

## **ВІДГУК**

офіційного опонента на дисертаційну роботу

Редькіної Євгенії Анатоліївни

на тему «Розробка складу, технології і дослідження ректальних супозиторіїв антиагрегантної дії з клопідогрелем», яка представлена до спеціалізованої вченої ради 17.600.03 при Запорізькому державному медичному університеті на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 - технологія ліків, організація фармацевтичної справи і судова фармація

**Актуальність теми.** Кардіо- і цереброваскулярні захворювання і судинні порушення є однією з головних причин інвалідизації і смертності населення України. При цьому однією з головних причин патології вважають артеріальний атеросклероз, який клінічно маніфестується через формування атероматозних бляшок у внутрішній оболонці артерій. Оскільки інтенсивність процесу бляшкоутворення має тісно пов'язана з механізмами тромбоцитарної агрегації ефективна фармакотерапія і профілактика атеротромбозу полягає у використанні в першу чергу антиагрегантних препаратів.

До найбільш перспективним з них відносяться активні фармацевтичні інгредієнти, що пригнічують активацію тромбоцитів шляхом селективного зв'язування АДФ із специфічними рецепторами. Серед цієї фармакотерапевтичної групи антагоністів аденозинових рецепторів клопідогрель має високий рівень антитромбоцитарної дії за рахунок ковалентної взаємодії з рецепторами тромбоцитів, що робить неможливим відновлення їх функції.

Істотно знижує клінічні можливості клопідогрелю його виключно пероральне застосування, що призводить до часткової деструкції лікарської речовини і забезпечує недостатньо швидке настання терапевтичного ефекту. Ці недоліки можливо оптимізувати шляхом використання альтернативного

трансмукозного шляху введення клопідогрелю, зокрема ректального, з використанням відповідних м'яких лікарських форм (супозиторіїв).

Важливою перевагою цього шляху введення є висока біодоступність, відсутність ефекту першого проходження через печінку і пов'язаних з цим несприятливих реакцій, мінімізація рівня побічних дій, що дозволить отримати виражений антитромботичний ефект клопідогрелю в максимально короткі терміни.

У зв'язку з цим, розробка складу і технології ректальної лікарської форми клопідогрелю атеротромботичної дії, що володіє високою ефективністю і стабільністю є актуальним і своєчасним для вітчизняної охорони здоров'я.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Запорізького державного медичного університету «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження фармакотерапевтичних систем трансмукозної доставки лікарських речовин» (№ держреєстрації 0112U005635).

**Структура і об'єм дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 175 сторінках друкованого тексту (обсяг основного тексту 108 сторінок) і складається зі вступу, огляду літератури, опису об'єктів і методів досліджень, трьох розділів експериментальних досліджень, загальних висновків, списку використаних джерел та 5 додатків. Робота ілюстрована 35 таблицями і 14 рисунками. Список літератури включає 159 джерел, з яких 43 – латиницею.

**Апробація результатів дисертації.** Основні результати досліджень по темі дисертаційної роботи повідомлені на XXI Міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених, I Міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні аспекти створення екстемпоральних алопатичних, гомеопатичних і косметичних лікарських засобів», III Міжнародної науково-практичної інтернет – конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії», Всеукраїнській

науково-практичній конференції «Актуальні питання сучасної медицини і фармації (до 50-річчя заснування ЗДМУ)», Міжнародній науково-практичній конференції з клінічної косметології «Сучасні методи корекції вугрової хвороби та інших проблем шкіри у практиці косметолога», VII Міжнародній науково-практичній дистанційній конференції «Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології».

**Публікації.** Основний зміст роботи опубліковано в 13 наукових роботах, серед яких – 6 статей у наукових фахових виданнях, включених до наукометричних баз, (серед яких 1 стаття у віданні іноземної держави), 6 тез доповідей та 1 інформаційний лист МОЗ України.

### **Аналіз основного змісту роботи**

**Перший розділ** дисертації є оглядом літератури, присвяченим проблемам клініки і фармакотерапії артеріального атеротромбозу. Встановлено, що вітчизняна охорона здоров'я відчуває нестачу в ефективних препаратах для етіотропної антитромботичної терапії і профілактики стабільної ішемічної серцевої хвороби, гострого коронарного синдрому, а також для профілактики гострих порушень мозкового кровообігу.

**У другому розділі** обґрунтована загальна концепція проведення досліджень, описані об'єкти і методи досліджень. Використані дисертанткою методи є сучасними і широкоживаними.

**У третьому розділі** наведений аналіз номенклатури засобів для лікування атеротромбозу згідно таких критеріїв як країна-виробник, лікарська форма, фармакологічна група. Дослідженні такі показники як глибина асортименту, ліквідність ціни, коефіцієнт адекватної платоспроможності. Даний аналіз дає право стверджувати, що на українському ринку назальних засобів є нестача у вітчизняних препаратах антиагрегантної дії.

**Четвертий розділ** присвячений експериментальному обґрунтуванню складу і розробці технології супозиторіїв ректальних з клопідогрелем. На

початку досліджень автором з використанням адекватних методів математичного планування фармакотехнологічного експерименту науково обґрунтовано, що основа-носій, що містить композицію поліетиленоксидної основи і твіну-80 забезпечує максимальний рівень вивільнення клопідогрелю з ректальних супозиторіїв. Виявлено, що введення до складу основи-носія твіну-80 в концентрації 2,0% надає оптимальні біофармацевтичні властивості лікарській формі.

Реологічні властивості розробленої ректальної лікарської форми встановили домінування в її структурі тиксотропних властивостей. Виявлено, що запропонований автором терморезим проведення технологічного процесу забезпечує високі консистентні властивості супозиторіїв з клопідогрелем і рівномірний розподіли діючих і допоміжних речовин в цій лікарській формі.

Дериватографічний аналіз супозиторіїв ректальних з клопідогрелем показав, що проведення процесу їх виготовлення при температурах, прийнятих в технологічному процесі супозиторних мас не призводять до деструкції компонентів цієї лікарської форми, а сама лікарська форма є механічною сумішшю діючих і допоміжних речовин.

На підставі проведених автором комплексних фармакотехнологічних, фізико-хімічних, мікробіологічних, біофармацевтичних, термогравіметричних, реологічних досліджень запропонована промислова технологія виготовлення препарату «Супозиторії ректальні з клопідогрелем 0,075 г в контурних чарункових упаковках». Встановлені контрольні параметри технологічного процесу виготовлення супозиторіїв. Також запропонована зручна технологія екстемпорального виробництва супозиторіїв ректальних з клопідогрелем в умовах аптек.

Експериментально підтверджена стабільність основних характеристик лікарської форми упродовж 1 року зберігання (дослідження тривають) при температурі ( $2 \pm 8^\circ\text{C}$ ) в капсулах парафінованих в холодильнику.

**У п'ятому розділі** доклінічними дослідженнями розробленого фармакотерапевтичного засобу клопідогрелю встановлені нешкідливість і

висока специфічна активність запропонованих ректальних супозиторіїв. Виявлено, що за результатами вивчення гострої токсичності вони відносяться до помірно токсичних речовин (3 клас токсичності). На підставі результатів оцінки антиагрегаційної активності переконливо доведена їх перевага перед найбільш ефективною референтною пероральною лікарською формою клопідогрелю іноземного походження, що використовується вітчизняною кардіологією і неврологією для атеротромботичної терапії.

Розділи 3-5 дисертацій є оригінальним дослідженням. Експериментальний матеріал виконаний на високому науковому рівні; дисертант повністю виконав поставлене перед ним завдання і кваліфіковано виносить на захист результати досліджень. Високий рівень постановки експерименту закономірно завершується переконливими висновками.

**Наукова новизна отриманих результатів.** На підставі комплексних технологічних, фізико-хімічних, біофармацевтичних, реологічних, мікробіологічних та фармакологічних досліджень вперше науково обґрунтовано і експериментально підтверджено склад та технологію виготовлення високоефективної і стабільної ректальної м'якої лікарської форми клопідогрелю – супозиторіїв для кардіологічної та неврологічної практики.

Вперше всебічно вивчені фізико-хімічні, технологічні, мікробіологічні та біофармацевтичні властивості розроблених супозиторіїв ректальних з клопідогрелем.

На підставі фармакологічних досліджень експериментально встановлена специфічна активність і доведена біологічна нешкідливість розробленої м'якої лікарської форми клопідогрелю для ректального введення.

Вивчені умови зберігання, температурний режим, стабільність і терміни придатності розробленої композиції.

**Практичне значення отриманих результатів.** Розроблено склад і технологію інноваційних ректальних супозиторіїв з клопідогрелем на поліетиленоксидному носії для атеротромботичної терапії нестабільна

стенокардія або інфаркту міокарду, уражень артерій і атеротромбозу судин нижніх кінцівок, а також профілактиці тромбозу гемороїдальних вен.

На підставі результатів проведених досліджень розроблений і виданий МОЗ України інформаційний лист з проблеми «Фармація», присвячений виготовленню і контролю якості супозиторіїв з клопідогрелем в умовах аптек.

Матеріали інформаційного листа впроваджені в практику Черкаського обласного комунального підприємства «Фармація», Миколаївського ПКВО «Фармація», Київського комунального підприємства «Фармація», ПрАТ «Ліки Кіровоградщини».

Окремі фрагменти роботи впроваджені в науково-педагогічний процес кафедри промислової фармації Національного фармацевтичного університету, кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського державного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського, кафедри організації і економіки фармації і технології ліків ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», кафедри фармацевтичної технології і біофармації Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика.

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій.** Наукові положення, висновки і рекомендації дисертаційної роботи Редькіної Є.А. складені на підставі фундаментальних досліджень. Розділи дисертації викладені на високому науковому рівні і побудовані на результатах проведених фармакотехнологічних, фізико-хімічних, реологічних, мікробіологічних, біофармацевтичних і фармакологічних досліджень. Висновки і обговорення результатів досліджень базуються на експериментальних і статистичних даних, викладені чітко і лаконічно.

**Відмічаючи актуальність, наукову і практичну значимість дисертаційної роботи Редькіної Є.А., необхідно визначити і такі зауваження:**

1. Вважаємо, що приведення у 4 розділі дисертаційної роботи апаратурної схеми виробництва розробленої лікарської форми дало б можливість зробити технологічну частину досліджень більш завершеною.

2. В роботі зустрічаються посилання на Аналітичні Нормативні Документи (АНД) замість Методик Контролю Якості (МКЯ), як це прийнято в нормативній документації в Україні.

3. В таблиці 4.6 для більш доказовості бажано було б вказати критичні параметри та критичні стадії виробництва супозиторіїв.

4. Перед описанням технологічного процесу виробництва супозиторіїв з клопідогрелем доцільно було б привести заголовок і виділити як окремий підпункт для кращого сприйняття.

5. В роботі зустрічаються невдалі вислови та русизми.

В цілому робота науково обґрунтована, багато теоретичного підґрунтя, що свідчить про правильність вирішення поставлених задач і достовірну направленість експериментальних досліджень.

Робота має добре наглядне графічне супроводження та інформативне забезпечення. Використані сучасні методи дослідження.

Виявленні зауваження не є суттєвими і не зменшують її цінності.

## **ВИСНОВОК**

Вищевикладене дозволяє вважати роботу **Редькіної Євгенії Анатоліївни** на тему **«Розробка складу, технології і дослідження ректальних супозиторіїв антиагрегантної дії з клопідогрелем»** завершеною науковою працею, яка по актуальності тематики, обсягу виконаних досліджень, новизні отриманих результатів, ступеню обґрунтованості наукових положень і рекомендацій, результатам

впровадження, повноті наведених результатів роботи у фахових виданнях, теоретичному і практичному значенням повністю відповідає вимогам пункту 11 положень «Об затвердження Порядку присудження наукових ступенів» постанови № 567 Кабінету міністрів України від 24 липня 2013 року, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук зі спеціальності 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація.

**Офіційний опонент:**

доктор фармацевтичних наук, професор  
кафедри технологій фармацевтичних препаратів  
Національного фармацевтичного університету

Є. В. Гладух

*Директор Є. В. Гладух засвідчує  
сприятельське ставлення до  
кадрової роботи кандидата*



*О. В. Буніна*