

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

на дисертаційну роботу

Велі Марії Іванівни на тему «Розробка складу та технології м'якої лікарської форми з екстрактом маруни дівочої», представлену до спеціалізованої вченої ради ДФ 64.605.065 у Національному фармацевтичному університеті для розгляду та проведення офіційного захисту на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація»

Обґрунтування вибору теми дослідження. За даними Українського центру з контролю та моніторингу захворювань МОЗ України, захворювання опорно-рухового апарату займають друге місце після захворювань органів дихання та становлять 17-26% випадків від щорічно зареєстрованих у країні. Дана група патологій набуває все більшої питомої ваги серед осіб не тільки старшої й середньої вікової групи, але й серед дітей та підлітків. З 2015 року питома вага захворювань опорно-рухового апарату з 18% зросла до 34,1% у 2020 і все ще продовжує збільшуватися. Отже, менеджмент терапії у пацієнтів даної групи потребує комплексного підходу з використанням як немедикаментозних, так і фармакологічних методів лікування.

Нестероїдні протизапальні препарати та глюкокортикостероїди є одними з найбільш застосовуваних фармакотерапевтичних груп для полегшення стану хворого, а призначення із цією метою місцевих форм дозволяє отримати стійкий лікувальний ефект. Але при тривалому застосуванні, що є необхідною умовою терапії зазначеної патології, ці препарати мають велику кількість побічних ефектів, які призводять до погіршення комплаєнсу хворого.

Саме тому актуальним є розроблення ефективних препаратів, які зможуть досягти високих локальних концентрацій у певних ділянках, уникати проходження лікарського засобу через печінку, знижати системні побічні ефекти, покращувати комплаєнс, використовуватись тривало,

попереджаючи загострення і водночас не викликаючи серйозної побічної дії. Усім цим вимогам відповідають лікарські засоби, що містять активні фармацевтичні інгредієнти рослинного походження.

Виходячи з цього, розроблення складу і технології нового лікарського препарату місцевої дії з густим екстрактом маруни дівочої, що виявляє протизапальну та аналгетичну активність буде сприяти вирішенню проблеми терапії захворювань опорно-рухового апарату.

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

Наукова новизна одержаних результатів. Уперше на основі фізико-хімічних, реологічних, мікробіологічних, біофармацевтичних та фармакологічних досліджень науково обґрунтовано та експериментально опрацьовано склад і технологію виробництва нового емульгелю з густим екстрактом маруни дівочої під умовною назвою «Танацель» (патент України на корисну модель «Спосіб одержання лікувально-профілактичного м'якого лікарського засобу з протизапальною та знеболювальною дією» № u202104360 від 03.03.2022, бюл. № 9.

Обґрунтовано вид та кількість гелеутворювача у складі емульгелю, та визначено його вплив на органолептичні, біофармацевтичні, реологічні, текстурні, властивості розробленого препарату. Встановлено раціональний вміст олійної фази.

Уперше із застосуванням сучасних методів досліджень встановлено показники якості розробленого емульгелю, досліджено фізико-хімічні, структурно-механічні властивості ЛЗ, розроблено методики якісного та кількісного визначення речовин-маркерів у складі емульгелю. Розроблено раціональну технологію емульгелю під умовною назвою «Танацель», визначено умови і термін зберігання препарату.

Уперше за результатами фармакологічних досліджень доведено наявність протизапальної та знеболювальної дії розробленого препарату, встановлено відсутність токсичної дії та підтверджено мікробіологічну чистоту препарату.

Практичне значення одержаних результатів. За результатами проведених досліджень розроблено та запропоновано новий оригінальний лікарський засіб у формі емульгелю з густим екстрактом маруни дівочої під умовною назвою «Танацель» протизапальної та знеболювальної дії. Визначено цільовий профіль якості препарату та розроблено специфікацію на розроблений емульгель.

Фрагменти роботи запроваджено в освітньо-науковий процес: кафедри аптечної технології ліків Національного фармацевтичного університету (*акт впровадження від 03.05.2023 р.*); кафедри фармації Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова (*акт впровадження від 13.05.2023 р.*); кафедри фармації Буковинського національного медичного університету (*акт впровадження від 04.05.2023 р.*); кафедри аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (*акт впровадження від 05.05.2023 р.*).

Повнота викладення матеріалів дослідження в опублікованих роботах, а також їх апробації. За матеріалами дисертації опубліковано 18 наукових праць, з них 4 статті у наукових фахових виданнях України (з них 1 індексується наукометричною базою даних Scopus), 1 патент на корисну модель, 13 тез доповідей. Публікації повною мірою відображають результати дисертаційного дослідження.

Дисертаційна робота апробована на вітчизняних та закордонних 13 конференціях.

Аналіз дисертаційної роботи. Дисертаційна робота викладена на 197 сторінках друкованого тексту, має загальновизнану структуру, містить вступ, 5 розділів, загальні висновки, список використаних джерел і додатків. Обсяг основного тексту становить 150 сторінок друкованого тексту. Робота ілюстрована 27 таблицями та 32 рисунками. Список використаних джерел містить 176 найменувань.

У першому розділі надано аналіз сучасного стану проблеми опорно-рухового болю та можливостей його тривалого лікування. Охарактеризовано медико-соціальні аспекти захворювань опорно-рухового апарату, які призводять до втрати працездатності та інвалідності. Наведено напрями фармакотерапії, які сьогодні застосовуються для лікування болю у разі захворювань ОРА: нестероїдних протизапальних препаратів, опіоїдних аналгетиків, центральних міорелаксантів, антидепресантів, місцевих анестетиків, глюкокортикостероїдів, препаратів аналогів капсаїцину. Доведено доцільність пошуку лікарської рослинної сировини з аналгетичною та протизапальною активністю, яка є альтернативою синтетичним препаратам. Розглянуто дані літератури щодо використання певних видів рослин: арніки гірської, живокосту лікарського, куркуми довгої, імбиру та маруни дівочої. Показано споживацькі і технологічні переваги лікарських препаратів у вигляді гелів. Доведено, що найбільший потенціал при місцевому застосуванні мають двофазні гелеві системи.

У другому розділі обґрунтовано загальну методологію досліджень з розроблення нового м'якого лікарського засобу з густим екстрактом маруни дівочої. Розроблено алгоритм комплексу необхідних досліджень щодо розробки складу, технології, контролю якості, технології нового лікарського засобу у формі емульгелю. Наведено характеристику густого екстракту маруни та допоміжних речовин, що використовувалися у дослідженнях; методики проведення органолептичних, фізико-хімічних, структурно-механічних, текстурних, біофармацевтичних, аналітичних, мікробіологічних досліджень, що використовувались у роботі.

У третьому розділі наведено результати маркетингових досліджень. Визначено обсяг, потенціал і тенденції розвитку українського фармацевтичного ринку засобів, що використовуються у терапії захворювань опорно-рухового апарату.

Визначено мікроелементний склад, розчинність та кристалографічні характеристики густого екстракту маруни дівочої. Встановлено шлях введення екстракту до складу м'якого лікарського засобу.

За результатами проведених реологічних і текстурних досліджень встановлено, що оптимальні реологічні властивості, показник міцності, що відповідає препарату порівняння – крему Ірикар, мав зразок на емульгелевій основі. Крім того, під час дослідження зразків методом лазерної дифракції цей зразок продемонстрував більш вузький діапазон розподілу частинок за розмірами.

Також методами структурно-механічного та мікроскопічного аналізу встановлено раціональна концентрація гелеутворювача Sepiplus-400 – 3 %. Мікробіологічними дослідженнями визначено вид та раціональну концентрацію консерванту.

На основі проведеного комплексу досліджень розроблено склад емульгелю під умовною назвою «Танацель», що містить густий екстракт маруни дівочої, Sepiplus-400, олію соняшникову, спирт фенілетилловий та воду очищену.

У четвертому розділі представлено технологічну схему отримання емульгелю та визначено постадійні контрольовані параметри, критерії прийнятності та методи їх вимірювання; розроблено та валідовано методики ідентифікації густого екстракту маруни дівочої за речовинами-маркерами у складі препарату; розроблено та валідовано методики кількісного визначення гідроксикоричних кислот та флавоноїдів в емульгелі з використанням спектрофотометричних методів аналізу. Встановлено, що валідаційні характеристики методик кількісного визначення суми гідроксикоричних кислот та флавоноїдів у розробленому лікарському засобі відповідають вимогам ДФУ.

За результатами дослідження терміну придатності розробленого препарату встановлено, що емульгель з екстрактом маруни дівочої відповідає показникам якості за специфікацією протягом 27 місяців зберігання.

У п'ятому розділі наведено результати визначення раціональної концентрації густого екстракту маруни дівочої у складі емульгелю за показниками анальгетичної та протизапальної активності на моделях спонтанної больової реакції у щурів та карагенінового набряку стопи у

щурів. Доведено, що найбільш виражену протизапальну й анальгетичну активність виявляв зразок із вмістом густого екстракту 3%, який не поступався препарату порівняння.

Дослідження гострої токсичності препарату дозволили встановити, що він є малотоксичним і належить до препаратів IV класу токсичності. За результатами мікробіологічних досліджень установлено, що розроблений емульгель зберігає мікробіологічну чистоту протягом терміну зберігання.

Загальні висновки дисертаційної роботи конкретизують результати експериментальних досліджень і узагальнюють інформацію, що наведена у основному тексті. Висновки обґрунтовані та відповідають меті роботи та поставленим завданням.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною науковою працею. Здобувачка особисто провела аналіз та узагальнення даних літератури щодо етіопатогенетичних аспектів захворювань опорно-рухового апарату, їх фармако- та фітотерапії, сучасних підходів до розроблення м'яких лікарських засобів, що можуть застосовуватися у їх лікуванні. Проведено маркетинговий аналіз фармацевтичного ринку України щодо препаратів зазначеного напрямку дії.

Здобувачкою разом з науковим керівником визначено мету та обґрунтовано загальну методологію досліджень. Проведено планування експерименту, виконано та статистично оброблені усі дослідження з обґрунтування складу і технології нового емульгелю протизапальної та знеболювальної дії. За допомогою фізико-хімічних, структурно-механічних та біофармацевтичних досліджень обґрунтовано вибір допоміжних речовин, розроблено технологію гелю. Розроблено та валідовано методики ідентифікації та кількісного визначення речовин-маркерів у складі розробленого препарату, доведено стабільність препарату у процесі зберігання.

Усі наукові та практичні результати, положення, висновки та рекомендації, що викладені в дисертації, отримано автором самостійно.

Тематика є актуальною для сучасної медичної та фармацевтичної науки, а результати та висновки дослідження деталізовані і логічно впливають з цілей дослідження. Робота написана з дотриманням існуючих вимог щодо структури та змісту. Текст дисертації викладено українською мовою із дотриманням наукового стилю.

Зауваження і пропозиції.

Оцінюючи дисертаційну роботу **Велі Марії Іванівни** у цілому позитивно, відзначаючи її актуальність, наукову та практичну значимість, маю за необхідне висловити певні зауваження і пропозиції:

1. Розроблений Вами лікарський засіб рекомендовано до промислового виробництва, а чи не розглядали Ви можливість виготовлення в умовах аптек?

2. Чому в якості м'якої лікарської форми для розробленого лікарського засобу Вами обраний саме емульгель?

3. У роботі зустрічається незначна кількість невдалих висловів, граматичних та стилістичних помилок.

В ході ознайомлення з роботою, до дисертанта виник ряд запитань:

1. Чи проведені Вами економічні розрахунки лікарського засобу?

Вищевказані зауваження не є суттєвими і не зменшують наукової та практичної цінності дисертаційної роботи.

Висновок

Враховуючи вищевикладене, дисертаційна робота **Велі Марії Іванівни** «Розробка складу та технології м'якої лікарської форми з екстрактом маруни дівочої» є самостійним і завершеним науковим дослідженням з новими експериментальними результатами та мають значний вплив для розвитку фармацевтичної науки і практики. З точки зору актуальності, наукового рівня дослідження, впровадження отриманих результатів, новизни та практичної значущості дисертація відповідає вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора

філософії, затвердженого постановою КМУ від 12 січня 2022 року № 44, а її автор, Веля Марія Іванівна, заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація».

Опонент:

Професор кафедри
фармацевтичної технології і
біофармації Національного
університету охорони здоров'я
України імені П. Л. Шуприка
доктор фармацевтичних наук,
професор



Анна ДРОЗДОВА