

ВІДГУК

офіційного опонента, завідувачки кафедри заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету, доктора фармацевтичних наук, професора Рубан Олени Анатоліївни на дисертаційну роботу Олєфір Анастасії Ігорівни «Розробка складу та технології лікарського препарату протизапальної дії у формі трансдермальної терапевтичної системи», подану до разової спеціалізованої вченої ради ДФ 64.605.087 у Національному фармацевтичному університеті для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація».

Актуальність теми

Сучасні дані медичної статистики свідчать, що більше 1,5 млрд. людей страждають на захворювання опорно-рухового апарату (ОРА), включаючи ревматоїдний артрит, на який хворіє близько 5 % населення всього світу. Жінки страждають у два-три рази частіше ніж чоловіки. Розповсюдженість ревматоїдного артриту вища у промислово розвинених країнах, що пояснюється їх демографічними особливостями (вищий середній вік населення), впливом екзогенних токсинів та факторів ризику, пов'язаних зі способом життя. Патології ОРА охоплюють понад 150 різних захворювань та характеризуються порушеннями м'язів, кісток, суглобів і прилеглих сполучних тканин, що призводять до тимчасових або довічних обмежень у функціонуванні.

Захворювання ОРА зазвичай характеризуються болем (часто постійним) і обмеженнями рухливості, що знижує здатність людей працювати і брати участь у житті суспільства. Біль, який відчувається в кістково-м'язових структурах, є найпоширенішою формою неонкологічного болю.

Хоча поширеність захворювань ОРА залежить від віку та діагнозу, в усьому світі хворіють люди будь-якого віку. Прогнози показують, що кількість людей із захворюваннями ОРА зростатиме і в майбутньому.

Тому одним із важливих фармацевтичних завдань є розробка та впровадження у виробництво нових вітчизняних препаратів, які підвищать ефективність лікування цих хвороб.

В основу патогенетичної терапії ОРА покладено принцип боротьби із запаленням на різних його стадіях. З цією метою застосовують ліки, діючими речовинами яких зазвичай є нестероїдні протизапальні засоби, основним недоліком яких є наявність ульцерогенного ефекту.

Враховуючи тривалий перебіг терапії, актуальною є заміна класичних синтетичних протизапальних АФІ їх альтернативами природного походження.

Беручи до уваги вищенаведене, обрану дисертантом тему дослідження слід вважати актуальною.

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» (№ державної реєстрації НДР 0114U000945) і проблемної комісії «Фармація» МОЗ і НАМН України.

Наукова новизна одержаних результатів

У дисертаційній роботі уперше на підставі проведених фізико-хімічних, фармакотехнологічних, біофармацевтичних, реологічних і біологічних досліджень обґрунтовано оригінальний склад і запропоновано для практичної медицини новий лікарський препарат у формі трансдермального пластиру із сухими екстрактами верби білої кори та шавлії

лікарської листя і кверцетином під умовною назвою «Фітопласт» протизапальної дії.

Уперше встановлено ефективну концентрацію екстрактів верби, шавлії та кверцетину у розробленому препараті. Розроблено технологію отримання протизапального трансдермального пластира.

Уперше з використанням сучасних методів досліджень всебічно вивчено фізико-хімічні, структурно-механічні, біофармацевтичні, мікробіологічні властивості розробленого препарату та запропоновано методики його стандартизації. Визначено критерії оцінки якості, умови і термін зберігання та обрано первинне упакування розробленого трансдермального пластира. Фармакологічними дослідженнями встановлено протизапальну та антиексудативну активності трансдермального пластиру «Фітопласт», а також його безпечність.

Практичне значення одержаних результатів

Результати наукових досліджень Олефір А. І. у перспективі будуть сприяти розширенню вітчизняного фармацевтичного ринку шляхом упровадження нового лікарського засобу: трансдермального пластиру «Фітопласт».

Для розробленого лікарського засобу було обрано критерії оцінки якості, визначено термін придатності й умови зберігання. Розроблено проект МКЯ. Розроблено технологічну інструкцію на виготовлення трансдермального пластиру в умовах аптеки № 6 ТОВ Леда (м. Харків) та аптеки № 80 (м. Слов'янськ).

Результати досліджень дисертаційної роботи Олефір А. І. впроваджено у навчальний процес кафедр: заводської технології ліків, аптечної технології ліків, технологій фармацевтичних препаратів НФаУ (м. Харків); технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького; управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського національного медичного університету імені І. Я.

Горбачевського, а також у роботу аптеки № 6 ТОВ Леда (м. Харків), аптеки № 80 (м. Слов'янськ).

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Дослідження виконанні на сучасному науковому рівні. Усі наукові положення, висновки та практичні рекомендації базуються на експериментальному матеріалі та логічно витікають з одержаних результатів. Загальні висновки до дисертації викладені чітко, стисло і повністю відображають результати проведеної роботи, а їх правдивість не викликає сумніву. Матеріал, викладений у дисертаційній роботі Олефір А. І., є новим та перспективним для впровадження у практичну фармацію.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях

За темою дисертаційної роботи опубліковано 16 наукових робіт, серед яких 7 статей, з яких 1 опублікована у журналі, проіндексованому у базі даних Scopus, 8 тез доповідей, 1 патент на корисну модель.

Аналіз основного змісту роботи, ступінь обґрунтованості наукових положень і висновків

Дисертаційна робота викладена на 203 сторінках (143 сторінки основного тексту) і складається зі вступу, 5 розділів, висновків, списку використаних джерел, який містить 178 найменувань (62 – кирилицею і 116 – латиницею), і додатків. Робота ілюстрована 40 таблицями та 34 рисунками. Список використаних джерел і додатки викладено на 43 сторінках.

У *вступі* дисертант обґрунтовує вибір теми дослідження, формулює мету і завдання дослідження, наводить методи дослідження, наукову новизну і практичне значення одержаних результатів, інформацію про особистий внесок здобувача, апробацію результатів дисертації, її обсяг і структуру.

У *першому розділі* дисертантом наведено аналіз наукових джерел літератури щодо проблем лікування опорно-рухового апарату. Описано різні

підходи до вибору лікарських засобів для лікування ОРА та встановлено, що сучасні лікарі застосовують ліки, діючими речовинами яких зазвичай є нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), основним недоліком яких є наявність ульцерогенного ефекту. Для місцевої терапії артритів застосовують ЛЗ у формі мазей, кремів, гелів, пластирів, примочок тощо. Найбільш перспективними з-поміж них є засоби у формі ТТС, здатні чинити не лише місцеву, а й системну дію.

Наведено історію створення та класифікація трансдермальних пластирів.

Також автором наведено сучасний стан, дослідження та перспективи розроблення інноваційних лікарських форм – трансдермальних терапевтичних систем та обґрунтовано вибір активних фармацевтичних інгредієнтів природного походження протизапальної дії.

У *другому розділі* наведено дизайн дисертаційного дослідження, інформацію про об'єкти, методики фізико-хімічних, фармакотехнологічних, структурно-механічних, біофармацевтичних та біологічних досліджень, що були застосовані у фармацевтичній розробці.

У *третьому розділі* представлено результати маркетингового аналізу асортименту трансдермальних пластирів на фармацевтичному ринку України. Визначено, що на фармацевтичному ринку України асортимент трансдермальних терапевтичних систем представлений 10 найменуваннями.

Дисертантом встановлено, що за фармакотерапевтичною групою переважають засоби, що застосовуються при лікуванні нікотинової залежності (6 позицій), гормональні контрацептиви (3 позиції) та з нестероїдними протизапальними засобами (1 позиція). Оригінального трансдермального пластиру протизапальної дії вітчизняного виробництва на фармацевтичному ринку України немає.

Автором на основі проведених досліджень було розроблено склад гідрофобної адгезійної композиції та гідрофільної адгезійної композиції.

На підставі фармакотехнологічних та біологічних досліджень теоретично й експериментально обґрунтовано вибір активних фармацевтичних інгредієнтів та розроблено склад пластиру протизапальної дії. На запропонований склад трансдермального пластиру отримано патент України на корисну модель.

У *четвертому розділі* наведено результати експериментальних досліджень з розробки оптимального складу та технології трансдермального пластиру протизапальної дії.

Теоретично та експериментально обґрунтовано вибір опорного покриття для трансдермального пластиру.

Дисертантом було проведено фізико-хімічні дослідження розробленого оригінального трансдермального пластиру (адгезії, еластичності, рН, в'язкості, втрати в масі при висушуванні, осмотичної активності).

Автором теоретично та експериментально обґрунтовано раціональну технологію виробництва в лабораторних умовах пластиру протизапальної дії на основі природних субстанцій і розроблено технологічну схему його одержання. Лабораторну технологію трансдермального пластиру апробовано в аптеках з екстемпоральним виготовленням лікарських препаратів. Розроблено технологічну інструкцію на виготовлення трансдермального пластиру протизапальної дії в умовах аптеки.

Розроблено технологію виробництва трансдермального пластиру в умовах промислового виробництва. Складено технологічну схему його одержання та визначено критичні параметри виробництва і визначено допустимі межі відхилення.

У *п'ятому розділі* наведено наукове обґрунтування методів контролю якості створеного лікарського засобу.

Розроблено проєкт МКЯ та специфікацію для контролю якості трансдермального пластиру «Фітопласт».

Досліджено стабільність трандермального пластиру «Фітопласт» при прискорених та довгострокових умовах зберігання. На основі отриманих результатів вивчення стабільності встановлено термін зберігання.

Слід зазначити, що експериментальна частина дисертаційної роботи виконана на високому науковому рівні, має теоретичне та практичне обґрунтування. Висновки дисертації логічно сформульовані, витікають з якісно виконаних експериментів та відповідають поставленим завданням.

Список використаних джерел наведено по мірі згадування, оформлено за чинними вимогами.

У *додатках* представлено акти впровадження результатів дослідження у науково-дослідну роботу споріднених кафедр закладів вищої освіти України та у виробництво аптеки № 6 ТОВ Леда (м. Харків) та аптеки № 80 (м. Слов'янськ). Також представлено проєкт Методів контролю якості на препарат «Фітопласт-ТТС, пластир трансдермальний».

Зауваження і пропозиції

1. Доцільно було б навести пояснення щодо вибору полісилоксану та Н-полісилоксану як адгезивів у складі зразків та обґрунтувати їх співвідношення 1:1.
2. Підрозділ 3.2.3, стор. 88. Не вказано, чи входили до складу дослідних зразків активні фармацевтичні інгредієнти та у яких концентраціях.

У порядку проведення наукової дискусії вважаю доцільним, щоб дисертант дала відповідь на такі запитання:

1. За результатами визначення розчинності екстрактів авторка встановила їх розчинність у воді. Чому до складу готового продукту їх уводили за типом суспензії?
2. Прошу пояснити, яка речовина виконує функцію енхансера у складі препарату та на підставі яких досліджень вона була обрана.

Рекомендації щодо використання дисертаційного дослідження

Результати досліджень можуть бути використані при створенні трансдермальних терапевтичних систем та в науково-дослідному та освітньому процесах профільних кафедр закладів вищої освіти України.

Відповідність дисертації вимогам, що пред'являються до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії

Розглянувши дисертацію Олефір Анастасії Ігорівни «Розробка складу та технології лікарського препарату протизапальної дії у формі трансдермальної терапевтичної системи» та наукові праці, в яких висвітлені основні наукові результати, вважаю, що робота є актуальним і закінченим науковим дослідженням, у якому одержано нові науково обґрунтовані результати. Робота виконана з використанням сучасних методів планування дослідження та аналізу, має наукову новизну та практичну значущість. У роботі відсутні порушення академічної доброчесності.

Таким чином, дисертаційна робота повністю 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, Олефір Анастасія Ігорівна, заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація».

Опонент

Завідувачка кафедри заводської технології ліків

Національного фармацевтичного університету,

доктор фармацевтичних наук, професор


Олена РУБАН

Підпис Рубан С.А. засвідчую

Начальник ВК ЧФУ


Орина ПРИСІЧ

