечания, пожелания и задать вопросы:

1. Для идентификации β -адреноблокаторов в исследуемых мягких лекарственных формах автор предлагает использование молярных показателей поглощения. Почему рассчитывается именно молярный, а не удельный показатель поглощения, рекомендуемый ГФ РФ (XV изд.) для включения в фармакопейные статьи.
2. Почему при валидационной оценке методик количественного спектрофотометрического определения β -адреноблокаторов в двухкомпонентных мазях по параметру «линейность» исследовался очень широкий диапазон концентраций? Согласно фармакопейным требованиям методики количественного определения должны быть применимы в интервале от 80 до 120 % от номинального значения концентрации вещества в испытуемом растворе, следовательно, и линейность должна быть подтверждена в данном диапазоне.

3. В таблицы 4.8, 4.14 диссертации помимо данных о «найденном» содержании активных компонентов в модельных образцах мазей целесообразно было бы включить и данные о «введенном» их количестве, для того чтобы оценить правильность разработанных методик по открываемости (в процентах) с учетом соответствующих доверительных интервалов.

4. На мой взгляд, не совсем корректно сформулирована одна из задач диссертационной работы, а именно «оценка фармакокинетической активности мазей, содержащих β -адреноблокаторы». Безусловно, степень и скорость высвобождения активных компонентов из мазевой основы влияет на биодоступность лекарственного средства. Тем не менее, классические фармакокинетические исследования направлены на изучение процессов абсорбции, распределения, метаболизма и выведения лекарственного средства в организме лабораторных животных и человека.

5. С какой целью изучалось кинетика высвобождения β -адреноблокаторов из мазей, изготовленных на основе соответствующих таблеток и геля «Тизоль»? Изготовление мазей в условиях производственных аптек планируется не из фармацевтических субстанций, а из таблеток?

Перечисленные замечания не имеют принципиального характера и не снижают научной и практической значимости проведенных исследований, достоверности результатов и достоинств выполненной работы М.И. Поповой.

6. Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Содержание автореферата на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук Поповой М.И. полностью соответствует основным положениям и выводам диссертационной работы.

7. 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 науки в области разработки и валидации методик фармацевтического анализа комбинированных мягких лекарственных форм с бета-адреноблокаторами и гелем «Тизоль».

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

Доцент кафедры токсикологической химии
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования «Пермская государственная
фармацевтическая академия» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
614990, Пермский край, г. Пермь, ул. Полевая, д. 2,
тел. +7(342) 233-55-01, karpenko_pfa@mail.ru,
кандидат фармацевтических наук
(15.00.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия),
доцент



Карпенко Юлия Николаевна

« 30 » августа 2024 г.

С отзывом ознакомлен
09.09.2024

