

ВІДГУК

на дисертаційну роботу

Олефір Анастасії Ігорівни

на тему «Розробка складу та технології лікарського препарату протизапальної дії у формі трансдермальної терапевтичної системи»,

представлену до спеціалізованої вченої ради ДФ 64.605.087

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. Порушення опорно-рухового апарату (ОРА) охоплюють понад 150 різних захворювань та мають відношення до м'язів, кісток, суглобів і прилеглих сполучних тканин, що призводять до тимчасових або довічних обмежень у функціонуванні. Вони характеризуються болем (часто постійним) і обмеженнями рухливості та спритності, що знижує здатність людей працювати і брати участь у житті суспільства. Біль, який відчувається в кістково-м'язових структурах, є найпоширенішою формою неонкологічного болю. Розлади ОРА актуальні протягом усього життя – від дитинства до старшого віку. Це стани, які впливають на суглоби (остеоартрит, ревматоїдний артрит, псоріатичний артрит, подагра, спондилоартрит); кістки (остеопороз, остеопенія та пов'язані з ними переломи крихкості, травматичні переломи); м'язи (саркопенія); численні ділянки тіла або системи – регіональні (наприклад, біль у спині та шиї) та поширені (наприклад, фіброміалгія) больові стани; запальні захворювання (захворювання сполучної тканини та васкуліти) тощо.

В основу патогенетичної терапії ОРА покладено принцип боротьби із запаленням на різних його стадіях. Більшість топічних препаратів протизапальної дії спрямовано на усунення запального процесу саме на стадії ексудації. З

цією метою застосовують лікарські препарати, діючими речовинами яких зазвичай є нестероїдні протизапальні засоби, основним недоліком яких є наявність ульцерогенного ефекту.

Отже, враховуючи тривалий перебіг терапії, актуальною є тема дисертаційної роботи – заміна класичних синтетичних протизапальних активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) їх альтернативами природного походження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету «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. На підставі результатів низки фізико-хімічних, фармакотехнологічних, біофармацевтичних, реологічних і біологічних досліджень розроблено, науково та експериментально обґрунтовано оригінальний склад і запропоновано для практичної медицини лікарський препарат (ЛП) у вигляді трансдермального пластиру із сухими екстрактами верби білої кори та шавлії лікарської листя і кверцетином під умовною назвою «Фітопласт» протизапальної дії.

Розроблено та проаналізовано технологічну схему виробництва трансдермального пластиру із сухими екстрактами верби білої кори та шавлії лікарської листя і кверцетином та допоміжними речовинами. З використанням сучасних методів досліджень вивчено фізико-хімічні, структурно-механічні, біофармацевтичні, мікробіологічні властивості розробленого препарату та запропоновано методики його стандартизації.

Фармакологічними дослідженнями встановлено протизапальну та антиексудативну активності трансдермального пластиру «Фітопласт».

За результатами проведених досліджень одержано патент України на корисну модель «Спосіб одержання комбінованого лікарського засобу у формі

пластиру для місцевого застосування в терапії гострих та хронічних захворювань суглобів». Заявка № u 2021 07328. Дата публікації 20.07.2022. Бюл. № 29.

Наукова новизна роботи підтверджена свідоцтвом № 118350 про реєстрацію авторського права на науковий твір «Розробка складу адгезійної композиції для трансдермальної терапевтичної системи протизапальної дії».

Практичне значення одержаних результатів. Авторкою розроблено і запропоновано для застосування у практичній медицині оригінальний склад і раціональну технологію ЛП у формі трансдермального пластиру. Обрано критерії оцінки якості розробленого трансдермального пластиру, визначено термін придатності й умови зберігання – 2 роки за кімнатної температури в оптимальному первинному упакованні – запаяному саше.

Розроблено проєкт методів контролю якості (МКЯ) на трансдермальний пластир.

Розроблено технологічну інструкцію на виготовлення трансдермального пластиру в умовах аптеки № 6 ТОВ Леда (м. Харків) та аптеки № 80 (м. Слов'янськ).

Окремі фрагменти роботи упроваджені 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)

Повнота викладення матеріалів дослідження в опублікованих роботах, а також їх апробації. За матеріалами дисертації опубліковано 16 наукових праць, зокрема 7 статей у наукових фахових виданнях (з них 1 індексується наукометричною базою даних SCOPUS), патент України на корисну модель, 8 тез доповідей. Публікації повною мірою відображають результати дисертаційного дослідження.

Дисертаційна робота апробована на 11 вітчизняних та закордонних конференціях.

Аналіз дисертаційної роботи. Дисертаційна робота складається зі вступу, п'яти розділів, висновків, списку використаних джерел, додатків. Обсяг основного тексту дисертації складає 143 сторінки друкованого тексту. Робота ілюстрована 40 таблицями, 34 рисунками. Бібліографія містить 178 джерел літератури.

У першому розділі наведено дослідження щодо сучасного стану розповсюдженості захворювань опорно-рухового апарату їх фармакотерапія. Також теоретично на основі даних літератури та експериментальних досліджень попередніх років обґрунтовано вибір верби білої кори, шавлії лікарської листя, кверцетину та гірчичного порошку як АФІ для створення трансдермальних терапевтичних систем (ТТС) протизапальної дії. За результатами проведеного аналізу джерел літератури вивчено сучасний стан використання допоміжних речовин для розроблення ТТС.

У другому розділі наведено властивості АФІ та допоміжних речовин, використаних у експериментальних дослідженнях об'єктів дослідження. Наведено методи і методики досліджень або посилання на них.

У третьому розділі наведено аналіз фармацевтичного ринку України щодо асортименту лікарських препаратів у лікарській формі ТТС. Визначено, що їх асортимент представлений 10 найменуваннями. При цьому, оригінального трансдермального пластиру протизапальної дії на основі субстанцій природного походження вітчизняного виробництва на фармацевтичному ринку України немає.

Також описано фармацевтичну розробку трансдермального пластиру протизапальної дії з допоміжними речовинами у складі 43 експериментальних композицій.

У розділі детально описується визначення основних критеріїв оцінки експериментальних зразків препарату та оптимальних технологічних показників.

Наведено комплексні фізико-хімічні, фармакотехнологічні, структурно-механічні, біофармацевтичні і мікробіологічні дослідження, якими обґрунтовано оптимальний склад і кількісний вміст у пластирній масі допоміжних речовин (ПВП – 48,0, еудрагіт – 7,5, ПЕО-400 – 10,0, ізопропіловий спирт – 27,5 %). Також експериментальний шлях визначення оптимального типу опорного покриттєвого шару (поліетилентерефталатна плівка товщиною 50 мкм).

У цьому розділі авторка також описує результати фармакологічного скринінгу, на підставі яких експериментально обґрунтовано вибір АФІ та розроблено склад пластира протизапальної дії: екстракт сухий верби білої кори – 3,0, екстракт сухий шавлії лікарської листя – 1,0, кверцетин – 3,0 %.

У четвертому розділі викладено комплекс експериментальних досліджень з розроблення раціональної технології трансдермального пластиру протизапальної дії. Авторкою проаналізовано вплив на його якість низки чинників, які підбирали експериментальним шляхом. Викладено технологію виробництва в лабораторних умовах трансдермального пластиру «Фітопласт» і розроблено технологічну схему його одержання. Обґрунтовано спосіб уведення АФІ в пластирну масу, визначено критичні параметри процесу виробництва, встановлено допустимі межі відхилення. За результатами експериментальних досліджень розроблено проект лабораторного регламенту. Розроблено технологічну інструкцію виготовлення трансдермального пластиру «Фітопласт» в умовах аптеки.

У п'ятому розділі наведено результати визначення основних органолептичних, фізично-хімічних, фармакотехнологічних та біофармацевтичних показників якості розробленого оригінального трансдермального пластиру: опис, рН, однорідність, ідентифікація, кількісне визначення, однорідність дозованих одиниць, однорідність вмісту, мікробіологічна чистота, а також додатково адгезія, еластичність, втрата в масі під час висушування, маса вмісту упаковки.

На підставі комплексу експериментальних досліджень розроблено проект методів контролю якості на оригінальний препарат трансдермальний плас-

тир «Фітопласт».

Експериментально доведено, що рекомендований термін та умови зберігання розробленого трансдермального пластиру є 24 міс. у запакованих саше за температури не вище 25 °С.

На основі досліджень мікробіологічної чистоти аналізованих експериментальних зразків трансдермального пластиру встановлено, що вони повністю відповідають вимогам ДФУ.

Фармакологічними дослідженнями встановлено протизапальну та антиексудативну активність трансдермального пластиру.

Важливим є те, що лабораторну технологію трансдермального пластиру «Фітопласт» апробовано в аптеках з екстемпоральним виготовленням лікарських засобів (ЛЗ). Розроблено та апробовано в умовах аптеки № 6 ТОВ «Леда» та аптеки № 80 технологічну інструкцію «Екстемпоральне виготовлення і контроль якості трансдермального пластира «Фітопласт»».

Наукова новизна роботи підтверджена свідоцтвом № 118350 про реєстрацію авторського права на науковий твір «Розробка складу адгезійної композиції для трансдермальної терапевтичної системи протизапальної дії».

Фрагменти роботи упроваджено у навчальний процес низки закладів вищої освіти України медичного (фармацевтичного) профілю.

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

Особистий внесок здобувача. Дисертанткою А. І. Олефір самостійно проведено бібліосемантичні дослідження, виконано експериментальні дослідження дисертаційної роботи, проведено статистичну обробку одержаних результатів, написано всі розділи дисертаційної роботи та сформульовано висновки.

Спільно з науковою керівницею проведено постановку мети, завдань, обговорення результатів експериментальних досліджень.

Проаналізувавши роботу в цілому, маю зазначити, що вона добре оформ-

лена та структурована, експериментальні дослідження виконані на високому науковому рівні із застосуванням сучасних методів аналізу і ґрунтуються на змістовному науковому та теоретичному матеріалі. Висновки до розділів та до роботи в цілому є чіткими і лаконічними.

У роботі відсутні порушення академічної доброчесності.

Зауваження і пропозиції.

Оцінюючи дисертаційну роботу Олефір Анастасії Ігорівни у цілому позитивно, відзначаючи її актуальність, об'ємність проведених експериментальних досліджень, наукову та практичну значущість, необхідно висловити деякі зауваження і пропозиції:

1. Попри цікаво викладений аналіз сучасних наукових розробок трансдермальних пластирів, підрозділ 1.3 все-таки варто було б навести у більш скороченому варіанті.

2. У табл. 3.4 і 3.6 наведено результати дослідження розчинності сухих екстрактів верби кори та шавлії листя. Доцільно було б використати у роботі ще низку розчинників різної природи.

3. У розділі 3 (п. 3.2.3) авторкою описано результати візуального порівняння органолептичних властивостей модельних композицій одразу після виготовлення та після висушування. Для цього була розроблена власна шкала оцінювання показників від 0 до 5 балів. Було б не зайвим згадати, чи використовував ще хтось із науковців таку шкалу.

4. Враховуючи розповсюдженість захворювань опорно-рухового апарату та вікові категорії пацієнтів, бажано розширити географію впровадження технологічної інструкції на отримання пластира у виробничі аптеки України.

Однак, зауваження, що виникли при аналізі дисертації, не стосуються суті роботи та наукових положень, що виносяться на захист, і мають рекомендаційний характер.

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

1. За рахунок яких технологічних та біофармацевтичних прийомів при виготовленні трансдермального пластира можна було б підвищити його ефективність?

2. У Вашій роботі наведено один вид пакування, в якому ви проводили дослідження – це саше. Які ще можливі варіанти пакування для трансдермальних пластирів?

Висновок

На підставі викладеного вище вважаю, що дисертаційна робота Олефір Анастасії Ігорівни «Розробка складу та технології лікарського препарату протизапальної дії у формі трансдермальної терапевтичної системи», 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 субстанцій рослинного походження та мають важливе суттєве значення для розвитку фармацевтичної науки і практики. За новизною, актуальністю, обсягом досліджень, рівнем упровадження одержаних результатів та практичною значимістю дисертаційна робота 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 авторка, Олефір Анастасія Ігорівна, заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація».

Офіційний опонент:

Професор кафедри фармацевтичної технології і біофармації

Національного університету

охорони здоров'я України імені П. Д. Шупика,

доктор фармацевтичних наук, професор



Anna ДРОЗДОВА
[Handwritten signature and official stamp]