

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

кандидата фармацевтических наук, доцента кафедры токсикологической химии Карпенко Юлии Николаевны на диссертационную работу Штанько Ирины Николаевны на тему «Разработка иммуностропных средств для местного применения на основе кремний- и кремнийцинксодержащих производных глицерина», представленную в диссертационный совет Д 208.068.01 при ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России к защите на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

### **Актуальность темы.**

Данные эпидемиологических и статистических исследований свидетельствуют об увеличении числа хронических инфекционно-воспалительных заболеваний кожи, мягких тканей и слизистых оболочек, которые являются следствием нарушений в иммунной системе (т.н. вторичные иммунодефициты) и трудно поддаются антибактериальной терапии. Поэтому в настоящее время возрос интерес к иммуностропным средствам. Назначение иммуностропных препаратов на системном уровне не всегда целесообразно по причине необходимости строгого контроля за параметрами иммунной системы пациентов, а также ввиду развития нежелательных побочных эффектов. Более предпочтительным является топическое применение их в виде растворов, мазей и гелей. В связи с этим, представленные исследования по созданию новых иммуностропных средств для местного применения на основе глицеролатов эссенциальных элементов кремния и цинка, а также новых фармацевтических композиций с использованием известных иммуностропных веществ, являются весьма актуальными.

### **Научная новизна исследований.**

Научная новизна исследований состоит в том, что впервые были синтезированы биологически активные кремнийцинксодержащие

глицерогидрогели на основе глицеролатов кремния и цинка. Автором показано, что кремнийцинксодержащий глицерогидрогель оптимального состава нетоксичен, обладает выраженной ранозаживляющей, регенерирующей активностью и антибактериальным действием, что подтверждено патентами.

Предложен ряд фармацевтических композиций для местного лечения воспалительных стоматологических заболеваний на основе кремнийсодержащего глицерогидрогеля и известных иммуностропных веществ (галавита, беталейкина, полиоксидония) в качестве активных лекарственных добавок. На основании изучения фармако-технологических характеристик выбрана оптимальная композиция с содержанием в качестве активного компонента галавита.

Проведена сравнительная оценка иммуностропных свойств кремнийцинксодержащего глицерогидрогеля и фармацевтической композиции с галавитом на основе кремнийсодержащего глицерогидрогеля. Показано, что по иммуностропной активности кремнийцинксодержащий глицерогидрогель не уступает фармацевтической композиции с галавитом.

#### **Практическая значимость.**

Новый кремнийцинксодержащий глицерогидрогель, обладающий широким спектром фармакологической активности, интересен в качестве потенциального лекарственного средства для местного применения в стоматологии и дерматологии. Разработаны и валидированы методики количественного определения кремния и цинка в геле; разработан проект ФСП на субстанцию тетраакис(2,3-диоксипропил)-орто-силикат-1,3-диокса-2-цинк-4-циклопентилметанола глицерогидрогель.

Новая фармацевтическая композиция с галавитом на основе кремнийсодержащего глицерогидрогеля может быть рекомендована для местного лечения воспалительных стоматологических заболеваний. Оптимизирована и валидирована методика количественного определения галавита в композиции; разработан проект ФСП на препарат «мазь для местного применения с галавитом».

**Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтических наук.**

Диссертационная работа выполнена как часть плановых научно-исследовательских работ, проводимых в Институте органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН (тема гос.рег. № 01201254098), программы Президиума РАН №№ 09-П-3-2001, 12-П-3-1030 и Уральского отделения РАН №№ 12-М-34-2071, 13-3-ИП-676.

**Апробация работы.**

Основные положения работы доложены и обсуждены на ряде международных и российских научных и научно-практических конференций, конгрессов и форумов.

**Публикации.** По теме диссертации получено 2 патента на изобретения, опубликовано 11 статей, из них 4 – в изданиях Перечня ВАК, 10 тезисов докладов.

**Соответствие диссертации паспорту научной специальности и отрасли науки.**

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия. Результаты проведенного исследования соответствуют пунктам 1, 2 и 3 паспорта специальности «фармацевтическая химия, фармакогнозия».

**Структура и объем диссертационной работы.**

Диссертационная работа изложена на 147 страницах компьютерного текста, содержит 37 рисунков, 5 схем и 18 таблиц, включает введение, обзор литературы (глава 1), 6 глав экспериментальных исследований, общие выводы, список литературы, включающий 145 источников, в том числе 61 – иностранных, приложение.

Во введении обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи исследования, отражены научная новизна и практическая значимость работы, личный вклад автора, приведены сведения о публикациях и апробации работы,

структуре и объеме диссертации, а также изложены основные положения, выносимые на защиту.

В первой главе (обзор литературы) обобщаются литературные данные о современных иммуностропных препаратах, приводится их классификация и характеристика основных групп, а также сведения о синтезе и свойствах глицеролатов кремния и цинка. Автором показана перспективность создания новых иммуностропных средств топического действия на основе глицеролатов биогенных элементов – кремния и цинка. Обзор литературы изложен на современном уровне и соответствует теме исследования. Ссылки на литературные источники достоверны. На основании анализа литературы Штанько И.Н. объективно и целенаправленно спланированы направления собственных исследований.

Вторая глава традиционно посвящена описанию объектов и методов исследования, материалов и оборудования, используемых при проведении экспериментов, представлен метод синтеза кремнийцинксодеждащих глицерогидрогелей.

Третья глава посвящена синтезу, выбору оптимального состава и первичным фармакологическим исследованиям кремнийцинксодеждащего глицерогидрогеля. На основании данных элементного анализа, ИК-спектроскопии, атомно-эмиссионной спектрометрии, рентгенофазового анализа охарактеризована выделенная дисперсная фаза гидрогеля, предложена модель его структуры. В результате фармакологических исследований показано, что кремнийцинксодеждащий глицерогидрогель является нетоксичным, обладает выраженным ранозаживляющим, регенерирующим действием и умеренной антибактериальной активностью.

В четвертой главе представлены исследования по разработке новых фармацевтических композиций на основе кремнийсодеждащего глицерогидрогеля с использованием в качестве активных добавок иммуностропных веществ: галавита, беталейкина и полиоксидония. С целью установления химической совместимости ингредиентов изучаемых композиций автором проанализированы

ИК-спектры субстанций галавита, беталейкина и полиоксидония, кремнийсодержащего глицерогидрогеля, а также модельных систем, содержащих 10% активных компонентов. Физическая и физико-химическая совместимость компонентов композиций была подтверждена методом центрифугирования. В эксперименте на лабораторных животных показана безопасность применения и эффективность фармакологического действия разрабатываемых композиций. На основании фармако-технологических характеристик для дальнейшего изучения была выбрана фармацевтическая композиция с галавитом на кремнийсодержащем глицерогидрогеле.

Пятая глава посвящена оценке иммуностропных свойств кремнийцинксодержащего глицерогидрогеля и кремнийсодержащей композиции с галавитом. В эксперименте на животных доказана их ранозаживляющая, регенерирующая и иммуностропная активность. Кремнийцинксодержащий глицерогидрогель дополнительно обладает антибактериальным действием.

В шестой главе представлены исследования по разработке методик качественного и количественного анализа кремнийцинксодержащего глицерогидрогеля. Автором предложена методика количественного определения кремния и цинка при их совместном присутствии гравиметрическим методом. Проведена валидационная оценка разработанной методики по показателям: специфичность, аналитическая область, линейность, правильность и прецизионность. Результаты сравнения метрологических характеристик предложенной методики и известного метода атомно-эмиссионной спектроскопии свидетельствуют о сопоставимости результатов количественного определения кремния и цинка. Разработанная методика включена в проект фармакопейной статьи предприятия на субстанцию *тетраakis(2,3-диоксипропил)-орто-силикат-1,3-диока-2-цинка-4-циклопентилметанола глицерогидрогель*.

В седьмой главе приводятся результаты оптимизации спектрофотометрической методики количественного определения галавита в новой фармацевтической композиции на основе кремнийсодержащего глицерогидрогеля. Путем валидации оценена пригодность разработанной

методики для заявленных целей. Методика количественного определения включена в проект ФСП на препарат «мазь для местного применения с галавитом».

В приложении представлены материалы внедрения, подтверждающие практическую значимость диссертационной работы.

**Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и заключений, сформулированных в диссертационной работе.**

Диссертационная работа Штанько И.Н. выполнена на высоком научном уровне, содержит большой экспериментальный материал. Для решения поставленных цели и задач Ирина Николаевна эффективно использовала комплекс современных физических, физико-химических и биологических методов анализа, полученные результаты обработаны статистически. Научные положения и выводы, сформулированные в работе, являются обоснованными и согласуются с полученными экспериментальными данными. Основные экспериментальные исследования выполнены Штанько И.Н. лично или при ее непосредственном участии.

Общие выводы диссертации доказательны, обоснованы и достоверны.

Автореферат полностью раскрывает объем проведенных диссертантом исследований.

При ознакомлении с диссертационной работой Штанько И.Н. возникли отдельные замечания и вопросы:

1. Приводимые в тексте химические соединения должны называться согласно химической номенклатуре, а не представляться в виде формул.
2. В качестве литературных источников используются учебники и учебные пособия, что нецелесообразно для диссертационной работы.
3. Глава 2 диссертации озаглавлена как «ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ», следовало было бы назвать ее традиционно «Объекты и методы исследования», поскольку экспериментальных глав несколько.

4. Во 2 главе не охарактеризованы субстанции галавита, беталейкина и полиоксидония, которые использовались для разработки фармацевтических композиций.
5. Раздел 6.2 озаглавлен как «Разработка и валидация методики количественного определения кремния и цинка». Однако в тексте приводится лишь сама методика, исследования по разработке методики отсутствуют. Какие факторы были изучены в процессе разработки?
6. В разделе 6.3 в спецификации на субстанцию кремнийцинксодержащего глицерогидрогеля представлен показатель «посторонние примеси» и описаны методики качественного и количественного определения соединений титана (IV). В проекте ФСП на препарат «Мазь для местного применения с галавитом» приводится методика определения посторонних примесей методом тонкослойной хроматографии (раздел 7.3). Не понятно, разработаны эти методики диссертантом, или описаны в литературе? Ссылки по тексту отсутствуют.
7. При описании процесса валидации спектрофотометрической методики количественного определения галавита в фармацевтической композиции целесообразно было привести УФ-спектр водного извлечения из модельной смеси «плацебо», который бы более наглядно проиллюстрировал «специфичность» разработанной методики.

Указанные замечания не имеют принципиального значения и не снижают достоинств и значимости проведенных исследований.

### **Заключение**

Диссертационная работа Штанько Ирины Николаевны «тему «Разработка иммуностропных средств для местного применения на основе кремний- и кремнийцинксодержащих производных глицерина», представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой содержится решение актуальной задачи в области медицины и фармации – создание новых

эффективных иммуностропных средств для местного применения на основе глицеролатов кремния и цинка.

Диссертация по актуальности выбранной темы, научной новизне, объему проведенных исследований, практической значимости, обоснованности и достоверности выводов соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

28.04.2015

**Официальный оппонент**

доцент кафедры токсикологической химии

ГБОУ ВПО

«Пермская государственная  
фармацевтическая академия»

Минздрава России,

кандидат фармацевтических наук

(14.04.02 – фармацевтическая химия,

фармакогнозия),

доцент

Карпенко Юлия Николаевна

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ГБОУ ВПО ПГФА Минздрава России)

614990 г. Пермь, ул. Полевая, д. 2

тел. (342) 233-55-01

E-mail: [perm@pfa.ru](mailto:perm@pfa.ru)