

ВІДГУК

офіційного опонента 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 при Національному фармацевтичному університеті МОЗ України, яка утворена наказом Національного фармацевтичного університету від 28.03.2025 р. № 48-Адм. 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 обраної теми дисертації. Актуальність пошуку нових офтальмологічних препаратів комплексної дії, що одночасно сприяють стимуляції регенерації рогівки, захисту уражених тканин ока від несприятливих факторів зовнішнього середовища, відновлення порушених функцій слізної рідини тощо, зумовлена зростанням очних захворювань, які є серйозною медичною і соціальною проблемою.

Представлені на фармацевтичному ринку України вітчизняні препарати даної категорії не задовольняють потреб пацієнтів, оскільки, переважно, містять синтетичні активні фармацевтичні інгредієнти, які не можуть застосовуватись протягом тривалого часу.

Пептидні препарати, які беруть активну участь у широкому діапазоні біологічних активностей, останнім часом привертають увагу дослідників своїм природним походженням та доведеною ефективністю при лікуванні різних захворювань, включаючи гормональну недостатність, аутоімунні розлади, інфекції, алергії, різні види раку тощо. Малий розмір терапевтичних засобів на основі пептидів дозволяє їм глибше проникати в тканини, вони мають низьку імуногенність і високу цільову специфічність щодо конкретних білкових мішеней. Також пептиди мають відносно нижчу вартість виробництва, ніж рекомбінантні білки та антитіла і нижчу швидкість накопичення в тканинах. Тому, дисертаційна робота Круглова Є.М., яка присвячена розробці та дослідженню ліпосомальної форми очних крапель репаративної дії на основі пептидного комплексу, є актуальною і своєчасною.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами.

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану інноваційного розвитку АТ «Фармак» на 2015-2030 рр., є фрагментом науково-дослідної роботи Національного фармацевтичного університету, зокрема наукової тематики кафедри аптечної технології ліків «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини» (шифр держреєстрації 0114U000945).

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність. Дисертаційні дослідження виконані на сучасному науковому рівні. Всі наукові положення, висновки та рекомендації, сформульовані у дисертації, добре обґрунтовані, базуються на експериментальному матеріалі та логічно витікають з одержаних результатів.

Загальні висновки до дисертації повністю відображають результати проведеної роботи, їх достовірність не викликає сумніву.

Наукова новизна одержаних результатів. У дисертаційній роботі уперше проведено комплексне дослідження з розробки ліпосомального комплексу з депротейнізованого шару шкіри свиней та фосфатидилхоліну соєвих бобів, проведено оцінку ризиків шляхом «якість через розробку».

Оптимізовано технологію концентрування депротейнізованого шару шкіри свиней.

Уперше науково обґрунтовано та експериментально опрацьовано склад і технологію очних крапель репаративної дії на основі пептидного комплексу, визначено умови їх зберігання і термін придатності.

Новизна проведених досліджень захищена 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 препарат у формі очних крапель на основі пептидного комплексу, що може використовуватись для

терапії механічних травм рогівки і кон'юнктиви для прискорення процесу їх загоєння в післяопераційний період, для лікування хімічних, термічних і променевих опіків рогівки, виразок і дистрофії рогівки різного генезу.

Напрацьовано дослідну серію з метою проведення доклінічних випробувань (токсикологічних досліджень, дослідження специфічної активності) та вивчення стабільності.

Результати дослідження впроваджено в науково-педагогічний процес низки профільних кафедр закладів вищої освіти України.

Основний зміст дисертації та його оцінка. Дисертаційна робота Круглова Євгена Михайловича структурована відповідно до вимог МОН України. Вона складається зі вступу, переліку умовних скорочень, п'яти розділів, загальних висновків, списку використаних джерел та додатків.

Анотації українською та англійською мовами оформлені згідно з чинними вимогами.

У *вступі* викладено актуальність дисертаційної роботи, мету і завдання дослідження, наукову новизну і практичну значущість отриманих результатів, описано особистий внесок здобувача у виконання дисертаційної роботи, перераховано наукові заходи, де проведена апробація результатів роботи, наведені об'єм і структура дисертації.

Перший розділ дисертації присвячено огляду наукових публікацій та аналізу фармацевтичного ринку щодо лікарських засобів, які стимулюють процеси регенерації рогівки ока, а також обґрунтуванню актуальності створення ліпосомальних очних крапель на основі пептидного комплексу з дермального шару шкіри свиней.

У результаті проведеного аналізу встановлено, що пептиди є потужними регуляторами біологічних процесів, проте важливим питанням є забезпечення їх біодоступності через наявність багатьох очних бар'єрів. У розділі наведено переваги ліпосом, як систем доставки ліків в офтальмології, порівняно з вільним препаратом.

У *другому розділі* обґрунтована загальна методологія досліджень з

фармацевтичної розробки ліпосомальних очних крапель на основі пептидного комплексу з дермального шару шкіри свиней, наведена характеристика об'єктів та методів дослідження.

Результати експериментальних досліджень автором наведені у 3-5 розділах.

Третій розділ дисертації присвячений теоретичному та експериментальному обґрунтуванню складу і технології ліпосомальних очних крапель із застосуванням елементів стратегії "Якість шляхом розробки". Зокрема, на перших етапах досліджень дисертантом визначено цільовий профіль якості лікарського засобу у формі очних крапель з пептидним комплексом епідермального шару шкіри свиней, встановлено концептуальні показники якості для забезпечення бажаних характеристик кінцевого продукту та зазначено, які показники класифіковано як критичні показники якості для очних крапель. Вибір допоміжних речовин у складі очних крапель проведено з врахуванням ризиків для оцінки варіабельності формуляції. Проведено оптимізацію технології концентрування екстракту дермального шару шкіри свиней шляхом застосування випарювання на роторному випарювачі. Для визначення відсотка інкапсуляції пептидів у ліпосому запропоновано застосовувати метод високоефективної рідинної хроматографії. Обґрунтовано вибір параметрів процесу диспергування фосфотидилхоліну соєвих бобів та концентрату депротейнізованого дермального шару шкіри свиней, а також режиму стерилізації лікарської форми.

На основі проведеного комплексу досліджень розроблено технологію очних крапель на лабораторному рівні з подальшим відтворенням (масштабуванням) в цехових умовах.

Четвертий розділ присвячено розробці методик контролю якості ліпосомальних очних крапель на основі пептидного комплексу та дослідженню їх стабільності у процесі зберігання. За результатами досліджень розроблено методики ідентифікації та кількісного визначення активного фармацевтичного інгредієнта у складі очних крапель, аналітичну методику на «Супровідні

домішки» та на їх основі розроблено специфікацію і проєкт МКЯ на ліпосомальні краплі очні з пептидним комплексом. Для ідентифікації та кількісного визначення пептидів в очних краплях запропоновано використання методу вискоєфективної рідинної хроматографії (ВЕРХ), методики ідентифікації та кількісного визначення провалідовано.

Стабільність ліпосомальних крапель очних на основі пептидного комплексу вивчено на трьох дослідно-промислових серіях, виготовлених на ПАТ «Фармак», шляхом дослідження довгострокової та прискореної стабільності. Встановлено термін придатності розроблених ліпосомальних крапель очних на основі пептидного комплексу протягом 2 років зберігання за температури 2-8 °С.

У п'ятому розділі наведені результати біологічних досліджень, зокрема вивчення гострої та субхронічної токсичності створеного лікарського засобу, місцевоподразнювальної дії та специфічної фармакологічної активності (репаративної та протизапальної дії).

Результатами досліджень доведено, що досліджуваний лікарський засіб не чинить токсичного впливу на досліджуваних тварин, не виявляє місцевоподразнювальної дії, має репаративну та протизапальну активність, прискорюючи процес природної епітелізації рогівки, перешкоджаючи збільшенню висоти та товщини переднього епітелію рогівки і знижуючи стромальне помутніння та запалення.

Дисертантом сформульовано десять загальних висновків, які відповідають меті та поставленим завданням дослідження і логічно витікають з отриманих результатів, що свідчить про завершеність роботи.

Список використаної літератури оформлений згідно з чинними вимогами, містить 206 джерел.

Повнота викладу наукових положень дисертації в наукових 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.

Публікації висвітлюють основні положення усіх розділів дисертаційної роботи.

У роботі відсутні порушення академічної доброчесності.

Зауваження і пропозиції. Оцінюючи позитивно дисертаційну роботу в цілому, відзначаючи її безперечну актуальність, наукову та практичну значимість, необхідно висловити деякі зауваження і пропозиції:

1. Розділ 1 дисертаційної роботи написаний на високому науково-методичному рівні з критичним аналізом сучасних джерел наукової літератури, містить важливу інформацію щодо ліпосом, як систем доставки діючих речовин при захворюваннях очей, тому на його основі доцільно опублікувати статтю у фаховому виданні, яка може бути підґрунтям для створення нових ліпосомальних лікарських засобів для офтальмології.

2. Використаний у складі очних крапель активний фармацевтичний інгредієнт «Концентрат депротейнізованого дермального шару шкіри свиней» оптимізовано дисертантом на стадії концентрування, проте є не зовсім зрозумілим, чому готовий концентрат виробництва «АТ Фармак» вимагав доопрацювання, це обґрунтування необхідно було б детальніше навести у підпункті 3.2.1.

3. Висновки до розділу 3 є дещо загальними, не відображають (применшують) спектр проведеної експериментальної роботи.

4. У дисертаційній роботі зустрічаються технічні граматичні помилки, дефекти форматування.

Наведені зауваження не стосуються суті роботи та не зменшують її наукового і практичного значення.

При ознайомленні з дисертаційною роботою виникли запитання, які доцільно обговорити в ході наукової дискусії:

1. У складі розроблених Вами ліпосомальних очних крапель, як активний фармацевтичний інгредієнт використано «Концентрат депротейнізованого дермального шару шкіри свиней» виробництва «АТ Фармак» (Україна). З якою метою «АТ Фармак» виготовляє даний екстракт, чи він

використовується в складі інших лікарських препаратів, які випускає «АТ Фармак»?

2. Поясніть, чому у складі розроблених очних крапель не розглядалось питання можливого застосування консервантів.

Висновок про відповідність дисертації обраній спеціальності, профілю спеціалізованої вченої ради та вимогам МОН України.

На підставі вищевикладеного вважаю, що дисертаційна робота «Розробка технології та стандартизація ліпосомальної форми очних крапель репаративної дії на основі пептидного комплексу» є завершеною науковою працею, в якій досягнута мета та вирішені основні задачі дослідження. За своєю новизною, об'ємом проведених досліджень, рівнем виконання і впровадження, повнотою публікацій, представлена 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 її автор Круглов Євген Михайлович заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація».

Опонент:

Завідувачка кафедри технології ліків і біофармації
ДНП «Львівський національний медичний
університет імені Данила Галицького»,
д. фарм. н., професор



Світлана БІЛОУС