

## ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА НА ДИСЕРТАЦІЙНУ РОБОТУ

**ПАРНЮК НАТАЛІ ВІКТОРІВНИ** на тему «**РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ І СТАНДАРТИЗАЦІЇ ТАБЛЕТОК «ГІПЕРТРИЛ»**», яка представлена до спеціалізованої вченої ради Д 64.605.01 при Національному фармацевтичному університеті для захисту на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.03—стандартизація та організація виробництва лікарських засобів

**Актуальність теми.** Серцево-судинні захворювання є основною причиною смертності та інвалідності населення у більшості країн світу. Однак якщо у розвинутих країнах світу кількість смертей від серцево-судинних захворювань знижується, то в інших - стрімко зростає. Україна, на жаль, серед останніх. Особливо тривожить той факт, що хвороби системи кровообігу лідирують у структурі первинної інвалідності дорослого населення України та його смертності. Від наявності високоефективних і безпечних лікарських засобів вітчизняного виробництва залежить ефективність надання лікарської допомоги населенню України. Особливо це стосується лікарських засобів, що застосовуються для лікування захворювань серцево-судинної системи, а саме, артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця, інфаркту міокарда та гострої серцевої недостатності.

Створення в Україні нової оригінальної сполуки – похідне 4-аміно-1,2,4-триазолу - «Гіпертрил», яка проявляє антигіпертензивні, протиішемічні та антиоксидантні властивості спонукало науковців до розробки готових лікарських засобів з цією субстанцією.

На підставі вищевикладеного можна зробити висновок, що розробка лікарського засобу з оригінальних активним фармацевтичних інгредієнтом «Гіпертрил» в формі таблеток для використання при лікуванні захворювань серцево-судинної системи представляє собою актуальну задачу.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідної роботи кафедри фармацевтичної хімії Запорізького державного медичного університету «Цілеспрямований пошук біологічно активних речовин в ряду азагетероциклів і створення оригінальних лікарських засобів та фіксованих комбінацій лікарських препаратів» (номер державної реєстрації 0113U000802).

**Наукова новизна одержаних результатів** Дисертанткою вперше з використанням методу математичного планування експерименту науково обґрунтовано склад і технологію оригінального лікарського засобу антигіпертензивної та протиішемічної дії - «Гіпертрил» в формі таблеток.

Вперше за допомогою квантово-хімічних розрахунків досліджено міжмолекулярні взаємодії в кристалі броміду 1-(β-фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолію.

Автором дисертації з використанням сучасних методів досліджень вперше розроблені методи контролю якості (МКЯ) таблеток «Гіпертрил» з метою їх стандартизації відповідно до вимог ДФУ.

Вперше було визначено, що за показником ЛД<sub>50</sub> таблеток «Гіпертрил», цей препарат можливо віднести до IV класу токсичності, а саме до малотоксичних речовин. Також було проведено вивчення специфічної антигіпертензивної активності та безпечності його таблетованої лікарської форми.

За результатами проведених досліджень отримано наступні патенти: патент РФ на винахід № 2505297 від 27.01.2014 р. «Средство для медикаментозной коррекции нарушений нитроксидагической системы»; патент України на винахід № 105618 від 26.05.2014 р. «Застосування бромиду 1-(β-фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолію як активної основи лікарських засобів для корекції порушень функціонування нітроксидагичної системи органа-мішені – мозку при гострих порушеннях мозкового кровообігу»; патент України на корисну модель № 84351 від 25.10.2013 р. «Застосування бромиду 1-(β-фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазолію як активної основи лікарських засобів для корекції порушень функціонування нітроксидагичної системи при атеросклерозі і цукровому діабеті»; патент на винахід РФ № 2532394 від 10.11.2014 р. «Применение бромиды 1-(β-фенилэтил)-4-амино-1,2,4-триазолия (Гипертрил) как активной основы лекарственных средств для коррекции нарушений функционирования нитроксидагической системы органов-мишеней при гомоцистеинемии и острых нарушениях мозгового кровообращения».

**Практичне значення одержаних результатів.** В результаті проведених експериментальних досліджень розроблено та стандартизовано оригінальний лікарський засіб «Гіпертрил» в формі таблеток. Отримані наукові знання можуть бути в подальшому застосовані при створенні та розробці нових лікарських засобів на основі активного фармацевтичного інгредієнту (АФІ) - «Гіпертрил» з антигіпертензивною дією. Автором особисто розроблено технологічну схему виробництва таблеток методом прямого пресування, яка апробована на заводі АТ «Лекхім», м. Харків (акт апробації від 16.02.2016 р.). Розроблено методику кількісного визначення АФІ методом абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій області спектру, яку апробовано та впроваджено у систему якості на базі ДП «Завод хімічних реактивів» НТК «Інститут монокристалів» НАН України (акт апробації від 03.02.2016 р.), а також методики постадійного контролю для кількісного визначення гіпертрилу в таблетковій масі та таблетках методом спектрофотометрії, які апробовані на заводі АТ «Лекхім», м. Харків (акт апробації від 25.02.2016 р.). Розроблені методики стандартизації таблеток «Гіпертрил» покладені в основу проекту МКЯ.

Практичне значення підтверджується актами впровадження в науково-педагогічні процеси наступних закладів: кафедри фармації навчально-наукового інституту післядипломної освіти Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського (акт впровадження від 12.01.2016 р.); кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського (акт впровадження від 12.01.2016 р.); кафедри фармацевтичної хімії Одеського національного медичного університету (акт впровадження від 13.01.2016 р.); кафедри фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету (акт впровадження від 14.01.2016 р.); кафедри контролю якості і стандартизації лікарських засобів НМАПО ім. П.Л. Шупика (від 29.02.2016 р.).

**Особистий внесок здобувача.** Автором дисертаційної роботи особисто проаналізовано й узагальнено дані наукової літератури щодо лікування артеріальної гіпертонії та ішемічної хвороби серця. Разом з науковим керівником було визначено мету та основні задачі досліджень, розроблено методичні підходи, на основі яких обрано методи виконання практичної частини дисертаційної роботи. Особисто дисертантом проведено експериментальні дослідження з вивчення фізико-хімічних, технологічних та фармакологічних властивостей діючої речовини. Здобувачем розроблено склад і технологію таблеток «Гіпертрил» методом прямого пресування. Розроблені методики якісного та кількісного аналізу гіпертрилу в отриманих таблетках методом абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій області спектру. Розроблено методику визначення супровідних домішок в таблетках методом ВЕРХ та зроблена статистична обробка отриманих даних.

Зазначено особистий вклад дисертанта у наукових публікаціях за співавторства. Увесь експериментальний матеріал за даними хімічних, фізичних, фізико-хімічних досліджень виконано, проаналізовано та узагальнено особисто автором.

**Повнота викладення матеріалів дослідження в опублікованих роботах і авторефераті, а також їх апробації.** Основні положення дисертаційної роботи пройшли апробацію на: XXI Російському національному конгресі «Человек и лекарство» (м. Москва, 2014 р.); II Міжнародній науковій конференції «Pharmaceutical Sciences in XXI Century» (Тбілісі, 2014 р.); 74 Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів «Сучасні аспекти медицини і фармації – 2014» (м. Запоріжжя, 2014 р.); III Регіональній науково-практичній конференції «Актуальні проблеми та перспективи розвитку медичних, фармацевтичних та природничих наук» (м. Запоріжжя, 2014 р.); Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю «Сучасні аспекти медицини і фармації-2015» (м. Запоріжжя, 2015 р.); II Міжнародній науково-практичній Інтернет-конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості» (м. Харків, 2015 р.). Апробацію роботи проведено також на спільному засіданні кафедр Запорізького державного медичного університету (23 березня 2016 року).

За темою дисертації опубліковано 25 друкованих наукових робіт, із них 13 статей у провідних наукових фахових виданнях, в тому числі – 4 у зарубіжних виданнях та 5 статей у виданнях міжнародних наукометричних баз, 3 патенти на винахід та 1 патент на корисну модель, 8 тез доповідей у збірниках матеріалів наукових конференцій. Це відповідає Наказу № 1112 від 17.10.2012 р. Міністерства освіти і науки, молоді та спорту України «Про опублікування результатів дисертацій на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук».

Представлена дисертаційна робота викладена на 209 сторінках друкованого тексту (обсяг основного тексту – 153 сторінки), ілюстрована 24 таблицями та 80 рисунками. Список використаної літератури містить 219 джерела, з яких 86 робіт іноземних авторів. Дисертаційна робота складається зі вступу, огляду літератури, чотирьох розділів експериментальних досліджень, загальних висновків, списку використаних джерел та додатків з результатами впровадження наукових досліджень.

**Розділ 1** під назвою «**Аналіз медичного застосування лікарських препаратів антигіпертензивної дії. Стан сучасного фармацевтичного ринку гіпотензивних препаратів (огляд літератури)**» носить оглядовий характер, в якому дисертант наводить аналіз літератури, яка відображає суть визначеної проблеми щодо: поширення серцево-судинних захворювань серед населення України та шляхи їх вирішення (розділ 1.1), аналізу фармацевтичного ринку лікарських препаратів антигіпертензивної дії (розділ 1.2), комбінованої терапії артеріальної гіпертензії та новітніх розробок та перспективи фіксованих комбінацій (розділ 1.3) та загальної характеристика лікарських препаратів антигіпертензивної дії першої лінії (розділ 1.4).

Зроблено висновки про те, що створення високоефективних  $\beta$ -адреноблокаторів з вазодилатуючою дією, які також позитивно впливають на енергетичний метаболізм ішемізованого міокарда, що обмежують деструктивну дію оксидативного стресу, є актуальним завданням сучасної фармакології.

Слід відзначити, що огляд літератури свідчить про доцільність розробки та проведення повномасштабних доклінічних і клінічних досліджень оригінального препарату «Гіпертрил» з антигіпертензивною дією саме в формі таблеток для самостійного прийому тому, що лікарські засоби для лікування хронічних серцево-судинних захворювань застосовують протягом довготривалого часу.

У **розділі 2 «Характеристика матеріалів та методів дослідження»** роботи наведена характеристика об'єктів дослідження (діючих та допоміжних речовин), методик дослідження та умов здійснення експерименту за допомогою яких вирішувались завдання, поставлені в даній роботі.

Найбільш важливим, з точки зору наукової та практичної цінності, є **розділ 3** дисертаційної роботи «**Вибір раціональних допоміжних речовин з метою створення таблеток «Гіпертрил» методом прямого пресування**» присвячений розробці оптимального складу і технології таблеток «Гіпертрил».

Співробітниками НВО «Фарматрон» (м. Запоріжжя) у співпраці з фахівцями кафедри фармацевтичної хімії Запорізького державного медичного університету було синтезовано нову оригінальну сполуку з хімічною назвою – бромід 1-( $\beta$ -фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазоліа, на яку отримано свідоцтво на товарний знак під назвою «Гіпертрил». В ході фармакологічних досліджень виявлено, що «Гіпертрил» має поєднані властивості кардіоселективного  $\beta_1$ -адреноблокатора та периферичного вазодилататора, таким чином, проявляє антигіпертензивні, протиішемічні та антиоксидантні властивості. На основі «Гіпертрилу» вже створено парентеральні лікарські форми, які на теперішній час знаходяться на першій стадії фармакологічних досліджень. Дисертантом в ході опрацювання літературних джерел було встановлено, що препарати для лікування серцево-судинних захворювань в більшості випадків потрібно застосовувати протягом довготривалого часу, що свідчить про доцільність розробки складу та технології саме таблеток на основі «Гіпертрилу».

Доза діючої речовини на одну таблетку була обрана на підставі результатів фармакологічних досліджень (розділ 5), які свідчать про доцільним розробки технології таблеток «Гіпертрил» із вмістом 20 мг. Морфометричними дослідженнями (рис. 3.1) встановлено, що субстанція гіпертрилу має розміри часток порошку в діапазоні від 30,6 мкм до 101,5 мкм, середнє значення розміру часток складає

58,4 мкм. Це доводить, що субстанція не потребує додаткового зменшення розміру часток для розчинення і виготовлення таблеток.

До досягнень цього розділу можна віднести результати досліджень з вибору раціонального складу допоміжних речовин (ДР) (розділ 3.2) з метою отримання таблеток «Гіпертрил» методом прямого пресування, під час яких вивчено шість груп ДР (взагалі 30 ДР), які володіють різними фізичними та технологічними властивостями (табл.3.1). При вивченні шести якісних факторів використовували один із планів дисперсійного аналізу – шестифакторний експеримент на основі гіпер-греко-латинського квадрату. В табл. 3.2 наведена матриця планування експерименту та результати дослідження порошкових мас та таблеток «Гіпертрил», а в Додатку В проведений за результатами експериментальних досліджень дисперсійний аналіз на підставі, якого встановлено вплив вивчених факторів на фармако-технологічні властивості порошкових мас та таблеток «Гіпертрил». Результати дисперсійного аналізу показали, що на вільну насипну густину порошкових сумішей «Гіпертрил» впливають всі шість вивчених факторів  $D > A > C > F > E > B$ , а саме в такому порядку: зразки кристалічних допоміжних речовин; зразки мікрокристалічної та силікатної целюлози; розпушувачі; змащувальні речовини; ковзні речовини; зразки дрібнодисперсних цукрів (розділ 3.3, рис. 3.2-3.7). Далі було встановлено, що на насипну густину порошкових сумішей «Гіпертрилу» після усадки також впливають всі шість вивчених факторів:  $A > D > C > E > B > F$  (рис. 3.8-3.13). Результати дисперсійного аналізу показали, що і на плинність порошкових сумішей «Гіпертрил» впливають всі шість вивчених факторів:  $D > E > B > A > C > F$  (рис. 3.14-3.19), а також на кут природного укусу порошкових сумішей «Гіпертрил»:  $D > C > E > A > B > F$  (рис. 3.20-3.25).

Беручи до уваги результати дослідження якісного та кількісного співвідношення допоміжних речовин (розділ 3.3) та проведені фармако-технологічних дослідження (розділ 3.4) з вивчення впливу ДР на однорідність маси (рис. 3.27-3.32), стійкість до роздавлювання (рис. 3.33-3.38), стиранність (рис. 3.39-3.44), розпадання (рис. 3.45-3.50) та узагальнений показник – функцію бажаності (рис. 3.52-3.57) дисертантом запропоновано оптимальний склад таблеток «Гіпертрил» (табл. 3.3) з використанням в якості ДР: МКЦ 102, Prosolv 90, маніт, натрію кроскармелоза, кальцію дигідрофосфат безводний, неусилін УС 2, кальцію стеарат.

На підставі проведених досліджень розроблена технологічна схема виробництва таблеток (рис. 3.57), яка апробована на заводі АТ «Лекхім» (м. Харків), де в подальшому планується випуск створених таблеток.

В розділі 4 дисертації «Розробка методик стандартизації таблеток «ГІПЕРТРИЛ»» наведені результати досліджень з розробки сучасних фізико-хімічних методик стандартизації отриманих таблеток сучасними, високоточними методами.

На базі Державної наукової установи Науково-технологічного комплексу "Інститут монокристалів" НАН України (м. Харків) під керівництвом к.хім.н. Шишкіної С. В за участю дисертанта було проведено вивчення характеру міжмолекулярних взаємодій бромід-аніону і органічного катіона в кристалі бромиду 1-(β-фенілетил)-4-аміно-1,2,4-триазоліа за допомогою комбінації рентгенодифракційних даних і квантово-хімічних розрахунків методом M06-2X/cc-pvtz (розділ 4.1). Було встановлено, що бромід-аніони, крім звичайних водневих зв'язків, залучені також в аттрактивні взаємодії з π-системами

триазольних гетероциклів. Це приводить до нерівноцінності як органічних катіонів, так і бромід іонів. В результаті досліджень дисертантом встановлено, що завдяки тому, що побудова іонних молекул складається з дуже різних за розміром аніонів саме це зумовлює незвичайну розчинність гіпертрилу, відмінно від інших катіонно-аніонних лікарських засобів, а саме, дуже добру розчинність у воді, етанолі, а також у хлороформі. За даними рентгеноструктурного дослідження встановлено будову кристалу бромиду 1-( $\beta$ -фенілетил)- 4-аміно-1,2,4-триазоліа (рис. 4.1).

Для ідентифікації субстанції гіпертрилу в лікарському препараті запропоновано та проведено її дослідження хімічними та спектроскопічними методами. На підставі цих досліджень розроблено методика кількісного визначення субстанції гіпертрилу методом абсорбційної спектрофотометрії за довжини хвилі 258 нм (розділ 4.2.2, рис. 4.7-4.8). З табличних даних видно (табл. 4.4), що результати кількісного визначення субстанції гіпертрилу методом спектрофотометрії та методом неводного титрування (розділ 4.2.1) суттєво не відрізняються та знаходяться в межах допустимих норм. Це доводить, що розроблена методика визначення кількісного вмісту субстанції гіпертрилу методом спектрофотометрії є точною, відтворюваною, зручною і простою у виконанні та відповідає діючим вимогам. Методика кількісного визначення субстанції гіпертрилу методом абсорбційної спектрофотометрії апробовано та впроваджено в систему якості на базі ДП «Завод хімічних реактивів» НТК «Інститут монокристалів» НАН України (додаток Е).

Ці дослідження були взяті за основу при розробці методик стандартизації таблеткових мас, а потім таблеток методом абсорбційної спектрофотометрії (розділ 4.3), перевагою якого є проста у виконанні, точність і відтворюваність. Результати досліджень впроваджені в науково-педагогічну діяльність кафедри фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету (Додаток З), кафедри контролю якості і стандартизації лікарських засобів НМАПО ім. П.Л.Шупика (Додаток Ж) та було апробовано і впроваджено у виробництво на базі АТ «Лекхім-Харків» (Додаток К).

На підставі проведених системних досліджень розроблені методики стандартизації лікарського препарату з гіпертрилом в формі таблеток та встановлені вимоги специфікації для введення в проект МКЯ згідно вимог ДФУ (розділ 4.4).

Велика увага приділена питанню визначення супровідних домішок методом ВЕРХ згідно вимог ДФУ, 2.2.29. Як видно, на наведених хроматографах (рис.4.16 та 4.17) присутні три піки: 1 – домішка 4-аміно-1,2,4-триазолу, 2 – катіон гіпертрилу, 3 – аніон бромиду. З результатів, наведених у таблиці 4.10 видно, що вміст домішки 4-аміно-1,2,4-триазолу у випробуваних таблетках «Гіпертрил» становить в межах від 0,049% до 0,195%, що відповідає вимогам ДФУ.

Саме метод ВЕРХ дисертантом обрано і для проведення тесту «Розчинення». Отримані результати дослідження (табл. 4.11) довели, що кількість діючої речовини, що перейшла в середовище розчинення (воду) з таблеток «Гіпертрил» через 45 хв. становить від 91,2 до 99,6 відсотків, що відповідає вимогам ДФУ.

Також в розділі представлені дані з дослідження стабільності (розділ 4.5) створених таблеток «Гіпертрил» для визначення терміну придатності та умов зберігання, які проводити згідно настанови 42-3.3:2004 «Настанова з якості. Лікарські засоби. Випробування стабільності. Отримані результати довели стабільність

таблеток і було визначено термін придатності 2 роки в сухому, захищеному від світла місці, при температурі не вище 25°C (Додаток Д).

Розділ 5 «Дослідження фармакологічної активності таблеток «Гіпертрил»» дисертаційної роботи присвячений проведенню досліджень з вивчення фармакологічної активності та токсичності таблеток «Гіпертрил». Ці дослідження були проведені на базі центральної науково-дослідної лабораторії, а також на кафедрі фармакології та медичної рецептури ЗДМУ.

Для встановлення середньосмертельної дози ( $LD_{50}$ ) досліджуваного препарату, його вводили внутрішньошлунково у вигляді суспензії, одноразово 5 групам лабораторних тварин (безпородні білі щури), по 6 голів у кожній. На підставі спостережень за тваринами, які отримували проміжні дози препарату «Гіпертрил», за участю дисертанта розраховували та визначили  $LD_{50}$ , яке становить  $683,4 \pm 53$  мг/кг (розділ 5.1). Це дало змогу встановити, що за класифікацією Сидорова Гіпертрил належить до IV класу токсичності, а саме є малотоксичною речовиною.

На підставі визначення  $LD_{50}$  гіпертрилу при введенні щурам зі спонтанною артеріальною гіпертензією (SHR) дисертантом встановлено, що  $LD_{50}$  гіпертрилу у вигляді таблеток (виробництва «КМП», м. Київ спільно з НВО «Фарматрон», м. Запоріжжя) у SHR щурів становить 564 мг/кг ( $LD_{50}$  для нормотензивних щурів – 683,4 мг/кг). Тобто, токсичність гіпертрилу при внутрішньошлунковому введенні SHR щурам збільшується на 21%, що свідчить про те, що гіпертрил при внутрішньошлунковому введенні SHR щурам не змінює клас токсичності і відноситься до IV класу (малотоксичні сполуки). Тоді як при внутрішньошлунковому введенні SHR щурам референтного препарату метопрололу сукцинату (Беталок ЗОК) в таблетках по 47,5 мг виробництва Astra Zeneca UK Ltd. (Швеція) його токсичність збільшилася на 38-123%.

Доклінічними дослідженнями експериментально та статистично доведено наявність вираженої дозозалежної антигіпертензивної дії препарату при курсовому введенні SHR щурам в діапазоні доз 5-20 мг/кг (розділ 5.2). Гіпертрил в дозі 20 мг/кг при 15 добовому курсі введення надавав еквівалентну метопрололу антигіпертензивну дію, а при 30-добовому курсі введення перевершував ефективність референтного препарату. Слід зазначити, що статистичну обробку результатів проводили з використанням стандартного пакета аналізу програм статистичної обробки результатів, версії Microsoft Office Excel 2003. Дані представлені у вигляді вибіркового середнього значення  $\pm$  стандартна помилка середнього значення. Достовірність відмінностей між експериментальними групами оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента і U-критерію Уїтні-Манна комп'ютерної програми «STATISTICA for Windows 6.0» (StatSoft Inc., №AXXR712D833214FAN5).

На підставі експериментальних досліджень було розраховано  $ED_{50}$ , яка становить 12,5 мг/кг маси тіла (у перерахунку на діючу речовину) (рис. 5.2). В якості критерію безпеки використали параметр «терапевтичний індекс», який дорівнює 54,7, що вказує на достатню безпеку таблеток «Гіпертрил».

В результаті проведених досліджень було встановлено, що гіпертрил не тільки виявляє антигіпертензивну активність за силою, що достовірно перевершує аналогічну у метопролола, але і значну кардіопротективну дію. Призначення гіпертрилу в дозах 7,5-20 мг/кг при артеріальній гіпертензії призводить до дозозалежного підвищення щільності ядер кардіоміоцитів, підвищення площі кардіоміоцитів, істотного збільшення вмісту РНК в ядрах і цитоплазмі кардіоцитів і збіль-

шення ядерно-цитоплазматичного індексу, що свідчить про зменшення гіпертрофії міокарда. У гіпертрила виявлено NO-міметичну дію, відсутню у метопролола, що значно підсилює його захисну дію на орган-мішень серце при артеріальній гіпертензії і підтверджую доцільність створення на його основі препарату в формі таблеток.

Опубліковані роботи і автореферат повністю відповідають основним результатам досліджень та змісту дисертації.

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, що сформульовані у дисертаційній роботі та їх достовірність.** Наукові положення, висновки і рекомендації, що викладені у дисертації, базуються на достатньому експериментальному матеріалі з використанням надійних методів статистичної обробки результатів досліджень. Всі розділи дисертації виконані на високому науковому рівні з використанням сучасних фізико-хімічних, технологічних, хімічних і фармакологічних методів.

Усі наукові положення і висновки, сформульовані в дисертації, логічно витікають з отриманих результатів. Висновки викладені чітко, коректно і є експериментально обґрунтованими. Вважаю, що достовірність отриманих автором результатів і висновків не викликає сумнівів. Матеріал дисертаційної роботи **ПАРНЮК НАТАЛІ ВІКТОРІВНИ** є новим з наукової точки зору і перспективним з позиції впровадження в практичну фармацію.

Поряд з тим до роботи є декілька зауважень та рекомендацій:

1. В розділах 3.5 відповідно до положень Настанови 42-3.5:2004 «Настанова з якості. Лікарські засоби. Валідація процесу» (п. 5.5 «Масштабування») доцільно було б провести оцінку технологічного процесу, зазначивши можливі критичні операції та критичні параметри, які можуть мати вплив на якість лікарського препарату Гіпертрин, а також точки контролю і критерії прийнятності.

2. Препарат Гіпертрин в формі таблеток безумовно є оригінальним препаратом і проведення його порівняльних досліджень з кінетики розчинення неможливе. Але на наш погляд бажано було б в розділі 4 окрім даних з визначення тесту «Розчинення» в воді через 45 хв також навести результати досліджень кінетики розчинення в трьох середовищах розчинення, а саме при рН 1,2, 4,5 і 6,8 саме для препарату Гіпертрин, таблетки. Ці дослідження були би корисні в подальшому, наприклад, при можливих змінах в технології отриманні, як субстанції так і лікарського препарату, при масштабуванні для порівняння дослідних, дослідно-промислових та промислових серій, а також в інших випадках.

3. Оскільки методики контролю якості препарату Гіпертрин розроблені вперше, доцільно було б в розділі 4.4 навести не лише окремі статистичні данні (табл. 4.12), а і загальні результати валідаційних досліджень за такими валідаційними параметрами, як специфічність, лінійність, правильність, збіжність, діапазон застосування та внутрішньолабораторна прецизійність для таких показників якості, як Кількісне визначення, Розчинення, Однорідність дозованих одиниць та Супровідні домішки відповідно до вимог загальної статті ДФУ «Валідація аналітичних методик і випробувань».



4. Чи проводились дослідження мікробіологічних характеристик препарату Гіпертрин, таблетки, як під час розробки методів контролю якості, так і при вивченні стабільності протягом запропонованого терміну придатності?

5. На наш погляд, бажано було б за тестом дисертації дотримуватися термінології, яка запропонована в Державній фармакопеї України, а саме замість використання терміну «метод спектрофотометрії» або «метод УФ-спектрофотометрії» використовувати термін «метод абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій і видимій областях».

Однак вказані зауваження не зменшують наукової значимості роботи.

**Відповідність дисертації вимогам.** На основі вище вказаного можна зробити висновок, що дисертаційна робота **ПАРНЮК НАТАЛІ ВІКТОРІВНИ** на тему «**РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ І СТАНДАРТИЗАЦІЇ ТАБЛЕТОК «ГІПЕРТРИЛ»**», є закінченою науково-дослідною працею, в якій отримані нові науково обґрунтовані теоретичні і експериментальні результати, що в сукупності вирішують конкретну задачу в галузі розробки нового оригінального лікарського засобу для лікування захворюваннях серцево-судинної системи.

Вважаю, що за актуальністю теми, новизною, теоретичною та практичною значимістю, а також обсягом досліджень дисертаційна робота «**РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ І СТАНДАРТИЗАЦІЇ ТАБЛЕТОК «ГІПЕРТРИЛ»**» відповідає сучасним вимогам «Порядку присудження наукових ступенів», які висувуються до дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата наук. Її автор **ПАРНЮК НАТАЛІА ВІКТОРІВНА** заслуговує присвоєння наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.03 – стандартизація та організація виробництва лікарських засобів.

Офіційний опонент:

Кандидат фармацевтичних наук,

завідувач лабораторії аналізу, якості та стандартизації лікарських препаратів Державного підприємства «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції»

Підпис Назарової О. С. засвідчую:  
інспектор з кадрів ДП «ДНЦЛЗ»



Назарова О. С.

Лаврик О. М.