

ВІДГУК

офіційного опонента, завідувача кафедри технологій фармацевтичних препаратів Національного фармацевтичного університету, доктора фармацевтичних наук, професора Кухтенка Олександра Сергійовича на дисертаційну роботу Томчука Володимира Володимировича на тему: «Розробка складу та технології супозиторіїв та гелю на основі гіалуронової кислоти», подану до спеціалізованої вченої ради ДФ 26.613.195 при Національному університеті охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, що утворена 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 теми дисертаційної роботи

Актуальність розробки і впровадження до клінічної практики вітчизняних лікарських засобів (ЛЗ), які були б здатні ефективно впливати на ключові патогенетичні механізми хронізації та головні клінічні прояви проктологічних патологій, визначається як розповсюдженістю захворювання, так і практично повною відсутністю на фармацевтичному ринку України препаратів із означеною спрямованістю дії. Забезпечення споживача медичних послуг і товарів доступними препаратами вітчизняного виробництва, які відповідають сучасній концепції лікування товстої кишки та параректальної ділянки (запалення кишківника, ускладнень геморою у вигляді тріщин анального отвору, проктитів тощо), є важливим завданням фармацевтичної промисловості України.

З огляду на вищевикладене, представлені теоретично-експериментальні напрацювання Томчука Володимира Володимировича, направлені на конструювання нових лікарських композицій комплексного складу означеного фармакотерапевтичного спрямування є, безперечно, актуальними та своєчасними для фармацевтичної науки та практики.

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

Дисертаційна робота виконана за планом науково-дослідних робіт НУОЗ України імені П.Л. Шупика та є частиною наукової роботи кафедри фармацевтичної технології і біофармації (держ. реєстрація 0122U200962). Тему дисертаційної роботи затверджено на засіданні вченої ради НУОЗ України імені

П.Л. Шупика (протокол № 1 від 18 січня 2022 року), перезатверджено на засіданні вченої ради НУОЗ України імені П.Л. Шупика (протокол № 5 від 15.05.24).

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, які викладені у дисертаційній роботі

Ознайомлення з дисертаційною роботою демонструє достовірність та обґрунтованість викладених наукових положень. Методологічний підхід до досягнення мети та вирішення завдань, поставлених аспірантом Томчуком В. В. базується на реалізації комплексу теоретичних, фізико-хімічних і фармакотехнологічних досліджень, що забезпечує отримання фармацевтичної продукції належної якості. Привертає увагу грамотність проведення експериментальної частини дослідження.

У роботі використано низку сучасних методів аналізу (бібліосемантичний, органолептичний, фізико-хімічний, фармако-технологічний, біофармацевтичний, мікробіологічний, фармакологічний, статистичний), за допомогою яких вирішені поставлені задачі наукової роботи. Окрім цього, дисертант використовував сучасні методи для планування і обробки отриманих результатів з метою їх підтвердження. Дисертаційний матеріал викладено послідовно, сформульовані висновки (до кожного розділу та загальні) у повній мірі відображають аналіз результатів проведених досліджень. Усі завдання, поставлені дисертантом, виконані у повному обсязі.

Структура та зміст основних положень дисертаційної роботи

Дисертаційна робота складається з анотацій (українською та англійською мовами), вступу, п'яти розділів, загальних висновків, списку використаних літературних джерел і додатків. Загальна кількість літературних джерел – 188, з яких 55,3 % складають джерела іноземних науковців. Робота добре ілюстрована таблицями, рисунками, діаграмами, що суттєво полегшує сприйняття викладеного матеріалу.

Необхідно акцентувати увагу на тому, що дисертант Томчук В. В. проводив свої наукові дослідження відповідно до чітко окресленого алгоритму.

Перший блок полягає у виявленні сучасних тенденцій лікування проктологічних захворювань та ЛЗ для них, проведенні контент-аналізу та патентного пошуку щодо розробки інноваційних ліків на основі сучасних досягнень фармацевтичної, медичної науки та технологій. На цьому етапі були проведені маркетингові дослідження фармацевтичного ринку України, що спрямовано на задоволення потреб споживача. Отже, вважали доцільним провести моніторинг ринку задля пошуку нових напрямків та інноваційних технологій.

Другий блок (обґрунтування вибору основи) включає вивчення показників осмотичної активності, структурно-механічних досліджень, термо- і колоїдної стабільності композицій, вибір методів та методик дослідження, опрацювання методик виявлення та визначення АФІ.

Третій блок дослідження полягає у вивченні впливу фармацевтичних факторів на спосіб введення АФІ до супозиторної основи. Мікробіологічними дослідженнями (in vitro) обґрунтовано вибір модельного зразка № 6, який виявив чутливість до тест-культур, що вивчався. Дане дослідження стало підтвердженням проведених дисертантом попередніх фармакотехнологічних та фізико-хімічних досліджень щодо вибору модельного зразка № 6.

Здобувачем вивчено залежність вивільнення АФІ з основи від технології виготовлення та допоміжних речовин, а також залежність антимікробної активності композиції від фармацевтичних факторів (технології виготовлення, допоміжних речовин та способу введення АФІ до основи).

Експериментально обґрунтовані оптимальні умови ведення технологічного процесу супозиторіїв, зокрема: супозиторна маса є однорідною при змішування протягом 60 хв при частоті обертів 54 об/хв та 150 об/хв при перемішування 20, 40 та 60 хв, оптимальний режим перемішування супозиторної маси обрано – 150 об/хв протягом 20 хв.

Четвертий блок дослідження присвячено обґрунтуванню розробки складу, технології та вивченню ЛЗ у формі гелю з бензокаїном, СО₂ екстрактом ромашки

та гіалуроновою кислотою для лікування проктологічних захворювань, обґрунтуванню технологічного процесу виготовлення гелю зі встановленням критичних точок виробництва, специфікації розробленого ЛЗ; вивченню фармако-технологічних та фізико-хімічних показників препарату, встановленню умов та термінів зберігання. Дослідженнями *in vitro* вивчено кінетичні показники гелю під умовною назвою «БРГ-гель».

При проведенні математичних розрахунків автором на підставі експериментальних даних побудовано графічну залежність вивільненої речовини від часу в логарифмічному масштабі ($\lg \%$) та доведено, що вивільнення бензокаїну із гелю підпорядковується кінетичному рівнянню першого порядку.

Дисертантом на підставі фармако-технологічних, фізико-хімічних, та мікробіологічних досліджень всебічно обґрунтовано склад та технологію ЛЗ у формі гелю під умовною назвою «БРГ-гель».

П'ятий блок дослідження присвячено вивченню специфічної активності ЛЗ, встановленню ступеня безпечності та проведення мікробіологічних досліджень щодо показника «мікробіологічна чистота», що в свою чергу теж є показником безпечності препарату.

Наукова новизна одержаних результатів

Наукова новизна отриманих результатів визначається обраною темою дисертації, її теоретично-практичною значимістю.

Автором вперше теоретично встановлено та експериментально обґрунтовано основні підходи до розробки раціонального складу та технології ЛЗ у формі супозиторіїв та гелю з гіалуроновою кислотою (ГК), бензокаїном і фітокомпонентом (CO_2 екстракт ромашки) для лікування проктологічних захворювань (анальних тріщин, запальних захворювань кишківника тощо). Проведено всебічний аналіз фармацевтичного ринку України на наявність ЛЗ для лікування проктологічних захворювань.

Вперше теоретично встановлено та експериментально обґрунтовано основні підходи до розробки раціонального складу та технології ЛЗ у двох формах (супозиторіїв, гель) означеного складу для лікування проктологічних захворювань.

Аргументована доцільність поєднання названих АФІ в цих лікарських формах. Доведено вплив допоміжних речовин на технологію виготовлення, стабільність та кінетичні параметри ЛФ (на прикладі супозиторіїв та гелю). Представлено результати біофармацевтичного спрямування, а саме залежність фізико-хімічних і фармако-технологічних параметрів ЛЗ від різноманітних фармацевтичних факторів. Проведено розробку промислової та аптечної технології виробництва/виготовлення ЛЗ. Встановлені оптимальні умови та терміни їх зберігання

Наукова новизна отриманих результатів підтверджена опублікованою заявкою на винахід «Фармацевтична композиція у формі супозиторіїв комбінованої дії для лікування проктологічних захворювань» номер заявки а202305491, 51(МПК). Опублікована заявка 28.02.2024, бюл. №9.

Практичне значення отриманих результатів

Методологічні підходи щодо розробки ЛЗ комплексної дії у формі супозиторіїв та гелю на основі ГК, бензокаїна та СО₂ екстракта ромашки в умовах аптечного закладу та фармацевтичного підприємства теоретично обґрунтовані та експериментально підтверджені. Розроблено технологічний промисловий регламент та методи контролю якості (проекти) на виробництво супозиторіїв, технологічні інструкції для екстемпорального виробництва/виготовлення супозиторіїв в умовах виробничих аптек. Технологія виробництва супозиторіїв апробована в умовах промислового виробництва на ПАТ хіміко-фармацевтичного заводу «Червона Зірка» (м. Харків). Технологія виготовлення ЛЗ апробована в умовах військових аптек, а саме, в аптечному закладі ВМКЦ Західного та Південного регіонів, НВКЦ «Головний військовий клінічний госпіталь» (м. Київ).

Окремі результати роботи впроваджено в науково-дослідну та навчальну роботу низки кафедр фармацевтичного профілю закладів вищої освіти України.

Повнота викладу основних результатів дисертації в наукових фахових виданнях

Результати напрацювань дисертанта Томчука Володимира Володимировича втілено в 13 роботах. Опубліковано 5 статей (3 – у наукових фахових виданнях України категорії Б, 2 – у наукометричних журналах бази даних Web of science), 1

монографія (розділ), опубліковано 1 патент України на винахід, 1 навчальний посібник та 5 тез доповідей.

Академічна доброчесність

Дисертаційна робота здобувача містить результати власних досліджень автора. Використання напрацювань інших авторів мають усі необхідні посилання на відповідні джерела інформації. В роботі не виявлено ознак порушень норм академічної доброчесності. *Томчуком Володимиром Володимировичем* дотримано вимог законодавства про авторське право. Відомості про результати проведених наукових досліджень та використані методики подано достовірно та в повному обсязі.

Дискусійні положення та зауваження до змісту дисертаційної роботи

В цілому позитивно оцінюючи дисертаційну роботу *Томчука В. В.* на тему «*Розробка складу та технології супозиторіїв та гелю на основі гіалуронової кислоти*», відмічаючи її високу актуальність, логічну довершеність, безперечну наукову та практичну значимість, вважаємо за потрібне висловити деякі зауваження та пропозиції.

Зауваження:

1. В роботі зустрічаються описки, некоректні вислови та орфографічні помилки.
2. Деякі таблиці (табл. 2.1, 2.2, 3.8, 3.9, 3.15, 4.1, 5.1 та 5.2) доцільно було б винести в додатки.

Запитання:

1. В процесі вивчення антимікробної активності супозиторіїв як препарат порівняння Вами обрано препарат – «Свічки Фіторові вагінально-ректальні з ромашкою» (ТОВ "Біота") та «Ромашка лікарська фітосвічки ректальні» (Авіценна). Чим обумовлено вибір препаратів порівняння?

2. Вами комплексними дослідженнями обґрунтовано склад основ супозиторіїв та гелю. На Ваш погляд, чи можуть бути використані розроблені Вами основи як «універсальні» при додаванні (виборі) інших АФІ?

Загальний висновок.

З усього вищесказаного можна зробити висновок, що дисертаційна робота *Томчука Володимира Володимировича* має актуальну тематику, виконана з використанням сучасних методів дослідження, має наукову новизну та практичне значення отриманих результатів, виконана з дотриманням академічної доброчесності.

Дисертаційна робота *Томчука В. В. на тему «Розробка складу та технології супозиторіїв та мазей на основі гіалуронової кислоти»*, є закінченою науковою роботою, цілком описує вирішення поставлених завдань та досягнення мети дослідження. 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 *Томчук Володимир Володимирович* заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація».

Офіційний опонент:

Доктор фармацевтичних наук, професор
завідувач кафедри технологій фармацевтичних
препаратів Національного
фармацевтичного університету

Олександр КУХТЕНКО

Підпис д.фарм.н., проф. Олександра КУХТЕНКО засвідчую:

Провідний фахівець відділу кадрів ІІФаУ



Віра ДВЕРНИЦЬКА