

Відгук

на дисертаційну роботу

Борко Єлизавети Андріївни на тему «Розробка складу та технології супозиторіїв ректальних з діосміном та гесперидином», представлену до спеціалізованої вченої ради ДФ 64.605.049 у Національному фармацевтичному університеті для розгляду та проведення офіційного захисту на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація»

Обґрунтування вибору теми дослідження. На сьогодні в розвинених країнах змінюється стиль життя населення працездатного віку, особливо це стосується фахівців, які працюють дистанційно. І як наслідок все більше часу працівники різноманітних галузей проводять сидячи за комп'ютером, щоє провокуючим фактором виникнення багатьох патофізіологічних проблем. Так, одним із неприємних захворювань сьогодення є– геморої. Цікавим є те, що статистично проаналізувати збільшення кількості хворих на цю патологію майже неможливо, оскільки переважна кількість людей із подібною проблемою соромляться звертатися за медичною допомогою і займаються самолікуванням.

Відомо, що суттєву роль у зменшенні проявів аноректальних захворювань гострого та хронічного генезу відіграють біологічно активні речовини (БАР) природнього походження це обумовлено широким спектром їх терапевтичної дії та низькою токсичністю. І на сьогодні в медичній практиці для лікування різноманітних захворювань, в тому числі у терапії геморою та захворювань вен, широко застосовують лікарські засоби до складу яких входять флавоноїди (діосмін та гесперидин). Використання флавоноїдів в різноманітних лікарських формах при лікуванні геморою призводить до прояву таких системних ефектів, як зменшення локальної запальної реакції, зниження венозного стазу, покращення лімфатичного відтоку, венозного тонуусу та інше. Однією з най розповсюджених лікарських

форм, які використовуються для лікування захворювань прямої кишки є ректальні супозиторії, які мають добрий показник біодоступності.

Виходячи з вищевказаного актуальною задачею сучасної фармації та медицини є розробка нового ефективного та безпечного лікарського засобу у формі супозиторіїв ректальних з діосміном та гесперидином для результативної терапії захворювань аноректальної зони.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт НФаУ: «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини» (№0114U000945).

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше було розроблено, обґрунтовано та експериментально опрацьовано науково-практичний підхід до створення лікарського засобу у вигляді супозиторіїв ректальних із діосміном та гесперидином (Патент України на винахід № 124999, 2021р.).

Досліджено якісні та кількісні характеристики нової дифільної супозиторної основи, доведена можливість введення до складу досліджуваних супозиторіїв в декількох АФІ із різною полярністю.

На підставі фізико-хімічних, структурно-механічних, фармакологічних та мікробіологічних досліджень вперше встановлені властивості нового лікарського засобу, запропоновані методи кількісного визначення діючих речовин у складі супозиторіїв.

Вперше встановлена стабільність та специфікація для розробленого препарату під умовною назвою «Андігес».

За результатами доклінічних досліджень на моделі гострого геморою доведено специфічну фармакологічну активність розробленого лікарського засобу.

Крім того, підтвердження наукової новизни результатів реалізовано у отриманні свідоцтва від Державної служби інтелектуальної власності України «Про реєстрацію авторського права на твір» (№ 99181) на методичні

рекомендації «Використання допоміжних речовин в технології ректальних супозиторіїв дифільного типу», що є зареєстрованим 17.08.2020 року.

Практичне значення одержаних результатів. Для галузі фармації та практичної медицини розроблено та запропоновано новий комбінований лікарський засіб під умовною назвою «Андігес» у формі ректальних супозиторіїв із діосміном, гесперидином та бензокаїном, що буде використовуватись із метою лікування патологій аноректальної зони.

Розроблено методичні рекомендації «Використання допоміжних речовин в технології ректальних супозиторіїв дифільного типу». Фрагменти дисертаційної роботи упроваджено у навчально-дослідний та освітній процес низки ЗВО фармацевтичного та медичного профілю України та країн СНД а саме: кафедри аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця, кафедри фармацевтичної технології Казахського національного медичного університету ім. С.Д. Асфендиярова (акт впровадження від 08.11.2021), Ташкентського дослідного інституту вакцин та сироваток (акт впровадження від 25.11.2021).

Повнота викладення матеріалів дослідження в опублікованих роботах, а також їх апробації. За матеріалами дисертації опубліковано 35 наукових праць, з них 6 статей у наукових фахових виданнях України (з них 1 індексується наукометричною базою даних Scopus), 1 патент на винахід, 12 тез доповідей. Публікації повною мірою відображають результати дисертаційного дослідження.

Дисертаційна робота апробована на 24 конференціях (вітчизняних та закордонних).

Аналіз дисертаційної роботи

Дисертаційна робота Борко Є. А. складається з вступу, огляду літератури, розділу, який містить відомості про об'єкти та методи досліджень, чотирьох розділів із результатами експериментальних досліджень, висновків, списку використаних літературних джерел і додатків. Дисертація викладена на 273 сторінках.

Результати експериментальних досліджень проілюстровано 61 таблицею та 81 рисунком. Бібліографія містить 268 джерел літератури, з них 107 кирилицею і 161 латиницею.

У *першому розділі* дисертантом показано, що захворювання аноректальної зони мають мультифакторну етіологію і потребують комплексного впливу на усі ланки патологічного процесу. Також Борко Є.А. показана доцільність створення комбінованого лікарського засобу з діючими речовинами різної фармакологічної направленості.

У якості активних фармацевтичних інгредієнтів було обрано місцеві анестетики із термінальною активністю (бензокаїн, лідокаїн гідрохлорид, тримекаїн гідрохлорид), а також комбінацію флавоноїдів із ангіопротекторною дією у співвідношенні 9:1 – комплекс діосміну та гесперидину; обрана доцільна форма для подальшої фармацевтичної розробки нового лікарського засобу – ректальні супозиторії. Аргументовано створення дифільної супозиторної основи.

Окрім цього дисертантом розглянуто перелік допоміжних речовин, що можуть бути застосовані у технології ректальних супозиторіїв дифільного типу.

У *другому розділі дисертант* наведено методологію фармацевтичної розробки ректальних супозиторіїв; алгоритм фармацевтичної розробки супозиторіїв, що містять діосмін, гесперидин, бензокаїн; обґрунтовано вибір основи при створенні ректальних супозиторіїв з діосміном та гесперидином.

Охарактеризовано активні фармацевтичні інгредієнти, ексципієнти, комплекс методик органолептичної, фізико-хімічної, структурно-механічної, біофармацевтичної, фармако-технологічної, фармакологічної та мікробіологічної направленості, що були застосовані при виборі оптимального складу та технології супозиторіїв ректальних із діосміном та гесперидином.

У третьому розділі дисертантом досліджено фармацевтичний ринок України щодо препаратів, що можуть бути застосовані для лікування патологій аноректальної зони.

Доведено доцільність поєднання діосміну та гесперидин у водній лікарській формі. В подальшому Борко Є.А. було досліджено вплив розчинників із різним значенням діелектричної проникності на розчинність субстанції бензокаїну, лідокаїну гідрохлориду та тримекаїну гідрохлориду.

Дисертантом за допомогою фізико-хімічних та фармакотехнологічних методів дослідження доведена можливість введення діосміну та гесперидину до складу ректальних супозиторіїв та запропоновано сумісне використання діосміну, гесперидину та бензокаїну у одній лікарській формі.

В подальшому Борко Є.А. розроблено оптимальний якісний склад дифільної системи супозиторіїв та проведено підбір допоміжних речовин із груп: емульгаторів, регуляторів в'язкості та консервантів.

Також автором проведено оптимізацію кількісного складу супозиторіїв за допомогою методу математичного планування, здійснено обробку результатів експериментальних досліджень. У ході розрахунків знайдено емпіричні функціональні залежності – рівняння множинної регресії 2 типу. І як підсумок, дисертантом наведено склад розробленої комбінованої лікарської форми у вигляді супозиторій.

У четвертому розділі розроблено методику якісного та кількісного визначення бензокаїну у складі супозиторіїв «Андігес» ректальних методом абсорбційної спектрофотометрії при сумісній присутності із флаваноїдами; проведені дослідження мікробіологічної чистоти супозиторіїв «Андігес» та стабільності супозиторіїв «Андігес» у процесі зберігання та отримані позитивні результати. Розроблена технологічна схема виготовлення ректальних супозиторіїв в під умовною назвою «Андігес».

П'ятий розділ висвітлює результати фармакологічного дослідження, а саме: досліджено специфічну дію розроблених супозиторіїв, а також визначена гостра токсичність лікарського засобу, яка складає у дозі 5000 мг/кг маси тіла тварини при внутрішньошлунковому і 1000 мг/кг маси тіла

тварини при ректальному шляху введення не виявило токсичного впливу на організм піддослідних тварин.

Загальні висновки дисертаційної роботи висвітлюють результати експериментальних досліджень і узагальнюють об'ємний теоретичний матеріал.

Особистий внесок здобувача. Дисертанткою Борко Є. А. проведено аналіз та узагальнення даних вітчизняних та закордонних науково-практичних джерел інформації щодо доцільності створення лікарського засобу у формі супозиторіїв ректальних із діосміном, гесперидином та бензокаїном; проблематики етіопатогенезу захворювань аноректальної зони та їх терапевтичних напрямків лікування; розробки ректальної лікарської форми дифільного типу.

Постановку мети та завдань, обговорення результатів експериментальних досліджень проведено разом з науковим керівником.

Проаналізувавши роботу в цілому, необхідно відмітити, що всі експериментальні дослідження виконані на високому науковому рівні із застосуванням сучасних методів аналізу і ґрунтуються на змістовному науковому та теоретичному матеріалі. Тематика роботи актуальна для сучасної медицини й фармації, а наведені результати та висновки досліджень деталізовані та логічно витікають із поставлених завдань.

Зауваження і пропозиції.

Оцінюючи дисертаційну роботу **Борко Єлизавети Андріївни** у цілому позитивно, відзначаючи її актуальність, наукову та практичну значимість, необхідно висловити деякі зауваження і пропозиції:

- У таблиці 1.2 «Порівняльна характеристика місцевих анестетиків, що можуть бути застосовані як діючі речовини у РЛФ» наведені наступні показники: інтенсивність, токсичність дії, тривалість настання ефекту та тривалість місцевої анестезії, але не вказані одиниці (час, година та ін.), крім того не зазначено в яких дозах взяті лікарські засоби. Чи однакові вони?

- На сторінці 78 у формулі обчислення вмісту бензокаїну у перерахунку на середню масу одного супозиторію, наведено 6 об'ємів, що

робить незручним її використання. На мій погляд для зручності її потрібно скоротити, адже така можливість є, крім того вважаю необхідним до неї додати показник P , а саме вміст СЗ у відсотках;

- У розділі 5, як референт препарат наведено «супозиторії обліпихові», але в розділі 2 вони відсутні. Для наочності вважаю необхідним додати їх в розділ 2, із зазначенням фірми виробника, серії та ін.;

- На мій погляд в розділі 2 доцільно було навести СЗ на діючі речовини (виробник, серія, опис, вміст);

- В переліку літературних джерел зустрічаються літературні джерела, яким більше 10 років (133,135,139 та інші)

У порядку проведення наукової дискусії вважаю доцільним, щоб дисертантка відповіла на наступні запитання:

1. У розділі 3 наведено результати визначення кількісного складу допоміжних речовин з використанням методу математичного планування, чи могли би Ви обґрунтувати вибір інтервалу їх варіювання, з чим це пов'язано?
2. При виборі допоміжних речовин (табл. 3.35) у складі зразків супозиторіїв Ви досліджували вміст стеарату кальцію тільки 0,5%. Чому не вивчалися інші концентрації цієї речовини?

Висновок

На підставі викладеного вважаю, що дисертаційна робота Борко Єлизавети Андріївни «Розробка складу та технології супозиторіїв ректальних з діосміном та гесперидином», є самостійною працею, завершеним науковим дослідженням, в якому отримано нові науково обґрунтовані експериментальні результати, що відповідають вимогам щодо розроблення складу, технології і стандартизації лікарських препаратів на основі сировини природного походження та мають важливе суттєве значення для розвитку фармацевтичної науки і практики. За актуальністю, обсягом досліджень, рівню впровадження одержаних результатів, їх новизною та практичною значимістю дисертаційна робота відповідає вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії, а її автор, Борко Єлизавета Андріївна, заслуговує

на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промисловафармація».

Опонент:

Завідувач кафедри фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії ЗДМУ, доктор фармацевтичних наук професорка



Л. І. Кучеренко
ПІДТВЕРДЖУЮ
Нач. відділу кадрів Запорізького
державного медичного університету
20 р. Підпис

Л. І. Кучеренко