

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 Нефьодової Лілії Володимирівни на тему «Розробка складу та технології назальної композиції для лікування гострого риносинуситу», подану до спеціалізованої вченої ради ДФ 64.605.024 при Національному фармацевтичному університеті, що утворена наказом МОН № 494 від 30.04.2021 р. для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація»

Тема дисертаційного дослідження є сучасною і актуальною.

Гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) – грип, коронавіруси, риновіруси, респіраторно-синцитіальні віруси, аденовіруси та ін. – найчастіші вірусні агенти інфекційних захворювань серед людей в усьому світі. Дані види вірусних агентів в більшості випадків вражають тканини слизової носоглотки, бронхів, легенів, іноді кишківника. ГРВІ часто викликають вторинні ускладнення вуха, горла, носа, легенів, нирок викликані активізацією умовно-патогенної мікрофлори яка мешкає на слизових оболонках і прилеглих до них органах. Все це, щорічно приносить значний соціально-економічний збиток в кожній країні світу. Тому боротьба з зазначеними групами вірусів та ускладнень викликаних ними є актуальним завданням медицини, а розробка нових лікарських засобів – актуальним завданням фармації.

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» НДР № 0114U000945) та проблемної комісії «Фармація» МОЗ і НАМН України.

Наукова новизна отриманих результатів

Уперше науково та експериментально обґрунтовано склад і технологію композиції у вигляді назального спрею під умовною назвою «КОМБІНАЗОЛ» на основі принципово нової комбінації активних фармацевтичних інгредієнтів для місцевого лікування гострого риносинуситу, яка на відміну від існуючих лікарських засобів проявляє як етіотропну (протівірусну та протимікробну), так і симптоматичну (судинозвужувальну) дію.

Уперше експериментально знайдена протівірусна активність пара-амінобезойної кислоти та її синергетичний ефект у поєднанні з амінокапроною кислотою відносно вірусу грипу A/FM/1/47 (H1N1) в умовах *in vitro* дослідів.

Розроблено склад комбінованої фармацевтичної композиції для лікування гострого риносинуситу у вигляді назального спрею на основі ϵ -амінокапроною кислоти, пара-амінобензойної кислоти, декаметоксину дихлориду, оксиметазоліна гідрохлориду.

Підібрано допоміжні речовини: компоненти буферного розчину та загущувач, що забезпечують стабільність лікарського засобу впродовж усього терміну придатності.

Досліджено фізико-хімічні властивості розробленого складу комбінованої назальної композиції, запропоновані параметри стандартизації лікарської форми та методи кількісного визначення активних фармацевтичних інгредієнтів.

Доведено стабільність лікарської форми в звичайних умовах та визначено термін зберігання препарату – 18 місяців при температурі $(25 \pm 2)^\circ\text{C}$ і відносній вологості $(60 \pm 5)\%$.

За результатами проведених досліджень отримано патенти України на корисну модель № 83708 від 25.09.2013 р. «Фармацевтична композиція для лікування назальних захворювань» та № 11872 від 11.09.2017 р. «Фармацевтична композиція для місцевого лікування та профілактики інфекційних захворювань верхніх дихальних шляхів».

Практичне значення результатів роботи полягає в тому, що вони, збагачують наукове знання в області розробки комплексних назальних лікарських засобів для лікування риносинуситів.

Розроблено технологічну схему виробництва і технологію назального спрею.

Розроблено проєкт технологічного регламенту на виробництво композиції під умовною назвою «КОМБІНАЗОЛ», а також МКЯ.

Деякі результати досліджень було використано під час розробки методичних рекомендацій «Методи розрахунку інтегральних показників протимікробної активності антибактеріальних лікарських засобів».

Фрагменти роботи впроваджені у наукову-дослідну роботу низки кафедр закладів вищої освіти: кафедри заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету (акт впровадження від 14.09.2020 р.); кафедри аптечної технології ліків Національного фармацевтичного університету (акт впровадження від 22.09.2020 р.); промислової фармації та економіки Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету (акт впровадження від 11.11.2020 р.); організації та економіки фармації і технології ліків Івано-Франківського національного медичного університету (акт впровадження від 18.11.2020 р.); фармації та фармакології Донецького національного медичного університету (акт впровадження від 10.12.2020 р.); фармації Буковинського державного медичного університету (акт впровадження від 09.12.2020 р.); фармації Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (акт впровадження від 11.12.2020 р.).

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Дисертаційну роботу виконано з використанням сучасних фізичних, фізико-хімічних та біологічних методів досліджень, які відповідають поставленим завданням.

Представлені в дисертаційній роботі положення базуються на концепції фармацевтичної розробки та експериментальному матеріалі, отриманому на високому науковому рівні.

Висновки добре узгоджуються з отриманими результатами, логічно витікають з поставлених задач.

Повнота викладення матеріалів дослідження в опублікованих роботах. За матеріалами дисертації опубліковано 17 наукових робіт, у тому числі 5 статей у наукових фахових виданнях, з них 1 – у періодичному науковому виданні, що входить до міжнародної наукометричної бази Scopus, та 1 у періодичному науковому виданні держави, яка входить до Організації економічного співробітництва та розвитку, 9 тез доповідей, 2 патент України на корисну модель, 1 методичні рекомендації.

Аналіз основного змісту роботи, ступінь обґрунтованості наукових положень і висновків. Дисертаційна робота викладена на 191 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, 5-ти розділів, загальних висновків, списку використаних джерел та 5-ти додатків. Обсяг основного тексту дисертації складає 142 сторінок друкованого тексту. Робота ілюстрована 40 таблицями, 48 рисунками. Список використаних джерел містить 205 найменування, з них 148 кирилицю та 57 латиницею.

Вступ дисертації розкриває актуальність, мету та завдання роботи, методи дослідження, наукову новизну, практичну значимість, особистий внесок здобувача та апробацію результатів дисертаційної роботи.

Розділ 1 «Характеристика лікарських препаратів для лікування гострого риносинуситу (огляд літератури)», містить сучасні дані відносно етіопатогенезу, симптоматики, сучасних методів фармакотерапії гострого риносинуситу. У розділі наведено результати маркетингового аналізу цінової

і товарної політики назальних препаратів для лікування гострого риносинуситу, представлених на фармацевтичному ринку України. Обґрунтовано вибір активних фармацевтичних інгредієнтів, допоміжних речовин та лікарської форми.

Розділ 2 «Методологічні основи дисертації та основні методи досліджень» присвячено опису фізико-хімічних властивостей активних фармацевтичних інгредієнтів та допоміжних речовин, які було використано. Детально описано методики кількісного аналізу активних фармацевтичних інгредієнтів та фізико-хімічних параметрів назального спрею, які було розроблено і закладено у МКЯ назального спрею.

Розділ 3 «Розробка складу та технології комбінованої назальної композиції» містить результати з розробки складу та технології комбінованої назальної композиції. Теоретично обґрунтована концентрація судинозвужувального компонента. Експериментально визначена концентрація антисептичного компонента, а також співвідношення і концентрація противірусних компонентів. Експериментально обґрунтовано вид і концентрацію згущувача і рН-стабілізатора.

Проведено дослідження з визначення оптимальних технологічних параметрів процесу розчинення, а саме температури і частоти обертання мішалки.

Визначено оптимальний вид фільтруючого матеріалу для фінішної стерилізації назальної композиції.

Розділ 4 «Розробка методик аналізу та вивчення стабільності розробленої назальної композиції «Комбіназол»» присвячено валідації методик аналізу ϵ -амінокапронової кислоти, декаметоксина дихлориду, оксиметазоліна гідрохлориду, пара-амінобензойної кислоти.

Вивчена стабільність назальної композиції впродовж 18 місяців природного зберігання при температурі $(25\pm 2)^\circ\text{C}$ і відносній вологості $(60\pm 5)\%$.

Розділ 5 «Фармакологічні дослідження назальної композиції «комбіназол» присвячено вивченню протигрипозної та інтерфероногенної активності компонентів, а також протимікробної та противірусної активності, стерильності, ефективності антимікробного консерванта назальної композиції.

Апробація результатів дисертації. Фаховий семінар з попередньої експертизи результатів дисертаційної роботи Нефьодової Л.В. відбувся 17.02.2021 р. на кафедрі менеджменту та публічного адміністрування під головуванням завідувача кафедри, доктора економічних наук, професора Козирєвої О.В. за участю рецензентів доктора фармацевтичних наук, професора, завідувача кафедри технології ліків Ярних Т.Г. та доктора фармацевтичних наук, професора, завідувача кафедри біотехнології Хохленкової Н.В. Також на фаховому семінарі з попередньої експертизи дисертації були присутні співробітники кафедр менеджменту та публічного адміністрування, заводської технології ліків, технології ліків, аптечної технології ліків та біотехнології Національного фармацевтичного університету та кафедри промислової фармації та економіки Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету. На всі поставлені питання дисертантом було надано ґрунтовні відповіді.

Ключові науково-методичні принципи та результати дисертаційної роботи були представлені на таких конференціях: III науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології» (Харків, 2012), науково-практичній конференції за участю міжнародних спеціалістів, присвячена 170-й річниці з дня народження І. І. Мечникова «Актуальні питання боротьби з інфекційними захворюваннями» (Харків, 2015), III Міжнародній науково-практичній Інтернет-конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харків, 2017), XXIV Міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених та студентів

«Актуальні питання створення нових лікарських засобів» (Харків, 2017), XI науково-практичній конференції «Управління якістю в фармацевтиці» (Харків, 2017), XII науково-практичній конференції «Управління якістю в фармацевтиці» (Харків, 2018), VII науково-практичній дистанційній конференції з міжнародною участю «Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології» (Харків, 2018), I Міжнародній науково-практичній Інтернет-конференції «Науково-практичні засади загальноінженерної підготовки фахівців фармацевтиці» (Харків, 2018).

Зауваження та пропозиції. Дисертаційна робота виконана на достатньому теоретичному та експериментальному рівні. Однак в процесі ознайомлення з матеріалом дисертації, виникли деякі зауваження та запитання:

1. У літературному огляді необхідно було приділити більше уваги питанням технології назальних препаратів.

2. З наведених даних не зрозуміло, чи було проведено вхідний контроль, використовуваних активних фармацевтичних інгредієнтів та допоміжних речовин?

3. На наш погляд, у зазначених на стор. 66-72 методиках ВЕРХ є повтори: реактиви, умови хроматографії та ін., тому доцільно залишити в кожній методиці тільки інформацію, що стосується конкретної речовини.

4. На наш погляд, потребують пояснення врахування отриманих результатів оцінки інтегральних показників при створенні лікарського засобу.

5. На стадії в проміжному контролі зазначено визначення в'язкості. Необхідно привести дозволений діапазон в'язкості. У разі невідповідності зазначеним величинам, які заходи Ви будете вживати.

6. Необхідно було б привести динаміку змін параметрів діючих і допоміжних речовин (стор. 140) навіть, якщо вони укладаються в норми. Чи виявлені Вами будь-які домішки в процесі зберігання у композиції під час зберігання.

У цілому представлена до захисту дисертаційна робота грамотно викладена і добре ілюстрована рисунками та таблицями. Представлені зауваження і питання не зменшують теоретичної та практичної цінності дисертаційної роботи та маюють рекомендаційний та уточнюючий характер.

Висновок

Розглянувши дисертацію Нефьодової Лілії Володимирівни «Розробка складу та технології назальної композиції для лікування гострого риносинуситу» та наукові публікації, у яких висвітлені основні наукові результати дисертації, вважаю, що робота актуальна, має істотне значення для сучасної фармації, є самостійно виконаною закінченою науковою працею, яка проведена із застосуванням сучасних методів аналізу, має наукову новизну, практичну значимість, відповідає поставленій меті та задачам.

Дисертаційна робота Нефьодової Лілії Володимирівни «Розробка складу та технології назальної композиції для лікування гострого риносинуситу» відповідає вимогам пункту 10 «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 167 від 6 березня 2019 року (зі змінами, затвердженими постановою КМУ від 21 жовтня 2020 р. № 979) відносно дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії, а її автор заслуговує на присудження 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




Юрій КРАСНОПОЛЬСЬКИЙ
ЗАСВІДЧУЮ:
ЧЕРНИЙ СЕКРЕТАР
НАЦІОНАЛЬНОГО ТЕХНІЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ
«ХАРКІВСЬКИЙ ПОЛІТЕХНІЧНИЙ ІНСТИТУТ»
Закв.воротний О.Ю.
20 20