ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу **Зайченка Володимира Сергійовича** на тему: «**Розробка складу та технології комбінованих ректальних супозиторіїв з індол-3-карбінолом**», представлену 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. В даний час захворювання простатиту і доброякісної гіперплазії передміхурової залози є найпоширенішими серед чоловіків України та інших країн світу.

З віком збільшується кількість супутніх захворювань, насамперед, з боку серцево-судинної системи пацієнтів, що призводить до неможливості оперативного втручання. Тому, поява нових препаратів з метою усунення або послаблення симптомів вищевказаних захворювань є бажаним і позитивно сприймається пацієнтами.

Препарати, які застосовують для лікування доброякісних захворювань передміхурової залози, входять до численних лікарських форм – таблеток, капсул, крапель, рідких екстрактів, гранул, ректальних супозиторіїв і відносяться до різних фармакотерапевтичних груп. На фармацевтичному ринку України вони представлені переважно однокомпонентними препаратами синтетичного походження. Кількість комбінованих препаратів незначна. Істотна роль у лікуванні і профілактиці вказаних патологій належить фітопрепаратам, які позитивно впливають на об'єктивні і суб'єктивні прояви хвороби.

Найбільш раціональною лікарською формою для лікування захворювань доброякісної гіперплазії передміхурової залози слід вважати ректальні супозиторії. Серед переваг даної форми необхідно виділити: швидка доставка компонентів до запаленого органу та висока інтенсивність проникнення діючих речовин до оточуючої тканини.

Таким чином, створення вітчизняних комбінованих препаратів на основі синтетичної і рослинної сировини для профілактики і лікування доброякісної гіперплазії передміхурової залози і простатиту є актуальним завданням фармації.

Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами.

Дисертаційна робота виконана відповідно до планів проблемної комісії «Фармація» МОЗ та НАМН України і є фрагментом науково-дослідної роботи Національного фармацевтичного університету «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини», № державної реєстрації 0114U000945. Тема затверджена на засіданні вченої ради НФаУ (протокол № 6 від

26.02.2016 р.), тема дисертаційної роботи з уточненнями затверджена на засіданні ученої ради НФаУ (протокол № 12 від 28.09.2018 р.).

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше на підставі фізико-хімічних, біофармацевтичних, фармако-технологічних, структурно-механічних, мікробіологічних і фармакологічних досліджень науково та експериментально обґрунтовано склад і розроблено раціональну технологію нового лікарського препарату у формі ректальних супозиторіїв з індол-3-карбінолом та мелоксикамом.

Розроблено методики контролю якості лікарського засобу, встановлена його стабільність та умови зберігання, що забезпечують незмінність його складу і властивостей упродовж всього терміну придатності (2 роки).

Вперше установлено простатопротекторну та антимікробну активність супозиторіїв «Індоксам».

Новизна досліджень підтверджена та захищена патентом України на корисну модель № 134165 від 10.05.2019 р.

Практичне значення отриманих результатів полягає в створенні й запропонуванні для практичної медицини і фармації нового лікарського препарату у формі ректальних супозиторіїв на основі індол-3-карбінолу та мелоксикаму для лікування доброякісних захворювань передміхурової залози.

Розроблено проект МКЯ та проект технологічного регламенту на супозиторії, які апробовані в промислових умовах ПрАТ «Лекхім-Харків».

Фрагменти дисертаційної роботи впроваджені дисертантом в науково-дослідну роботу та навчальний процес кафедр технології ліків ряду вищих навчальних закладів України, що підтверджується актами впровадження.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, що сформульовані у дисертаційній роботі та їх достовірність. Основні наукові положення, висновки і рекомендації, дисертант підтверджує шляхом експериментальних - фізико-хімічних, технологічних, аналітичних, фармакологічних, мікробіологічних 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 187 сторінках друкованого тексту, складається зі вступу, огляду літератури, 4 розділів експериментальної частини, загальних висновків, списку використаних джерел і додатків. Обсяг основного тексту – 154 сторінки друкованого тексту. Робота ілюстрована 25 таблицями та 28 рисунками.

Список використаних джерел містить 214 найменувань, з них 121 кирилицею та 93 латиницею.

Аналіз основного змісту дисертаційної роботи. Дисертаційна робота Зайченко Володимира Сергійовича має традиційну структуру. Слід відмітити її послідовність і чіткість, що надає можливість глибоко розкрити тему роботи та вирішити поставлені дослідницькі завдання.

У вступі висвітлено актуальність теми, охарактеризований зв'язок роботи з науковими програмами, зазначено мету та завдання досліджень, наукове і практичне значення одержаних результатів, вказаний особистий внесок дисертанта.

У першому розділі «Сучасний погляд на етіологію, патогенез та фармакологічну корекцію доброякісних захворювань передміхурової залози (Огляд літератури)» проаналізовано і узагальнено дані наукової літератури відносно етіології, патогенезу, клінічних проявів та основних напрямків лікування цих захворювань. Автор аналізує сучасні підходи до лікування, які базуються на уявленнях про патогенез, розглядає основні напрямки фармакотерапії – це інгібітори 5α-редуктази, α-адреноблокатори, блокатори мускаринових холінорецепторів, інгібітори фосфодіестерази 5 типу, не стероїдні протизапальні препарати, фітопрепарати.

Належна увага автором приділяється характеристиці індол-3-карбінолу для терапії хронічних простатитів та доброякісної гіперплазії передміхурової залози. Узагальнено дані літератури стосовно його фармакологічної дії. Доведено перспективність застосування індол-3-карбінолу, як активного фармацевтичного інгредієнту (АФІ), при розробці нових лікарських засобів для лікування доброякісних захворювань передміхурової залози.

Визначені переваги застосування ректальних супозиторіїв, як раціональної лікарської форми, в лікуванні захворювань простати. Розглянуто біофармацевтичні та технологічні аспекти виробництва супозиторіїв. Досліджено асортимент супозиторних основ, які використовуються у виробництві супозиторії в Україні та світі. Обґрунтовано актуальність створення нових вітчизняних препаратів з комплексною простатопротекторною дією з метою підвищення ефективності терапії та розширення асортименту ліків.

Другий розділ «Обґрунтування загальної концепції та методів дослідження» автором обґрунтована загальна методологія та аргументовано методи аналізу, які використані при проведенні подальших досліджень. У розділі теоретично обґрунтовано оптимальну концентрацію діючих речовин у ректальних супозиторіях. Наведена характеристика діючих та сучасних допоміжних речовин. При виконанні експериментальних досліджень були використані фармако-технологічні, аналітичні та фармакологічні випробування, фізико-хімічні методи, які описані у ДФУ 2.0. Представлені методики ідентифікації та кількісного визначення активних фармацевтичних інгредієнтів.

Розділ 3 «Розробка складу і технології супозиторіїв для лікування доброякісних захворювань передміхурової залози» дисертації присвячений експериментальному обґрунтуванню складу та технології супозиторіїв для лікування доброякісних захворювань передміхурової залози.

У розділі наведено маркетингові дослідження ринку лікарських препаратів для лікування доброякісних захворювань передміхурової залози, які здійснено на підставі аналізу джерел інформації: Державний реєстр лікарських засобів України та даних системи «Equalizer» компанії «Business Credit». Показано, що імпортні препарати займають близько 70 % фармацевтичного ринку України за номенклатурою і більше 78 % за обсягом реалізації. Найбільш популярна форма випуску препаратів – капсули, таблетки та ректальні супозиторії. Встановлено, що асортимент вітчизняних комбінованих лікарських засобів, які мають у своєму складі рослинну сировину незначний.

Проведений маркетинговий аналіз підтверджує доцільність розробки комбінованих лікарських препаратів з рослинною сировиною у формі супозиторіїв для лікування доброякісних захворювань передміхурової залози.

Досліджено фізико-хімічні і технологічні характеристики АФІ. Проведений мікроскопічний аналіз індол-3-карбінолу та мелоксикаму показав необхідність їх подрібнення при введенні в супозиторну основу. При вивченні розчинності субстанцій в різних розчинниках встановлено, що індол-3-карбінол необхідно вводити у вигляді розчину з ПЕО-400, а мелоксикам – у вигляді суспензії.

Фізико-хімічними та фармакологічними дослідженнями дисертант обґрунтував вибір супозиторної основи – це ПЕО-основа, яка виявила більшу терапевтичну ефективність за сумарним рейтингом показників, ніж зразок супозиторіїв на твердому жирі. На підставі фармако-технологічних досліджень обґрунтовано раціональне співвідношення поліетиленоксидної основи у складі супозиторіїв, а саме ПЕО-1500:ПЕО-400 – 95:5.

Для забезпечення задовільної осмотичної активності супозиторіям були проведені дослідження з вибору виду і концентрації емульгатора і обрано Montanox 80 у концентрації 3 %. Проведеними дослідженнями обґрунтовано склад супозиторіїв «Індоксам».

Термографічним аналізом індол-3-карбінолу, мелоксикаму і супозиторіїв встановлена відсутність хімічної взаємодії між компонентами у складі супозиторіїв.

Проведені дослідження реологічних характеристик супозиторної основи та супозиторної маси з метою визначення оптимального температурного режиму ведення технологічного процесу виробництва супозиторіїв з індол-3-карбінолом та мелоксикамом. Температура супозиторної маси 50-55 ^{o}C є оптимальною в процесі розливу супозиторіїв. За результатами досліджень вивчення залежності напруги зсуву від градієнта швидкості зсуву комбінованих супозиторіїв встановлено їх неньютонівський тип течії і тиксотропність.

На підставі реологічних та фізико-хімічних досліджень дисертантом обґрунтовано раціональну технологію супозиторіїв, яка передбачає певний температурний режим, порядок уведення інгредієнтів, а також режими перемішування.

Автором проведено дослідження технологічних стадій виготовлення лікарського засобу у формі супозиторіїв і складено технологічну та апаратурну схеми виробництва.

Визначені критичні операції та критичні параметри технологічного процесу, які можуть мати вплив на якість лікарського засобу та встановлені точки контролю та критерії прийнятності.

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

Ідентифікацію і кількісне визначення мелоксикаму та індол-3-карбінолу запропоновано проводити методом ВЕРХ з градієнтним режимом елюювання. Проведено процедуру валідації методики кількісного визначення мелоксикаму та індол-3-карбінолу за валідаційними характеристиками: специфічність, лінійність, збіжність, прецизійність, правильність і внутрішньолабораторна прецизійність відповідно до вимог ДФУ. Всі контрольовані валідаційні характеристики відповідають критеріям прийнятності.

Розроблено проект МКЯ на супозиторії «Індоксам».

Для вивчення стабільності препарату «Індоксам» дисертантом запропоновано в специфікацію внести наступні розділи: опис, ідентифікація, маса супозиторія, однорідність, pH, розпадання, кількісне визначення, мікробіологічна чистота.

Представлені дані з дослідження стабільності (табл. 4.7) створених супозиторіїв для визначення терміну придатності та умов зберігання, які проводили згідно Настанови 42-3.3:2004 «Настанова з якості. Лікарські засоби. Випробування стабільності». Отримані результати довели стабільність супозиторіїв в полівінілхлоридній плівці і було визначено умови і термін придатності 2 роки при температурі 5±3 °С.

Вивчено осмотичні властивості супозиторіїв «Індоксам» методом діалізу крізь напівпроникну мембрану та встановлено їх помірну осмотичну активність, що не чинитиме дегідратаційного впливу на слизову оболонку прямої кишки.

П’ятий розділ «Мікробіологічні та фармакологічні дослідження ректальних супозиторіїв під умовною назвою «Індоксам» присвячений обговоренню мікробіологічних та фармакологічних досліджень препарату.

Мікробіологічними дослідженнями, проведеними методом дифузії в поживний агар в модифікації «колодязів» на базі ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» під керівництвом к. фарм. н., провідного наукового співробітника Жемеровою К.Г, встановлено, що

супозиторії з комбінацією індол-3-карбінолу і мелоксикаму володіють вираженою антибактеріальною дією по відношенню до грампозитивних і грамнегативних бактерій та антифунгальною дією. Ці особливості антимікробної дії дозволяють використовувати супозиторії «Індоксам» для лікування абактеріальних та бактеріальних форм простатиту.

Встановлено відсутність токсичної дії препарату при ректальному та внутрішньошлунковому шляхах введення щурам. Згідно класифікації речовин за токсичністю супозиторії «Індоксам» відносяться до IV класу токсичності речовин – малотоксичні.

Дослідження фармакологічної активності супозиторіїв проводили на базі кафедри клінічної фармакології ІПКСФ НФаУ сумісно з аспірантом Т.Б. Равшановим.

На моделі скипидарного простатиту у щурів встановлено, що супозиторії «Індоксам» позитивно впливають на стан передміхурової залози, ефективно гальмують запальний процес, демонструють виражену простатопротекторну дію, не виявляють токсичного ефекту і придатні для тривалого використання.

Повнота викладення матеріалів дослідження в опублікованих роботах і авторефераті, а також їх апробації. Основний зміст і положення представленої роботи обговорювалися на науково-практичних конференціях різного рівня та у відкритому друці. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 20 наукових праць, з них 8 статей у фахових виданнях, 10 тез доповідей, 1 заявка на отримання патент України на винахід, 1 патент України на корисну модель.

Кількість фахових публікацій відповідає вимогам до кандидатських дисертацій. Зміст дисертаційної роботи повністю розкрито в наукових публікаціях та в авторефераті.

Таким чином, за результатами теоретичних і експериментальних досліджень, наукового і практичного значення одержаних даних дисертаційна робота Зайченка В.С. відповідає вимогам до кандидатських робіт.

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

1. В методологію досліджень фармацевтичної розробки (розділ 2, рис. 2.1) необхідно було б додати: «Вивчення сумісності АФІ», «Вибір первинного паковання».
2. На стор. 56 відсутнє посилання на нормативній документ, що регламентує якість олії персикової.
3. Згідно Настанови СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011 (ICH Q8) при проведенні фармацевтичної розробки препарату на етапі вивчення фізико-хімічних властивостей АФІ (розділ 3) слід було б надати оцінку сумісності індол-3-карбінолу з мелоксикамом.
4. У роботі не наведені результати дослідження з вивчення кінетики вивільнення АФІ з обраної основи.

5. У розділі 4 відсутні дані щодо супровідних домішок та методик їх визначення у складі АФІ.

Однак, в цілому робота написана грамотно і добре ілюстрована таблицями та рисунками. Виявлені зауваження не є суттєвими і не зменшують її цінності.

Висновок про відповідність дисертації вимогам Положення. На основі вищенаведеного вважаю, що дисертаційна робота Зайченка Володимира Сергійовича **«Розробка складу та технології комбінованих ректальних супозиторіїв з індол-3-карбінолом»**, 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, Зайченко Володимир Сергійович заслуговує на присвоєння наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація.

Офіційний опонент:

Старший науковий співробітник лабораторії фітохімії і технології готових лікарських засобів ДП «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції», д. фарм. н., професор, в.о. директора М.О. Казарінов

Підпис офіційного опонента М.О. Казарінова засвідчую: в.о. інспектора з кадрів ДП «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції» І.А. Азар´ян