

## **ВІДГУК**

### **офіційного опонента**

на дисертаційну роботу **Ляпунової Анни Миколаївни** на тему:

**«Фармацевтична розробка і стандартизація м'яких лікарських засобів  
мометазону фууроату для лікування дерматозів»,**

що представлена до спеціалізованої вченої ради Д 64.605.01 при  
Національному фармацевтичному університеті для захисту на здобуття  
наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю  
15.00.03 – стандартизація та організація виробництва лікарських засобів

Дисертаційна робота Ляпунової А. М. присвячена комплексним дослідженням фізичних і фізико-хімічних властивостей мометазону фууроату (МФ), змішаних розчинників та емульсійних основ для м'яких лікарських засобів (МЛЗ), біофармацевтичних властивостей емульсій з МФ, а також фармацевтичній розробці та стандартизації за результатами цих та інших досліджень (аналітичних, реологічних, технологічних, мікробіологічних) трьох лікарських препаратів з МФ у формі крему на основі емульсії масло/вода (м/в), а також крему і мазі на основі емульсії вода/масло (в/м), що призначені для лікування дерматозів.

**Актуальність теми.** Лікування дерматозів є важливою медико-соціальною проблемою у зв'язку з високим рівнем захворюваності, про що свідчать дані статистики. Для місцевого лікування дерматозів найширше застосовують мазі та креми з активними кортикостероїдами (КС). Досвід клінічного застосування МЛЗ з активними фторованими КС свідчить, що при нашкірному застосуванні у формі мазей і кремів вони часто виявляють побічні ефекти. МФ є активним нефторованим КС, що виявляє ефективну протизапальну дію при мінімальних побічних ефектах, тобто йому властиве оптимальне співвідношення «користь/ризик».

Свого часу в Україні були зареєстровані імпортовані препарати з МФ у формі крему і мазі, а подібні їм вітчизняні препарати на ринку України були відсутні. Проблема імпортозаміщення щодо цих МЛЗ була актуальною для дерматології.

Крім того, інноваційні препарати *Елоком*<sup>®</sup> крем 0,1 % і *Елоком*<sup>®</sup> мазь 0,1 % розроблені на основі ліпофільних емульсій в/м, що обмежує їх застосування в дерматології, оскільки для лікування гострих запальних процесів, що супроводжуються ексудацією, потрібні креми на основі гідрофільних емульсій м/в.

Враховуючи актуальність проблеми, метою дисертації визначено фармацевтичну розробку і стандартизацію м'яких лікарських засобів з мометазону фууроатом на основі емульсій масло/вода і вода/масло, призначених для місцевого лікування дерматозів. Виходячи з поставленої мети, дисертантом сформульовані конкретні завдання дослідження. В дисертації викладено результати послідовного вирішення цих завдань, що дозволили успішно вирішити поставлену мету.

Дисертація виконана за планом науково-дослідних робіт (НДР) ДП «ДНЦЛЗ» за темою «Біофармацевтичні дослідження в області розробки експериментально-теоретичних основ створення нових лікарських препаратів в оптимальних лікарських формах і контроль їхньої якості» (№ держ. реєстрації 0198U00864), договором між ДП «ДНЦЛЗ» і ВАТ «Татхімфармпрепарати» № 90-2011 «Сравнительное исследование специфической фармакологической активности и токсикологических свойств препарата Мометазон крем» та договором між ДП «ДНЦЛЗ» і ВАТ «Фармак» № 39-2006 «Розробка нормативно-технічної документації на м'які лікарські засоби – аналоги мазі та крему *Елоком*» (№ держ. реєстрації 0109U006239), а також за планом НДР ДНУ «НТК «Інститут монокристалів» НАН України» за темою: «Супрамолекулярна архітектура та властивості функціональних органічних матеріалів» (№ держ. реєстрації 0116U001211).

Дисертація викладена на 330 сторінках, містить анотацію і складається зі вступу, 5 розділів, висновків, списку використаних джерел, додатків. Обсяг основної частини становить 172 сторінки. Робота містить 34 таблиці і 127 рисунків. Список джерел включає 299 робіт (64 – латиницею, 235 – кирилицею).

**Розділ 1.** При узагальненні даних наукової літератури автор використала актуальні джерела. Показано, що для лікування алергодерматозів перспективним є нашкірне застосування МЛЗ з МФ, який завдяки позагеномному механізму про-

тизапальної дії виявляє суттєво менше побічних ефектів порівняно з фторованими КС. Визначено, що в сучасній медицині для лікування алергодерматозів використовують МФ безводний, а алергічних ринітів – МФ моногідрат, але пояснення цьому в науковій літературі відсутні. Проаналізовано обсяги продажів на ринку України МЛЗ, що містять активні КС, і виявлено тенденцію до щорічного збільшення продажів інноваційних препаратів з МФ. Показана доцільність виведення на ринок України крему і мазі з МФ на основі емульсій в/м, які б за рівнем якості, ефективності та безпеки відповідали інноваційним препаратам. Крім того, показано, що для крему з МФ на основі емульсії м/в є вільний сегмент ринку. Проаналізовані дані літератури та нормативних документів стосовно сучасних вимог до фармацевтичної розробки та стандартизації МЛЗ, критичних показників їх якості та ризиків для якості. Наведена інформація сприяла обґрунтованому визначенню мети і завдань (напрямок) дослідження.

**Розділ 2.** Даний розділ традиційно присвячений:

- обґрунтуванню загальної методології досліджень за вимогами регуляторних органів, загальних статей і монографій провідних фармакопей та Державної Фармакопеї України (ДФУ), міжнародних стандартів і нормативних документів МОЗ України, що стосуються фармацевтичної розробки (ICH Q8), допоміжних речовин, виробничих процесів, специфікацій, валідації аналітичних методик, випробувань стабільності тощо;

- характеристиці об'єктів дослідження (МФ безводного та МФ моногідрату різних фірм-виробників, відповідних допоміжних речовин, спінових зондів, туб, експериментальних зразків емульсій і розроблених препаратів, а також референтних препаратів з МФ, застосованих в порівняльних дослідженнях);

- опису методів дослідження та застосовуваних приладів і обладнання;

- опису розроблених методик аналізу МФ та його супровідних домішок з наведенням результатів валідації цих аналітичних методик, що підтверджують їх коректність, зокрема, методики кількісного визначення МФ у розчинах методом абсорбційної спектрофотометрії в УФ і видимій областях, методики визначення

низьких концентрацій МФ у розчинах методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ), методики кількісного визначення МФ і феноксіетанолу методом ВЕРХ, методики кількісного визначення МФ і домішок МФ методом ВЕРХ, а також методики кількісного визначення гексиленгліколю та пропіленгліколю в розчинах методом газової хроматографії (ГХ);

- опису та/або посилань на джерела літератури щодо застосованих біофармацевтичних, фармакологічних та мікробіологічних методів.

Слід зазначити актуальний методологічний рівень і сучасні методи досліджень, що включають дуже широкий арсенал найсучасніших інструментальних фармакопейних методів (лазерну дифракцію, рентгенівську дифракцію порошку, спектрофотометрію в УФ і видимій областях, ВЕРХ, ГХ, капілярну та ротаційну віскозиметрію, метод діалізу крізь напівпроникну мембрану тощо), а також інші методи (наприклад, метод спінових зондів, що не є традиційним для застосування в фармації). Необхідно відзначити великий об'єм НДР стосовно розробки та валідації методик аналізу. Результати цих робіт, напевно, слід було викласти в окремому розділі, як творчій доробок дисертанта.

**Розділ 3.** По-перше, у цьому розділі наведено результати досліджень таких властивостей МФ, як кристалічна структура, розподіл часток за розмірами, розчинність у різних за складом і структурою розчинниках, і стабільність залежно від впливу стресових факторів. На підставі результатів досліджень обрано субстанції МФ, науково обґрунтовано склад розчинників і їх функціональне призначення, діапазон температур і рН середовища, при яких МФ залишається стабільним.

По-друге, наведено результати досліджень таких допоміжних речовин, як змішані розчинники *вода – гексиленгліколь* стосовно їх об'ємних властивостей (густини і молярного об'єму), поверхневого і міжфазного натягу (у відсутності та присутності поверхнево-активних речовин), кінематичної в'язкості та термодинаміки в'язкої течії). За результатами досліджень теоретично обґрунтований вплив структури змішаних розчинників на розчинність МФ, функціональне призначення гексиленгліколю у складі МЛЗ та визначено особливості механізму фізичної ста-

білізації емульсій в/м при високому вмісті гексиленгліколю в дисперсній фазі.

По-третє, наведено результати досліджень міжфазного натягу, розміру часток масляної фази, реологічних параметрів емульсій м/в і структури агрегатів емульгаторів залежно від їх складу. За результатами досліджень обґрунтовано залежність реологічних параметрів емульсій м/в від складу і структури агрегатів емульгаторів, а також механізм їх фізичної стабілізації, пов'язаний з утворенням в об'ємі емульсій коагуляційних структур при певній структурі цих агрегатів.

В ході подальшої роботи було встановлено, що в ліпофільному середовищі емульсій в/м, де дисперсною фазою є 80 мас.% водний розчин гексиленгліколю, емульгатор в/м утворює зворотні міцели і не адсорбується на міжфазній поверхні. Показано, що механізм фізичної стабілізації емульсій в/м при цьому має бути пов'язаний з високою консистенцією дисперсійного середовища, яка визначається маркою вазеліну, вмістом воску білого та складом емульгаторів. Встановлено, що ризики для фізичної стабільності таких емульсій в/м становлять режими перемішування і температура; обґрунтовані оптимальні параметри виробничих процесів.

#### **Розділ 4** присвячений результатам біофармацевтичних досліджень.

По-перше, методом діалізу крізь напівпроникну мембрану досліджено осмотичну активність гексиленгліколю порівняно з пропіленгліколем. Встановлено, що як і у разі пропіленгліколю гексиленгліколь дифундує в камеру з водою, а вода – в камеру з гексиленгліколем. Відмінності в кінетиці цих процесів у разі гексиленгліколю і пропіленгліколю обумовлені різницею в їх молекулярних масах та величинах ГЛБ. Показано, що консистентні емульсії м/в уповільнюють ці дифузійні процеси, а емульсії в/м сприяють майже їх усуненню.

По-друге, досліджено розподіл і дисперсний стан двох стероїдних спінових зондів і МФ в емульсіях двох типів залежно від різних факторів: гідрофільно-ліпофільних властивостей стероїдів; типу емульсії; хімічної природи, складу і полярності дисперсійного середовища та дисперсної фази.

По-третє, при узагальненні результатів фармакологічних досліджень показано, що значущими факторами для динаміки протизапального ефекту є концентрація

МФ. Встановлено, що при гострому декстрановому запаленні стопи щурів протизапальний ефект МФ на основі емульсії м/в є вищим порівняно з МЛЗ на основі емульсії в/м, внаслідок чого гідрофільний крем з МФ слід застосовувати в гострій фазі запального процесу. Доведено, що утворення великих за розмірами часток дисперсної фази в емульсії в/м внаслідок порушень технологічного процесу становить ризик для ефективності протизапальної дії мазі з МФ.

Результати досліджень дозволяють управляти осмотичною активністю, розподілом та дисперсним станом МФ і ефективністю його протизапальної дії, а також усунути ризики для ефективності препаратів.

**Розділ 5.** Даний розділ містить інформацію про фармацевтичну розробку, стандартизацію та дослідження трьох МЛЗ з МФ. Обґрунтовано склади препаратів, стандартизовано показники їх якості, наведено результати досліджень фізичних і фізико-хімічних властивостей, узагальнено результати досліджень біологічних властивостей; обґрунтовано вибір первинного пакувального матеріалу (алюмінієвих туб); наведено результати розробки та оцінки виробничих процесів і узагальнено мікробіологічні характеристики.

Положення і висновки, що викладені в дисертації, базуються на достатніх експериментальних даних; результати досліджень статистично оброблені. Всі дослідження виконані на високому рівні з використанням сучасних фізичних, фізико-хімічних, технологічних, аналітичних, фармакологічних і мікробіологічних методів.

Всі висновки, наведені до розділів дисертаційної роботи, відповідають поставленим задачам і повністю узгоджуються з одержаними експериментальними даними, вони логічні та науково обґрунтовані.

***Наукова новизна роботи*** не викликає сумнівів та полягає в такому:

1. Вперше показано, що розчинність МФ безводного через певний час розчинення у воді та розбавлених розчинах пропіленгліколю і гліцерину перевищує розчинність МФ моногідрату приблизно в 2,3 рази. Зроблене припущення, що відмінності в розчинності пов'язані з відмінностями в їх кристалічних структурах,

зокрема, в сумарних енергіях водневих зв'язків, які дорівнюють 10,20 ккал/моль для МФ безводного і 16,03 ккал/моль для МФ моногідрату.

2. Розширені наукові дані про структуру змішаних розчинників *вода – гексиленгліколь* і показано вплив їх структури на розчинність МФ.

3. Розширені наукові поняття про вплив складу комплексних емульгаторів на структуру їх змішаних агрегатів і залежність від неї реологічних параметрів емульсій м/в. Показано, що в змішаних агрегатах трьох емульгаторів, що суттєво відрізняються за величинами ГЛБ, відбувається латеральний розподіл фаз.

4. Удосконалені наукові уявлення про механізм стабілізації емульсій в/м з високим вмістом у дисперсній фазі поверхнево-активного розчинника *гексиленгліколю*. Показано, що молекули емульгатору в/м утворюють у вазеліні зворотні міцели і не адсорбуються на поверхні розподілу фаз. Фізична стабілізація таких емульсій має бути пов'язана з високою консистенцією гідрофобного середовища.

5. Розширені наукові дані про фармацевтичні фактори, що впливають на дисперсний стан і розподіл стероїдів і МФ в емульсіях м/в і в/м, а також на протизапальний ефект МЛЗ з МФ залежно від різних фармацевтичних факторів: типу і розміру часток дисперсної фази емульсій, дисперсного стану МФ тощо.

6. Розроблено оригінальний склад лікарського препарату з МФ для лікування дерматозів на основі емульсії м/в (патент 2 548 764 РФ).

**Практичне значення** роботи полягає, перш за все, в державній реєстрації розроблених препаратів *Мометазон (Молескін®) крем 0,1 %* і *Мометазон (Молескін®) мазь 0,1 %* (№ UA/7002/01/01 і № UA/7002/02/01), що свідчить про належну якість розроблених дисертантом реєстраційних документів, а також впровадженні їх у промислове виробництво, що свідчить про коректність розроблених технологічних процесів. Показано, що впроваджені препарати знайшли широке застосування в медицині, оскільки обсяги їх продажів на ринку України перевищили такі для інноваційних препаратів *Елоком® крем 0,1 %* і *Елоком® мазь 0,1 %*. Дисертантом також розроблено реєстраційні документи на препарат *Мометазон крем 0,1 %* на основі емульсії м/в.

Практичним доробком дисертанта є Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.8:2016 «Лікарські засоби. Формалізоване загальне оцінювання ризиків з метою встановлення відповідної належної виробничої практики для допоміжних речовин, використовуваних в лікарських препаратах для людини», введена в дію Наказом МОЗ України від 29.07.2016 р. № 798, що призначена для фармацевтичної галузі України.

Позитивно оцінюючи проведену дисертантом роботу, можна висловити такі зауваження та поставити запитання:

1. Розробка та валідація методик кількісного визначення МФ методом абсорбційної спектрофотометрії в УФ і видимій областях, МФ і феноксіетанолу методом ВЕРХ, МФ і його супутніх домішок методом ВЕРХ (2 методики), гексиленгліколю та пропіленгліколю методом ГХ є досить великою часткою експериментальних робіт дисертанта та його творчим доробком, який я оцінюю позитивно. Тому вважаю, що результати цих робіт слід було винести в окремий розділ, а не наводити в розділі 2 «Об'єкти, матеріали та методи досліджень».

2. При вивченні впливу стресових факторів на стабільність МФ при додаванні розчину натрію гідроксиду відбувалося повне розкладання МФ. Чому не були обрані такі умови, щоб розкладання МФ відбувалося поступово? Це б дозволило визначити продукти розкладання, що могли б утворюватися у процесі зберігання препаратів з лужним середовищем.

3. При стандартизації препаратів на основі емульсій в/м в специфікацію не введено норми для сторонніх домішок. Чи відповідає це вимогам настанови ІСН щодо домішок в нових лікарських препаратах? Чи не буде відсутність цієї норми предметом зауважень з боку органів з реєстрації та інспекторату з GMP?

4. Для оцінки специфічності методик ідентифікації та кількісного визначення МФ зазначено критерій збіжності часів утримування піків на хроматограмах  $\pm 2\%$ . Чим обґрунтований такий критерій?

5. Прошу пояснити, домішка D є технологічною домішкою чи потенціальним продуктом деградації МФ?

Висловлені зауваження та запитання не зменшують наукове значення робо-



ти та жодним чином не ставлять під сумнів положення, винесені автором на захист; вони носять рекомендаційний та уточнювальний характер і не впливають на загальну позитивну оцінку дисертаційної роботи, що виконана на сучасному науковому рівні, викладена логічно і послідовно професійною мовою та характеризує автора як кваліфікованого фахівця в області стандартизації лікарських засобів та організації їх виробництва. Особливо слід підкреслити відповідність досліджень найсучаснішим вимогам міжнародних та національних стандартів і навіть тенденціям розвитку стандартизації, а також величезний арсенал найсучасніших інструментальних методів аналізу.

Зміст автореферату відповідає основним положенням дисертаційної роботи, він в цілому відображає обсяг і результати проведених досліджень та проілюстрований достатньою кількістю рисунків і таблиць. В авторефераті висвітлено наукову новизну та практичне значення, надано інформацію про публікації дисертанта у наукових фахових виданнях.

Результати досліджень викладено в 19 наукових працях: 9 статей (з них 6 – у фахових наукових виданнях, рекомендованих МОН України, 1 – у фаховому науковому закордонному виданні, 2 – у фаховому науковому виданні хімічного профілю), 1 патент РФ, 1 глава у колективній монографії, 7 матеріалів і тез доповідей та 1 Настанова МОЗ України. Основні результати роботи оприлюднено на 7 наукових форумах різного рівня.

**Висновок.** Дисертаційна робота **Ляпунової Анни Миколаївни** на тему: **«Фармацевтична розробка і стандартизація м'яких лікарських засобів мометазону фууроату для лікування дерматозів»** є завершеною науково-дослідною працею, в ході якої отримані нові науково обґрунтовані теоретичні та експериментальні результати, що дозволили вирішити актуальну наукову проблема створення лікарських препаратів з мометазону фууроатом у формі кремів та мазі.

З огляду на актуальність теми, наукову новизну, високий сучасний рівень і обсяг проведених експериментальних досліджень, практичне значення, а також повноту викладення одержаних результатів у публікаціях в фахових наукових ви-

даннях вважаю, що дисертаційна робота «**Фармацевтична розробка і стандартизація м'яких лікарських засобів мометазону фууроату для лікування дерматозів**» повністю відповідає положенням «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 р., а її автор **Ляпунова Анна Миколаївна** заслуговує на присвоєння їй наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.03 – стандартизація та організація виробництва лікарських засобів.

Офіційний опонент:

Доктор фармацевтичних наук,  
старший науковий співробітник,  
заступник директора з наукової роботи та  
начальник відділу валідації та стандартних зразків  
ДП «Український науковий фармакопейний  
центр якості лікарських засобів»

Д. А. Леонт'єв

Підпис Леонт'єва Д. А. засвідчую:

Головний інспектор з кадрів  
ДП «Український науковий фармакопейний  
центр якості лікарських засобів»



Т. Л. Парусенко