

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. Метою будь-якої системи доставки ліків є забезпечення та підтримка терапевтичних концентрацій ліків у цільовому місці, при цьому безпечно досягнення бажаного терапевтичного ефекту.

Для місцевої терапії захворювань опорно-рухового апарату застосовують лікарські засоби у формі мазей, кремів, гелів, пластирів, примочок тощо. Найбільш перспективними з-поміж них є засоби у формі трансдермальних терапевтичних систем, здатні чинити не лише місцеву, а й системну дію; також можуть швидко вивільняти діючі речовини, або ж мати пролонгований терапевтичний ефект.

З огляду на те, що запальні захворювання опорно-рухового апарату часто є хронічними, а у більшості топічних препаратів для їх терапії діючими речовинами є нестероїдні протизапальні засоби із низкою побічних ефектів, розроблення трансдермального пластиру протизапальної дії з активними фармацевтичними інгредієнтами природнього походження є актуальним.

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. Авторкою уперше на підставі комплексних досліджень науково обгрунтовано оригінальний склад і раціональну технологію лікарського препарату протизапальної дії у формі трансдермального пластиру із сухими екстрактами верби білої кори та шавлії лікарської листя і кверцетином під умовною назвою «Фітопласт».

Уперше з використанням сучасних методів досліджень вивчено фізико-хімічні, структурно-механічні, біофармацевтичні, мікробіологічні властивості розробленого препарату, а також розроблено 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. Дисертанткою розроблено і запропоновано для застосування у практичній медицині оригінальний склад і раціональну технологію ЛП у формі трансдермального пластиру.

Авторкою розроблено критерії оцінки якості трансдермального пластиру, визначено термін придатності й умови зберігання, а також обрано первинне упакування.

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

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 низки профільних кафедр ЗВО України, 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, з них 116 - латиною.

У першому розділі наведено ґрунтовний теоретичний аналіз спеціальної літератури щодо сучасного стану розповсюдженості захворювань опорно-рухового апарату та їх фармакотерапії; сучасного стану наукових розробок трансдермальних терапевтичних систем (ТТС); а також теоретично на основі даних літератури та власних експериментальних досліджень обґрунтовано вибір верби білої кори, шавлії лікарської, кверцетину і гірчичного порошку як АФІ для створення препарату протизапальної дії.

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 експериментальні дослідження щодо розроблення складу трансдермального пластира. Перш за все на тлі аналізу фармацевтичного ринку України щодо асортименту лікарських препаратів у лікарській

формі ТТС доведено, що оригінального трансдермального пластиру протизапальної дії на основі субстанцій природного походження вітчизняного виробництва на ньому немає.

Далі дисертантка наводить широкий склад експериментальних зразків трансдермального пластира, зокрема це гідрофобних (20 зразків) та гідрофільних (23 зразки) адгезійних композицій і визначення основних критеріїв оцінки їх якості 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. Описано вибір оптимального типу опорного покривного шару (поліетилентерефталатна плівка товщиною 50 мкм).

Дисертантка наводить аналіз результатів фармакологічного скринінгу, на підставі яких експериментально обґрунтовано вибір АФІ та розроблено склад пластира протизапальної дії.

У четвертому розділі наведено результати експериментальних досліджень з розроблення раціональної технології трансдермального пластиру «Фітопласт». Проведено аналіз впливу на його якість способів уведення АФІ; способ отримання розчину допоміжних речовин; температурного режиму; часу і тривалості перемішування. Викладено технологію виробництва в лабораторних умовах трансдермального пластиру протизапальної дії «Фітопласт» і розроблено технологічну схему його одержання. Обґрунтовано спосіб уведення АФІ в пластирну масу, визначено критичні параметри процесу виробництва, встановлено допустимі межі відхилення.

Авторкою роботи вказується, що за результатами експериментальних досліджень розроблено проєкт лабораторного регламенту та технологічну інструкцію виготовлення трансдермального пластиру «Фітопласт» в умовах аптеки.

У п'ятому розділі дисертанткою визначено, згідно з вимогами ДФУ до трансдермальних пластирів, основні органолептичні, фізичні-хімічні, фармако-технологічні та біофармацевтичні показники якості розробленого оригінального трансдермального пластиру «Фітопласт»: опис, рН, однорідність, ідентифікація,

кількісне визначення, однорідність дозованих одиниць, однорідність вмісту, мікробіологічна чистота, а також додатково адгезія, еластичність, втрата в масі при висушуванні, маса вмісту упаковки.

Розроблено проєкт методів контролю якості на оригінальний препарат трансдермальний пластир «Фітопласт».

Наведено аналіз результатів біологічних досліджень експериментальних зразків трансдермального пластиру: на основі досліджень мікробіологічної чистоти встановлено, що вони повністю відповідають вимогам ДФУ; фармакологічними дослідженнями встановлено їх протизапальну та антиексудативну активність.

У результаті експериментальних досліджень стабільності розробленого пластира, авторка рекомендує термін зберігання – 24 місяці в запаяних саше по 10 штук у картонній коробці за температури не вище 25 °С.

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 логічно узагальнюють об'ємний теоретичний матеріал.

Особистий внесок здобувача. Дисертанткою Анастасією Олефір самостійно проведено бібліосемантичні дослідження, виконано експериментальні дослідження, викладені у дисертаційній роботі, проведено статистичну обробку

одержаних результатів, написано всі розділи дисертаційної роботи, а також сформульовано висновки.

Дисертанткою спільно з науковою керівницею проведено постановку мети та завдань, які необхідно виконати впродовж роботи над дисертацією; обговорення результатів експериментальних досліджень.

У роботі відсутні порушення академічної доброчесності.

Зауваження і пропозиції.

Оцінюючи дисертаційну роботу Олефір Анастасії Ігорівни у цілому позитивно, відзначаючи її безперечну актуальність, наукову та практичну значимість, структурованість, високий науковий рівень із застосуванням сучасних методів аналізу, вважаю за необхідне висловити деякі зауваження і пропозиції:

1. У розділі 3.3, де описується порівняння органолептичних властивостей первинної адгезійної основи без діючих речовин та зразка, до складу якого вони входять, для більш зручного сприйняття інформації доцільно було вказати, у якій саме концентрації були активні фармацевтичні інгредієнти.

2. У розділі 4, у технологічній схемі (рис. 4.6 та 4.7), стадія 3 «Приготування розчину допоміжних речовин», варто було б вказати і час перемішування компонентів, тим більше, що він визначений і відображений у таблиці 4.6 «Критичні параметри технологічного процесу виготовлення трансдермального пластиру».

Проте, вказані недоліки та зауваження не мають принципового характеру і не впливають на загальну позитивну оцінку дисертаційної роботи.

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

1. Чи проводили ви дослідження таких активних фармацевтичних інгредієнтів розробленого пластира, як сухі екстракти верби білої та шавлії листя щодо їх гігроскопічності. Наскільки тривалий термін зберігання вони мають?

2. У роботі Ви докладно описали різні методи визначення адгезії, від якої залежить якість трансдермальної системи. Тож, який з методів визначення адгезії є найбільш достовірним?

Висновок

На підставі викладеного вище вважаю, що дисертаційна робота Олефір Анастасії Ігорівни «Розробка складу та технології лікарського препарату проти-запальної 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».

Опонент:

завідувачка кафедри аптечної та

промислової технології ліків

Національного медичного

університету імені О. О. Богомольця

доктор фармацевтичних наук, професор

Жанна ПОЛОВА

Підпис проф. Полової Ж. М. засвідчую:

