

ВІДГУК

на дисертаційну роботу Мельник Галини Миколаївни на тему: «**Теоретичне та експериментальне обґрунтування технології рідких та м'яких лікарських форм в умовах аптек**», яка представлена на здобуття вченого ступеня доктора фармацевтичних наук зі спеціальності 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація

Згідно з даними Міжнародної фармацевтичної асоціації, усі аптеки європейських країн здійснюють виготовлення екстемпоральних лікарських засобів (ЕЛЗ). Документом, який регламентує стандарти у галузі якості лікарських засобів (ЛЗ), незалежно від місця їх виготовлення – в умовах аптеки чи промислового виробництва є Державна Фармакопея (ДФ).

Насьогодні ДФ України має декілька фармакопейних статей на екстемпоральні лікарські засоби (ЕЛЗ) у формі мазей, кремів, супозиторіїв, порошків. Отже подальша розробка загальних фармакопейних статей зокрема на рідкі лікарські форми (сусpenзії, емульсії, настої та відвари) є важливим завданням фармацевтичної науки.

Згідно законодавства, фармацевти відповідальні за приготування лікарських препаратів за рецептром. Безпека, якість та фармакологічна активність виготовлених ЕЛЗ залежить від вірно обраних інгредієнтів та проведених розрахунків, точних вимірювань та адекватних умов виготовлення. Тобто якість екстемпорального препарату залежить від стандартизації процесу приготування. Отже технологічний процес ЕЛЗ, за всіма видами ЛФ, повинен бути чітко визначений

Тому дослідження дисертанта було спрямовано на уніфікацію технологічного процесу для ЕЛЗ та його гармонізацію з вимогами Фармакопеї США.

На усіх етапах виготовлення і зберігання лікарських препаратів фармацевт має попереджувати їх нестабільність. У даному аспекті набувають значущості теоретичні та експериментальні дослідження з обґрунтування вибору виду і

кількості допоміжних речовин. На даний момент існує великий асортимент допоміжних речовин різних за призначенням та походженням, які відповідають вимогам та потребам сучасної фармацевтичної та косметологічної промисловості.

Тому експериментальні дослідження щодо можливості використання найбільш поширеных допоміжних речовин для приготування ЕЛЗ у різних лікарських формах є доцільними і своєчасними.

Таким чином дослідження Мельник Г. М. щодо теоретичного та експериментального обґрунтування технології рідких та м'яких лікарських форм в умовах аптек є актуальними.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково дослідних робіт НФаУ «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини» (№ державної реєстрації 0114U000945), «Розробка і удосконалення складу і технології екстемпоральних лікарських препаратів» (№ державної реєстрації 0114U000947). Тема дисертаційної роботи затверджена на засіданні Вченої ради НФаУ (протокол № 9 від 30.10.2019 р.).

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків, сформульованих у дисертаційній роботі та їх достовірність. Наукові положення та висновки, що сформульовані у дисертаційній роботі є експериментально обґрунтованими. Достовірність результатів підтверджена достатньою кількістю статистично оброблених дослідів, отримані дані не викликають сумнівів. Дисертаційна робота має логічну структуру та добре оформлення.

Новизна дослідень. Дисертантом запропоновано загальну методологічну концепцію теоретичного обґрунтування технології екстемпоральних лікарських форм у рідких і м'яких лікарських формах. Новизну дослідень з розробки суспензії, крему, мазі, гелю та пісаріїв підтверджено 1 патентом України на корисну модель № UA 147454 U «Спосіб

отримання фармацевтичної композиції у м'якій лікарській формі з репаративною та антимікробною активністю»); та 4 заявками на патенти: заявка на винахід № а 2021 02669 та заявка на корисну модель № и 2021 02670 «Фармацевтична композиція для лікування підготовки пологових шляхів у формі вагінальних супозиторій», заявка на винахід № а 2021 02673 та заявка на корисну модель № и 2021 02674 «Лікарський засіб у формі оральної суспензії з вісмуту нітратом основним для застосування у гастроenterології». Отримано 2 свідоцтва про реєстрацію авторського права на твір: № 101274 «Технологія виготовлення суспензій в умовах аптек», № 101273 «Приготування емульсій в умовах аптек».

Заслуговує уваги, запропонований автором, алгоритм послідовності кроків фармацевта під час виготовлення ЕЛЗ, що сприяє підвищенню їх якості та оптимізації виробничої діяльності аптек.

Практичне значення отриманих результатів. На підставі комплексу досліджень теоретично обґрунтовано, експериментально розроблено технологію для виготовлення в умовах аптек 5-ти ЛП у формі суспензії, мазі, крему, гелю та песаріїв.

Розроблено проекти загальних фармакопейних статей (монографії) на суспензії, емульсії, настої та відвари з метою включення їх до ДФУ (лист ФЦ № 11/1231-5 від 20.09.2021 р.). Монографії на м'які лікарські засоби і супозиторії та песарії включено до ДФУ 2.0 (2014 р.) (лист ФЦ № 11/017-5 від 12.01.2021 р.).

Розроблено 3 технологічні інструкції на виготовлення рідких, м'яких ЛФ та песаріїв в умовах аптеки № 5 ПП «Гармонія-2000».

Розроблено зміну № 1:2021 до ТУ У 20.4-22676945-005:2015 супозиторії ректальні «Імуносол» та опрацьовано в умовах ПрАТ «Лекхім-Харків» їх технологію у відповідності до змін (акт апробації від 18.05.2021 р. та акт впровадження від 21.05.2021 р.).

Розроблено і впроваджено в роботу ТОВ «Аптека № 9» (м. Харків) та аптеку № 5 ПП «Гармонія-2000» (м. Чернівці) 3 методичні рекомендації:

- «Забезпечення стабільності екстемпоральних лікарських препаратів»;
- «Технологія виготовлення суспензій в умовах аптек»;
- «Приготування емульсій в умовах аптек».

Підготовлено і ухвалено Українським центром наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи МОЗ України З інформаційних листа: № 160-2021 «Склад і технологія екстемпорального гелю з кислотою гіалуроновою та декаметоксином», № 159-2021 «Склад і технологія екстемпорального зволожуючого крему з кислотою гіалуроновою», № 147-2021 «Склад і технологія екстемпоральної мазі на основі природної сировини для застосування у дерматології», які впроваджено в роботу аптеки № 5 ПП «Гармонія-2000».

Варто відзначити теоретичну значимість дисертаційної роботи, яку складають:

- підручник для здобувачів вищої освіти третього рівня (доктора філософії) «Теоретичні основи створення лікарських препаратів» (затверджено Вченого радою НФаУ, протокол № 2 від 27.02.2020 р.);
- навчальні посібники для позааудиторної роботи та методичні рекомендації до практичних занять для здобувачів вищої освіти третього рівня (доктора філософії) «Фармацевтична розробка як етап створення лікарських препаратів», «Методологія фармацевтичної розробки препаратів з лікарської сировини», «Сучасна фармацевтична розробка».

До навчального процесу низки ЗВО України впроваджено наукові та методичні видання дисертаційної роботи.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 57 наукових праць, а саме: 1 підручник, 2 монографії (колективні), 6 методичних рекомендацій, 20 статей у наукових фахових виданнях (з них – 5 статей у виданнях, що індексуються наукометричною базою даних SCOPUS), 6 статей у збірниках, 1 патент на корисну модель, 2 авторські свідоцтва на твір, 3 інформаційні листи та 16 тез доповідей.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 455 сторінках і складається зі вступу, огляду літератури, експериментальної частини (розділи 2–6), загальних висновків, списку використаних джерел і додатків. Обсяг основного тексту складає 310 сторінок. Робота містить 52 рисунки та 78 таблиць. Список джерел інформації налічує 309 найменувань, з них 182 кирилицею, 127 латиницею.

У *першому розділі* наведено дослідження з вивчення сучасного стану розвитку екстемпоральної рецептури та напрямків діяльності аптек різних країн. У порівнянні з аптеками України наведено відмінності у вимогах до виготовлення, способах уніфікації екстемпоральної рецептури, засобах механізації технологічних процесів. Огляд літератури написано коректно. На підставі ґрунтовного аналізу дисертантом зроблено висновки та визначено актуальні питання, які потребують вирішення на підставі наукових досліджень.

У *другому розділі* наведено методологію, матеріали і методи досліджень щодо теоретичного та експериментального обґрунтування технології рідких та м'яких лікарських форм в умовах аптек.

У *третьому розділі* наведено дослідження щодо узагальнення та розробки вимог до якості та забезпечення стабільності екстемпоральних лікарських засобів. Розділ присвячений розробці фармакопейних статей й методичних рекомендацій «Забезпечення стабільності екстемпоральних лікарських препаратів». Матеріал цього розділу викладено коректно, достовірність не викликає сумнівів.

У *четвертому розділі* наведено теоретичні дослідження щодо узагальнення алгоритмів фармацевтичної розробки готових лікарських препаратів та обґрунтування технології екстемпоральних у рідких лікарських формах.

Дисертантом логічно узагальнено загальну структуру досліджень зі створенням рідких лікарських форм для орального застосування (емульсій, суспензій). Наведено основні принципи підбору діючих і допоміжних речовин

та методичні підходи до обґрунтування технології у процесі фармацевтичної розробки рідких лікарських форм. Грунтовно окреслено технологічні аспекти, вказано критичні параметри технологічного процесу промислового виробництва і критичні показники якості емульсій та суспензій.

Вказані дослідження дозволили дисертанту визначити алгоритм обґрунтування технології екстемпоральних прописів емульсій та суспензій. У даному розділі наведено експериментальні дослідження щодо удосконалення технології емульсій з використанням сучасного гомогенізатору. Отримані результати дозволяють оптимізувати час виготовлення емульсій в умовах аптек.

На достатній кількості експериментальних даних дисертантом удосконалено склад і технологію екстемпоральної суспензії з вісмуту нітратом основним. Заключним етапом роботи цього розділу стала розробка технологічної інструкції на виготовлення рідких лікарських форм в умовах аптек.

У п'ятому розділі наведено теоретичні дослідження щодо узагальнення алгоритмів фармацевтичної розробки готових лікарських препаратів та обґрунтування технології екстемпоральних у м'яких лікарських формах. Наведено дослідження щодо удосконалення технології мазей аптечного виготовлення та дослідження щодо розробки мазі протизапальної дії, зволожуючого крему та гелю. Заслуговують уваги дослідження щодо валідації технології крему в умовах аптек.

Привертають увагу дослідження щодо удосконалення технології екстемпоральної мазі з використанням сучасного гомогенізатору одразу у флаконі для відпуску. Такий спосіб дозволяє виключити низку технологічних операцій. Дослідження цього розділу проведено на достатній кількості експериментів, результати не викликають сумнівів.

У шостому розділі наведено теоретичні дослідження щодо узагальнення алгоритмів фармацевтичної розробки готових лікарських препаратів та обґрунтування технології екстемпоральних у формі супозиторіїв.

Узагальнено загальну структуру досліджень із розробки супозиторіїв, визначено принципи підбору діючих і допоміжних речовин та методичні підходи до розробки оптимальної технології препаратів у вигляді супозиторіїв. Визначено алгоритм обґрунтування технології екстемпоральних прописів супозиторіїв. Дисертантом логічно представлені дослідження з розробки песаріїв для підготовки пологових шляхів перед пологами. Досить детально відпрацьовано технологію песаріїв, розроблено стандартну операційну процедуру (СОП) для роботи із формою “Промвіт” для виливання супозиторіїв в умовах аптек.

Наведено дані з перегляду ТУ на виготовлення ректальних супозиторіїв «Імуносол», які впроваджено у виробництво ПрАТ «Лекхім-Харків».

При виконанні дисертаційної роботи здобувачем використано сучасні методи технологічних та фізико-хімічних дослідень. Експериментальні дослідження дисертаційної роботи виконано відповідно до обраної теми, у повному обсязі для досягнення поставленої мети.

Рекомендації щодо використання одержаних результатів.

Результати дисертаційної роботи Мельник Г. М. можуть бути використані аспірантами, здобувачами та магістрантами при розробці технології і впровадженні у роботу аптек екстемпоральних лікарських засобів. Автореферат, висновки та основні положення дисертації співпадають. Робота має наукову і практичну значимість. Новизна, достовірність наукових, теоретичних і практичних результатів не викликають сумнівів. На підставі зазначеного вище, вважаю, що сформульовані наукові положення, висновки і рекомендації дисертаційної роботи Мельник Г. М. є достовірними та цілком обґрунтованими. У той же час, при рецензуванні даної дисертаційної роботи, виникли деякі зауваження та побажання щодо змісту і оформлення дисертації:

1. У розділі 1 при аналізі рецептури екстемпоральних лікарських форм доцільно було б навести сучасну рецептуру, яку виготовляють в аптекі “Гармонія-2000”;

2. На мою думку, корисним було б при експериментальному обґрунтуванні вибору стабілізатору, розглянути більш сучасні допоміжні речовини;
3. У розділі 5 експериментально обґрунтовано і валідовано технологію зволожуючого крему з гіалуроновою кислотою, доцільно було б обґрунтувати і склад крему;
4. При розробці складу гелю доцільно було б дослідити більш широкий асортимент гелеутворювачів;
5. За текстом дисертації зустрічаються орфографічні та стилістичні помилки.

Указані зауваження не суттєві та не принципові.

Висновок. У цілому дисертаційна робота Мельник Галини Миколаївни на тему: «Теоретичне та експериментальне обґрунтування технології рідких та м'яких лікарських форм в умовах аптек» є завершеною науковою працею, яка має наукове та суттєве практичне значення для фармації і медицини. Дисертація за своєю актуальністю, науковою новизною, обсягом досліджень, науковим рівнем їх виконання, практичним значенням та кількістю публікацій у фахових виданнях відповідає вимогам щодо докторських дисертацій, а її автор, Мельник Галина Миколаївна, заслуговує на присудження наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація.

Офіційний опонент:

Керівник департаменту з біотехнологій

АТ “Фармак”, м. Київ

д. ф. н., проф.

М. І. Борщевська

Підпис М. І. Борщевської засвідчує:

Підпись Галина М.І. засвідчує:



ІНСПЕКТОР З КАДРІВ
ВЕРБЕНКО С. В.