

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

на диссертационную работу Малаховой Анны Юрьевны на тему: «Синтез, строение и стандартизация арилсалициламидов, обладающих антигельминтной активностью», представленную в диссертационный совет Д.208.088.01 на базе ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Минздрава России на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия

**Актуальность темы.** На отечественном фармацевтическом рынке антигельминтные препараты представлены преимущественно препаратами зарубежного происхождения, действующие вещества отечественных лекарственных средств данной фармакологической группы являются устаревшими и сравнительно токсичными.

Вместе с тем, гельминтозы занимают значительное место в структуре заболеваемости человека и животных. Поэтому поиск новых малотоксичных и эффективных антипаразитарных средств является перспективным научным направлением.

Салициламиды – группа органических соединений, представители которой являются действующими веществами ряда известных препаратов, обладающими антимикробной, противогрибковой и антигельминтной активностью.

Такое положение дел в полной мере подтверждает актуальность исследований, направленных на совершенствование методов синтеза и стандартизации арилсалициламидов, обладающих антигельминтной активностью.

**Цель и задачи исследования** соответствуют выбранной теме работы и подробно отражают необходимый объем и основные этапы диссертационного исследования, направленного на решение важной задачи создания новых лекарственных средств, обладающих антигельминтной активностью и разработка для них методик фармацевтического анализа.

**Научная новизна.** В диссертационной работе на основании комплекса исследований впервые синтезировано 11 новых арилсалициламидов, выявлены оптимальные условия проведения реакций синтеза как самих целевых

арилсалициламидов, так и промежуточных продуктов их синтеза.

По результатам исследования антигельминтной активности и острой токсичности синтезированных соединений установлен ряд закономерностей между структурой соединений и их биологической активностью, касающиеся атома галогена в составе молекулы (бром/хлор); заместителя в ароматическом фрагменте молекулы (метильная/алкоксигруппа); ацетилирования фенольного гидроксила в 3,5-дигалогенсалициламидах.

**Теоретическая и практическая значимость полученных результатов** не вызывает сомнений.

Разработан технологичный метод синтеза новых производных салициламидов; определена токсичность и антигельминтная активность полученных соединений, установлены закономерности в ряду «структура-активность», выявлены наименее токсичные и наиболее эффективные соединения, в качестве наиболее перспективного лекарственного кандидата предложено соединение МСТ-02 – 2,4-дихлор-6-([4-метил-3-хлорфенил]карбамоил)фенилацетат (надинат). Разработаны и валидированы методики стандартизации его стандартного образца, субстанции надината, а также его лекарственной формы в виде суспензии.

**Степень обоснованности и достоверности научных результатов, положений и выводов диссертации** представляется достаточной. Исследование проведено на современном научно-методическом уровне с использованием методов, позволяющих решить поставленные задачи. Диссертационная работа Малаховой А.Ю. выполнена на хорошем профессиональном уровне и подтверждается большим объемом информационно-аналитических и глубоких экспериментальных исследований, в том числе с применением современных физико-химических методов анализа таких как УФ-, ИК-, ЯМР-спектроскопия, ГЖХ, ВЭЖХ. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений.

Глубина проработки материала подтверждена списком изученной литературы, включающим 136 источников.

Выводы и заключительные положения, сформулированные автором,

вытекают из полученных результатов, отраженных в диссертации, и в достаточной степени обоснованы.

**Уровень апробации и опубликованности основных положений.** Результаты исследования были обсуждены на 12 различных конференциях, опубликованы в 25 научных работах, из которых 13 – в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

**Соответствие диссертации паспорту научной специальности.** Работа Малаховой А.Ю. соответствуют паспорту заявленной специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия: п. 1 «Исследование и получение биологически активных веществ на основе направленного изменения структуры синтетического и природного происхождения и выявление связей и закономерностей между строением и свойствами веществ; п. 2 «Формулирование и развитие принципов стандартизации и установление нормативов качества, обеспечивающих терапевтическую активность и безопасность лекарственных средств».

**Структура диссертационной работы и ее характеристика.** Диссертационная работа изложена на 205 страницах и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы, а также Приложений, включающих акты о внедрении, патент, спектральные данные. Работа иллюстрирована 30 таблицами и 40 рисунками.

Во введении обоснована актуальность проблемы, сформулированы цель и задачи исследования, охарактеризована научная новизна и практическая значимость полученных результатов.

В первой главе, посвященной обзору литературы, приведены отечественные и зарубежные данные о применяемых в медицине антигельминтных средствах, в том числе , лекарственных средств содержащих в составе N-арилсалициламида. В работе, отмечены преимущества и недостатки соединения под названием ронтанокс, синтезированного ранее на кафедре фармацевтической химии СПХФА.

Во второй главе приведены результаты, касающиеся синтеза, изучения строения и свойств производных арилсалициламидов.

Третья глава посвящена результатам изучения биологической активности производных арилсалициламидов – острой токсичности и антигельминтной активности.

В четвертой главе приведены результаты исследований по стандартизации наиболее перспективного соединения, выбранного в качестве лекарственного кандидата, - МСТ-02, 2,4-дихлор-6-([4-метил-3-хлорфенил]карбамоил)фенилацетат (надинат).

В пятой главе представлены материалы и методы, используемые в исследовании.

Диссертация А.Ю. Малаховой в целом производит положительное впечатление: материал изложен последовательно, отражает поставленные задачи исследования, все части работы взаимосвязаны. Недостатком являются некорректные фразы и опечатки, которые встречаются в диссертации.

### **Вопросы, возникшие при оценке работы.**

Диссертационная работа Малаховой Анны Юрьевны написана в целом хорошо, но возник ряд вопросов:

1. Можно ли по результатам Вашей работы выделить наиболее перспективный способ синтеза производных арилсалициламидов, оценить его преимущества по сравнению с известными ранее с точки зрения доступности исходных соединений, количества стадий, временных затрат, чистоты получаемых продуктов и др.
2. Почему токсичность и эффективность синтезированных салициламидов сравнивали с разными соединениями – токсичность с фенасалом, антигельминтную активность с ронтаноксом?
3. Ряд вопросов и замечаний относительно методик стандартизации и их валидации.  
- методики стандартизации не унифицированы с точки зрения выбора растворителя для анализа соединения МСТ-02 методами УФ-

спектро스코пии (тест Подлинность) и ВЭЖХ (Посторонние примеси, Количественное определение) и хроматографических условий. В частности, чем обусловлен выбор различных обращено-фазовых колонок для анализа МСТ-02 и консервантов (нипагина и нипазола), а также трехкомпонентного элюента для анализа МСТ-02 (труднореализуем по сравнению с двухкомпонентной системой).

- не предусмотрена возможность использования альтернативных хроматографических колонок.

- какова воспроизводимость времен удерживания в ВЭЖХ – автор приводит значения с точностью до сотых (с. 60 , табл. 2.5, с. 127 и др.) без стандартных отклонений.

- является ли доступным стандартный образец примеси, использование которого предусмотрено в методиках стандартизации?

- каково относительное стандартное отклонение при определении удельного показателя поглощения (с. 135). Почему для выполнения количественного определения методов УФ-спектроскопии выбран вариант анализа с использованием стандартного образца, а не удельного показателя поглощения?

- в расчетных формулах для количественных определений не учтена чистота стандартного образца.

- при изложении результатов валидации не приведены данные о специфичности, робастности (устойчивости) методик, стабильности растворов аналита. Выполнялась ли валидации по этим параметрам?

Возникшие вопросы и замечания не снижают качества и ценности проведенных исследований и не влияют на общую положительную оценку диссертационной работы Малаховой Анны Юрьевны.

### **Заключение**

Диссертационная работа Малаховой Анны Юрьевны «Синтез, строение и стандартизация арилсалициламидов, обладающих антигельминтной активностью» является законченной научно-квалификационной работой, в

которой содержится решение задач, имеющих важное значение для фармации и производства новых лекарственных препаратов.

По актуальности выбранной темы, научной новизне, объему проведенных исследований, практической значимости, обоснованности и достоверности выводов диссертационная работа Малаховой Анны Юрьевны соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. Постановления Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 № 335), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Малахова Анна Юрьевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 - фармацевтическая химия, фармакогнозия.

#### ОФИЦИАЛЬНЫЙ ОППОНЕНТ:

Руководитель группы химико-аналитических исследований, старший научный сотрудник  
ЗАО «Санкт-Петербургский институт фармации», кандидат фармацевтических наук  
(15.00.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия)

Косман Вера Михайловна

«15» сентября 2017 г.

Адрес: 188663, Ленинградская область, Всеволожский район,  
г.п. Кузьмолловский, ул. Заводская, д. 3 , корп. 245  
Телефон. моб.: +79217404924;  
e-mail: kosmanvm@mail.ru

Подпись Косман Веры Михайловны заверяю  
Секретарь Санкт-Петербургского  
института фармации



С.А. Гаврилова