

ВІДГУК

офіційного опонента – доктора хімічних наук, професора
Самарика Володимира Ярославовича,
професора кафедри органічної хімії Інституту хімії та хімічних
технологій Національного університету «Львівська політехніка»,

на дисертаційну роботу Попової Марії Едуардівни
**на тему «Розроблення фармацевтичної композиції антибактеріальної
та ранозагоювальної дії у формі піни нашкірної»,**

подану на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона
здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація»

Актуальність теми дисертаційного дослідження.

Лікування ранових процесів, ускладнених мікробною контамінацією, залишається одним із пріоритетних напрямів сучасної фармацевтичної технології та клінічної практики. Ефективність місцевої терапії значною мірою визначається не лише спектром і вираженістю антимікробної активності діючих речовин, а й раціональним вибором лікарської форми, здатної забезпечити оптимальні біофармацевтичні та технологічні характеристики. Зокрема, лікарський засіб повинен характеризуватися належною здатністю до рівномірного розподілу на рановій поверхні, не спричиняти додаткової механічної травматизації ушкоджених тканин, зберігати фізико-хімічну та мікробіологічну стабільність упродовж усього терміну придатності, а також забезпечувати ефективне вивільнення й доставку активних фармацевтичних інгредієнтів до місця патологічного процесу. Особливої актуальності ці вимоги набувають при лікуванні великих за площею або складних за формою ран, коли застосування традиційних м'яких лікарських форм не завжди дозволяє досягти рівномірного нанесення препарату та необхідної терапевтичної ефективності.

Перспективним напрямом вирішення зазначених завдань є застосування лікарських засобів у формі нашкірної піни, яка поєднує зручність нанесення, можливість рівномірного розподілу на ушкодженій поверхні та високі споживчі властивості. Водночас розроблення такої лікарської форми є складним науково-технологічним завданням, що потребує комплексного врахування фізико-хімічних властивостей активних фармацевтичних інгредієнтів, їхньої сумісності з допоміжними речовинами, реологічних характеристик системи, параметрів піноутворення і стабільності піни, а також особливостей функціонування аерозольної упаковки з клапанно-розпилювальним пристроєм.

Особливістю дослідження є необхідність одночасного вирішення комплексу взаємопов'язаних технологічних і біофармацевтичних завдань. Зокрема, забезпечення стабільності доксицикліну хіклату, який є чутливим до

впливу рН середовища, температури та світла, оптимізацією складу багатокомпонентної піноутворювальної системи, від якої залежать структурно-механічні властивості препарату, стійкість піни, характер вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів та відтворюваність технологічного процесу.

Таким чином, дисертаційна робота Попової Марії Едуардівни, присвячена науковому обґрунтуванню складу та розробленню технології піни нашкірної на основі доксицикліну хіклату і декспантенолу, спрямована на вирішення актуального науково-прикладного завдання фармацевтичної технології та має вагомe теоретичне і практичне значення для створення сучасних вітчизняних лікарських засобів місцевої дії.

Отже, дисертаційне дослідження Попової Марії Едуардівни спрямоване на розв'язання актуального науково-прикладного завдання фармацевтичної технології та має значення для створення вітчизняних лікарських засобів місцевої дії.

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

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», а також у межах виконання ініціативної науково-дослідної роботи «Розробка нових форм доксицикліну для антибактеріальної терапії» (номер державної реєстрації 0123U100469, 2022–2028 рр.).

Тематика дисертаційного дослідження повністю узгоджується із зазначеними науковими напрямами, оскільки охоплює комплекс теоретичних і експериментальних досліджень, спрямованих на наукове обґрунтування складу, розроблення технології, вивчення фізико-хімічних і технологічних властивостей, стандартизацію та оцінювання функціональних характеристик нової лікарської форми доксицикліну. Це свідчить про належний рівень відповідності дисертаційної роботи пріоритетним напрямам наукових досліджень університету та актуальним завданням сучасної фармацевтичної технології.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, їх достовірність.

Мета дисертаційної роботи сформульована чітко, відповідає її тематиці та логічно узгоджується з поставленими завданнями, які послідовно охоплюють усі ключові етапи фармацевтичної розробки лікарського засобу. Виконання дослідження здійснювалося за логічно вибудованою схемою: від аналізу літературних джерел і вивчення фізико-хімічних властивостей активних

фармацевтичних інгредієнтів до наукового обґрунтування складу, вибору допоміжних речовин і пропеленту, оптимізації технології виготовлення, розроблення підходів до стандартизації та комплексного оцінювання якості готового препарату. Завершальним етапом стали дослідження стабільності, кінетики вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів, антимікробної активності та біологічної безпечності розробленої композиції.

Для досягнення поставленої мети здобувачкою використано сучасний комплекс взаємодоповнювальних методів дослідження, що відповідають предмету та завданням роботи. Застосовано органолептичні, фізико-хімічні, фармако-технологічні, реологічні, спектрофотометричні та хроматографічні методи аналізу. Проведено оцінку морфологічних характеристик пінної системи методом мікроскопії, антимікробну активність вивчено із застосуванням мікробіологічних методів, а дослідження вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів *in vitro* проведено з використанням вертикальних дифузійних комірок. Важливим елементом дослідження є оцінювання впливу розроблених композицій на мезенхімальні мультипотентні стовбурові клітини шкіри, що суттєво розширює доказову базу щодо їхньої потенційної безпечності. Статистичне опрацювання експериментальних результатів виконано із застосуванням методів статистичного аналізу.

Достовірність та обґрунтованість одержаних результатів забезпечуються застосуванням комплексу взаємодоповнювальних методів дослідження, порівняльним аналізом модельних композицій за уніфікованих умов експерименту, відтворюваністю отриманих даних, використанням фармакопейних методик контролю якості та дослідженням декількох серій готового лікарського засобу. Принципово важливим є комплексний підхід до оцінювання якості препарату, що охоплював вивчення реологічних характеристик матричної системи, структурно-механічних і функціональних властивостей піни, кількісного визначення активних фармацевтичних інгредієнтів, герметичності аерозольної упаковки та стабільності препарату під час зберігання.

На позитивну оцінку заслуговує впровадження принципів концепції *Quality by Design* та ризик-орієнтованого підходу на етапі фармацевтичної розробки. Визначення цільового профілю якості лікарського засобу, ідентифікація критичних показників якості та аналіз критичних параметрів складу і технологічного процесу забезпечили науково обґрунтований підхід до створення препарату, дозволили встановити взаємозв'язок між характеристиками композиції та показниками якості готового продукту, а також підвищили методологічну цінність виконаного дослідження. Висновки дисертаційної роботи є достатньо аргументованими, ґрунтуються на

результатах власних експериментальних досліджень і повною мірою відповідають поставленій меті та завданням.

Новизна наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Наукова новизна дисертаційної роботи полягає у вирішенні актуального наукового завдання щодо теоретичного та експериментального обґрунтування складу і технології комбінованого лікарського засобу у формі нашкірної піни на основі доксицикліну хіклату та декспантенолу. Уперше для зазначеної комбінації активних фармацевтичних інгредієнтів науково обґрунтовано склад багатокомпонентної матричної системи, що забезпечує необхідну розчинність діючих речовин, технологічну придатність композиції та формування стабільної пінної структури з належними функціональними характеристиками.

Науковий інтерес мають результати порівняльного дослідження модельних композицій, на підставі яких обґрунтовано вибір системи розчинників, допоміжних речовин і суміші вуглеводневих пропелентів, що забезпечують оптимальні реологічні, структурно-механічні та фармако-технологічні властивості препарату. Отримані результати розширюють сучасні уявлення про закономірності формування та забезпечення стабільності пінних фармацевтичних систем для нашкірного застосування.

Важливим науковим результатом є розроблення технології одержання лікарського засобу, визначення критичних параметрів технологічного процесу та наукове обґрунтування підходів до стандартизації готового препарату. Авторкою запропоновано проєкт специфікації та методики контролю якості, а результати досліджень стабільності стали підґрунтям для встановлення умов зберігання і терміну придатності розробленого лікарського засобу.

Практичну значущість і новизну запропонованого технічного рішення підтверджено патентом України на корисну модель № 159275.

У цілому результати дисертаційного дослідження істотно доповнюють наукові засади фармацевтичної розробки комбінованих пінних лікарських засобів для місцевого застосування, розширюють методологічні підходи до їх створення та становлять вагомий внесок у розвиток вітчизняної фармацевтичної технології.

Практичне значення результатів дисертаційної роботи.

Практичне значення дисертаційної роботи полягає у створенні нового фармацевтичної композиції у формі нашкірної піни «ДОКСИПАНТ», для якої обґрунтовано склад, розроблено технологію виробництва та підготовлено проєкти нормативної документації, зокрема методик контролю якості й технологічного промислового регламенту. Важливим підтвердженням практичної цінності отриманих результатів є виготовлення дослідно-

промислових серій препарату на виробничих потужностях ТОВ «БІОТЕСТЛАБ», що засвідчує технологічну відтворюваність запропонованих рішень та можливість їх масштабування до умов промислового виробництва.

Практична значущість виконаного дослідження також підтверджується впровадженням його результатів у наукову, освітню та виробничу діяльність, що засвідчено відповідними актами впровадження. Це свідчить про перспективність практичного використання розробленої технології та її затребуваність у вітчизняній фармацевтичній галузі.

Оцінка змісту, структури та завершеності дисертації.

Дисертаційна робота є цілісною, логічно побудованою та завершеною науковою працею. 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 налічує 221 найменування. Результати дослідження представлено у 39 таблицях і 30 рисунках, додаткові матеріали наведено у 10 додатках.

У вступі дисертаційної роботи належним чином обґрунтовано актуальність обраної теми, чітко сформульовано мету і завдання дослідження, визначено об'єкт, предмет, методологічні підходи, розкрито наукову новизну та практичне значення одержаних результатів, наведено відомості про особистий внесок здобувачки, апробацію результатів дослідження та публікаційну активність. Структура вступу є логічною, а його зміст повною мірою відповідає подальшій побудові дисертаційної роботи.

У першому розділі здійснено ґрунтовний аналіз сучасного стану проблеми лікування ран різного генезу, узагальнено дані щодо фармакологічних властивостей доксицикліну хіклату та декспантенолу, а також проаналізовано особливості лікарських засобів, що перебувають під тиском. Літературний огляд має аналітичний характер, демонструє достатній рівень опрацювання сучасних наукових джерел і логічно підводить до обґрунтування концепції створення нової лікарської форми та визначення основних напрямів експериментальних досліджень.

Другий розділ містить характеристику об'єктів дослідження, матеріалів, обладнання та методів аналізу, використаних у процесі виконання дисертаційної роботи. Представлений комплекс методів дослідження є науково обґрунтованим, взаємодоповнювальним і відповідає сучасним вимогам фармацевтичної розробки. Його застосування забезпечило проведення комплексної оцінки розробленої композиції на різних етапах дослідження – від визначення її фізико-хімічних, реологічних і фармако-технологічних властивостей до встановлення антимікробної активності, вивчення

особливостей вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів *in vitro* та оцінювання їх біологічного потенціалу.

У третьому розділі наведено результати фармацевтичного розроблення фармацевтичної композиції. Авторкою проведено дослідження щодо вибору системи розчинників, допоміжних речовин і пропеленту, досліджено реологічні характеристики модельних композицій та встановлено оптимальний склад препарату. Отримані експериментальні дані дозволили обґрунтувати склад композиції, що забезпечує належні технологічні характеристики, стабільність пінної структури та відповідність показників якості фармацевтичної композиції у формі піни наскірної.

У четвертому розділі представлено результати стандартизації та опису технологічного процесу виробництва препарату «ДОКСИПАНТ». Авторкою обґрунтовано технологію виготовлення препарату, розроблено проект специфікації на готовий продукт та запропоновано методики контролю якості, а також наведено результати їх валідації. Важливим є проведення досліджень стабільності трьох серій лікарського засобу, результати яких дозволили обґрунтувати умови зберігання та встановити термін придатності розробленої композиції.

П'ятий розділ присвячено комплексному дослідженню функціональних характеристик розробленої лікарської форми. У розділі наведено результати мікробіологічних випробувань, вивчення закономірностей вивільнення доксицикліну хіклату та декспантенолу, а також оцінювання біологічної дії композиції на культурі мезенхімальних мультипотентних стовбурових клітин шкіри. Сукупність отриманих результатів підтверджує обґрунтованість розробленої композиції, її функціональну перспективність та доцільність подальшого практичного застосування у фармацевтичній галузі.

Загальні висновки логічно та повною мірою відповідають поставленій меті та визначеним завданням і відображають основні наукові та практичні здобутки дисертаційної роботи. Додатки містять матеріали, що підтверджують патентний захист розробки, підготовку проектів нормативної документації, апробацію та впровадження результатів дослідження. У цілому структура дисертаційної роботи є логічною та збалансованою, а зміст кожного розділу свідчить про завершеність дослідження, належний методичний рівень його виконання та досягнення поставленої мети..

Повнота викладення основних результатів у наукових публікаціях.

Основні положення та результати дисертації оприлюднено у 23 наукових працях, серед яких статті у фахових виданнях України, публікація в іноземному виданні, що індексується у базі Scopus, патент України на корисну модель та матеріали науково-практичних конференцій. Тематика публікацій охоплює

ключові складові дисертаційної роботи: обґрунтування складу, фізико-хімічні й технологічні дослідження, стандартизацію, мікробіологічну активність і біофармацевтичну оцінку. Зміст опублікованих праць достатньо повно відображає основні наукові результати дисертації.

Дотримання принципів академічної доброчесності.

Аналіз дисертаційної роботи дає підстави стверджувати, що дослідження виконано з дотриманням принципів академічної доброчесності. Наукові положення та результати інших авторів наведено з посиланнями на відповідні джерела. Експериментальні дані подано з описом умов їх одержання, використаних методик і способів статистичного опрацювання. Послідовність викладення, характер аналізу та аргументація висновків свідчать про самостійність виконаної роботи. Під час рецензування не виявлено ознак академічного плагіату, фабрикації, фальсифікації чи інших порушень, які могли б поставити під сумнів достовірність результатів або самостійний характер дослідження.

Дискусійні положення та зауваження до дисертаційної роботи.

Позитивно оцінюючи науковий рівень дисертації, вважаю за доцільне зупинитися на окремих питаннях, які потребують додаткового пояснення під час публічного захисту або можуть бути враховані в подальших дослідженнях.

1. У підрозділі 3.2 наведено значний обсяг табличного матеріалу щодо вибору розчинникових систем для введення доксицикліну хіклату. Зокрема, на с. 129-131 дещо перевантажено табличними даними. Більш доцільним вважаю було отримувати ці дані (зміну інтенсивності забарвлення розчину, випадіння осаду) методами калориметрії та нефелометрії. Це дозволило б більш однозначно отримувати лежності між складом системи та фактором, що спостерігається.

2. У роботі розроблено аналітичні методики визначення активних речовин. Для демонстрації їхніх потенційних переваг доцільно порівняти ці методики з уже описаними або застосовуваними у фармацевтичному аналізі.

3. У тексті трапляються поодинокі друкарські, стилістичні та технічні неточності. Зокрема доцільно привести у відповідність правила приведення числових даних з їх статистичними оцінками. Вони не впливають на зміст отриманих результатів, але їх усунення покращить загальне сприйняття дисертаційної роботи.

Висловлені зауваження мають рекомендаційний характер, не заперечують достовірності основних результатів та не знижують загальної позитивної оцінки 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 одержано нові науково обґрунтовані результати щодо складу, технології, стандартизації та функціональних властивостей комбінованого лікарського засобу місцевої дії.

Робота відзначається логічною побудовою, достатнім обсягом експериментального матеріалу, коректним застосуванням аналітичних і фармако-технологічних методів, науковою новизною та практичною спрямованістю. Основні положення дисертації належним чином обґрунтовано, а результати достатньо повно висвітлено у наукових публікаціях.

За актуальністю теми, науковою новизною, теоретичним і практичним значенням, обсягом та рівнем виконаних досліджень, достовірністю одержаних результатів і 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, 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 в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація».

Офіційний опонент:

Професор кафедри органічної хімії

Національного університету

«Львівська політехніка»

д.х.н., проф.



Володимир САМАРИК

Підпис д.х.н., проф. Самарика В.Я.

ЗАСВІДЧУЮ:

Проректор

Національного університету

«Львівська політехніка»



Ірина ЯРЕМЧУК