

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу **ІРОКО ІМАМУЗО МЕТЬЮ «Розробка складу та технології стоматологічного гелю на основі сировини природного походження»**, яка представлена до захисту в спеціалізовану вчену раду Д 64.605.02 при Національному фармацевтичному університеті на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація

Актуальність теми.

Незважаючи на досягнення сучасної органічної хімії, що забезпечує людство величезною кількістю синтетичних лікарських засобів, в останні роки усе більше визнання дістають лікарські засоби рослинного походження. Перевагою препаратів на рослинній основі є те, що біологічно активні речовини більш природно включаються в обмінні процеси організму людини, чим синтетичні препарати. Наслідком цього є краща переносимість, більш рідкий розвиток побічних ефектів і ускладнень. Такі препарати актуальні для лікування різних захворювань, у тому числі захворювань пародонту, де контакт ліків відбувається безпосередньо з ураженою слизовою оболонкою.

Ефективність лікування захворювань пародонта, хоча фармацевтичний ринок України і представлений різноманітними лікарськими засобами, недостатня, що виправдовує необхідність активізації розробок нових лікарських засобів для амбулаторного стоматологічного лікування.

Враховуючи, що для терапії захворювань пародонту важливим є комплексний підхід, препарати стоматологічної спрямованості мають забезпечувати вплив на різні ланки патогенезу захворювань. Зокрема, це характерно для багатокомпонентних лікарських засобів рослинного походження. Проте, кількість цих препаратів, порівняно з однокомпонентними, на фармацевтичному ринку стоматологічних засобів України незначна, що свідчить про доцільність визначеного напрямку, який має важливе медичне і соціальне значення. Актуальність створення лікарських препаратів на основі сировини природного походження для місцевої дії з антимікробною, протизапальною та репаративною активністю є своєчасним.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт НФаУ («Створення складу і технології одержання біологічно-активних речовин і лікарських засобів природного походження», № державної реєстрації 0103U000477 (2003–2013 рр.), що перереєстрована на «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної і синтетичної сировини», № державної реєстрації 0114U000945 (2014–2019 рр.) та проблемної комісії «Фармація» МОЗ та НАМН України (протокол № 84 від 19.02.2014 р.).

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків, сформульованих у дисертаційній роботі та їх достовірність.

Наукові положення дисертаційної роботи Іроко Імамузо Метью стосуються створення лікарського препарату у формі гелю на основі АФІ рослинного походження для терапевтичної стоматології.

Робота має достатній обсяг експериментального матеріалу, який добре ілюстрований, а його результати статистично оброблені й достовірні. Наукові положення та висновки, сформульовані у дисертаційній роботі є експериментально обґрунтованими, мають об'єктивний характер, логічно витікають із отриманих результатів та базуються на ґрунтовній методологічній основі.

Наукова новизна одержаних результатів.

Вперше на підставі проведеного комплексу досліджень теоретично та експериментально обґрунтовано склад і технологію гелю з сухим екстрактом алое та густим екстрактом кори дуба під умовною назвою «Алое-дентал» для лікування запальних захворювань пародонту та слизової оболонки порожнини рота.

Із використанням сучасних методів досліджень вивчено фізико-хімічні та структурно-механічні властивості розробленого гелю.

Вперше на підставі результатів фізико-хімічних досліджень розроблено методики стандартизації гелю «Алое-дентал», проведено валідацію методики кількісного визначення активних фармацевтичних інгредієнтів, антимікроб-

ного консерванта – ніпагіну. Науково обґрунтовано і експериментально підтверджено критичні технологічні параметри, що забезпечують стабільність гелю у процесі зберігання і термін придатності (2 роки).

Біологічними дослідженнями доведено високу специфічну активність і нешкідливість розробленого препарату. Новизна досліджень захищена патентом України на корисну модель.

Практичне значення одержаних результатів.

Створено і запропоновано для практичної медицини новий комбінований лікарський препарат у вигляді гелю з сухим екстрактом алое та густим екстрактом кори дуба під умовною назвою «Алое-дентал» для лікування запальних захворювань пародонту та слизової оболонки порожнини рота.

Підготовлено і видано інформаційний лист «Склад і технологія екстемпорального гелю з рослинними екстрактами для застосування у стоматології», який впроваджено у діяльність аптек.

Визначені основні показники якості гелю «Алое-дентал», розроблено методики ідентифікації та кількісного визначення діючих та допоміжних речовин, розроблено проекти МКЯ і технологічного регламенту, які апробовано в промислових умовах на базі ПАТ «Хіміко-фармацевтичний завод «Червона зірка»» (акт апробації від 15.06.2016 р.).

Окремі фрагменти роботи впроваджено до навчального процесу ряду вищих навчальних закладів України медичного (фармацевтичного) профілю.

Повнота викладу в наукових працях дисертаційних досліджень.

Основний зміст і положення представленої роботи обговорювалися на науково-практичних конференціях різного рівня та у відкритому друці. За матеріалами дисертації опубліковано 7 статей у фахових виданнях (із них 2 за кордоном), 11 тез доповідей, 1 інформаційний лист, одержано 1 патент України. Публікації та автореферат відображають основний зміст дисертації.

Обсяг та структура дисертації.

Дисертаційна робота має традиційну структуру та логічну

послідовність у викладенні матеріалу, складається зі вступу, 5 розділів, загальних висновків, списку використаних джерел і додатків. Обсяг основного тексту – 131 сторінка. Робота ілюстрована 31 таблицею, 28 рисунками. Бібліографія включає 198 джерел літератури, із них 64 іноземних.

У вступі наведено актуальність, визначена мета і завдання дослідження, перелічені об'єкти, предмет, висвітлено наукову новизну, практичне значення, подано відомості про апробацію результатів роботи та дані щодо її обсягу і структури.

Перший розділ присвячено питанням етіології, патогенезу і фармако-терапії запальних захворювань пародонту та слизової оболонки порожнини рота. Представлений автором аналіз літературних джерел показав, що хімічний склад, біологічна активність, фармакологічні властивості та досвід практичної медицини свідчать про перспективність використання рослинних екстрактів кори дуба та алое при створенні препарату пародонтопротекторної, антимікробної, протизапальної та репаративної дії.

У другому розділі автором обґрунтована загальна методологія та аргументовано методи аналізу, які використані при проведенні подальших досліджень. Наведена характеристика діючих та сучасних допоміжних речовин – гелеутворювачів, розчинників та інш.; представлені методики оцінки показників якості гелю, мікробіологічні та біологічні методи дослідження.

Третій розділ присвячений фармацевтичній розробці нового гелю під умовною назвою «Алое-дентал».

На першому етапі автором було здійснено маркетингове обґрунтування доцільності створення нового гелю з рослинними екстрактами для застосування у терапії запальних захворювань пародонту та слизової оболонки порожнини рота. Цей етап складався з декількох складових: аналізу арсеналу існуючих на ринку лікарських препаратів для фармако-терапії обраної нозології та проведенню опитування лікарів-стоматологів. На підставі аналізу українського ринку встановлено, що домінуючі позиції в асортименті стоматологічних гелів займають імпорتنі препарати, фармакологічна активність

яких, у більшості, забезпечується синтетичними діючими речовинами. На ринку Нігерії взагалі відсутні гелі, які призначені для застосування у стоматології. Результати опитування лікарів-стоматологів показали, що актуальним є розширення асортименту лікарських препаратів для застосування у терапії запальних захворювань пародонту та слизової оболонки порожнини рота за рахунок створення нових лікарських препаратів у формі гелів на основі сировини природного походження.

При обґрунтуванні складу гелю дисертантом було проведено комплекс біологічних та фармако-технологічних досліджень, які дозволили визначити склад основи-носія, концентрації АФІ, якісний та кількісний вміст допоміжних речовин.

Згідно алгоритму фармацевтичної розробки первісно було проведено дослідження з вивчення розчинності АФІ та обґрунтовано в якості розчинника гліцерин. Проведені фізико-хімічні та структурно-механічні дослідження дозволили обрати гелеву основу на основі карбомеру марки 934 Р з концентрацією 3,0 %, яка є стабільною системою з помірними тиксотропними властивостями та задовільними споживчими характеристиками. В якості нейтралізатора карбомеру 934 Р обрано трометамол 3,0 %. На основі проведених мікробіологічних досліджень вибрано концентрацію густого екстракту кори дуба 5,0 %. Концентрація сухого екстракту алое 3,0 % встановлена фармакологічними дослідженнями. Методом оцінювання смакової панелі та бальної системи за А.І. Генцовою обґрунтована концентрація сахарину натрію 0,1 %, яка забезпечує приємний смак та помірну осмотичну активність гелю.

Мікробіологічними дослідженнями доведена антимікробна дія гелю з ГЕКД і СЕА та необхідність введення антимікробного консерванту ніпагіну в концентрації 0,1 %.

На підставі реологічних та фізико-хімічних досліджень дисертант обґрунтував раціональну технологію гелю, яка передбачає певний температурний режим, порядок уведення інгредієнтів, а також режими перемішування. Дисертантом визначені критичні параметри технологічного процесу, складе-

но технологічну схему виробництва. З урахуванням отриманих даних були розроблені інформаційний лист з приготування гелю «Алое-дентал» в умовах аптек та проект технологічного регламенту на його промислове виробництво в умовах ПАТ «ХФЗ» Червона зірка».

Четвертий розділ дисертації присвячений питанням розробки методик стандартизації та вивчення стабільності. За текстом даного розділу представлені дані з визначення основних показників якості препарату на підставі сучасних методів досліджень.

Так, ідентифікацію сухого екстракту алое (СЕА) запропоновано проводити методом тонкошарової хроматографії; ідентифікацію дубильних речовин – реакціями з 5 % розчином заліза (III) хлориду та з розчином ваніліну в кислоті хлористоводневій. Кількісне визначення активних фармацевтичних інгредієнтів: танінів в перерахунку на пірогалол запропоновано проводити методом абсорбційної спектрофотометрії в видимій області; суми органічних кислот СЕА в перерахунку на кислоту яблучну – титрометричним методом. Ідентифікацію та кількісне визначення антимікробного консерванту ніпагіну запропоновано проводити методом високоефективної рідинної хроматографії. Представлено валідацію аналітичних методик кількісного визначення суми поліфенолів ГЕКД та суми органічних кислот СЕА.

Розроблені дисертантом методики якісного та кількісного аналізу включено до проекту МКЯ на гель «Алое-дентал».

Дисертантом встановлено, що впродовж періоду спостереження гель відповідає вимогам ДФУ за всіма показниками якості, що дозволило встановити термін їх придатності – 2 роки при температурі 15- 25 °С.

У п'ятому розділі наведено результати біофармацевтичних та фармакологічних досліджень гелю «Алое-дентал».

Біофармацевтичними дослідженнями показано помірний рівень осмотичної активності розробленого гелю, що забезпечує належні споживчі властивості. Поступове вивільнення діючих речовин сприяє пролонгованому лікувальному ефекту.

Фармакологічними дослідженнями доведено пародонтопротекторну, антимікробну, репаративну та протизапальну активність гелю «Алое-дентал». Експериментально доведено, що розроблюваний гель є майже не токсичним і відноситься до IV класу токсичності речовин.

Додатки містять копії: патенту на корисну модель № 109792, проектів МКЯ та технологічного регламенту на виробництво гелю «Алое-дентал», акту апробації технології та методів контролю якості в промислових умовах ПАТ «ХФЗ «Червона зірка» (м. Харків), інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я № 5-2016, актів впровадження пропозицій у навчальний процес кафедр технології ліків ряду вищих освітніх закладів України, акту впровадження технології гелю в умовах аптек.

Таким чином, за результатами теоретичних і експериментальних досліджень, наукового і практичного значення одержаних даних дисертаційна робота Іроко Імамузо Метью відповідає вимогам до кандидатських робіт.

Разом з тим при загальній позитивній оцінці дисертації Іроко Імамузо Метью, варто висловити деякі зауваження та побажання:

1. При обґрунтуванні вибору об'єктів дослідження – рослинних екстрактів кори дуба та алое, доцільно було надати більш детальну інформацію щодо сировинної бази цих рослин як в Україні, так і Нігерії.
2. При проведенні фізико-хімічних методів та фармако-технологічних досліджень бажано робити посилання на останнє видання ДФУ 2.0.
3. Автором були проведені термогравіметричні дослідження, але у дисертації наведено дериватограми лише екстракту алое. При обґрунтуванні технології бажано було б навести також дериватограми густого екстракту кори дуба та готового гелю.
4. У розділі 3 при проведенні аналізу асортименту стоматологічних лікарських засобів, зареєстрованих на фармацевтичному ринку Нігерії, бажано було б надати числові характеристики ринку (кількість зареєстрованих препаратів, відсоток імпортованих препаратів).

5. За текстом дисертаційної роботи зустрічаються деякі друкарські та орфографічні помилки.

Проте наведені зауваження не мають принципового характеру і не впливають на якість проведених досліджень, на теоретичне й практичне значення дисертаційної роботи.

Висновок. Дисертація Іроко Імамузо Метью на тему «Розробка складу та технології стоматологічного гелю на основі сировини природного походження» є завершеною науковою працею. За актуальністю обраної теми, об'ємом виконаних досліджень, новизною, методичним рівнем та науково-практичним значенням отриманих результатів, впровадженням повністю відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів», а її автор – Іроко Імамузо Метью заслуговує присудження наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація.

Офіційний опонент:

Старший науковий співробітник лабораторії технології готових лікарських засобів Державного підприємства «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції», кандидат фармацевтичних наук, старший науковий співробітник



Л.М. Сіденко

Підпис офіційного опонента кандидата фармацевтичних наук, старшого наукового співробітника Л.М. Сіденко засвідчую:

вчений секретар Державного підприємства «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції», доктор біологічних наук, професор




Н.Ф. Маслова