

РЕЦЕНЗІЯ

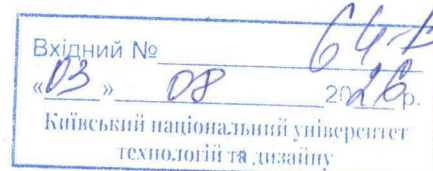
кандидата фармацевтичних наук, доцента
РОЇК Олени Миколаївни,
доцента кафедри промислової фармації
Київського національного університету технологій та дизайну,
на дисертаційну роботу **Попової Марії Едуардівни**
«Розроблення фармацевтичної композиції антибактеріальної та
ранозагоювальної дії у формі піни нашкірної»,
подану до разової спеціалізованої вченої ради PhD 15635
Київського національного університету технологій та дизайну
на здобуття ступеня доктора філософії
з галузі знань 22 «Охорона здоров'я»
за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація»

Актуальність теми дисертації та зв'язок з науковими програмами, планами, темами.

Розроблення ефективних засобів для місцевого лікування ран залишається актуальним напрямом фармацевтичної науки. Перебіг ранового процесу ускладнюється мікробною контамінацією, запальною реакцією, порушенням бар'єрної функції шкіри та уповільненням репарації. За таких умов лікарська форма має не лише забезпечувати доставку активних речовин, а й бути зручною для нанесення на болючі, великі або нерівні за рельєфом ділянки без додаткового травмування тканин.

Піни нашкірні відповідають цим вимогам завдяки можливості безконтактного нанесення, рівномірного розподілу та формування легкої дисперсної системи. Водночас їх створення пов'язане з необхідністю узгодити розчинність і стабільність активних фармацевтичних інгредієнтів, властивості матричної основи, склад пропеленту та роботу клапанно-розпилювальної системи. Тому розроблення комбінованої піни є самостійним науково-технологічним завданням.

Вибір доксицикліну хіклату і декспантенолу є обґрунтованим з огляду на різноспрямований, але взаємодоповнювальний характер їх дії. Доксицикліну



хіклат забезпечує антибактеріальний вплив, тоді як декспантенол сприяє підтриманню гідrataції та репаративних процесів у шкірі. Поєднання цих речовин в одній лікарській формі становить науковий і практичний інтерес, оскільки спрямоване на вирішення проблеми комплексного місцевого впливу на інфекційний та відновний компоненти ранового процесу.

Актуальність дослідження додатково підтверджується обмеженістю вітчизняного асортименту комбінованих засобів у формі піни нашкірної та відсутністю місцевих лікарських форм доксицикліну для лікування ран. У дисертації запропоновано науково обґрунтоване вирішення цієї проблеми шляхом розроблення складу, технології, підходів до контролю якості та експериментальної оцінки функціональних властивостей препарату «ДОКСИПАНТ».

Дисертаційну роботу виконано відповідно до наукового напрямку Київського національного університету технологій та дизайну № 21-1/26 «Використання методів *in silico* моделювання, комплексної хемоінформатики, обчислювальної біохімії, фармакології, фармацевтичної хімії та експертизи на ранніх стадіях проєктів пошуку нових лікарських препаратів» та в межах ініціативної науково-дослідної роботи «Розробка нових форм доксицикліну для антибактеріальної терапії» (номер державної реєстрації 0123U100469, 2022–2028 рр.).

Наукова новизна дослідження одержаних результатів.

Наукова новизна роботи полягає у теоретичному обґрунтуванні та експериментальній реалізації фармацевтичної композиції антибактеріальної та ранозагоювальної спрямованості у формі піни нашкірної на основі доксицикліну хіклату і декспантенолу. Уперше для зазначеної комбінації активних фармацевтичних інгредієнтів сформовано цілісний підхід до вибору складу, технології та системи контролю якості лікарської форми.

Уперше обґрунтовано склад змішаного розчинника етанол : пропіленгліколь : вода у співвідношенні 2 : 10 : 88, який забезпечує фізичну стабільність розчину доксицикліну хіклату в досліджених температурних умовах. Встановлено

раціональну концентрацію антибактеріального компонента та визначено склад матричної основи з урахуванням функціонального призначення допоміжних речовин.

Уперше комплексно досліджено вплив складу матричної системи на її реологічну поведінку, формування піни, об'ємне розширення, стабільність, густину, характер руйнування та дисперсність. За сукупністю цих показників обгрунтовано вибір модельного складу № 4, для якого встановлено найбільш збалансовані технологічні та структурні характеристики. Експериментально визначено доцільність застосування суміші пропану, бутану та ізобутану у співвідношенні 30 : 60 : 10.

З використанням принципів Quality by Design уперше для розробленої композиції сформовано цільовий профіль якості, визначено критичні показники готового продукту та параметри технологічного процесу, проведено аналіз ризиків і запропоновано стратегію контролю. Розроблено проєкт специфікації та аналітичні методики кількісного визначення обох активних речовин; придатність спектрофотометричної методики визначення доксицикліну хіклату підтверджено результатами валідації.

Вивчено стабільність трьох серій препарату за довгострокових і прискорених умов, що стало підставою для обгрунтування дворічного терміну придатності. Досліджено антибактеріальну активність композиції, закономірності вивільнення доксицикліну хіклату і декспантенолу методом IVRT, а також вплив активних речовин та їх поєднання на мезенхімальні мультипотентні стовбурові клітини шкіри. Отримані результати мають наукову значущість для подальшого розвитку технології багатокомпонентних пінних систем місцевої дії.

Новизну запропонованого технічного рішення підтверджено патентом України на корисну модель № 159275 «Спосіб отримання фармацевтичної композиції для лікування ран».

Практичне значення одержаних результатів.

Практичне значення дисертаційної роботи полягає у створенні науково обґрунтованого складу та технології піни нашкірної «ДОКСИПАНТ». За результатами досліджень підготовлено проєкт специфікації готового лікарського засобу, методики контролю якості та проєкт технологічного промислового регламенту.

Запропонована технологічна схема передбачає підготовку сировини, окреме одержання гідрофільної та ліпофільної фаз, приготування розчину активних фармацевтичних інгредієнтів, гомогенізацію й охолодження основи, коригування рН, наповнення контейнерів, установлення та вальцювання клапанів, введення пропеленту, контроль герметичності, внутрішнього тиску та якості проміжного продукту. Така послідовність операцій дає змогу забезпечити відтворюваність критичних характеристик лікарської форми.

Технологію апробовано в умовах ТОВ «БІОТЕСТЛАБ» із напрацюванням дослідно-промислових зразків. Це підтверджує практичну реалізованість розробки та створює передумови для подальшого масштабування, доклінічного вивчення і підготовки матеріалів реєстраційного досьє.

Окремі результати дисертації впроваджено в освітньо-науковий процес закладів вищої освіти. Отже, виконана робота має практичну цінність для фармацевтичного виробництва, наукових досліджень і професійної підготовки здобувачів фармацевтичних спеціальностей.

Ступінь обґрунтованості і достовірності наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертаційній роботі.

Мета роботи сформульована чітко, а поставлені завдання послідовно охоплюють усі етапи фармацевтичної розробки: від аналізу наукових джерел і ринку лікарських засобів під тиском до обґрунтування складу, розроблення технології, стандартизації, оцінки стабільності та функціональних властивостей препарату.

У дисертації застосовано комплекс інформаційних, органолептичних, фізико-хімічних, реологічних, фармако-технологічних, спектрофотометричних, хроматографічних, мікробіологічних, біофармацевтичних і клітинних методів. Дослідження проведено з урахуванням вимог Державної фармакопеї України, Європейської фармакопеї та USP <607> для фармацевтичних пін. Одержані дані опрацьовано із застосуванням методів математичної статистики.

Достовірність результатів забезпечується порівняльним дослідженням модельних систем, серійністю експериментів, використанням стандартизованих і валідованих методик, а також оцінюванням трьох серій готового препарату під час вивчення стабільності. Встановлені закономірності узгоджуються між собою: результати реологічних досліджень підтверджуються фармако-технологічними та мікроскопічними характеристиками, а висновки щодо функціональної спрямованості композиції базуються на мікробіологічних, біофармацевтичних і клітинних даних.

Висновки до окремих розділів відображають безпосередні результати відповідних етапів роботи, а загальні висновки узагальнюють їх без виходу за межі проведених досліджень. Наукові положення і практичні рекомендації є належно аргументованими та мають достатню доказову основу.

Структура і зміст основних положень дисертаційної роботи.

Дисертаційна робота є цілісною та логічно побудованою. Вона складається зі вступу, п'яти розділів, загальних висновків, списку використаних джерел і додатків. Загальний обсяг роботи становить 288 сторінок, основний текст викладено на 204 сторінках. Список використаних джерел містить 221 найменування; результати представлено у 39 таблицях і 30 рисунках, додаткові матеріали систематизовано у 10 додатках.

У вступі визначено наукову проблему, мету, завдання, об'єкт і предмет дослідження, наведено наукову новизну, практичне значення, особистий внесок

здобувачки та відомості про апробацію результатів. Сформульовані положення відповідають змісту роботи та послідовності проведених досліджень.

У першому розділі узагальнено сучасні уявлення про рановий процес, місцеву терапію ран, фармакологічні властивості доксицикліну хіклату і декспантенолу та технологічні особливості лікарських засобів під тиском. Аналіз джерел дав змогу обґрунтувати доцільність поєднання обраних активних речовин і визначити піну нашкірну як перспективну форму їх місцевої доставки.

Другий розділ містить результати аналізу асортименту лікарських засобів під тиском, характеристику активних і допоміжних речовин, матеріалів та методів дослідження. Встановлено обмеженість вітчизняного сегмента засобів для лікування ран у такій формі та водночас наявність виробничих передумов для створення нового препарату. Обраний комплекс методів відповідає завданням дослідження і специфіці пінної лікарської форми.

У третьому розділі послідовно обґрунтовано склад композиції: визначено систему розчинників, концентрацію доксицикліну хіклату, функціональні допоміжні речовини, склад матричної основи та пропелент. Порівняльне оцінювання модельних зразків за реологічними, фармако-технологічними та мікроскопічними показниками завершилося вибором складу № 4, який забезпечував стабільне формування однорідної піни з відтворюваними властивостями.

У четвертому розділі розроблено підходи до стандартизації препарату «ДОКСИПАНТ», аналітичні методики та проєкт специфікації. Обґрунтовано технологічний процес, визначено критичні параметри і контрольні точки, проведено аналіз ризиків для якості. Дослідження стабільності трьох серій підтвердило збереження регламентованих характеристик і стало підставою для встановлення терміну придатності.

П'ятий розділ узагальнює результати досліджень функціональних властивостей композиції. Встановлено антибактеріальну активність щодо обраних

грампозитивних і грамнегативних тест-мікроорганізмів, одержано відтворювані профілі вивільнення обох активних фармацевтичних інгредієнтів та оцінено їх вплив на клітинну культуру. Сукупність цих даних підтверджує обраний напрям розробки й обґрунтовує перспективність подальших доклінічних досліджень.

Загальні висновки є стислим підсумком виконаної роботи, відповідають поставленим завданням і відображають основні наукові та практичні результати. Матеріали додатків підтверджують патентний захист розробки, підготовку технологічної й аналітичної документації та впровадження результатів.

Повнота викладу основних наукових положень, висновків в опублікованих працях.

За матеріалами дисертації опубліковано 23 наукові праці: чотири статті у наукових фахових виданнях України, одну статтю в іноземному виданні, що індексується у базі Scopus і належить до першого квартиля, патент України на корисну модель та 17 тез доповідей.

Публікації охоплюють ключові етапи дослідження: аналіз лікарських засобів під тиском, обґрунтування складу та допоміжних речовин, дослідження технологічних властивостей піни, розроблення стратегії контролю якості й аналітичних підходів. Основні наукові положення та результати дисертації достатньо повно висвітлено у працях здобувачки та апробовано на наукових заходах.

Дотримання принципів академічної доброчесності.

За результатами аналізу дисертаційної роботи можна констатувати дотримання здобувачкою принципів академічної доброчесності. Положення, запозичені з наукових джерел, наведено з відповідними посиланнями, а експериментальні результати подано з описом умов їх одержання та статистичного опрацювання.

Логіка викладення матеріалу, характер інтерпретації результатів і сформульовані висновки свідчать про самостійність виконаного дослідження.

Ознак академічного плагіату, фабрикації, фальсифікації або інших порушень, які могли б поставити під сумнів достовірність одержаних даних, під час рецензування не виявлено.

Дискусійні положення та зауваження до змісту і оформлення дисертаційної роботи.

Дисертаційна робота має завершений характер і справляє позитивне враження. Водночас під час її рецензування виникли окремі запитання, які можуть бути уточнені здобувачкою під час публічного захисту:

1. У підрозділ 5.2 наведено результати IVRT для доксицикліну хіклату та декспантенолу. Водночас методологічний опис цього блоку можна було б деталізувати. Доцільно було б детальніше висвітлити окремі методологічні аспекти IVRT, зокрема обґрунтування вибору мембрани, підтвердження її інертності щодо доксицикліну хіклату та декспантенолу, оцінку дискримінаційної здатності методики, дотримання умов належного вивільнення в рецепторне середовище, варіабельність між дифузійними комірками та характер залежності вивільнення від часу.

2. Поведінка піни в умовах, наближених до реального застосування, висвітлена обмежено. Після нанесення на ранову поверхню піна може контактувати з ексудатом, білками, кров'ю, нерівною поверхнею тканин і температурою тіла. Тому доцільно надалі дослідити стабільність і розподіл піни у модельному рановому середовищі.

3. Розділ 1, с. 33–79; розділ 5, підрозділ 5.1, с. 201–203. У літературному огляді значну увагу приділено біоплівкам як чиннику хронізації та ускладнення ранового процесу. Водночас антибіоплівкова активність розробленої композиції не досліджувалася. З огляду на це доцільно оцінити впливу піни нашкірної «Доксипант» на формування або руйнування бактеріальних біоплівок.

4. Як зміна концентрації цетостеарилового спирту впливає на стабільність піни?

5. Чому як консервант обрано саме суміш метилпарабену та пропілпарабену? Якими критеріями керувалися при виборі даної комбінації консервантів?

Наведені запитання мають дискусійний і рекомендаційний характер, не знижують наукової та практичної цінності роботи й окреслюють можливі напрями подальшого розвитку дослідження.

Загальний висновок.

Дисертаційна робота Попової Марії Едуардівни «Розроблення фармацевтичної композиції антибактеріальної та ранозагоювальної дії у формі піни нашкірної» є завершеною самостійною кваліфікаційною науковою працею, у якій вирішено актуальне науково-практичне завдання фармацевтичної технології. Уперше науково обґрунтовано склад комбінованої піни нашкірної з доксицикліну хіклатом і декспантенолом, досліджено закономірності формування її структурних і технологічних властивостей, розроблено технологію та підходи до контролю якості, встановлено стабільність і підтверджено функціональну спрямованість препарату.

Одержані результати мають науковий інтерес і практичну значущість, розвивають підходи до створення багатокомпонентних пінних лікарських форм місцевої дії та створюють підґрунтя для подальшого доклінічного вивчення і впровадження препарату «ДОКСИПАНТ».

За актуальністю теми, науковою новизною, теоретичним і практичним значенням, обсягом виконаних досліджень, достовірністю одержаних результатів та якістю оформлення дисертаційна робота відповідає вимогам Порядку підготовки здобувачів вищої освіти ступеня доктора філософії та доктора наук у закладах вищої освіти (наукових установах), затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23 березня 2016 року № 261, Вимогам до оформлення

дисертації, затвердженим наказом Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 року № 40, та Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженому постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 року № 44, у чинних редакціях.

Попова Марія Едуардівна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація».

Рецензент:

кандидат фармацевтичних наук, доцент,
доцент кафедри промислової фармації
Київського національного університету
технологій та дизайну

 Олена РОЇК

