

ВИСНОВОК

**про наукову новизну, теоретичне та практичне значення результатів
дисертації**

Нефьодової Лілії Володимирівни

**«Розробка складу та технології назальної композиції для лікування
гострого риносинуситу»**

**на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я»
за спеціальністю 226 «Фармація»**

Актуальність теми дисертації. Проблема гострих запальних захворювань верхніх дихальних шляхів, а зокрема і гострого риносинуситу, на сьогодні є однією з актуальних. Риносинусити частіше є причиною стійкого головного болю, виділень з носу, що погіршує якість життя пацієнта. Крім того слід зазначити, що даний патологічний процес може спровокувати низку ускладнень, серед яких найчастіше зустрічається менінгіт та абсцес головного мозку.

Проведені дослідження свідчать, що в останні роки у світі на запальні захворювання носа й навколоносових пазух страждають 15% дорослого населення і 5% дітей та водночас, незважаючи на появу нових методів лікування, відзначається щорічне збільшення кількості хронічних форм не менше ніж на 1,5 – 2%. За даними статистичних показників, в Україні на гострі риносинусити хворіють до 15% населення.

В Україні для лікування й профілактики гострого риносинуситу та його наслідків пропонується невелика кількість назальних препаратів при дуже високій ціні. При цьому більшість представлених лікарських засобів з противірусною, протимікробною та імуностимулюючою дією має переважно системну дію, а частка назальних лікарських засобів представлена простим, монокомпонентним складом діючих речовин, що суттєво зменшує фармакологічний спектр їх застосування.

Тому розробка складу та технології нового комбінованого лікарського препарату у вигляді назальної композиції для місцевого лікування та

профілактики гострого риносинуситу є актуальним та своєчасним завданням медицини та фармації.

Новизна дослідження та одержаних 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 (противірусну та протимікробну), так і симптоматичну (судинозвужувальну) дію.

Уперше експериментально знайдена противірусна активність пара-амінобензойної 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 інфекційних захворювань носа та їх ускладнень 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 ± 2) °C і відносній вологості (60 ± 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 отриманих результатів полягає в тому, що результати, отримані в ході проведених досліджень, збагачують наукове знання в сфері розробки лікарських засобів для лікування гострих риносинуситів.

Розроблено технологічну схему виробництва і технологію отримання лікарської форми – назальний спрей.

Розроблено проекти МКЯ і технологічного регламенту на виробництво назальної композиції під умовною назвою «КОМБІНАЗОЛ».

За матеріалами дисертаційних досліджень здобувачем розроблено методичні рекомендації «Методи розрахунку інтегральних показників протимікробної активності антибактеріальних лікарських засобів».

Фрагменти роботи впроваджені у наукову-дослідну роботу споріднених кафедр закладів вищої освіти.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Дисертаційну роботу виконано на сучасному науковому рівні. Використані автором методи досліджень відповідають поставленим завданням і сучасним вимогам, вони є об'єктивними та складають основу наукової інтерпретації результатів, що визначає вагому теоретичну значимість роботи. Висновки, наведені у дисертаційній роботі, цілком аргументовані і логічно витікають зі змісту роботи.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях. Серед наукових праць, опублікованих у співавторстві, у дисертації наведені лише ті положення, розробки та рекомендації, які є результатом особистих досліджень автора. 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 (Норвегія), 9 тез доповідей, 2 патент України на корисну модель, 1 методичні рекомендації.

Список опублікованих автором праць на тему дисертації:

1. Бойко М. М., Нефьодова Л. В., Рибалкін М. В., Осолодченко Т. П. Обґрунтування вибору антисептика для комплексного назального препарату з антимікробною та судинозвужувальною дією. *Анали Мечниківського Інституту*. 2013. № 4. С. 53–56.
2. Nefedova Lilia, Boyko Nikolay, Starosila Daria, Rybalko Svetlana, Zhilyakova Elena, Novikov Oleg, Zhukovina Olga, Sagaydak-Nikitjuk Rita, Iurchenko Ivan. *In vitro* study of anti-influenza activity of paraaminobenzoic acid and prospects of nasal drug development on its base. *Annals Of Mechnikov Institute*. 2017. № 2. P. 20–22
3. Нефьодова Л. В., Сагайдак-Нікітюк Р. В., Жуковина О. В., Рибалко С. Л., Старосила Д. Б., Валова К. Г. *In vitro* вивчення протигрипозної активності комбінації пара-амінобензойної кислоти й ϵ -амінокапронової кислоти. *Фармаком*. 2019. № 3. С. 35–40.
4. Nefedova L., Sahaidak-Nikitiuk R., Blazheyevskiy M., Barnatovich S. Scientific substantiation of the formulation and technology of a new complex nasal drug composition for local treatment of influenza and acute respiratory viral infections. *Norwegian Journal of development of the International Science*. 2020. № 48. P. 42–47.
5. Nefedova L., Sahaidak-Nikitiuk R., Blazheyevskiy M., Barnatovych S. Development of RP HPLC method for aminocaproic acid determination in a complex nasal drug. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2020. № 5 (27). P. 52–59.
6. Фармацевтична композиція для лікування назальних захворювань: пат. України № 83708 ; заяв. 28.03.2013 ; опубл. 25.09.2013, Бюл. № 18/2013.
7. Фармацевтична композиція для місцевого лікування та профілактики інфекційних захворювань верхніх дихальних шляхів : пат. України № 118972 ; заявл. 28.12.2016 ; опубл. 11.09.2017, Бюл. №17/2017.

8. Бойко М.М., Зайцев О.І., Похил С.І., Осолодченко Т.П., Казмірчук В.В., Нефьодова Л.В., Гушилик Б.І., Мельник А.Л., Невмержицький В.В., Христян Г.Є. Методи розрахунку інтегральних показників протимікробної активності антибактеріальних лікарських засобів. Методичні рекомендації (79.15/02.16). Київ: ФОП Петров В.В., 2015. 30 с.
9. Нефьодова Л. В., Гладух Є. В., Бойко М. М. Перспективний склад спрею назального комбінованої дії. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології*: матер. III наук.-практ. конф. з міжнар. уч. (м. Харків, 21–23 лист. 2012 р.). Харків : Вид-во НФаУ, 2012. С. 117.
10. Нефедова Л. В., Бойко Н. Н., Зайцев А. И. Перспективы разработки комплексного назального препарата применяемого при гриппе. *Актуальні питання боротьби з інфекційними захворюваннями* : наук.-практ. конф. за уч. міжнародних спеціалістів, присвячена 170-й річниці з дня народження І. І. Мечникова (14–15 трав. 2015 р.). Харків : ДУ «ІМІ ім. І.І. Мечникова НАНУ», 2015. С. 8.
11. Нефедова Л. В., Бойко Н. Н., Сагайдак-Никитюк Р. В., Жуковина О. В. Анализ рынка назальных препаратов применяемых для лечения ОРВИ в Украине. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології* : зб. наук. пр. Харків, 2016. С. 440–441.
12. Нефьодова Л. В., Сагайдак-Нікітюк Р. В., Жуковина О. В., Бойко М. М. Оптимізація технологічного процесу створення комплексного назального спрею для лікування інфекційних захворювань носа. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії*: матер. III Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф. (м. Харків, 14–15 лист. 2017 р.). Харків : Вид-во НФаУ, 2017. С. 137.
13. Nefedova L. V., Boyko N. N., Rybalko S. L., Starosila D. B., Sagaydak-Nikitjuk R. V., Zhukovina O. V. Theoretical justification of formulation and experimental evaluation of antiviral activity of some components of a complex nasal drug by in vitro and in vivo methods. *Актуальні питання*

- створення нових лікарських засобів* : тези доп. XXIV міжнар. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів (м. Харків, 20 квіт. 2017 р.). В 2 т., Т.2. Харків : Вид-во НФаУ, 2017. С. 109.
14. Нефедова Л. В., Бойко Н. Н., Сагайдак-Никитюк Р. В., Жуковина О. В. Управление рисками в производстве комплексных назальных капель с противовирусным эффектом. *Управління якістю в фармації* : матер. XI наук.-практ. конф. (м. Харків, 19 травня 2017 р.). Харків : Вид-во НФаУ, 2017. С. 125.
 15. Нефьодова Л. В., Сагайдак-Нікітюк Р. В., Жуковина О. В., Бойко М. М. Стандартизація і забезпечення якості на етапах життєвого циклу назального лікарського засобу з противірусною та антисептичною дією. *Управління якістю в фармації* : матер. XII наук.-практ. конф. з міжнар. уч. (м. Харків, 18 трав. 2018 р.). Харків : НФаУ, 2018. С. 139.
 16. Нефьодова Л. В., Сагайдак-Нікітюк Р. В., Жуковина О. В. Перспективи створення лікарського засобу для лікування вірусних інфекцій респіраторного тракту. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології* : VII наук.-практ. дистанційна конф. з міжнар. уч. Харків, 2018. С. 266–268.
 17. Нефьодова Л. В., Сагайдак-Нікітюк Р. В., Жуковина О. В. Маркетингові дослідження ринку лікарських засобів противірусної дії в Україні. *Науково-практичні засади загальної інженерної підготовки фахівців фармації* : зб. наук. пр. I Міжнар. наук.-практ. Інтернет-конф. (25–26 жовт. 2018 р.). Харків : НФаУ, 2018. С. 190–193.

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 фармації» (Харків, 2017), XII науково-практичній конференції «Управління якістю в фармації» (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 фармації» (Харків, 2018).

Зауваження щодо змісту дисертації. Принципових зауважень щодо змісту роботи немає, але є такі побажання:

1. У розділі 4 «Розробка методик аналізу та вивчення стабільності розробленої назальної композиції "Комбіназол"» доцільно було обґрунтувати межі границь, закладених у методиці контролю якості.

2. У розділі 3 «Розробка складу та технології комбінованої назальної композиції» доцільно було б обґрунтувати відсутність консерванту у складі назальної композиції.
3. Розділ 1 п.1.3. Для кращого сприйняття доцільно систематизувати результати маркетингових досліджень асортименту лікарських препаратів, що застосовуються для лікування клінічних проявів гострої респіраторної вірусної інфекції.
4. Розділ 2. На методики, що наведені у ДФУ, доцільно надати лише посилання на нормативний документ без детального опису самої методики. А методики якісного та кількісного визначення діючих компонентів, які розроблені дисертантом, перенести в експериментальний розділ.
5. Розділ 5. Результати експериментальних досліджень з обґрунтування кількісного вмісту активних фармацевтичних інгредієнтів у складі спрею для кращого сприйняття доцільно навести у розділі 3, п. 3.1, який присвячено обґрунтуванню складу назальної композиції.

Не зважаючи на це, представлена робота справила дуже добре враження, вона написана грамотно і є актуальною. Наведені дискусійні моменти та зауваження не впливають на загальну високу оцінку роботи.

Відповідність дисертації вимогам, що пред'являються до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії. Розглянувши дисертацію Нефьодової Лілії Володимирівни «Розробка складу та технології назальної композиції для лікування гострого риносинуситу» (науковий керівник – доктор фармацевтичних наук, професор Сагайдак-Нікітюк Р.В.) та наукові праці, у яких висвітлені основні наукові результати, визначивши особистий внесок дисертанта та співавторів, а також за результатами попередньої експертизи (фахового семінару), вважаємо, що робота є актуальною та виконана з використанням сучасних методів експериментального дослідження, має наукову та практичну значимість отриманих результатів

проведених досліджень. У роботі відсутні порушення академічної доброчесності.

Дисертація Нефьодової Лілії Володимирівни «Розробка складу та технології назальної композиції для лікування гострого риносинуситу» є закінченим науковим дослідженням, у якому отримані нові науково обґрунтовані результати.

Дисертаційна робота повністю відповідає вимогам, передбаченим п.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 та може бути рекомендована до офіційного захисту у спеціалізованій вченій раді.

Рецензенти:

Завідувач кафедри технології ліків,
доктор фармацевтичних наук, професор

Тетяна ЯРНИХ

Завідувач кафедри біотехнології,
доктор фармацевтичних наук, професор

Наталія Хохленкова

Підписи завкаф. Тетяни ЯРНИХ та завкаф. Наталії Хохленкової засвідчую:

Провідний фахівець
з питань кадрової роботи



Віра ДВЕРНИЦЬКА

18.02.2021 р.