

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу
ПОСТОЯ ВЛАДИСЛАВА ВАЛЕРІЙОВИЧА
«Розробка складу та технології комбінованого гелю для лікування
запальних захворювань суглобів», поданої до спеціалізованої вченої ради
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

Обґрунтування вибору теми дослідження. Ревматичні захворювання у всьому світі розглядають як одну з найпоширеніших патологій сучасного суспільства, які суттєво знижують якість життя. За даними ВООЗ, поширеність ревматичних хворів серед світової популяції складає до 1 %. Приблизно 20–30 % пацієнтів із ревматоїдним артритом повністю втрачають працездатність протягом перших 2-3 років хвороби і близько 90 % протягом 20 років. За поширеністю запальні захворювання суглобів посідають третє місце, після хвороб органів кровообігу і травлення і перше серед причин тимчасової непрацездатності людей. 97 % людей старше 60 років скаржаться на болі в суглобах.

Тому, фармацевтична розробка оригінального комбінованого препарату, який би мав високу ефективність, полівалентну дію, був безпечним і міг застосовуватися хворими із хронічним перебігом запальних захворювань суглобів, є актуальною.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини» (№ державної реєстрації НДР 0114U000944, яку було перереєстровано, № державної реєстрації НДР – 0114U000945) і проблемної комісії «Фармація» МОЗ і НАМН України. Тема

дисертаційної роботи затверджена на засіданні Вченої ради НФаУ (протокол № 8 від 29.04.2016 р.).

Наукова новизна отриманих результатів. На підставі результатів фізико-хімічних, фармакотехнологічних, структурно-механічних, біофармацевтичних та біологічних досліджень науково обґрунтовано склад і раціональну технологію комбінованого гелю з шавлії лікарської листя та верби білої кори екстрактами сухими, а також метилсаліцилатом для лікування гострих і хронічних захворювань суглобів.

Автором уперше з використанням сучасних методів досліджень всеобічно вивчено фізико-хімічні, структурно-механічні, біофармацевтичні, біологічні властивості Салікс гелю та запропоновано методики його стандартизації.

У рамках з вивчення стабільність розробленого препарату визначено умови, термін, а також температурний режим його зберігання.

Уперше доклінічними дослідженнями доведено специфічну активність і біологічну безпечність розробленого гелю.

За результатами проведених досліджень отримано Патент на корисну модель № UA 139047 (Україна) «Гель комбінованого складу для лікування та профілактики гострих та хронічних захворювань суглобів» № UA 139047 від 26.12.2019 р.

Практичне значення отриманих результатів. Для застосування у практичній медицині створено і запропоновано оригінальний комбінований лікарський препарат з рослинними екстрактами та метилсаліцилатом під умовною назвою «Салікс гель», призначений для лікування гострих та хронічних захворювань суглобів.

Розроблено проекти методів контролю якості (МКЯ) і промислового технологічного регламенту на виробництво гелю.

Технологія розробленого препарату «Салікс гель» апробована в умовах виробництва ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика» (м. Житомир) (акт апробації від 21.01.2020 р.).

Розроблено та видано Укрмедпатентінформ МОЗ України інформаційні листи про нововведення в системі охорони здоров'я «Склад та технологія виготовлення в умовах аптеки комбінованого гелю для лікування запальних захворювань суглобів» № 383-2018 та «Контроль якості комбінованого гелю для лікування запальних захворювань суглобів в умовах контрольно-аналітичних лабораторій та аптек» № 135-2019, які упроваджено в роботу низки аптек.

Окремі фрагменти роботи упроваджені у навчальний процес кафедр низки кафедр Національного фармацевтичного університету (м. Харків) та профільних кафедр фармацевтичних факультетів нашої країни.

Повнота викладення матеріалів в опублікованих роботах і авторефераті, а також їх апробація. Основний зміст і положення представленої роботи обговорювалися на науково-практичних конференціях різного рівня та у відкритому друці. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 21 наукову працю, зокрема: 9 наукових статей (6 – у наукових фахових виданнях, одне з яких занесене до наукометричної бази Scopus), колективна монографія, 9 тез доповідей, 1 патент та 2 інформаційних листи.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій дисертації, їх достовірність. Основні наукові положення, висновки і рекомендації дисертант підтверджують шляхом експериментальних (фізико-хімічних, фармакотехнологічних, біологічних досліджень). Дослідження виконані на сучасному науковому рівні.

Обґрунтуванням наукових положень можна вважати результати фармакологічних і мікробіологічних досліджень, а також успішну апробацію технології та методів контролю якості у виробництві.

Дисертант застосовує статистичну обробку отриманих цифрових даних з використанням загально прийнятих і надійних методів їхньої статистичної обробки.

Достовірність результатів досліджень, отриманих автором, з урахуванням вище викладеного не викликає сумнівів.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 235 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, п'яти розділів, загальних висновків, списку використаних джерел, додатків. Обсяг основного тексту дисертації складає 168 сторінок друкованого тексту. Робота ілюстрована 50 таблицями, 51 рисунком. Бібліографія містить 187 джерел літератури, з них 97 кирицею і 90 латиницею.

Перший розділ «Сучасні підходи до фармакотерапії гострих та хронічних захворювань суглобів». У розділі систематизовано дані сучасних літературних джерел щодо стану досліджуваної проблеми, за формулою викладу він доступний, інформативний, з нього логічно витікають поставлена мета і завдання власних досліджень Постоя В. В.

Дисертант узагальнив дані літератури про запальні захворювання суглобів, а також сучасні напрями їх фармакотерапії. Постой В. В. провів маркетинговий аналіз фармацевтичного ринку України та на тлі проведених досліджень довів про необхідність комплексного, але безпечної впливу на етіологічні і патогенетичні ланки розвитку ревматоїдного артриту. Сегмент ринку складає близько 60 препаратів та охоплює різні фармакотерапевтичні групи і багато країн-виробників та фармацевтичних компаній, однак оригінального комбінованого гелю комплексної дії вітчизняного виробництва - немає.

У другому розділі «Обґрунтування загальної концепції досліджень. Об'єкти та методи досліджень» автором обґрунтована загальна методологія та аргументовано методи аналізу, які використані при проведенні подальших досліджень. Наведена характеристика активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) та допоміжних речовин, використаних в роботі; описані методики оцінки показників якості гелю, обговорення результатів досліджень біологічними методами. Представлені методики ідентифікації та кількісного визначення активних фармацевтичних інгредієнтів та деяких допоміжних речовин.

Третій розділ «Обґрунтування та розробка складу і технології комбінованого гелю для лікування запальних захворювань суглобів» дисертації присвячений експериментальному обґрунтуванню складу та технології гелю з комплексною дією для лікування гострих та хронічних запальних захворювань суглобів.

У цьому розділі наведено характеристику активних фармацевтичних інгредієнтів – верби білої кори, шавлії лікарської листя та метилсаліцилату, основні їх складові, а також спектр їх фармакологічної дії. Наведено вхідний контроль екстрактів.

Як гелеву основу автором досліджень запропоновано використовувати гідроксіетилцелюлозу (ГЕЦ). Експериментально визначено оптимальну густину лікарської форми, що розробляється, шляхом дослідження реологічних властивостей модельних зразків.

Досить грунтовно проведено дослідження з вибору оптимального пенетратора. На тлі теоретичного розрахунку математичного планування методом найменших квадратів були напрацьовані модельні зразки із зазначеними допоміжними речовинами у різних концентраціях та проведено дослідження їх реологічної поведінки. Враховуючи результати реологічних досліджень та фізико-хімічні властивості АФІ, шляхом експериментальних досліджень було обґрунтовано використання 2,0 % ПЕГ-40 гідрогенізованої рицинової олії для забезпечення гелевої структури.

Скринінговими дослідженнями різних за складом зразків гелю на моделі гострого термічного запалення лапи у мишій выбрано перспективну композицію АФІ для терапії запальних захворювань суглобів, яка за вираженістю протизапальної дії переважає препарат порівняння крем «Пантенол».

Також було проведено дослідження колоїдної стабільності модельних зразків розробленого гелю при двох температурних режимах (+) 5 ± 3 та 40 ± 2 °C.

Мікробіологічними дослідженнями з вибору консерванта автором

роботи доведено, що стабільність лікарського препарату, що розробляється, гарантуватиметься консервантом ніпагіном у концентрації 0,2 %, антимікробна активність якого була дещо вищою, а спектр антимікробної дії більш широкий, ніж низки інших консервантів, використаних в експерименті.

У результаті проведених фізико-хімічних та фармакотехнологічних досліджень екстрактів сухих шавлій лікарської листя (мають невизначену форму з шерехатою нерівномірною поверхнею, з численними шматочками, які здатні до агломерації, а лінійний розмір свідчить про полідисперсність) та верби білої кори (об'ємні, мають форми трикутника і прямокутника, широкий діапазон лінійного розміру), визначено оптимальний спосіб їх уведення в основу (у вигляді водного розчину, що сприяє утворенню однорідної системи, про що свідчить рівномірний колір та одинаковий розмір частинок дисперсійного середовища (0,01 мкм)). Температурний режим гелеутворення визначений як не вище 60 °C, а режим перемішування інгредієнтів гелю – 250 об / хв.

Дисертантом розроблено технологічну схему виробництва Салікс гелю та визначено критичні параметри процесу.

Розділ четвертий «Дослідження з розробки методик контролю якості та вивчення стабільності комбінованого препарату «Салікс гель» присвячений розробці методик якісного та кількісного визначення АФІ та консерванта, вивченню термінів і температурного режиму стабільності розробленого гелю. За текстом даного розділу наведено дані з визначення основних показників якості Салікс гелю на підставі сучасних методів досліджень.

Дисертантом хімічними реакціями зі спиртовим розчином калію гідроксиду, кислотою сульфатною концентрованою та розчином заліза (ІІ) хлориду, а також методом ТШХ, порівнюючи зі стандартними зразками саліцином та лютеоліном, доведено наявність похідних саліцилової кислоти, схожих за будовою із саліцином, речовин поліфенольної природи та флавоноїдної структури, схожих за будовою з лютеоліном. Наявність

метилсаліцилату доведено хімічною реакцією із заліза (ІІ) хлоридом та методом ТШХ, а ніпагіну – методом ТШХ.

Розроблено методики кількісного вмісту саліцину (рідинна хроматографія), суми флавоноїдів у перерахунку на лютеолін (абсорбційна спектрофотометрія у видимій ділянці), метилсаліцилату і ніпагіну (рідинна хроматографія). Вивчено основні валідаційні характеристики випробування для кількісного визначення, а саме: специфічність, лінійність, правильність, прецизійність, які підтверджують коректність і доводять придатність розроблених методик.

Досліджено мікробіологічну чистоту Салікс гелю. Критерії прийнятності цього показника відповідають вимогам ДФУ.

Для розробленого Салікс гелю, враховуючи фармакопейні вимоги до АФІ і ДР та лікарської форми, автором були обрані такі показники якості: опис, однорідність, ідентифікація, pH, об'єм вмісту упаковання, мікробіологічна чистота, кількісне визначення, для яких були встановлені критерії прийнятності.

Незмінність вказаних показників стало фактором констатації стабільності препарату і слугувало підґрунттям для складання аналітичної нормативної документації – проекту МКЯ, що визначає якість даного лікарського препарату Салікс гелю при його виробництві та зберіганні протягом 2-х років.

П'ятий розділ «Біофармацевтичні дослідження та обговорення результатів біологічних випробувань комбінованого препарату «Салікс гель».

Біофармацевтичними дослідженнями автором роботи доведено, що обраний склад основи забезпечує повноту вивільнення АФІ та їх тривалу дію на запалення завдяки повільному, поступовому вивільненню дієвих речовин (від 45 до майже 80 % протягом доби).

Визначено специфічну активність та біологічну безпечність лікарського препарату. Фармакологічними дослідженнями на моделях гострого та

хронічного запалення доведено, що Салікс гель виявляє виражену протизапальну та імуномодулювальну дію.

Отже, за результатами теоретичних і експериментальних досліджень, наукового і практичного значення одержаних даних дисертаційна робота Постоя В. В. відповідає вимогам до кандидатських робіт.

Разом з тим в роботі є і недоліки, серед яких, на мій погляд, можна назвати такі:

1. Розділ 3. Вважаю, що доцільно було б експериментально обґрунтувати обрану марку гідроксіетилцелюлози, а якщо такі дослідження проводились, то відобразити це в роботі.

2. Розділ 4. Бажано було обґрунтувати технологічні параметри виготовлення гелю щодо швидкості обертання мішалки.

3. Розділ 4. Не зрозуміле обґрунтування вибору температури зберігання. З даних таблиць стабільноті видно, що препарат стабільний при двох температурних режимах. Чому обрано саме температуру не вище 25 °C?

4. У розділі 4 наведено вивчення залежності показників якості комбінованого Салікс гелю при зберіганні. Однак, не зрозуміло, чи це є результати вже в первинному упакованні.

5. В розділі додатки бажано було привести довідку про впровадження результатів наукових досліджень у вигляді таблиці.

У цілому дисертаційна робота Постоя В. В. написана грамотно, викладена логічно, експеримент проведено на високому рівні, на сучасному обладнанні, добре ілюстрована таблицями та рисунками. Виявлені зауваження не є суттєвими і не зменшують її цінності.

Висновок. На основі вищенаведеного вважаю, що дисертаційна робота **Постоя Владислава Валерійовича «Розробка складу та технології комбінованого гелю для лікування запальних захворювань суглобів»**, є закінченою науковою працею, яка за своєю актуальністю, ступенем

обґрунтованості наукових положень, новизною одержаних результатів, об'ємом виконаних досліджень та отриманими практичними результатами відповідає вимогам положення «Порядку присудження наукових ступенів», а її автор, **Постой Владислав Валерійович** заслуговує на присвоєння наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація.

Офіційний опонент:

Завідувачка кафедри
аптечної та промислової технології ліків
Національного медичного університету
імені О. О. Богомольця (м. Київ)

Ж. М. Полова



Підпис офіційного опонента
доктора фармацевтичних наук
Ж. М. Полової засвідчує: