

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента, профессора кафедры фармацевтической химии факультета очного обучения федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора фармацевтических наук, профессора Ярыгиной Татьяны Ивановны на диссертацию Илиева Константина Иванова «Анализ мягких лекарственных форм анестетиков на основе геля «Тизоль», представленную на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия

**Актуальность избранной темы.** Диссертационная работа Илиева Константина Иванова посвящена актуальной теме – разработке способов фармацевтического анализа новых лекарственных средств, содержащих анетезин, артикаина, дикаина, лидокаина, новокаина, тримекаина гидрохлориды и натрия диклофенак. Диссертантом выбраны для исследования востребованные в медицинской практике мази, которые изготавливаются на перспективной, с фармакологической точки зрения, титансодержащей основе «Тизоль», обладающей собственной анальгетической, противовоспалительной, регенерирующей и транскутанной активностью.

**Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтических наук.** Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (номер государственной регистрации 1027200835859).

**Оценка содержания диссертации.** Диссертационная работа Илиева К.И. изложена на 191 странице машинописного текста (из них 15 страниц – приложения), включая 57 таблиц, 34 рисунка. Состоит из введения, обзора литературы (глава 1), экспериментальной части (главы 2–5), общих выводов, списка литературы, включающего 142 наименования, в т.ч. 24 – зарубежных. В

приложении представлены материалы, подтверждающие практическую значимость работы.

Во введении диссертантом сформулирована цель работы, поставлены задачи для ее достижения; представлены научная новизна полученных данных, теоретическая и практическая значимость исследования.

В обзоре литературы показана универсальность геля «Тизоль» и возможность его применения в качестве мазевой основы. Обоснована необходимость проведения исследования в области анализа анестетиков и их комбинаций с противовоспалительными препаратами в мягких лекарственных формах на титансодержащей основе, из-за отсутствия подобных работ в доступной литературе. Обзор литературных данных изложен на современном уровне, соответствует содержанию докторских исследований. Ссылки на литературные источники достоверны.

Во второй главе представлены объекты, материалы и методы, применяемые в экспериментальной работе. Дано характеристика использованных средств измерения, реагентов. Описаны методики проведения отдельных исследований.

Третья глава содержит результаты изучения фармацевтической доступности и фармакологических свойств лекарственных средств. Показана совместимость геля «Тизоль» с анестетиками и натрия диклофенаком. В главе приведены такие характеристики мазей, как значения относительной вязкости, показатели преломления и pH извлечений, сроки годности. Доказано, что лекарственные средства легко высвобождаются и не взаимодействуют с мазевой основой.

Четвертая глава посвящена разработке методик качественного и количественного определения изучаемых объектов спектрофотометрическим методом. Диссертант предлагает идентифицировать исследуемые соединения по оптическим характеристикам ионизированных и молекулярных форм, таким как молярный и удельный показатели поглощения; отношения показателей поглощения при экстремумах. Для оценки качества изготовления

двуихкомпонентных прописей, содержащих анестетик и мазевую основу, разработаны методики анализа с использованием способа калибровочного графика и его уравнения, позволяющие количественно определять исследуемые лекарственные средства с относительной ошибкой  $\pm 0,44 - 3,34 \%$ . Мази, комбинированные с натрия диклофенаком, предложено анализировать с применением приема Фирордта при выбранных аналитических длинах волн. Проведена валидация разработанных методик по показателям специфичность, линейность, правильность, сходимость и внутрилабораторная прецизионность в пределах аналитической области.

В пятой главе представлены результаты разработки методик доказательства подлинности анестетиков, натрия диклофенака и геля «Тизоль» в мазях с использованием фармакопейных реагентов. Описаны исследования по изучению возможности применения титриметрических методов (аргентометрия, нитритометрия, кислотно-основное титрование) для количественного определения лекарственных средств в мазях, позволяющих устанавливать качество их изготовления в пределах допустимых нормативных отклонений. Диссертантом осуществлена валидация указанных разработанных методик.

**Научная новизна исследования.** Автором впервые установлена фармацевтическая доступность ряда анестетиков и натрия диклофенака из мягких лекарственных форм, изготовленных на основе геля «Тизоль».

Проведены фармакологические исследования лекарственной формы «Лидодиклозоль». Доказано, что исследуемая мазь обладает высоким уровнем противовоспалительного, анальгезирующего и жаропонижающего действия.

Изучены спектры поглощения в ультрафиолетовой области растворов аnestезина, артикаина, дикаина, лидокаина, новокаина, тримекаина гидрохлоридов и натрия диклофенака, приготовленных с добавлением хлороводородной кислоты или натрия гидроксида, в присутствии мазевой основы.

Диссидентом впервые разработаны и валидированы методики анализа анестетиков и натрия диклофенака в лекарственных формах с гелем «Тизоль» с применением УФ-спектрофотометрии и химических методов.

**Практическая значимость и внедрение результатов работы.**

Диссидентом предложены рациональные методики доказательства подлинности и количественного определения лекарственных средств в объектах исследования, позволяющие устанавливать качество изготовления мазей на титансодержащей основе. Разработан проект нормативной документации на лекарственный препарат – мазь для местного и наружного применения «Лидодиклозоль».

Проведена апробация результатов научно-исследовательской работы в ООО «Поликлиника консультативно-диагностическая им. Е.М. Нигинского» (г. Тюмень).

По результатам исследования изданы методические рекомендации «Анализ препаратов местноанестезирующего действия в трансдермальных лекарственных формах с гелем «Тизоль», которые используются в работе ряда аптечных организаций г. Тюмени и г. Екатеринбурга.

Отдельные фрагменты диссертационной работы внедрены в учебный процесс Тюменского и Уральского государственных медицинских университетов при освоении аспирантами и студентами дисциплины «Фармацевтическая химия».

**Апробация работы и полнота публикаций.** Результаты и основные положения диссертационной работы обсуждены на научно-практических конференциях с международным участием (г. Волгоград, Екатеринбург, Киров, Нижний Новгород, Омск, Уфа, Тюмень и др.). По теме диссертации опубликовано 22 научные работы, из них 3 статьи в изданиях Перечня ВАК и монография «Анализ местных анестетиков и натрия диклофенака в мягких лекарственных формах на титансодержащей основе». Публикации в полной мере отражают содержание диссертации. Автореферат полностью соответствует основным положениям диссертационной работы.

**Соответствие диссертации паспорту научной специальности.** Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия, а именно пункту 2 – «Формулирование и развитие принципов стандартизации и установление нормативов качества, обеспечивающих терапевтическую активность и безопасность лекарственных средств», и пункту 3 – «Разработка новых, совершенствование, унификация и валидация существующих методов контроля качества лекарственных средств на этапах их разработки, производства и потребления».

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.** Анализ диссертационной работы Илиева К.И. показывает, что все разделы выполнены на высоком научном уровне, в достаточной степени подтверждены экспериментальными данными. Основные исследования проведены автором или при его непосредственном участии. Научные положения, выводы, рекомендации, сформулированные в диссертационной работе, являются достаточно обоснованными, доказательными и достоверными. Диссертантом использованы современные химические и физико-химические методы анализа с применением фармакопейных реагентов, а при обработке результатов – методы математической статистики. Осуществлена валидация разработанных методик в соответствии с требованиями ОФС «Валидация методов анализа».

В целом диссидентом выполнен большой объем теоретических и экспериментальных исследований. Диссертация построена логично, хорошо оформлена и легко читается. Однако, при общей положительной оценке работы Илиева Константина Иванова, возникли следующие вопросы и замечания:

1. В литературном обзоре не достаточно полно отражены вопросы качественного и количественного анализа анестетиков в субстанции и лекарственных препаратах.
2. В названии диссертационной работы в качестве объектов исследования обозначены анестетики, для чего диссидент комбинирует их в мазях с натрия диклофенаком?

3. Для оценки качества изготовления мазей, содержащих анестетик и гель «Тизоль», разработаны методики анализа с использованием способа калибровочного графика и его уравнения. Почему бы не применить расчётный способ по установленным диссертантом значениям молярных или удельных показателей поглощения или с использованием стандартных образцов лекарственных средств?

4. В формулах расчёта приводятся значения молярных показателей поглощения. В фармацевтическом анализе принято использовать значения удельных показателей поглощения, в т.ч. в расчётах с применением метода Фирордта.

5. В тексте диссертации и обозначениях формул иногда не корректно применяется термин «лекарственный препарат», хотя речь идёт об индивидуальных соединениях. Обозначение удельного показателя поглощения не соответствует требованиям ГФ 13.

Высказанные замечания не принципиальны, а вопросы носят только дискуссионный характер и не снижают ценности выполненного диссертантом исследования.

**Заключение о соответствии диссертации критериям «Положения о порядке присуждения ученых степеней».** На основании вышеизложенного считаю, что диссертация Илиева Константина Иванова «Анализ мягких лекарственных форм анестетиков на основе геля «Тизоль» представляет собой завершенную научную квалификационную работу, выполненную на высоком теоретическом и экспериментальном уровне. Автором проведен большой объем приоритетных исследований, совокупность которых можно квалифицировать как решение важной задачи, имеющей значение для фармацевтической отрасли, заключающейся в разработке методик анализа и установлении норм качества новых мазей, представляющих комбинации глицерогидрогеля титана, местных анестетиков и натрия диклофенака. По актуальности поставленных задач, научному уровню их решения, объему и новизне исследований, степени обоснованности, достоверности и практической значимости полученных

результатов диссертационная работа Илиева Константина Иванова соответствует требованиям п. 9 - 14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. (в ред. от 28.08.2017 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

**Официальный оппонент:**

Профессор кафедры фармацевтической химии факультета очного обучения федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
614990, г. Пермь, ул. Полевая, д. 2

тел/факс (342)233-55-01 (<http://www.pfa.ru>)

тел. 89124923248

доктор фармацевтических наук (15.00.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия), профессор

Ярыгина Татьяна Ивановна

04.05.2018

Подпись: *Ильиной Ю. Ч. Ярыгина*  
заверяю: *Ю. Ч. Ярыгина*  
(нач. отдела кадров)

