

ВІДГУК

офіційного опонента, завідувача кафедри фармацевтичної технології і біофармації Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, доктора фармацевтичних наук, професора Давтян Лени Левонівни на дисертаційну роботу Боднар Любові Анатоліївни «Дослідження з розробки самоемульгувальних композицій важкорозчинних лікарських речовин на прикладі симвастатину», подану до спеціалізованої вченої ради ДФ 64.605.089 при Національному фармацевтичному університеті, що утворена для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація»

Актуальність теми дисертації.

Відомо, що у препаратах для перорального застосування існують труднощі використання важкорозчинних у воді активних фармацевтичних інгредієнтів. Низька розчинність у водному середовищі шлунково-кишкового тракту обумовлює повільну і неповну абсорбцію діючої речовини, знижені показники біодоступності та ефективності. Це підтверджує актуальність пошуку шляхів покращення розчинності субстанцій. З метою покращення розчинності використовують різні методи фізичної, хімічної модифікації а також інші технологічні методи.

Серед методів фізичної модифікації дисертантом обґрунтовано актуальність створення самоемульгувальних композицій для субстанцій II та IV класу біофармацевтичної класифікаційної системи. Зважаючи на відсутність досліджень у даного напрямку в Україні, відсутність на фармацевтичному ринку препаратів із самоемульгувальними системами вітчизняного виробництва та обмежений асортимент таких препаратів іноземного виробництва, розробка складу самоемульгувальних композицій є актуальною та має перспективи як новий напрям досліджень серед українських науковців.

Зв'язок з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота Боднар Л. А. виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету, шифр державної реєстрації 0114U000945, тема «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини».

Ступінь обґрунтованості і достовірності наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертаційній роботі.

Розроблена методологія дослідження та обрані методики, які є сучасними та відповідають концепції розробки самоемулгуювальних композицій, дозволили повною мірою виконати поставлені завдання. Всі етапи дослідження виконані послідовно, з використанням загальнонаукових і спеціальних методів дослідження.

Висновки, наведені в роботі, обґрунтовані одержаними результатами, а їх достовірність підтверджена проведеною на кожному з етапів дослідження статистичною обробкою отриманих результатів.

Структура і зміст основних положень дисертаційної роботи.

Структура дисертаційної роботи Боднар Л. А. складається з анотації, змісту, переліку умовних позначень, вступу та п'яти розділів: огляду літератури за тематикою дослідження, розділу з методологією дослідження, описом об'єктів та методик дослідження, трьох розділів з експериментальними дослідженнями, висновків, списку використаних джерел та додатків.

У *вступі* наведені актуальність дослідження, його мета та завдання. Чітко сформульовані об'єкт і предмет дослідження, обґрунтовані наукова новизна та практичне значення отриманих результатів, відзначено особистий внесок дисертанта.

У *першому розділі* проведено огляд методів покращення розчинності важкорозчинних субстанцій, окреслено перспективу розробки самоемулгуювальних систем доставки ліків, підтверджено актуальність розробки самоемулгуювальних систем із симвастатином.

У другому розділі детально описано методологію проведення дослідження, дано характеристику об'єктам дослідження, наведено методики досліджень, використаних під час розробки складу та підтвердження ефективності самоемульгувальних систем із симвастатином.

У третьому розділі надано результати аналізу фармацевтичного ринку препаратів із самоемульгувальними системами. Описано процес розробки складу самоемульгувальних композицій з вивченням розчинності субстанції симвастатину з метою вибору розчинника, обґрунтовано вибір поверхнево-активних речовин та співвідношення розчинник : основна поверхнево-активна речовина : співповерхнево-активна речовина. Наведено результати вивчення основних показників якості самоемульгувальних систем, а також опрацювання технологічного процесу в лабораторних умовах.

У четвертому розділі надано результати проведення підготовчого етапу та власне біофармацевтичних досліджень. Розроблено методику кількісного визначення симвастатину у досліджуваних самоемульгувальних системах та референтному препараті. Проведено порівняльне дослідження кінетики вивільнення симвастатину з розроблених систем та референтного препарату *in vitro*.

У п'ятому розділі наведено характеристику та результати проведених фармакологічних досліджень з підтвердження ефективності самоемульгувальних систем на моделі гіперліпідемії у сирійських хом'яків. Проведено оцінку ризику виникнення міопатії при підвищенні активності симвастатину, а також вивчення гострої токсичності препарату. Встановлено безпечність розроблюваних самоемульгувальних систем доставки ліків.

Висновки корелюють з метою та завданнями дослідження, логічно витікають з результатів, отриманих в ході досліджень та описаних у попередніх розділах.

Структура та оформлення відповідають вимогам, що висуваються до дисертаційних робіт, матеріал викладено системно. Загальний обсяг дисертації

– 194 сторінки, основного тексту – 146 сторінок. У роботі 23 таблиці, 41 рисунок, додатків А-В, список використаних джерел містить 169 найменувань.

Наукова новизна отриманих результатів.

Наукова новизна отриманих результатів у ході проведення досліджень підтверджена Свідоцтвами про реєстрацію авторського права на наукові твори: №117816 «Дослідження з розробки складу самоемульгувальних композицій з симвастатином», автори: Боднар Л. А., Половко Н. П., видане 05.04.2023 р.; № 124697 «Покращення розчинності важкорозчинних у воді субстанцій: самоемульгувальні системи доставки ліків. Наукові методичні рекомендації» автори: Боднар Л. А., Половко Н. П., видане 13.03.2024 р.

Розроблено методологічний підхід до розробки самоемульгувальних систем. Розроблено самоемульгувальні композиції для симвастатину, підтверджено їх ефективність.

Уперше використано моностеарат гліцерину, моногліцериди дистильовані та поліетиленгліколь 100 стеарат в якості допоміжних поверхнево-активних речовин у складі самоемульгувальних композицій. Уперше отримано результати, які підтверджують перевагу емульгатора першого роду, порівняно з емульгатором другого роду, як допоміжної поверхнево-активної речовини.

Практичне значення отриманих результатів.

Розроблено самоемульгувальну композицію з покращеною розчинністю активного фармацевтичного інгредієнта, який після проведення додаткових досліджень з впровадження у виробництво лікарського препарату з самоемульгувальною композицією симвастатину може зайняти нішу серед препаратів вітчизняного виробництва.

Підготовлено науково методичні рекомендації, які впроваджено у освітньо-науковий процес закладів вищої освіти України медичного та фармацевтичного профілю, що підтверджено 6 актами впровадження. Крім того, впроваджено у освітньо-науковий процес закладів вищої освіти України

медичного та фармацевтичного профілю інші фрагменти проведеного дослідження, що підтверджено 8 актами впровадження.

Повнота викладу основних наукових положень, висновків в опублікованих працях.

Основні наукові положення проведеного дослідження викладені у 19 публікаціях: 3 статті у фахових наукових виданнях (з них 2 – у виданні, що індексується наукометричною базою Scopus), 15 тез доповідей, 1 наукові методичні рекомендації. Публікації повністю відображають результати дослідження.

Академічна доброчесність.

Дисертація Боднар Л. А. містить результати власних досліджень автора. Використання ідей, результатів і відомостей інших авторів мають посилання на відповідне джерело інформації. Ознак порушень норм академічної доброчесності не виявлено. Дисертантом дотримано вимог законодавства про авторське право. Відомості про результати наукових досліджень та використані методики подано достовірно та в повному обсязі.

Дискусійні положення та зауваження до змісту дисертаційної роботи.

Загалом робота Боднар Л. А. заслуговує на позитивну оцінку, однак при ознайомленні виникло декілька зауважень та запитань.

Зауваження:

1. Ст. 74, табл. 3.1; ст. 76, табл. 3.3; ст. 90, табл. 3.10: таблиці займають більше однієї сторінки, тож їх більш доцільно було б винести в додатки.

2. У розділі 4 вказано, що як референтний препарат було обрано Симвастатин-Сандоз, було б доцільно навести декілька аргументів на користь його вибору.

3. В роботі зустрічаються описки, некоректні вислови та орфографічні помилки.

Запитання:

1. Якими є перспективи впровадження у виробництво в Україні препаратів на основі самоемульгуючих систем?

2. Розділ 5 присвячений підтвердженню ефективності самоемульгувальних систем *in vivo*, однак, чому це було здійснено на моделі вивчення терапевтичної активності симвастатину? Чи не є більш логічним дослідження біодоступності?

Загальний висновок.

З усього вищесказаного можна зробити висновок, що дисертаційна робота Боднар Л.А. має актуальну тематику, виконана з використанням сучасних методів дослідження, має наукову новизну та практичне значення отриманих результатів, виконана з дотриманням академічної доброчесності.

Дисертація Боднар Л. А. «Дослідження з розробки самоемульгувальних композицій важкорозчинних лікарських речовин на прикладі симвастатину» є закінченою науковою роботою, цілком описує вирішення поставлених завдань та досягнення мети дослідження. 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 Боднар Любов Анатоліївна заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація».

Офіційний опонент

Доктор фармацевтичних наук, професор
завідувач кафедри фармацевтичної
технології і біофармації
Національного університету охорони
здоров'я України імені П.Л. Шупика

Лена ДАВТЯН



(Handwritten signature)