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. Хвороби сполучної тканини, системні васкуліти, серонегативні спондилоартропатії та мікрокристалічні артрити належать до найбільш тяжких хронічних захворювань людини, а їх фармакотерапія залишається однією з найбільш складних проблем сучасної клінічної медицини. Прогностичні статистичні дані показують, що за відсутності втручання в ситуацію до 2020р. на артрити можуть захворіти 60 млн осіб, тобто майже 20 % популяції, й 11 млн з них можуть стати інвалідами.

До групи підвищеного ризику входять особи, які мають травматичне пошкодження суглобів в анамнезі (особливо часто потрапляють спортсмени); з надмірною вагою тіла, в яких є велике навантаження на суглоби; які мають обтяжену спадковість щодо захворювань суглобів; не дотримуються правил раціонального харчування; мають аутоімунні захворювання, що підвищують ймовірність руйнування суглобових тканин; особи, що мають особливі професії з підвищеним навантаженням на суглоби. Негативний соціальний вплив запальних захворювань суглобів зумовлений не лише їх значною поширеністю, а й ураженням усіх вікових груп населення, схильністю до хронізації та неухильного прогресування патологічного процесу.

Отже, фармацевтична розробка нового оригінального препарату у формі гелю на основі рослинних субстанцій, який би був якісним, безпечним, ефективним і міг застосовуватися хворими різних вікових груп, в тому числі 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 комплексу фізичних, фізико-хімічних, технологічних і біологічних досліджень уперше в Україні науково обґрунтовані та експериментально підтверджені склад і раціональна технологія одержання комбінованого гелю з шавлії лікарської листя та верби білої кори екстрактами сухими, а також метилсаліцилатом для лікування

гострих і хронічних захворювань суглобів.

Уперше з використанням сучасних методів досліджень дисертант всебічно вивчив фізико-хімічні, структурно-механічні, біофармацевтичні, біологічні властивості низки модельних зразків, а потім безпосередньо Салікс гелю.

Розроблено методики контролю якості лікарського засобу, встановлена його стабільність та умови зберігання, що забезпечують незмінність його складу і властивостей упродовж всього терміну придатності (24 міс.).

Уперше доклінічними випробуваннями автором доведено специфічну активність і біологічну безпечність розробленого Салікс гелю.

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

Практичне значення отриманих результатів полягає в створенні й запропонуванні для практичної медицини і фармації нового комбінованого лікарського препарату у формі гелю з рослинними екстрактами та метилсаліцилатом під умовною назвою «Салікс гель», призначений для лікування гострих та хронічних захворювань суглобів.

Розроблено проекти МКЯ та технологічного регламенту на виробництво гелю, які апробовані в промислових умовах 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 практичну діяльність аптек.

Окремі фрагменти роботи упроваджені у навчальний процес 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 на корисну модель та 2 інформаційних листи.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій дисертації, їх достовірність. Основні наукові положення, висновки і рекомендації дисертант підтверджує 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 кирилицею і 90 латиницею.

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

У **вступі** автор обґрунтовує вибір теми дослідження, її зв'язок з науковими програмами, планами, темами; грантами висвітлює мету і завдання досліджень, об'єкти, предмет та методи досліджень; виділяє наукову новизну, теоретичну цінність і практичне значення отриманих результатів, особистий внесок, апробацію результатів дисертаційної роботи та наводить публікації.

Перший розділ «Сучасні підходи до фармакотерапії гострих та хронічних захворювань суглобів» пов'язаний з темою роботи і присвячений аналізу сучасного стану проблеми етіопатогенезу запальних захворювань суглобів та створення лікарських препаратів для їх терапії.

Дисертантом проведено маркетинговий аналіз фармацевтичного ринку України. Показано, що сегмент ринку складає близько 60 препаратів та охоплює різні фармакотерапевтичні групи і багато країн-виробників та фармацевтичних компаній, однак немає оригінального комбінованого гелю комплексної дії вітчизняного виробництва.

Проведений аналіз дозволив встановити, що з урахуванням великого попиту на препарати природного походження, багатогранність їх дії на організм і відсутність гелів вітчизняного виробництва є доцільним створення комбінованого лікарського засобу комплексної дії у формі гелю для лікування запальних захворювань суглобів. Доведено перспективність застосування верби білої кори, шавлії лікарської листя та метилсаліцилату, як АФІ, при розробці нового лікарського засобу для захворювань суглобів, що забезпечить комплексний протизапальний ефект, діючи на різні ланки патологічного процесу.

У цілому стосовно огляду літератури можна зазначити, що досить детально і всебічно та інформативно описані визначені проблеми.

Другий розділ «Обґрунтування загальної концепції досліджень. Об'єкти та методи досліджень» присвячений обґрунтуванню методології

створення комбінованого гелю для терапії гострих та хронічних запальних захворювань суглобів. Наведено характеристику АФІ та допоміжних речовин, які використовувались під час проведення досліджень. Представлені методи фізичних, фізико-хімічних, структурно-механічних, фармакотехнологічних та біологічних досліджень, що вжиті в процесі розробки складу, технології та оцінки якості готової лікарської форми – гелю. Наведені використовувані методики досліджень.

Найбільш важливим, з точки зору наукової та практичної цінності, є **розділ 3** дисертаційної роботи **«Обґрунтування та розробка складу і технології комбінованого гелю для лікування запальних захворювань суглобів»** в якому наведено результати теоретичних та експериментальних досліджень з розробки складу та технології отримання.

Згідно алгоритму фармацевтичної розробки було проведено дослідження з вивчення фізико-хімічних властивостей АФІ (верби білої кори, шавлії лікарської листя, метилсаліцилату).

Автором експериментально обрано концентрацію гелевої основи гідроксіетилцелюлози 2,5 % шляхом дослідження реологічних властивостей низки модельних зразків. Доволі ґрунтовно дисертантом проведено дослідження з вибору пенетратора. Обґрунтовано використання 2,0 % ПЕГ-40 гідрогенізованої рицинової олії для забезпечення необхідних реологічних, споживчих властивостей гелевої структури. На тлі теоретичного розрахунку математичного планування методом найменших квадратів були напрацьовані модельні зразки із зазначеними різними допоміжними речовинами у різних концентраціях та проведено дослідження їх реологічної поведінки.

Доцільно у даному розділі наведено вибір діючих компонентів гелю та їх концентрацію шляхом проведення скринінгових досліджень на моделі гострого термічного запалення лапи у мишей.

Проведено дослідження з вивчення сумісності компонентів препарату.

Дослідженнями з вивчення ефективності антимікробної консервуючої дії обрано антимікробний консервант - ніпагін. Експериментально доведено, що ніпагін у концентрації 0,2 % виявляє антимікробну активність дещо вищу, а також спектр антимікробної дії більш широкий, ніж інших консервантів, які були використані.

Дисертант провів низку фізико-хімічних, фармакотехнологічних досліджень екстрактів сухих верби білої кори та шавлії лікарської листя, завдяки яким визначено оптимальний спосіб їх уведення в основу (у вигляді водного розчину), а також структурно-механічних досліджень модельних зразків розробленого гелю, для яких визначений температурний режим гелеутворення та режим перемішування інгредієнтів.

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

Дисертантом визначені критичні стадії та критичні параметри технологічного процесу, які можуть мати вплив на якість лікарського засобу та встановлені точки контролю та критерії прийнятності, складено технологічну схему виробництва.

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

Хімічними реакціями зі спиртовим розчином калію гідроксиду, кислотою сульфатною концентрованою та розчином заліза (III) хлориду, а також методом ТШХ, доведено наявність похідних саліцилової кислоти, схожих за будовою із саліцином, речовин поліфенольної природи та флавоноїдної структури, схожих за будовою з лютеоліном. Метилсаліцилат виявляли хімічною реакцією із заліза (III) хлоридом та методом ТШХ, ніпагін – методом ТШХ.

Кількісний вміст суми флавоноїдів у перерахунку на лютеолін запропоновано проводити методом абсорбційної спектрофотометрії у видимій ділянці.

Кількісний вміст саліцину, метилсаліцилату і ніпагіну запропоновано проводити методом рідинної хроматографії, підібрано колонку та умови хроматографування.

Проведено процедуру валідації методик кількісного визначення методом рідинної хроматографії в лікарській формі за валідаційними характеристиками: лінійність, правильність, прецизійність відповідно до вимог ДФУ.

На підставі проведених системних досліджень розроблені методики стандартизації лікарського препарату в формі гелю та встановлені вимоги специфікації для введення в проект МКЯ згідно вимог ДФУ.

Досліджено мікробіологічну чистоту препарату «Салікс гель». Критерії прийнятності цього показника відповідають вимогам ДФУ.

Також в розділі представлені дані з дослідження стабільності створеного препарату для визначення терміну придатності та умов зберігання, які проводити згідно настанови 42-3.3:2004 «Настанова з якості. Лікарські засоби. Випробування стабільності». Отримані результати довели стабільність гелю, упакованого в ламінатні туби і було визначено термін придатності 24 міс. при температурі не вище 25°С.

У п’ятому розділі «Біофармацевтичні дослідження та обговорення результатів біологічних випробувань комбінованого препарату «Салікс гель» автором дисертаційної роботи Постоєм В. В. викладено результати біофармацевтичних досліджень, якими доведено, що обраний склад основи забезпечує повноту вивільнення діючих речовин та їх тривалу дію на запалення завдяки повільному, поступовому їх вивільненню (від 45 до майже 80 % протягом доби).

Помірний рівень осмотичної активності розробленого гелю на рівні препарату порівняння забезпечує медико-біологічні вимоги щодо його застосування, тобто сприяє зменшенню набряку, як одного з етапів протизапальної дії.

Також викладено результати специфічної активності та безпечності розробленого гелю. Фармакологічними дослідженнями на моделях гострого та хронічного запалення – ад'ювантного артриту у щурів доведено, що Салікс гель виявляє виражену протизапальну та імуномодулювальну дію.

У **додатках** наведено список публікацій здобувача, таблицю «Асортимент ЛЗ, що застосовуються при лікуванні РА за класифікацією АТС» та представлено копії: патенту на корисну модель, проекту МКЯ та технологічного регламенту на виробництво гелю, акту апробації технології в промислових умовах ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика» (м. Житомир), інформаційних листів про нововведення в сфері охорони здоров'я № 135-2019 та № 383-2018, актів впровадження технології гелю в умовах аптек, актів впровадження пропозицій у навчальний процес ряду вищих освітніх закладів України.

Рекомендації щодо використання одержаних результатів.

Результати досліджень впроваджено у виробництво фармацевтичної галузі України і у наукову роботу та навчальний процес ряду вищих освітніх закладів України.

Результати дисертації можуть бути корисними для майбутніх розробок по створенню складів та технології нових комбінованих м'яких лікарських засобів на основі сировини природного та синтетичного походження.

Разом з тим при загальній позитивній оцінці дисертації Постоя В.В, варто висловити деякі зауваження та побажання:

1. В дизайні фармацевтичної розробки препарату (рис. 2.1) доцільно було б вказати проведення досліджень з вивчення хімічної сумісності АФІ один з одним та з допоміжними речовинами, а також вибір первинного пакування.

2. В розділі 3 та додатках вказано про впровадження аптечної технології приготування гелю, але з тексту не зовсім зрозуміло чи була проведена його оцінка стабільності при зберіганні в умовах аптек. Який визначено термін придатності та умови зберігання?

3. В розділі 4 відповідно до положень Настанови 42-3.3:2004 «Лікарські засоби. Специфікації: контрольні випробування та критерії прийнятності» доцільно було б в специфікації якості встановити конкретні мінімальні і максимальні межі для метилсаліцилату, оскільки це АФІ - передбачені при випуску межі ±5 % та антимікробного консерванту – ніпагіну прийнятні межі вмісту від 90 % до 110 %. Бажано було б специфікацію якості доповнити вимогами щодо якості ЛЗ на кінець терміну придатності.

4. При довгострокових випробуваннях стабільності препаратів згідно Настанови 42-3.2:2004 «Настанови з якості. Лікарські засоби. Випробування стабільності» бажано було б навести дані стабільності 3 серій препарату.

Однак вказані недоліки не впливають на загальну високу оцінку роботи, яка характеризується значною науковою новизною і практичною значимістю. Вона написана сучасною науковою мовою, добре систематизована, оформлена і характеризує дисертанта як сформованого кваліфікованого спеціаліста з питань розробки складу та технології, стандартизації і організації виробництва м'яких лікарських засобів.

Висновок про відповідність дисертації вимогам Положення. На основі вище сказаного можна зробити висновок, що дисертаційна робота **Постоя Владислава Валерійовича «Розробка складу та технології комбінованого гелю для лікування запальних захворювань суглобів»** є закінченою науково-дослідною працею, яка за актуальністю поставлених завдань, способам їх вирішення, новизною, а також науково-практичній значимістю відповідає вимогам положення «Порядку присудження наукових ступенів», які висуваються до дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата наук. 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:
Кандидат фармацевтичних наук,
старший науковий співробітник,
начальник сектора технологічних досліджень
відділу фармацевтичної розробки
АТ «БІОЛІК» (м. Харків) Л.М. Сіденко

Підпис офіційного опонента
Л.М. Сіденко засвідчую:
начальник відділу кадрів АТ «БІОЛІК» (м. Харків) Л.В. Янова

УКРАЇНА АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО ВІДДІЛ КАДРІВ №01973452 "БІОЛІК" МІСТО ХАРКІВ