

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора фармацевтических наук, профессора, исполняющего обязанности проректора по научной работе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Флисюк Елены Владимировны на диссертацию Сушинской Ольги Александровны «Фармацевтическая разработка комбинированного спрея противовоспалительного действия на основе ибупрофена и жидкого экстракта полыни горькой», представленную в Совет по защите диссертаций Д 03.18.02 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – Технология получения лекарств. Фармацевтическая химия, фармакогнозия. Организация фармацевтического дела

**Соответствие диссертации специальности и отрасли науки, по которым она представлена к защите**

Диссертационная работа Сушинской О.А. «Фармацевтическая разработка комбинированного спрея противовоспалительного действия на основе ибупрофена и жидкого экстракта полыни горькой» посвящена востребованному для фармации направлению – разработке инновационного комбинированного лекарственного препарата в форме спрея для наружного применения противовоспалительного действия. Это дает основание заключить, что диссертационная работа полностью соответствует специальности 14.04.01 – Технология получения лекарств. Фармацевтическая химия, фармакогнозия. Организация фармацевтического дела.

### **Актуальность темы диссертации**

Актуальность диссертационного исследования Сушинской О.А. обусловлена сохраняющейся необходимостью в расширении эффективных и безопасных противовоспалительных лекарственных препаратов в Республике Беларусь. Разработка новых эффективных средств для купирования болевого синдрома различного генеза сохраняет высокую актуальность в современной медицине, поскольку боль является одним из наиболее частых и субъективно тяжелых симптомов, значительно снижающих качество жизни пациентов. Существующие лекарственные препараты зачастую оказывают недостаточный эффект или вызывают побочные реакции, что диктует необходимость создания новых комбинированных средств с улучшенным профилем эффективности и безопасности. Несмотря на широкий ассортимент НПВП, существует выраженная нехватка современных комбинированных средств, особенно содержащих фитокомпоненты. Поэтому особый интерес представляет создание препаратов, сочетающих

синтетические субстанции с биологически активными веществами растительного происхождения, что позволяет повысить эффективность терапии и минимизировать нежелательные реакции. Автор не просто констатирует недостаточность комбинированных противовоспалительных средств на отечественном рынке, но и предлагает конкретное, научно обоснованное решение – инновационный препарат в современной лекарственной форме «спрей для наружного применения». Предлагаемый Сушинской О.А. подход к разработке инновационного комбинированного спрея интегрирует достижения синтетической и фитофармации, в полной мере соответствует современным тенденциям в создании новых лекарств и является актуальным в области исследований, позволяющих усилить лекарственную безопасность Республики Беларусь. В этой связи тема диссертации Сушинской О.А., направленная на разработку комбинированного спрея, содержащего ибупрофен и жидкий экстракт полыни, характеризуется высокой актуальностью.

#### **Степень новизны результатов, полученных в диссертации, и научных положений, выносимых на защиту**

Сопоставительный анализ полученных результатов, а также анализ методических подходов диссертационной работы подтверждает оригинальность и новизну исследования. Новыми являются следующие результаты:

Разработана и оптимизирована технология реперколяции получения жидкого экстракта травы полыни горькой, обеспечивающая стабильно высокое количественное содержание суммы флавоноидов —  $1,42 \pm 0,11$  мг/мл. Установлены и обоснованы критические параметры технологического процесса.

Впервые разработаны и валидированы методы контроля для полученного экстракта. На их основе предложен проект спецификации на жидкий экстракт полыни горькой.

На основе фармацевтико-технологических исследований научно обоснован и разработан состав инновационного комбинированного спрея для наружного применения, содержащего 5 % ибупрофена и 10 % жидкого экстракта полыни горькой (1:1). Подобраны вспомогательные вещества (96 % этанол, полиэтиленгликоль 400, поливинилпирролидон, вода очищенная), обеспечивающие качество лекарственного препарата и его оптимальные технологические характеристики. Впервые разработана и апробирована технологическая схема производства комбинированного спрея.

Разработан и валидирован комплекс методов для контроля качества комбинированного спрея, разработан проект соответствующей спецификации.

Установлены противовоспалительные свойства предложенной комбинации спрея. Выявлено, что индекс ингибирования воспаления разработанного ЛП составил 85,68 % ( $p < 0,001$ ), противовоспалительный

эффект комбинированного состава превосходит препарат сравнения, содержащий только ибупрофен, на 8,36 % ( $p < 0,001$ ).

Доказан профиль безопасности комбинированного спрея и жидкого экстракта полыни горькой 1:1 и в остром и субхроническом эксперименте *in vivo*.

### **Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Результаты диссертации получены на необходимом и достаточном материале с использованием адекватных методов исследования. Все этапы выполнения диссертационного исследования логически связаны между собой: для обоснования состава спрея выполнены маркетинговые исследования по изучению ассортимента противовоспалительных ЛП (на синтетической и растительной основе), которые включены в аналитический обзор, затем проведены исследования по получению жидкого экстракта из *Artemisia absinthium L.* травы с установлением основных технологических критериев (соотношение сырья к готовому продукту – 1:1, экстрагент – 70 % этанол, метод экстракции – реперколяция с делением сырья на равные части, степень измельчения сырья – 1-3 мм, температура экстракции – комнатная). Для полученных серий экстракта установлены основные параметры качества: доказано наличие флавоноидов (рутин) и фенольных соединений (хлорогеновая кислота) методом тонкослойной хроматографии, наличие сесквитерпеновых лактонов и флавоноидов также доказано качественными реакциями; установлено количественное содержание флавоноидов в экстракте в пересчете на рутин, которое составило  $1,42 \pm 0,11$  мг/мл, что вдвое превысило значения, полученные при методе ускоренной дробной мацерации; установлено количественное содержание этанола в экстрактах – не менее 65,0 %; методики количественного определения валидированы; определена относительная плотность экстракта –  $0,9103 \pm 0,0057$  г/см<sup>3</sup> и значение сухого остатка –  $4,72 \pm 0,36$  %. Полученные результаты легли в основу проекта спецификации на жидкий экстракт полыни горькой 1:1.

Следующим этапом проведены исследования по разработке состава и технологии получения комбинированного спрея. На основании физико-химических и фармацевтико-технологических экспериментов установлен наилучший состав спрея: 5 % ибупрофена, 10 % жидкого экстракта полыни горькой 1:1, 50 % этанола 96 %, 10 % полиэтиленгликоля 400, 10 % поливинилпирролидона, воды очищенной до 100 %. Выбранный состав обеспечивает равномерный угол распыления до  $44,60^\circ$ , соответствующий струйному типу, наибольшую площадь поверхности в 232,78 см<sup>2</sup>, объемную зону распыления в 345,86 см<sup>3</sup> и высвобождение флавоноидов до 3,5 часов. Разработана технологическая схема производства комбинированного спрея. Для полученных серий спрея установлены основные параметры качества: доказано наличие флавоноидов (спектрофотометрия и качественные реакции) и ибупрофена (спектрофотометрия и ВЭЖХ); установлено количественное содержание флавоноидов в спрее в пересчете на рутин, которое составило от

0,0149 до 0,0160 % и ибупрофена –  $51,8 \pm 0,68$  мг/г; установлено количественное содержание этанола с спрее –  $69,9 \pm 0,1$  %; методики количественного определения валидированы; определена относительная плотность экстракта –  $0,9103 \pm 0,0057$  г/см<sup>3</sup> и значение сухого остатка –  $4,72 \pm 0,36$  %. Полученные результаты легли в основу проекта спецификации на комбинированный спрей.

Последним этапом проведены исследования по установлению противовоспалительных свойств и безопасности предложенной комбинации спрея. Установлен процент угнетения отека для комбинированного состава спрея, который составил 85,68 %, при этом значения для предложенной композиции на 8,36 % ( $p < 0,001$ ) превышали значение для препарата сравнения, что свидетельствует о ее наиболее выраженных противовоспалительных свойствах. Доказана безопасность жидкого экстракта полыни горькой, а также комбинированного спрея в остром и субхроническом эксперименте.

Достоверность полученных результатов основывается на современной статистической обработке материалов с использованием компьютерной программы «Statistica 10.0» и пакета анализа данных «Microsoft Excel».

Практическая значимость диссертации Сушинской О.А. состоит в том, что технология производства комбинированного спрея была успешно внедрена в производственные условия фармацевтического предприятия ООО «Фортива Мед» с получением трех опытно-промышленных серий по временной технологической инструкции, что является фундаментом для дальнейшего выпуска промышленных серий спрея. Результаты работы также используются в образовательном процессе кафедр учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Экономическая и социальная значимость работы заключается в том, что разработка отечественного инновационного лекарственного препарата, аналогов которого нет на территории стран ЕАЭС, позволит укрепить лекарственную независимость и безопасность Республики Беларусь.

#### **Опубликованность результатов диссертации в научной печати**

По теме диссертации опубликовано 12 статей в рецензируемых научных журналах, включенных в Перечень научных изданий для опубликования результатов диссертационных исследований, утвержденный ВАК Республики Беларусь и Российской Федерации по фармацевтическим наукам, 2 статьи в сборнике, включенном в Перечень по медицинским наукам и 7 публикаций в материалах конференций, всего 21 научная работа. Общее количество авторских листов – 8,8. В публикациях полностью изложены материалы диссертации, основные результаты исследований, раскрывающие положения, выносимые на защиту, а также научная новизна работы. Анализ представленных материалов позволяет сделать заключение о достаточной опубликованности результатов диссертации.

## **Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК**

Диссертация Сушинской О.А. имеет традиционную структуру и состоит из следующих разделов: перечня сокращений и обозначений, введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования» и 3 глав собственных исследований, заключения, списка использованных источников и приложений. Список использованных источников включает 148 источников, в том числе 65 – на иностранных языках, а также 21 публикацию соискателя. Диссертация содержит 39 рисунков, 64 таблицы и 7 приложений. Объем текста без библиографического списка, приложений, таблиц и иллюстраций – 78 страниц.

Автореферат соответствует содержанию диссертации, отражает ее основные результаты и положения, выносимые на защиту.

Диссертация и автореферат Сушинской О.А. оформлены в соответствии с требованиями «Положения о присуждении ученых степеней и присвоения ученых званий в Республике Беларусь» и «Инструкции о порядке оформления квалификационной научной работы» (диссертации) на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук, автореферата и публикаций по теме диссертации».

### **Соответствие научной квалификации соискателя ученой степени, на которую он претендует**

В диссертации Сушинской О.А. материал изложен в структурированной и логической последовательности, суждения, выводы и положения, выносимые на защиту, характеризуются глубокой проработкой и научной корректностью. Общий дизайн исследования, новизна и практическая значимость полученных результатов обоснованы и указывают на квалифицированную и методически адекватную организацию исследования. Это дает основание заключить, что научная квалификация Сушинской Ольги Александровны соответствует искомой степени кандидата фармацевтических наук.

### **Замечания**

Положительно оценивая диссертацию Сушинской О.А., следует отметить некоторые замечания и возникшие вопросы:

1. По полученным диссертантом результатам реперколяция обеспечивает увеличение выхода флавоноидов в 2 раза по сравнению с методом ускоренной дробной мацерации, однако были ли стандартизованы условия проведения обоих методов (объем экстрагента, температура, кратность экстракции и т.д.), чтобы разница в выходе была объективно связана именно с методом, а не с другими переменными?

2. На с.83 автор обосновывает выбор вспомогательных веществ при разработке состава комбинированного спрея, при этом предложено введение в его состав пленкообразующего вещества. С учетом проведенного диссертантом анализа составов других ЛП с ибупрофеном в форме спрея, в

которых эта группа вспомогательных веществ отсутствует, считаю, что диссертант скромно не включил это предложение в описание научной новизны своего эксперимента.

3. На рисунках 4.7 и 4.8, представленных в главе 4, приведены технологическая и аппаратурная схемы производства спрея в условиях фармацевтического предприятия. Не совсем ясно, эти схемы относятся к получению только его опытно-промышленных серий или они также могут быть включены в технологическую документацию для промышленного производства спрея?

Данные замечания и вопросы не влияют на ценность диссертационного исследования Сушинской О.А. и помогут дополнительно раскрыть его потенциал.

### **Заключение**

Диссертация Сушинской Ольги Александровны «Фармацевтическая разработка комбинированного спрея противовоспалительного действия на основе ибупрофена и жидкого экстракта полыни горькой», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – Технология получения лекарств. Фармацевтическая химия, фармакогнозия. Организация фармацевтического дела является законченной научно-исследовательской работой, в которой решена актуальная задача – разработан инновационный состав противовоспалительного комбинированного препарата, содержащий синтетический НПВП ибупрофен и жидкий экстракт полыни горькой в форме спрея, предложена и обоснована система его контроля качества. Диссертация обладает достаточной степенью научной новизны, имеет практическую значимость и полностью соответствует требованиям п. 20 «Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь».

Соискатель заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук может быть присуждена за:

– разработку технологии и установлению технологических параметров получения жидкого экстракта полыни горькой методом реперколяции, обеспечивающей высокий выход флавоноидов;

– разработку и валидацию комплекса аналитических методик, необходимых для контроля качества полученного экстракта;

– научное обоснование состава и технологии инновационного комбинированного спрея для наружного применения на основе комбинации ибупрофена и экстракта полыни горькой с изучением его ключевых фармацевтико-технологических параметров;

– разработку системы контроля качества комбинированного препарата, включающая валидированные методики количественного анализа действующих веществ (ибупрофен, флавоноиды, этанол) и изучение критических физико-химических параметров (рН, плотность, вязкость);

– экспериментальное доказательство фармацевтической совместимости компонентов и комплексную оценку профиля безопасности инновационной лекарственной формы в исследованиях *in vivo*.

Выражаю согласие на размещение отзыва о диссертации на сайте учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Официальный оппонент:

доктор фармацевтических наук, профессор,  
исполняющий обязанности проректора по научной  
работе федерального государственного  
бюджетного образовательного учреждения  
высшего образования «Санкт-Петербургский  
государственный химико-фармацевтический  
университет» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации

Е.В.Флисюк

04.12.2025 г.

*Подпись работницы Е.В.Флисюк*  
*подтверждает*



начальник отдела  
ДРОВ Коннова Е.И.