

РЕЦЕНЗІЯ
на дисертаційну роботу
Круглова Євгена Михайловича
на тему «Розробка технології та стандартизація ліпосомальної форми
очних крапель репаративної дії на основі пептидного комплексу»,
подану до захисту у спеціалізовану вчену раду PhD 8359
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»

Актуальність теми дисертації. За даними деяких авторів, травми й опіки рогівки становлять 68-70 % всіх пошкоджень і поранень ока. Тяжкі запальні захворювання рогівки, травми й опіки очей призводять до розвитку виразок і перфорацій рогівки, завершуються формуванням більма, грубих рубцевих змін рогівки і кон'юнктиви та істотним зниженням зору.

У разі захворювань рогової оболонки ока з порушенням цілості її поверхні, травм і опіків очей необхідно прискорення її регенерації та поліпшення обмінних процесів. У комплексному лікуванні уражень рогівки велике значення має використання препаратів тваринного і рослинного походження, що сприяють стимуляції регенерації та містять біологічно активні речовини (БАР), вітаміни, ферменти, мікроелементи тощо.

Вищезазначене свідчить про актуальність проблеми і необхідність розробки нових препаратів багатопланової дії, що одночасно виконують завдання стимуляції регенерації, захисту уражених тканин ока від несприятливих факторів зовнішнього середовища, відновлення порушених функцій слізної рідини. Отже, створення ліпосомальних очних крапель на основі епідермального шару шкіри свиней є своєчасним завданням фармації.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертаційна робота виконана у межах запланованого плану інноваційного розвитку АТ «Фармак» 2015-2030 рр. та науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету, зокрема наукової тематики кафедри аптечної технології ліків за темою «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини» (шифр держреєстрації 0114U000945 зареєстрований у 2014 р. та перереєстрований у 2024 р.).

Наукова новизна одержаних результатів. Наукова новизна полягає у розробленні оригінального препарату ліпосомального комплексу з депротейнізованого шару шкіри свиней та фосфатидилхоліном соєвих бобів з використанням сучасних методів дослідження, обрані підходи до обґрунтування складу та оцінки ризиків шляхом «якість через розробку». Оптимізована технологія концентрування депротейнізованого шару шкіри свиней. Розроблено основні методики кількісного визначення діючих речовин очних крапель та супутніх домішок і проведена їх валідація, розроблено проєкт МКЯ. Проведені дослідження створюють теоретико-прикладну базу для подальшої розробки лікарських засобів репаративної та протизапальної дії у формі очних крапель та удосконалення фармацевтичної допомоги хворим на офтальмологічні захворювання в Україні.

Встановлено умови зберігання, термін придатності і підтверджено стабільність розробленого препарату.

Означені положення наукової новизни підтверджено підтверджена патентом України на корисну модель № 152253 від 11.01.2023 «Спосіб одержання композиції протизапальної та регенеруючої дії».

Практичне значення одержаних результатів.

Розроблено та впроваджено у виробництво АТ «Фармак» новий офтальмологічний препарат у формі очних крапель на основі вдосконаленого пептидного комплексу з репаративною та протизапальною дією. Виготовлено

серію для проведення доклінічних випробувань, включно з токсикологічними дослідженнями, аналізом специфічної активності та вивченням стабільності лікарського засобу. За результатами досліджень доведено безпечність, ефективність та стабільність препарату, що сприяє впровадженню в медичну практику нового методу отримання ліків з специфічними репаративними властивостями. Він може використовуватися для терапії механічних травм рогівки та кон'юнктиви з метою прискорення загоєння в післяопераційний період, а також для лікування хімічних, термічних і променевих опіків рогівки, виразок і дистрофії рогівки різного походження.

Результати дисертаційної роботи впроваджено в науково-педагогічний процес кафедр ряду вищих навчальних закладів України.

Особистий внесок здобувача. Автор особисто проаналізував і узагальнив дані з сучасних наукових джерел щодо проблеми, що вивчається. На основі теоретичних знань і експериментальних досліджень було розроблено склад, технологію і методики контролю якості ліпосомальних очних крапель, які містять пептидний комплекс, а також вивчено їх фізико-хімічні властивості. Результати експериментів були статистично оброблені, проаналізовані та систематизовані. Крім того, розроблено проєкт технологічного регламенту для виробництва ліпосомальних очних крапель на основі пептидного комплексу, а також проєкт документації з контролю якості. Узагальнено результати мікробіологічних досліджень, проведених на базі ПАТ «Фармак».

Спільно з науковим керівником визначені мета та завдання роботи й обговорено здобуті результати. У праці не виявлено порушень академічної доброчесності.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях.

Основні положення дисертаційної роботи викладені у 13 наукових працях, зокрема у 4 статтях (із них 1 опублікована у виданні, що внесено до міжнародної наукометричної бази Scopus), 8 тезах доповідей. Одержано 1 патент України на корисну модель.

Обсяг та структура дисертації. Дана дисертаційна робота оформлена відповідно до вимог МОН України. Робота складається із 195 сторінок машинописного тексту. Має вступ, огляд літератури, 5 розділів експериментальних досліджень, загальні висновки, список використаних джерел літератури, додатки.

Вступ висвітлює актуальність проведеної роботи, основну мету і завдання. Також містить наукову новизну і практичне значення одержаних теоретичних і експериментальних результатів.

У першому розділі дисертації проводиться всебічний огляд наукових публікацій і аналіз фармацевтичного ринку, що стосується лікарських засобів, призначених для стимулювання процесів регенерації рогівки ока. Також здійснюється обґрунтування актуальності розробки ліпосомальних очних крапель на основі пептидного комплексу, що отриманий з дермального шару шкіри свиней. Під час аналізу було встановлено, що пептиди виступають як потужні регулятори біологічних процесів. Однак існує критично важлива проблема їхньої біодоступності, зумовлена наявністю численних очних бар'єрів. У розділі докладно розглядаються переваги використання ліпосом як систем доставки медикаментів в офтальмології у порівнянні з традиційними формами лікарських засобів.

Другий розділ пропонує детальне обґрунтування загальної методології досліджень, пов'язаних із фармацевтичною розробкою ліпосомальних очних крапель на основі зазначеного пептидного комплексу. У цьому розділі також представлено характеристику об'єктів і методів, що застосовуються при проведенні досліджень.

Третій розділ дисертації присвячено поглибленому теоретичному та експериментальному обґрунтуванню складу і технології виготовлення ліпосомальних очних крапель із застосуванням елементів стратегії "Якість шляхом розробки". На початкових етапах досліджень дисертант визначив цільовий профіль якості лікарського препарату у формі очних крапель, які

містять пептидний комплекс епідермального шару шкіри свиней. Було встановлено концептуальні показники якості, що забезпечують бажані властивості кінцевого продукту, а також виділено критичні параметри якості для цих крапель. Вибір допоміжних речовин для складу очних крапель було здійснено з урахуванням аналізу ризиків для оцінки варіабельності формуляцій. Проведено оптимізацію технології концентрування екстракту дермального шару свинячої шкіри через використання роторного випарювача. Обґрунтовано вибір параметрів процесу диспергування фосфатидилхоліну з соєвих бобів та концентрату депротейнізованого дермального шару свинячої шкіри, а також визначено оптимальний режим стерилізації лікарської форми.

На основі отриманих результатів розроблено технологію виготовлення очних крапель на лабораторному рівні, що дозволяє подальше масштабування процесу в умовах виробництва.

У четвертому розділі представлено розробку методик контролю якості ліпосомальних очних крапель, котрі базуються на пептидному комплексі, а також досліджено їхню стабільність під час зберігання. В результаті проведених досліджень запропоновано методи для ідентифікації та кількісного аналізу активного фармацевтичного компонента в складі очних крапель, розроблено аналітичну методику для оцінки «Супровідних домішок», на основі якої створено специфікацію і проєкт методів контролю якості (МКЯ) для ліпосомальних очних крапель з пептидним комплексом. Для ідентифікації та кількісного аналізу пептидів рекомендується застосування технології високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ), і ці методики було належним чином валідовано.

Стабільність ліпосомальних очних крапель, що містять пептидний комплекс, оцінено на прикладі трьох дослідно-промислових серій, виготовлених на підприємстві ПАТ «Фармак». Дослідження передбачали як довгострокову, так і прискорену стабільність. Встановлено, що термін їх придатності становить 2 роки за умови зберігання при температурі 2-8 °С.

У п'ятому розділі наведено узагальненні результати фармакологічних досліджень розробленого препарату. Комплексними дослідженнями встановлено наявність репаративної та протизапальної дії. Встановлено відсутність токсичності препарату.

Зауваження і пропозиції. Дисертаційну роботу Круглова Євгена Михайловича у цілому оцінюю позитивно та відзначаю її актуальність та практичну значущість. Принципових зауважень до змісту немає, однак є певні пропозиції:

1. Для наочності бажано було б включити метод кріоелектронної мікроскопії для дослідження ліпосом у розробленому лікарському препараті.
2. У розділі 3, на мою думку, бажано було провести дослідження впливу додаткового фільтру згідно вимог нового Annex 1 : Manufacture of Sterile Products.
3. У тексті дисертації зустрічаються невдалі вислови, не коректне оформлення рисунків, однак це зауваження не порушує читання написаної наукової праці, і має редакційний характер.

У порядку проведення наукової дискусії вважаю доцільним, щоб дисертант відповів на таке запитання:

1. В чому заключається принцип обраного Вами методу динамічного світлорозсіювання?
2. Яким чином Ви визначали критичні показники якості для розробленого лікарського засобу?

Висновок

На підставі викладеного вище вважаю, що дисертаційна Круглова Євгена Михайловича на тему «Розробка технології та стандартизація ліпосомальної форми очних крапель репаративної дії на основі пептидного комплексу», є самостійною працею, завершеним науковим дослідженням, в якому отримано науково-обґрунтовані експериментальні результати, що відповідають вимогам

щодо розроблення складу та технології комбінованого лікарського засобу. Робота має важливе значення для розвитку фармацевтичної практики та науки. За актуальністю, обсягом досліджень, рівнем упровадження одержаних результатів, їх новизною та практичною значимістю дисертаційна робота відповідає вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою КМУ від 12 січня 2022 року № 44, а її автор, Круглова Євгена Михайловича, заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація».

Рецензент:

Доктор фармацевтичних наук,
професор кафедри фармацевтичної технології,
стандартизації та сертифікації ліків Інституту
підвищення кваліфікації спеціалістів
фармації Національного фармацевтичного
університету, професор

Олег ШПИЧАК