

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», представлену до разової спеціалізованої вченої ради 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»

Обґрунтування вибору теми дослідження.

Відомо що в галузі охорони здоров'я в Україні існують значні проблеми, які чітко проявилися впродовж пандемії COVID-19 через нестачу лікарських засобів вітчизняного виробництва. Зараз, в умовах війни, це відчувається ще більш загострено у зв'язку з проблемами логістики і виробництва необхідних вітчизняних препаратів. І тому, сьогодні особливу увагу викликають роботи, що націлені на практичне зміцнення системи національної безпеки, розробці сучасних фармацевтичних препаратів, які будуть застосовуватися як в умовах мирного часу так і воєнного стану

В існуючих умовах все більшу занепокоєність викликають захворювання, травми та опіки рогівки є однією з провідних причин розвитку стійкого зниження зору й сліпоти, що, за даними літератури, становить до 70% випадків пошкоджень органу зору. Незважаючи на досягнення в діагностиці та лікуванні даної патології, частота ускладнень залишається високою, зокрема серед осіб молодого працездатного віку. Особливу медико-соціальну значущість становлять хімічні та термічні опіки ока, які нерідко призводять до глибоких ушкоджень тканин і складних порушень репарації.

Застосування традиційних лікарських засобів не завжди забезпечує ефективне відновлення рогівкового епітелію, що зумовлює необхідність розробки інноваційних препаратів з багатофакторною дією. Саме тому пошук нових топічних форм з вираженим репаративним та протизапальним потенціалом є нагальним завданням сучасної фармацевтичної науки.

Інкорпорація пептидного комплексу в ліпосомальну систему доставки, що є однією з найбільш перспективних нанотехнологій, дозволяє підвищити стабільність біоактивних компонентів, забезпечити контрольоване вивільнення, пролонгувати терапевтичну дію та підвищити біодоступність препарату в умовах топічного офтальмологічного застосування. Враховуючи бар'єрні властивості рогівки та слізної плівки, подібні системи доставки мають значні переваги над традиційними лікарськими формами.

Дисертантом запропоновано науково обґрунтований підхід до створення нового лікарського засобу на основі низькомолекулярних пептидів тваринного походження, зокрема екстракту дермального шару шкіри свиней. Такий вибір зумовлений унікальним біохімічним складом сировини, що включає амінокислоти, олігопептиди, колаген, мікроелементи, ферменти, а також фактори росту, які є активними учасниками процесів репарації та регенерації тканин.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертаційна робота виконана відповідно до 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 отриманих результатів. Дисертантом уперше було проведено комплексне дослідження з розробки 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». Оптимізовано технологія концентрування депротейнізованого шару шкіри свиней. Розроблено основні методики кількісного визначення діючих речовин очних крапель та супутніх домішок і проведена їх валідація, розроблено проект

МКЯ. Визначено умови зберігання і терміни придатності розробленого ЛЗ, які забезпечують стабільність упродовж зберігання і використання.

Новизна досліджень підтверджена патентом України на корисну модель № 152253 від 11.01.2023 «Спосіб одержання композиції протизапальної та регенеруючої дії».

Практичне значення отриманих результатів. Розроблено та впроваджено у виробництво АТ «Фармак» новий препарат для офтальмологічної практики у формі очних крапель зі специфічною репаративною та протизапальною дією на основі удосконаленого пептидного комплексу..

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

У результаті проведених досліджень безпечності, ефективності та стабільності було доведено перспективність упровадження в медичну практику нового способу одержання лікарського засобу із специфічною репаративною дією, що може бути використаний 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 тощо.

Результати роботи упроваджено в навчальний процес та науково-дослідну роботу кафедр фармацевтичного профілю низки ЗВО та виробничих аптек.

Повнота викладення матеріалів дослідження в опублікованих роботах, а також їх апробації. За матеріалами дисертації опубліковано 13 наукових праць, з них 4 статті у наукових фахових виданнях (в т.ч. 1 в журналі, що індексується базою Scopus), 8 тез доповідей. Дисертаційна робота апробована на 8 науково-практичних конференціях. Публікації в повній мірі відображають результати дисертаційного дослідження.

Аналіз дисертаційної роботи

Дисертаційна робота складається зі вступу, огляду літератури, розділу, який містить відомості про об'єкти, методи досліджень та реактиви, чотирьох розділів із результатами експериментальних досліджень, висновків, додатків і списку використаних літературних джерел. Дисертація викладена на 195 сторінках. Результати експериментальних досліджень проілюстровані 59 таблицями та 21 рисунками.

У першому розділі наведено результати аналізу і систематизації літературних джерел щодо етіопатогенезу та фармакотерапії офтальмологічних захворювань. Показано, що застосування пептидних комплексів у лікуванні порушень біохімічних та регенеративних процесів дає гарний результат і вказує на перспективу створення препаратів протизапальної та репаративної дії.

Дисертантом на підставі бібліосемантичного аналізу джерел літератури показано роль ліпосом як системи доставляння ліків у разі захворювань переднього і заднього сегментів ока та ефективність застосування ліпосомальної лікарської форми (ЛФ) для розроблення очних лікарських засобів.

Другий розділ містить запропоновану дисертантом методологію проведення досліджень з фармацевтичної розробки ліпосомальних офтальмологічних крапель. Наведено стислу інформацію про об'єкти, методи і методики досліджень, які було використано при виконанні дисертаційної роботи.

У третьому розділі наведено результати експериментальних досліджень з обґрунтування складу та розробки оптимальної технології виробництва ліпосомальних очних крапель на основі пептидного комплексу. З метою оптимізації технологічного процесу отримання АФІ визначено метод та параметри концентрування екстракту депротеїнізованого дермального шару шкіри свиней. На основі статистичного моделювання була розроблена технологія ліпосомальних очних крапель. Установлені оптимальні параметри технологічних стадій виробничого процесу. Складено технологічну схему виробництва ліпосомальних очних крапель.

У четвертому розділі наведено дослідження з розроблення методик контролю показників якості готової ЛФ – ліпосомальних очних крапель на основі пептидного комплексу. Визначено їх фізико-хімічні, мікробіологічні та фармакотехнологічні показники. На підставі регуляторних вимог складено проект МКЯ. Розроблено та валідовано методику кількісного визначення фосфатидилхоліну та пептидів у лікарському засобі методом ВЕРХ. Проведено вивчення стабільності зразків ЛЗ, одержаних в умовах дослідно-промислового виробництва АТ «Фармак». Запропоновано термін зберігання за температури 2-8 °С – 24 місяці.

У п'ятому розділі описано результати вивчення нешкідливості (гостра токсичність, субхронічна токсичність, місцевоподразлива дія) та специфічної фармакологічної активності (первинна фармакодинаміка – репаративна та протизапальна дія) ЛЗ – ліпосомальні очні краплі на основі пептидного комплексу виробництва АТ «Фармак», що пройшов доклінічні випробування в ДП «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції» (ДП «ДНЦЛЗ», Харків).

Загальний аналіз дисертаційної роботи Круглова Є.М. свідчить про те, що всі експериментальні дослідження виконані на високому науковому рівні із застосуванням сучасних методик дослідження і методів аналізу. Дослідження ґрунтуються на глибокій теоретичній базі й якісному науковому матеріалі. Тематика дисертаційної роботи є актуальною для сучасної медицини та фармації, а результати й висновки досліджень є логічними, деталізованими, обґрунтованими й відповідають поставленим завданням.

Особистий внесок здобувача. Дисертантом самостійно проаналізовано, узагальнено дані джерел наукової літератури за темою дисертації, виконано експериментальні дослідження, проведено статистичну обробку одержаних результатів, написано всі розділи дисертаційної роботи, а також сформульовані висновки.

Постановку мети та завдань досліджень, обговорення результатів досліджень проведено спільно з науковим керівником.

У роботі відсутні ознаки порушення академічної доброчесності. Що

підтверджено висновком про проведену експертизу щодо академічного плагіату та текстових запозичень № 330322342 від «16» січня 2025 р. Комісією з етики та академічної доброчесності Національного фармацевтичного університету.

Зауваження і пропозиції.

Оцінюючи дисертаційну роботу Круглова Євгена Михайловича у цілому позитивно, відзначаючи її актуальність, наукову та практичну значущість, необхідно висловити деякі зауваження і пропозиції:

1. У дисертаційній роботі зустрічаються хімічні назви, які не відповідають ДФУ, наприклад, стор. 68 - Sodium chloride.

2. У розділі 2.3.3 Фармакологічні дослідження – не вказано чи ліцензовані лабораторії за вказаними видами фармакологічних досліджень (гостра токсичність, субхронічна токсичність, місцевоподразлива дія, репаративна та протизапальна дія).

3. У таблиці 3.8, п. Кількісне визначення Пептиди, вимоги НД становлять «Не менше 20,0 мг в 1 мл АФІ», а у отриманому результаті показники – 238,8 мг/мл (у 12 раз більше), не забагато?

4. На мій погляд, у таблиці 4.28, було б доцільно зазначити дати, коли були проведені дослідження.

5. На рис. 3.6 пропущено стадію Контролю якості готової продукції.

6. В переліку літературних джерел зустрічаються джерела, яким більше 10 років.

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

1. Чому у фармакологічних дослідженнях як референт-препарат було взято гель Солкосерил?

2. Прошу надати відповідь - що значить «застосування в очі статевонезрілим щурам у дозах 0,04 мл на тварину та 0,12 мл на тварину протягом 1 місяця» (якщо 0,04 мл на добу, то 0,12 мл це на 3 дні)?

Висновок

На підставі викладеного вище вважаю, що дисертаційна робота 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, а отримані нові науково обґрунтовані експериментальні результати відповідають вимогам фармацевтичної розробки лікарських засобів та мають важливе значення для розвитку фармацевтичної науки і практики. 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 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 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація».

Опонент:

Завідувачка кафедри фармацевтичної,
органічної та біоорганічної хімії
Запорізького державного медичного-фармацевтичного
університету, доктор фармацевтичних наук,
професор



підтверджую
ділу кадрів Запорізького державного
фармацевтичного університету
04 2025 р. Підпис

Людмила КУЧЕРЕНКО

Л. Кучеренко