

Відгук

офіційного опонента, професора кафедри біотехнології, біофізики та аналітичної хімії Національного технічного університету «Харківський політехнічний інститут», доктора фармацевтичних наук, доцента **Краснопольського Юрія Михайловича** на дисертаційну роботу **Карпенко Ірини Анатоліївни** на тему «Розробка складу та технології назального гелю з екстрактом солодкового кореня та ефірними оліями», подану до спеціалізованої вченої ради ДФ 64.605.013 при Національному фармацевтичному університеті, що утворена наказом МОН № 280 від 03.03.2021 р. для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю **226 «Фармація»**

Актуальність теми. Риніт являє собою запалення і набряк слизової оболонки носа, що характеризується нежиттю і закладеністю. За даними статистики, більше 40 % населення періодично відзначає у себе прояви риніту (дорослі переносять у середньому 2-3 епізоду риніту за 12 місяців), більше 20 % мають підтверджений медичний діагноз «хронічний риніт».

Гострий інфекційно-вірусний риніт може бути викликаний безліччю вірусів, зазвичай вірусами застуди.

Основа терапії гострого інфекційно-вірусного риніту – лікування основного захворювання. Додатково призначаються судинозвужувальні препарати для зменшення неприємних симптомів риніту. Прискорити процес звільнення від слизу, а також збільшити ефективність судинозвужувальних місцевих засобів можна шляхом попереднього промивання носових ходів.

Щодо лікарських препаратів етіотропної терапії, то на жаль, на фармацевтичному ринку України наявний досить вузький асортимент таких ліків, зокрема й у формі назальних гелів.

Саме тому вважаю, що дисертаційна робота **Карпенко Ірини Анатоліївни** присвячена актуальній темі – розробці складу і технології назального гелю з сухим екстрактом солодкового кореня та ефірними оліями евкалипту прутовидного і сосни звичайної противірусної (по відношенню до аденовірусів) й антимікробної дії для місцевого лікування інфекційно-вірусного риніту.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертаційна робота виконана у відповідності з планами проблемної комісії «Фармація» МОЗ та НАМН України і є фрагментом науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету (НФаУ) за темами «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини» (№ держреєстрації 0114U000945), «Розробка і удосконалення складу та технології екстемпоральних лікарських засобів» (№ держреєстрації 0114U000947). Тема дисертаційної роботи затверджена на засіданні Вченої ради НФаУ (протокол № 5 від 27.01.2017 р.).

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше на підставі фармако-технологічних, фізико-хімічних, мікробіологічних і фармакологічних досліджень теоретично й експериментально обґрунтовано склад і технологію назального гелю під умовною назвою «Фіторин-плюс» для місцевого лікування інфекційно-вірусного риніту.

Обґрунтовано спосіб введення сухого екстракту солодкового кореня та ефірних олій у гелеву основу. Визначено умови проведення технологічного процесу. Здійснено масштабування технології виробництва гелю у промислових умовах, проведено аналіз і оцінку ризиків для якості нового лікарського засобу.

Розроблено методики ідентифікації та кількісного визначення активних фармацевтичних інгредієнтів у складі препарату методами високоефективної рідинної та газової хроматографії. Установлено показники якості назального гелю, які внесені до проекту методів контролю якості (опис, ідентифікація та

кількісний вміст активних фармацевтичних інгредієнтів, однорідність, мікробіологічна чистота, рН, маса вмісту упаковки).

Визначено термін і умови зберігання препарату. Для назального гелю «Фіторин-плюс» вперше встановлено протівірусну (по відношенню до аденовірусу) й антимікробну активність.

За результатами досліджень отримано патенти України на корисну модель № 129751 від 12.11.2018 р. і на винахід № 121690 від 10.07.2020 р. «Фармацевтична композиція у формі назального гелю з антимікробною та протівірусною відносно аденовірусу дією».

Практичне значення одержаних результатів. Створено новий комбінований лікарський засіб у формі назального гелю під умовною назвою «Фіторин-плюс» на основі рослинної сировини для місцевого лікування інфекційно-вірусного риніту. Розроблено та затверджено Українським центром наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи МОЗ України інформаційний лист № 79-2019 «Склад і технологія приготування назального гелю протівірусної дії в умовах аптек». Технологія гелю впроваджена у роботу аптек (акти впровадження від 18.06.2020 р., 15.07.2020 рр.). Розроблено проекти МКЯ та технологічного регламенту на виробництво назального гелю «Фіторин-плюс», які апробовано в умовах АТ «Фармак» (акт апробації від 23.06.2020 р.). Фрагменти роботи впроваджено до навчального процесу ряду вищих навчальних закладів України.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, що сформульовані у дисертаційній роботі та їх достовірність. Наукові положення і висновки, сформульовані у дисертаційній роботі є експериментально обґрунтованими, мають об'єктивний характер і логічно витікають з отриманих автором результатів. Робота виконана на відповідному методичному та науковому рівні, базується на достатньому фактичному матеріалі й за результатами досліджень повністю відповідає поставлені меті досліджень. Достовірність отриманих результатів підтверджена достатньою кількістю оброблених дослідів,

отримані дані не викликають сумнівів. Дисертаційна робота добре оформлена та має цілком логічну структуру.

Апробація результатів дослідження. Основні положення роботи доповідались і обговорювались на: I Міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології» (Харків, 2017 р.), XIV Міжнародній науково-практичній конференції «Настоящи изследвания и развитие – 2018» (Софія, 2018 р.), Міжнародній науково-практичній конференції «Забезпечення здоров'я нації та здоров'я особистості як пріоритетна функція держави» (Одеса, 2018 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Косметологія та аромологія: етапи становлення і майбутнє» (Харків, 2018 р.), XIII Міжнародній науково-практичній конференції «Science without borders – 2018» (Шеффілд, 2018 р.), Міжнародній науково-практичній конференції «Фармацевтичні та медичні науки: актуальні питання» (Дніпро, 2018 р.), III Міжнародній науково-практичній конференції «Perspectives of science and education» (Нью Йорк, 2018 р.), Міжнародній науково-практичній конференції «Охорона та захист здоров'я людини в умовах сьогодення» (Київ, 2018 р.), III Міжнародній науково-практичній інтернет-конференції «Теоретичні та практичні аспекти дослідження лікарських рослин» (Харків, 2018 р.), Міжнародній науково-практичній конференції «Advances of science» (Карлові Вари, 2019 р.), XXVI Міжнародній науково-практичній конференції молодих учених та студентів «Topical issues of new medicines development» (Харків, 2019 р.).

Дисертаційна робота викладена на 188 сторінках друкованого тексту, складається зі вступу, огляду літератури (розділ 1), об'єктів і методів досліджень (розділ 2), експериментальної частини (розділи 3-5), висновків, списку використаних джерел і додатків. Обсяг основного тексту – 152 сторінки. Робота ілюстрована 33 таблицями, 26 рисунками. Бібліографія включає 167 джерел літератури, із них 123 кирилицею та 44 латиницею.

У вступі дисертаційної роботи наведено обґрунтування вибору теми, визначено мету і завдання дослідження, представлено об'єкт, предмет, методи дослідження; показано наукову новизну і практичну значимість роботи.

У першому розділі «**Інфекційно-вірусний риніт у структурі інфекцій верхніх дихальних шляхів та аспекти його терапії**» висвітлено характеристику даної патології, методи її терапії. Представлено аналіз асортименту лікарських засобів для застосування при захворюваннях порожнини носа та аналіз екстемпоральної рецептури м'яких лікарських засобів на прикладі виробничих аптек м. Харкова і м. Вінниці. Обґрунтовано необхідність розробки назального гелю на основі рослинної сировини для місцевої терапії інфекційно-вірусного риніту.

У другому розділі «**Загальна методологія досліджень. Об'єкти і методи**» наведено методологію досліджень з розробки назального гелю. Запропоновано план досліджень. Обрано об'єкти, підбрано методи досліджень, необхідні для розробки досліджуваного гелю.

У третьому розділі «**Розробка складу і технології назального гелю під умовною назвою «Фіторин-плюс»**» представлено дослідження з обґрунтування концентрації діючих і вибору допоміжних речовин, а також наведено результати досліджень із розробки складу і технології назального гелю. Вперше встановлено наявність протівірусної дії СЕСК по відношенню до аденовірусу 3-го типу. Вибір оптимального гелеутворювача проведено із урахуванням досліджень по вивченню органолептичних, фізико-хімічних, структурно-механічних і біофармацевтичних показників модельних зразків гелю. У результаті проведеного експерименту в якості гелеутворювача обрано карбопол 934 Р. Оптимальну концентрацію обраного гелеутворювача та нейтралізуючого агенту у складі гелевих носіїв встановлено на підставі вивчення рН модельних зразків гелю. Вибір кількості пропіленгліколю у складі основи гелю здійснено на підставі вивчення осмотичної активності його зразків. Проведено експериментальні дослідження по вивченню

ефективності консервуючої дії модельних зразків гелю, які дозволили не включати до складу препарату додаткові антимікробні консерванти.

Показано, що технологія назального гелю має складатися із підготовки основи і введення до неї діючих речовин. Із урахуванням фізико-хімічних властивостей АФІ, а саме їх розчинності, СЕСК введено до складу гелю у вигляді водного розчину, а ефірні олії – у вигляді розчину в етанолі (96 %). На основі комплексу проведених експериментальних досліджень розроблено раціональну технологію назального гелю «Фіторин-плюс». Установлено критичні параметри у процесі його виробництва. Здійснено масштабування технології виробництва гелю у промислових умовах, проведено аналіз і оцінку ризиків для якості нового лікарського засобу.

У четвертому розділі «Стандартизація назального гелю «Фіторин-плюс»» містяться дані щодо розробки методик ідентифікації та кількісного визначення гліциризинової кислоти СЕСК у експериментальній серії назального гелю «Фіторин-плюс» методом високоефективної рідинної хроматографії. Для підтвердження наявності ефірних олій у гелі проведено їх ідентифікацію та кількісне визначення методом газової хроматографії відповідно до вимог ДФУ. Досліджено мікробіологічну чистоту препарату. Вивчено фізико-хімічні властивості розробленого назального гелю «Фіторин-плюс» і визначено показники його якості: опис, ідентифікація та кількісний вміст АФІ, однорідність, мікробіологічна чистота, рН, маса вмісту упаковки. На підставі комплексу проведених фізико-хімічних і структурно-механічних досліджень установлено термін придатності та умови зберігання гелю – 2 роки у тубах алюмінієвих при температурі (8-15) °С та/або (15-25) °С. Показано, що гель «Фіторин-плюс» є структурованою системою із певними тиксотропними властивостями. Розраховані показники механічної стабільності та коефіцієнтів динамічного розрідження зразків препарату підтверджують його стабільність у процесі зберігання.

У п'ятому розділі «Узагальнення результатів мікробіологічних і фармакологічних досліджень назального гелю «Фіторин-плюс»»

висвітлено дані доклінічного дослідження розробленого лікарського засобу, які свідчать про його противірусну (по відношенню до аденовірусу) й антимікробну активність. Доведено, що гель має низьку токсичність і не виявляє місцевоподразнюючої та алергізуючої дії.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 23 наукові роботи, у тому числі 8 статей у наукових фахових виданнях (2 у виданнях, внесених до бази Scopus), 1 колективна монографія, 1 інформаційний лист, 5 статей у збірниках, 6 тез доповідей; отримано 2 патенти України на корисну модель та на винахід.

Зауваження щодо змісту дисертації. Схвально оцінюючи рівень дисертаційної роботи, необхідно відмітити й деякі зауваження та запитання:

1. У розділі 3, с. 75, таблиця 3.2 – прошу пояснити зниження антимікробної активності при використанні сухого екстракту солодкового кореня у концентрації 7 %?
2. У розділі 3, за даними таблиці 3.2 максимальна затримка росту спостерігається при концентрації сухого екстракту солодкового кореня 5 %. Вами використано 3 %, прошу пояснити?
3. У розділі 3, с. 104-110, на мою думку, приводити технологічні дані на три дослідно-промислові серії препарату – недоцільно. Досить було б навести таблицю 3.19 із результатами контролю цих серій.
4. У розділі 4, с. 121-127 раціонально було б навести опис приготування розчинів порівняння а, б, с.
5. У розділі 4 Вами визначено вміст гліциризинової кислоти в екстракті 31,3 %. Прошу обґрунтувати вміст гліциризинової кислоти у всіх серіях назального гелю більше 13 мг?

Проте викладені зауваження не є принциповими і не впливають на загальну позитивну оцінку роботи.

Відповідність дисертації вимогам, що пред'являються до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії. Розглянувши дисертацію Карпенко Ірини Анатоліївни «Розробка складу та технології

назального гелю з екстрактом солодкового кореня та ефірними оліями» та наукові праці, у яких висвітлені основні її результати, вважаю, що робота є актуальною, має наукову та практичну значимість отриманих результатів.

Дисертаційна робота **Карпенко Ірини Анатоліївни** повністю відповідає вимогам п. 10 «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 167 від 6 березня 2019 р. (зі змінами, затвердженими постановою КМУ від 21 жовтня 2020 р. № 979) відносно дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація».

Офіційний опонент:

Професор кафедри біотехнології,
біофізики та аналітичної хімії
Національного технічного університету
«Харківський політехнічний інститут»,
доктор фармацевтичних наук, доцент



Підпис **Ю. М. Краснопольський**
ЗАСВІДЧУЮ:
ВІСНИЙ СЕКРЕТАР
НАЦІОНАЛЬНОГО ТЕХНІЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ
«ХАРКІВСЬКИЙ ПОЛІТЕХНІЧНИЙ ІНСТИТУТ»
Заковороний О.Ю.
20 21 р.