ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу
Байви Павла Петровича
на тему **«Розробка складу та технології м'якої лікарської форми з фузидієвою кислотою»**, 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. На сьогодні, серед дерматологічних захворювань, найпоширенішою є вугрова хвороба, що вражає до 85% осіб у віці від 12 до 25 років і 11 % - у віці 25 років і старше. Відсутність або неправильне лікування вугрової хвороби, особливо при II та III стадіях, може сприяти подальшій закупорці пор шкіри, виникненню нових конгломератів та утворенню рубців.

Асортимент сучасних препаратів для лікування даної патології досить широкий, використовуються засоби для місцевого застосування у формі мазей, гелів, емульгелів, спреїв тощо. Однак прогресивно зростаюча стійкість мікроорганізмів до протимікробних засобів та збільшення числа пацієнтів з тяжким клінічним перебігом вугрової хвороби вимагає активного пошуку і розробки нових лікарських засобів, що матимуть різнобічну дію, сприятимуть загоєнню ран та запобігатимуть утворенню рубців. Таким чином, найбільш перспективними при лікуванні даного захворювання є комбіновані лікарські засоби, які проявляють антимікробну та протизапальну дії.

Дослідження П. П. Байви присвячене розробці складу, технології та методик контролю якості комбінованого лікарського засобу у формі гелю «Фузіпан-Дерма» з фузидієвою кислотою і пантенолом, що є перспективним для застосування у дерматологічній практиці.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана у відповідності із планом науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі

природної та синтетичної сировини» (номер державної реєстрації 0114U000945) та проблемної комісії «Фармація» МОЗ і НАМН України.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій. У дисертаційній роботі чітко сформульована мета та визначені основні задачі дослідження. Аналіз матеріалів дисертаційної роботи показує, що дослідження виконані на сучасному науковому рівні. Експериментальні дослідження, наведені в роботі, супроводжуються використанням сучасних фізико-хімічних, структурно-механічних, фармако-технологічних, мікробіологічних, біологічних методів та статистичною обробкою одержаних результатів. Наукові положення, висновки та рекомендації, отримані П. П. Байвою у дисертаційній роботі, базуються на достатній кількості експериментального матеріалу та логічно витікають з одержаних результатів. Загальні висновки, в основному, викладені чітко, стисло та повністю відображають результати проведеної роботи. Зважаючи на вищенаведене, наукові положення, висновки та наведені рекомендації слід вважати об'єктивними та науково обґрунтованими.

Новизна та теоретичне значення дисертаційних досліджень. У дисертаційній роботі П. П. Байви вперше теоретично та експериментально обґрунтовано склад і технологію нового комбінованого лікарського засобу місцевої дії «Фузіпан-Дерма» з фузидієвою кислотою і пантенолом у формі гелю для лікування I-II стадій вугрової хвороби.

Уперше науково обґрунтовано доцільність поєднання при розробці гелевої основи комплексу природних гелеутворювачів (ксантан та натрію альгінат), антибіотика природного походження з вираженою антимікробною дію (фузидієва кислота) та пантенолу.

Із використанням сучасних методів досліджень вперше вивчено структурно-механічні властивості лікарського засобу та науково обґрунтовано і експериментально підтверджено критичні технологічні параметри, що забезпечують фізико-хімічну стабільність розробленого гелю, обґрунтовано умови зберігання та встановлено термін придатності препарату.

У результаті проведених біологічних досліджень доведено протизапальну та репаративну активність розробленого лікарського засобу та його біологічну нешкідливість.

Оригінальність складу та технологію гелю захищено патентом України на корисну модель «Фармацевтична композиція «Фузіпан-Дерма» та подано заявку на отримання патенту на винахід.

Практичне значення роботи. Одержані П. П. Байвою результати мають важливе значення, оскільки дисертантом розроблено, досліджено та запропоновано для практичної дерматології та фармації новий вітчизняний лікарський засіб у формі гелю для лікування I-II стадій вугрової хвороби.

Розроблено проекти технологічного регламенту та методик контролю якості на виробництво комбінованого гелю «Фузіпан-Дерма», які апробовано в умовах виробництва ПАТ «Хімфармзавод «Червона зірка», що засвідчено актом апробації.

Окремі фрагменти дисертаційних досліджень впроваджено у навчальний процес низки кафедр закладів вищої освіти фармацевтичного спрямування.

Повнота викладу основних результатів в наукових фахових виданнях. Результати дисертаційної роботи достатньо висвітлені у публікаціях. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 19 наукових робіт, серед яких 7 статей у наукових фахових виданнях (1 стаття у виданні, яке входить до міжнародної наукометричної бази Scopus), 1 патент та 11 тез доповідей.

Структура та зміст дисертації. Дисертація П. П. Байви має традиційну структуру, складається з анотації, вступу, чотирьох розділів, загальних висновків, списку використаних джерел літератури і додатків. Список використаних джерел містить 220 найменувань, серед яких 122 кирилицею та 98 латиницею. Робота ілюстрована 29 таблицями та 24 рисунками.

У вступі обґрунтовано актуальність теми, зв’язок роботи з науковими програмами, сформульовано мету та завдання дослідження, визначено наукову новизну та практичне значення отриманих результатів, наведено відомості про

особистий внесок здобувача та апробацію результатів роботи, публікації, а також структуру дисертації.

У першому розділі проведено аналіз літературних даних щодо етіології, патогенезу, класифікації та фармакотерапії вугрової хвороби. Наведено переваги використання в якості активного фармацевтичного інгредієнта – фузидієвої кислоти, яка є природним бактеріостатичним антибіотиком з дуже низькою системною адсорбцією. Обґрунтовано доцільність розробки нового вітчизняного лікарського засобу для лікування вугрової хвороби у формі гелю.

Другий розділ присвячений обґрунтуванню загальної концепції проведення досліджень. У розділі надано характеристику активних фармацевтичних інгредієнтів та допоміжних речовин, що підлягали вивченню при розробці гелю; наведено методи дослідження активних фармацевтичних інгредієнтів та готового лікарського засобу, зокрема методи ідентифікації та кількісного визначення, біофармацевтичних, мікробіологічних досліджень тощо, які дозволяють об’єктивно оцінити якість гелю «Фузіпан-Дерма» на підставі отриманих і статистично оброблених результатів.

Третій розділ присвячений розробці складу і технології комбінованого дерматологічного гелю для лікування I-II стадій вугрової хвороби. Досліджено асортимент дерматологічних лікарських засобів для лікування інфекційних захворювань шкіри. Встановлено перспективність препаратів на основі фузидієвої кислоти на фармацевтичному ринку України.

На підставі реологічних та фізико-хімічних досліджень вивчено характеристики гелевих основ з різними гелеутворювачами та встановлено, що раціональним є використання композиції гелеутворювачів ксантан:натрію альгінат (1,5:0,5).

На основі технологічних, фізико-хімічних, структурно-механічних, мікробіологічних та біологічних досліджень проведено вибір концентрації активних фармацевтичних інгредієнтів і обґрунтовано оптимальний склад гелю. Проведено вибір допоміжних речовин, зокрема консерванту. Дисертантом розроблено та опрацьовано у лабораторних умовах технологію лікарського

засобу «Фузіпан-Дерма» та складено проект технологічного регламенту на виробництво даного гелю. Новизна розробленого препарату захищена патентом України на корисну модель «Фармацевтична композиція «Фузіпан-Дерма» для лікування вугрової хвороби № 88421.

Четвертий розділ присвячений розробці методик контролю якості гелю, дослідженню його стабільності, вивченню специфічної активності та токсичності. Встановлені основні показники якості гелю: опис, однорідність герметичність упакування, pH, маса вмісту контейнера, мікробіологічна чистота. Для ідентифікації та кількісного визначення активних фармацевтичних інгредієнтів (фузидієва кислота, пантенол) та консерванту натрію бензоату у гелі застосовано метод високоефективної рідинної хроматографії. Дисертантом вивчено стабільність розробленого препарату та визначено умови і термін придатності – 2 роки при температурі (15−25 °С). На основі проведених досліджень розроблено проект методів контролю якості на дерматологічний гель «Фузіпан-Дерма». При вивченні гострої токсичності встановлено, що запропонований гель належить до IV класу токсичності − малотоксичні речовини, не викликає гострих токсичних реакцій, не проявляє шкірно-подразнювальної та сенсибілізуючої дії. Встановлено відсутність місцевоподразнювальної дії гелю при контакті зі слизовою оболонкою ока. Проведені дослідження доводять, що комбінований гель проявляє виражену протизапальну дію та репаративну активність, що дозволяє рекомендувати його для подальших досліджень та впровадження у дерматологічну практику.

Таким чином, в основу дисертації покладено методологічний підхід до фармацевтичної розробки нових м'яких лікарських засобів та всебічні експериментальні дослідження з обґрунтування складу, опрацювання технології та розробки методів контролю якості.

Автореферат повністю відповідає змісту та структурі дисертації.

Дисертаційна робота добре оформлена та структурована. Висновки до розділів та до роботи в цілому є чіткими та лаконічними.

Зауваження щодо змісту і оформлення дисертації та автореферату, завершеності в цілому. При рецензуванні дисертаційної роботи виникли деякі зауваження і побажання:

1. З досліджень, наведених у розділі 3, не є зрозумілим як проводився вибір концентрації пантенолу у складі гелю.
2. З метою вибору концентрації консерванту у складі гелю проводилось вивчення антимікробної активності експериментальних зразків гелів з різними концентраціями натрію бензоату. На наш погляд, достатньо було провести мікробіологічні дослідження за методикою ДФУ другого вид., том. 1, п. 5.1.3 Ефективність антимікробних консервантів.
3. У складі гелю «Фузіпан-Дерма» використано значний вміст етанолу 96% (20%), однак враховуючи сучасні тенденції до застосування у дерматології та косметології засобів без спиртових, чи не буде це мати шкідливого впливу на функціональний стан сальних залоз.
4. У роботі зустрічаються орфографічні та стилістичні помилки, невдалі вислови.

Слід зауважити, що вказані недоліки не мають принципового характеру та не знижують цінності представленого наукового дослідження.

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження. Результати дисертаційної роботи П. П. Байви можуть бути корисними для майбутніх фармацевтичних розробок зі створення нових лікарських засобів з антимікробною та протизапальною діями. Проведені дослідження зі створення комбінованого гелю з фузидієвою кислотою та пантенолом є перспективними щодо їх подальшого впровадження у виробництво.

Висновок про відповідність дисертації вимогам Положення. Дисертаційна робота на тему «Розробка складу та технології м’якої лікарської форми з фузидієвою кислотою» є завершеною працею і за обсягом виконаних досліджень, рівнем одержаних результатів, які в сукупності вирішують актуальне наукове завдання – створення комбінованого лікарського засобу для

лікування ⅠⅠ-ⅠⅠⅠ стадій вугрової хвороби, що має важливе значення для фармації і медицини, за науковим і практичним значенням, впровадженням результатів у практику та кількістю публікацій у фахових виданнях відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою КМУ № 567 від 24.07.2013 р. (зі змінами), а її автор Байва Павло Петрович заслуговує присудження наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація.

Офіційний опонент,
завідувач кафедри технології ліків і біофармації
Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького,
канд. фарм. наук, доцент С.Б.Білоус

Підпис засвідчую

Вчений секретар
Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького С.П.Ягело