

До разової спеціалізованої вченої ради

PhD 15635

у Київський національний

університет технологій та дизайну,

01011, м. Київ, вул. Мала Шияновська, 2

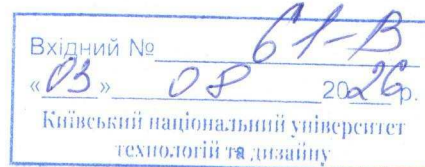
ВІДГУК

офіційного опонента, доктора фармацевтичних наук, доцента, професора кафедри технології ліків Запорізького державного медико-фармацевтичного університету Бурлаки Богдана Сергійовича на дисертаційну роботу **Попової Марії Едуардівни «Розроблення фармацевтичної композиції антибактеріальної та ранозагоювальної дії у формі піни нашкірної»**, подану на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація»

Актуальність теми дисертаційного дослідження

Обрана тема дисертаційного дослідження є актуальним та перспективним напрямком сучасної медицини та фармації завдяки розповсюдженості ранових уражень різної етіології, перебіг яких ускладнюється тривалим запальним процесом, мікробною контамінацією, сповільненням репаративних процесів. Особливого значення цей напрямок набуває у зв'язку з інтенсифікацією бойових дій в Україні, що неухильно призводить до зростання кількості неочікуваних травматичних ушкоджень.

Ефективність місцевого лікування ран визначається властивостями активних фармацевтичних інгредієнтів(АФІ), складом препарату, видом лікарської форми та її здатністю впливати на основні ланки ранового процесу. Лікарська форма повинна забезпечувати контрольоване вивільнення діючих речовин, рівномірно розподілятися на поверхні рани та не травмувати тканини під час нанесення.



Нашкірні лікарські піни відповідають цим вимогам завдяки безконтактному способу нанесення. Вони дають змогу швидко покривати рани зі складним рельєфом, рівномірно розподіляти препарат і формувати легкий пористий шар без значного механічного впливу на пошкоджені тканини.

Тривалість лікування ран, ускладнених бактеріальною контамінацією, зумовлює необхідність використання АФІ, які мають антимікробну та репаративну дію для комплексного впливу на патологічний процес. Дисертантом, для дослідження, в якості АФІ обрано комбінацію доксицикліну хіклат та декспантенолу. Водночас створення комбінованої лікарської форми у вигляді піни наскірної потребує вирішення додаткових технологічних питань, таких як вивчення фізико-хімічних властивостей АФІ, вибір розчинників, обґрунтування реологічних параметрів, вибір типу упаковки (пропелентна, безпропелентна), належне функціонування системи розпилення та обґрунтування показників якості готового продукту.

Отже, дисертаційна робота Марії Едуардівни Попової присвячена вирішенню актуального науково-прикладного завдання фармацевтичної технології - розробленню складу, технології та підходів до стандартизації комбінованої піни наскірної антибактеріальної та ранозагоювальної дії, а актуальність теми, її наукова спрямованість і практична значущість не викликають сумніву.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами

Дисертаційне дослідження 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 проектів пошуку нових лікарських препаратів» та в межах ініціативної науково-дослідної роботи «Розробка нових форм доксицикліну для антибактеріальної терапії» (№ державної реєстрації 0123U100469, 2022–2028 рр.). Зміст дисертації відповідає зазначеній науковій тематиці та охоплює

основні етапи фармацевтичної розробки нової лікарської форми доксицикліну для місцевого застосування.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій

Дисертантом сформульовано мету дослідження, визначено предмет і завдання, реалізацією яких охоплено аналіз сучасних підходів до місцевого лікування ран, маркетингові дослідження вітчизняного ринку лікарських засобів під тиском, обґрунтування поєднання АФІ в одній лікарській формі, вибір виду упаковки та пропеленту, розроблення аналітичних методик контролю та стабільності форми випуску, проведення мікробіологічних досліджень.

Обсяг представленого матеріалу достатній для обґрунтування наукових положень і висновків. Для досягнення мети здобувачкою застосовано органолептичні, фізико-хімічні, фармако-технологічні, реологічні, спектрофотометричні, хроматографічні, біологічні методи; проведено мікроскопічне оцінювання пінної структури, дослідження вивільнення АФІ методом *in vitro* у вертикальних дифузійних комірках. Одержані наукові результати обґрунтовано статистичними методами. Дослідження виконано з урахуванням нормативних вимог Державної фармакопеї України, Європейської фармакопеї та USP щодо лікарських засобів у контейнерах під тиском і лікувальних пін.

Використання підходу якості за дизайном (Quality by Design) дозволило сформувати для розроблюваної піни нашкірної цільовий профіль якості, критичні показники та критичні параметри технологічного процесу, що надалі дало змогу сформувати систему взаємозв'язків між складом, технологічними умовами та властивостями готової лікарської форми. Основні положення дисертації є логічно взаємопов'язаними, а сформульовані висновки переважно відповідають меті, завданням і одержаним експериментальним даним.

Наукова новизна одержаних результатів

Наукова новизна дисертаційної роботи полягає в комплексному обґрунтуванні складу й технології комбінованої піни нашкірної на основі доксицикліну хіклату та декспантенолу. За результатами експериментальних досліджень обрано співвідношення етанолу, пропіленгліколю та води 2:10:88, яке забезпечує фізичну стабільність розчину доксицикліну хіклату в досліджених температурних умовах.

Експериментально визначено склад матричної системи та обґрунтовано використання суміші пропан–бутан–ізобутан у співвідношенні 30:60:10. Для обраного складу встановлено взаємопов'язаний комплекс реологічних і фармако-технологічних характеристик: відновлення структури 88,24 %, об'ємне розширення $210 \pm 2,88\%$, об'ємну стабільність $90 \pm 1,52\%$, відносну густину 0,6012, час досягнення максимального об'єму 100–110 с і руйнування піни на рівні 10–15%. Мікроскопічно підтверджено формування однорідної дисперсної системи без бульбашок розміром 300 мкм і більше.

Науково обґрунтовано технологічний процес одержання препарату, визначено критичні показники якості та параметри виробництва, розроблено проєкт специфікації та аналітичні методики контролю. Стабільність трьох серій препарату підтверджено протягом 24 місяців зберігання за температури 25 ± 2 °C і протягом 6 місяців за температури 40 ± 2 °C.

Функціональні властивості отриманої рецептури підтверджено біофармацевтичними та біологічними дослідженнями. Встановлено антибактеріальну активність щодо *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Klebsiella pneumoniae* та *Escherichia coli*; одержано відтворювані профілі вивільнення обох АФІ упродовж шестигодинного експерименту; показано часткове зменшення негативного впливу доксицикліну хіклату на кількість клітин у присутності декспантенолу. На запропонований спосіб отримання фармацевтичної композиції одержано патент України на корисну модель № 159275.

Практичне значення результатів дослідження

Практичне значення роботи полягає у створенні науково обґрунтованої рецептури і технології лікарської форми у вигляді піни нашкірної «ДОКСИПАНТ», розробленні проєкту методів контролю якості та проєкту технологічного промислового регламенту. Запропонована технологічна схема охоплює підготовку компонентів, одержання матричного розчину, регулювання рН, гомогенізацію, деаерацію, фільтрацію, наповнення контейнерів, установлення і вальцювання клапана, введення пропеленту, контроль герметичності, тиску та виходу вмісту.

Підтвердженням відтворюваності отриманих науково-практичних результатів є напрацювання дослідно-промислових зразків на виробничій базі ТОВ «БІОТЕСТЛАБ», що створює передумови для подальшого масштабування, проведення розширеного комплексу доклінічних досліджень і формування реєстраційного досьє. Результати дисертації також упроваджено в освітній процес профільних закладів вищої освіти.

Повнота оприлюднення основних положень дисертації

Результати дисертаційного дослідження оприлюднено у 23 наукових працях, серед яких 4 статті у наукових фахових виданнях України, 1 стаття в іноземному виданні, що індексується у наукометричній базі Scopus і належить до першого квартиля, 1 патент України на корисну модель та 17 тез доповідей на наукових конференціях, з них 16 – міжнародних.

Особистий внесок здобувачки та дотримання принципів академічної доброчесності

Аналіз матеріалів дисертації свідчить про вагомий особистий внесок Попової М. Е. у формуванні концепції та експериментальної програми дослідження, обґрунтуванні модельних складів, проведенні фармако-технологічних, реологічних, аналітичних випробувань, розробленні технології та проєктів нормативної документації, статистичному опрацюванні й інтерпретації

одержаних результатів. Участь інших фахівців у виконанні окремих спеціалізованих досліджень належно відображено в роботі та публікаціях.

Наукові положення, теоретичні узагальнення та результати інших дослідників, використані здобувачкою, наведено з відповідними посиланнями на першоджерела. Експериментальні дані викладено з описом умов проведення досліджень, застосованих методик і статистичного опрацювання результатів. Дисертаційна робота за характером викладення, структурою опису експериментів, представленням первинних показників, розмежуванням особистого внеску здобувачки та належним оформленням посилань справляє враження самостійного завершеного дослідження.

Оцінка змісту, структури та завершеності дисертації

Дисертаційна робота складається зі вступу, п'яти розділів, загальних висновків, списку використаних джерел і додатків. Загальний обсяг дисертації становить 288 сторінок, основний текст викладено на 204 сторінках. Список використаних джерел містить 221 найменування, роботу ілюстровано 39 таблицями та 30 рисунками, матеріали доповнено 10 додатками.

У вступі обґрунтовано актуальність теми, визначено мету, завдання, об'єкт і предмет дослідження, наведено методи, наукову новизну, практичне значення, особистий внесок здобувачки, а також відомості про апробацію та публікації. Зміст вступної частини узгоджується з подальшою логікою дисертаційного дослідження.

У першому розділі надано огляд сучасних підходів до лікування ран різної етіології, особливостей перебігу ранового процесу, фармакологічних властивостей доксицикліну хіклату та декспантенолу, а також технологічних переваг лікарських засобів, що перебувають під тиском. Проведено аналіз наукових джерел, визначено передумови створення комбінованої піни на шкірної та сформовано концепцію подальших досліджень.

У другому розділі охарактеризовано активні фармацевтичні інгредієнти, допоміжні речовини, матеріали, обладнання та методи дослідження. Описано методики визначення фізико-хімічних, реологічних, фармако-технологічних,

аналітичних, мікробіологічних і біологічних показників. Окрему увагу приділено методам оцінювання властивостей піни, виходу вмісту контейнера та функціонування клапанної системи.

Третій розділ містить дослідження щодо фармацевтичної розробки лікарської форми у вигляді піни нашкірної. У ньому сформовано цільовий профіль якості препарату, науково обґрунтовано склад системи розчинників, концентрацію доксицикліну хіклату, а також вибір піноутворювальних компонентів, поверхнево-активних речовин, стабілізаторів і консервантів. Проведено комплексні реологічні дослідження модельних матричних розчинів, визначено оптимальний тип і вміст пропеленту, здійснено макроскопічну, мікроскопічну та фізико-хімічну оцінку одержаних пін. Поетапний скринінг модельних композицій, вилучення складів із незадовільними технологічними та структурно-механічними характеристиками, а також порівняльний аналіз семи експериментальних зразків дали змогу науково обґрунтувати вибір складу № 4 як оптимального.

У четвертому розділі розроблено підходи до стандартизації піни нашкірної «ДОКСИПАНТ», сформовано проєкт специфікації, запропоновано аналітичні методики кількісного визначення активних компонентів, наведено результати валідації спектрофотометричної методики визначення доксицикліну хіклату. Обґрунтовано технологічну схему виробництва, визначено критичні параметри процесу та контрольні точки, проведено аналіз ризиків для якості. Дослідження стабільності трьох серій препарату за довгострокових і прискорених умов стали підставою для встановлення дворічного терміну придатності.

П'ятий розділ присвячено підтвердженню функціональних властивостей розробленої композиції. Наведено результати визначення мінімальних інгібувальних концентрацій щодо тест-штамів, оцінювання зон затримки росту, вивільнення доксицикліну хіклату й декспантенолу методом IVRT, а також дослідження впливу активних речовин і їх комбінації на кількість мезенхімальних мультипотентних стовбурових клітин шкіри. Одержані результати логічно доповнюють технологічну частину роботи та підтверджують доцільність подальшого доклінічного вивчення розробленого засобу.

Загальні висновки відповідають меті й завданням дослідження, ґрунтуються на наведених експериментальних даних та відображають основні результати фармацевтичної розробки. Додатки підтверджують патентну охорону, підготовку проєктів технологічної та нормативної документації, апробацію й упровадження одержаних результатів.

Дискусійні положення та зауваження до дисертаційної роботи

Разом із тим, поряд із беззаперечними науковими здобутками, дисертаційна робота містить окремі положення дискусійного характеру, які потребують додаткової аргументації або уточнення здобувачкою під час публічного захисту. Висловлені зауваження не знижують загальної наукової цінності дослідження й можуть бути враховані у подальшій роботі за обраним науковим напрямом.

1. Розділи 1–4, зокрема с. 71–79, 115–163, 165–200. У тексті трапляється термінологічна неузгодженість: поряд із терміном «піна нашкірна» використовуються формулювання «аерозольна піна», «комбінований аерозоль», «у формі аерозолю». Оскільки тема, мета, об'єкт і предмет дослідження стосуються фармацевтичної композиції у формі піни нашкірної, доцільно уніфікувати термінологію. Оптимальним є послідовне використання терміна «піна нашкірна» або «піна нашкірна у контейнері під тиском».

2. Зважаючи на багатокомпонентний склад розробленої піни, доцільним було б детальніше охарактеризувати сумісність активних фармацевтичних інгредієнтів із допоміжними речовинами та пакувальними матеріалами.

3. Робота містить значну кількість абревіатур, що місцями ускладнює сприйняття матеріалу. Доцільно зменшити кількість скорочень у назвах таблиць і рисунків, використовуючи повні назви показників. Абревіатури варто залишити переважно в основному тексті після першого розшифрування.

4. В окремих фрагментах зокрема с. 23-29, 115-163, 165-225, експериментальний об'єкт названо «лікарським засобом», хоча тема роботи сформульована як розроблення фармацевтичної композиції. У контексті специфікації, технологічної документації або готового продукту таке

формулювання є прийнятним. Однак у розділах, присвячених розробці складу та дослідженню модельних зразків, доцільніше використовувати терміни «фармацевтична композиція», «розроблена композиція» або «піна нашкірна ДОКСИПАНТ».

Наведені зауваження мають переважно дискусійний і рекомендаційний характер, не ставлять під сумнів достовірність одержаних результатів і не впливають на загальну позитивну оцінку дисертаційної роботи.

Загальний висновок

Дисертаційна робота Попової Марії Едуардівни «Розроблення фармацевтичної композиції антибактеріальної та ранозагоювальної дії у формі піни нашкірної» є завершеною самостійною науковою працею, у якій на належному теоретичному та експериментальному рівні вирішено актуальне науково-прикладне завдання фармацевтичної технології – обґрунтовано склад, розроблено технологію та підходи до контролю якості комбінованої піни нашкірної на основі доксицикліну хіклату і декспантенолу.

Робота характеризується науковою новизною, практичною спрямованістю, достатнім обсягом експериментального матеріалу, логічною структурою та належною аргументованістю висновків. Одержані результати мають значення для подальшого розвитку технології лікарських засобів у формі пін нашкірних і можуть бути використані під час масштабування виробництва, поглибленого доклінічного дослідження та підготовки матеріалів реєстраційного досьє.

За актуальністю, обсягом і методичним рівнем виконаних досліджень, науковою новизною, достовірністю результатів, теоретичним та практичним значенням дисертаційна робота відповідає вимогам наказу Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 року № 40 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» та Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 року № 44, а Попова Марія Едуардівна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі

знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація».

Офіційний опонент:

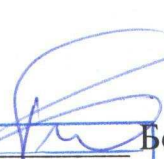
доктор фармацевтичних наук, доцент,

професор кафедри технології ліків

Запорізького державного

медико-фармацевтичного університету



підпис 
БЕРДЖУЮ
Заступник кафедри Запорізького державного
медико-фармацевтичного університету
р. Підпис 

Богдан БУРЛАКА

Солодухінська В. С.