

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу

Асланян Мілени Арменівни

на тему: «Розробка складу та технології таблеток для лікування порушень гепатобіліарної системи» представлену на офіційний захист у спеціалізовану вчену раду Д 64.605.02 при Національному фармацевтичному університеті на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація

Актуальність теми. Проблема патології гепатобіліарної системи (ГБС) з інфекційним генезом набуває актуальності з ростом порушень та ускладнень обміну ліпідів та жовчних пігментів серед людей навіть молодого віку. Провідна роль в профілактиці та лікуванні при даній патології належить антибактеріальним хіміопрепаратам. За даними останніх досліджень при патології ГБС терапевтичний ефект відмічений у препаратів рослинного походження, зокрема із жовчогінною дією, а також їх різноманітних комбінацій.

Сучасні фітопрепарати, число яких в останні роки має виразну тенденцію до зростання, володіють рядом переваг перед синтетичними засобами та широко використовуються при комплексному лікуванні різних захворювань. Вони характеризуються високою ефективністю; низькою токсичністю; легкою засвоюваністю; можливістю тривалого застосування без ризику виникнення побічних явищ. Тому актуальним є пошук шляхів розширення практичного застосування рослинних субстанцій, зокрема, що містять флавоноїди.

На сьогодні в практичній фармації широко застосовують препарати цмину: квітки цмину піскового, що входять до складу жовчогінних зборів, сухий екстракт цмину піскового (пригнічує ріст стафілококів і стрептококів, знімає болі в області жовчного міхура, а крім того чинить спазмолітичну дію, новогаленовий препарат «Фламін», який містить суму флавоноїдів не менше 70,0 % (як жовчогінний засіб), мазь «Аренарину» 1 % (природний

антибіотик аренарин), що володіє антимікробною активністю та застосовується при хімічних, термічних опіках очей.

Із джерел літератури відомо, що лавандова олія має жовчогінну, антибактеріальну, спазмолітичну дію та підвищує перистальтику жовчних шляхів на відміну від інших ефірних олій рослин.

Традиційна жовчогінна дія флавоноїдів фламіну, а також антимікробна та противірусна активність інших БАР дозволили запропонувати фармацевтичну розробку у формі комбінованих таблеток, до складу яких входить комбінація рослинних субстанцій фламіну й олії лаванди, яка дозволила розширити спектр дії лікарського препарату та комплексно впливати на лікування захворювань ГБС.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини» (№ державної реєстрації 0114U000945), тема дисертації затверджена Вченою радою НФаУ (протокол № 8 від 11.04.2017 р.).

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше обґрунтовано доцільність створення оригінального лікарського препарату у формі таблеток «Лавафлам», до складу якого входить комбінація рослинних субстанцій: фламіну (0,05 г) і лавандової олії (0,02 г) для комплексної терапії захворювань ГБС.

Враховуючи результати фізико-хімічних та фармако-технологічних досліджень фламіну та лавандової олії, обґрунтовано доцільність вибору технології роздільного приготування таблеткових мас із цими речовинами.

Розроблено методики контролю якості (МКЯ) таблеток «Лавафлам», які включено до проекту МКЯ.

Новизна дослідження підтверджена патентом України на корисну модель «Лікарський засіб жовчогінної дії».

Практичне значення одержаних результатів. Створено оригінальний лікарський препарат «Лавафлам», до складу якого входить

комбінація рослинних субстанцій фламину і лавандова олія, для комплексного лікування захворювань печінки та жовчовивідних шляхів.

Розроблено та апробовано технологію і проект технологічного регламенту на виробництво таблеток «Лавафлам» у промислових умовах на базі ФК «Здоров'я».

Доклінічні дослідження проведено на кафедрі фармакології НФаУ під керівництвом проф. С.М. Дроговоз. В процесі проведення доклінічних досліджень встановлено гепатопротекторну активність розроблених таблеток «Лавафлам» тест-зразка, які за ефективністю відповідають активності референтного препарату «Карсил» (ФФ «Sopharma», Болгарія). Результати морфологічних досліджень довели, що препарат «Лавафлам» за жовчогінною дією перевищує референтний препарат «Карсил».

Фрагменти дисертаційної роботи упроваджено у навчальний процес ЗВО III–IV рівнів акредитації медичного і фармацевтичного профілю.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи викладені та обговорені на 7 міжнародних наукових та науково-практичних конференціях, а також на VIII Національному з'їзді фармацевтів України.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій дисертації, їх достовірність. Наукові положення, рекомендації і висновки, які сформульовані у дисертаційній роботі, є обґрунтованими і логічно витікають із отриманих результатів. Це забезпечується використанням сучасних методів для розробки оптимального складу та технології лікарського препарату «Лавафлам», підтверджується патентом України, апробацією та впровадженням результатів дисертаційної роботи у навчальний процес ЗВО III–IV рівнів акредитації медичного і фармацевтичного профілю.

Повнота викладу основних результатів дисертації у наукових фахових виданнях. За матеріалами дисертації опубліковано 19 наукових праць, зокрема 10 статей у наукових фахових виданнях, з них 3 – у закордонних виданнях (бази Scopus та WebofScience), 1 патент України на корисну модель, 8 тез доповідей.

Наведений перелік публікацій, їх зміст та обсяг відповідають темі дисертації, наукові результати та висновки свідчать про їх новизну.

Зміст автореферату повністю ідентичний розділам дисертаційної роботи та відображає суть, обсяг та новизну проведених досліджень.

Загальна оцінка дисертаційної роботи.

У першому розділі проаналізовано й узагальнено сучасні дані літератури щодо факторів виникнення захворювань ГБС, клінічної картини та основних напрямків лікування. Проведено маркетингові дослідження ринку препаратів для лікування ГБС. Встановлено, що більшість асортименту лікарських засобів формується за рахунок іноземних виробників, на їх частку припадає 62%. Доведено перспективність та доцільність створення комбінованого препарату, зокрема на основі рослинних компонентів, для лікування захворювань ГБС.

У другому розділі викладено методологічні підходи до розробки лікарського препарату для комплексної фармакотерапії захворювань печінки і жовчовивідних шляхів. Наведено об'єкти і методи дослідження. Представлено основні властивості рослинних субстанцій – фламіну і лавандової олії, а також допоміжних речовин, які широко застосовуються у фармацевтичній технології при виробництві твердих лікарських форм. Описано методи фізико-хімічних, фармакотехнологічних, аналітичних досліджень.

Третій розділ присвячено дослідженням з розробки складу, технології таблеток «Левафлам». Наведені фізико-хімічні та фармакотехнологічні властивості рослинних субстанцій – фламіну 0,05 г та лавандової олії 0,02 г – показали, що для одержання таблеток з цими речовинами доцільно застосовувати технологію роздільного отримання мас для таблетування.

Експериментально встановили концентрацію β -ЦД в суміші лавандової олії. Суміш лавандової олії (суміш А) отримували твердофазним методом, як допоміжну речовину використовували β -ЦД. При отриманні суміші фламіну використовували допоміжні речовини з групи наповнювачів, для поліпшення технологічних властивостей субстанції. Як наповнювачі використовували такі речовини: таблетоза 70, МКЦ 102, ди-кальцію фосфат

(для прямого пресування), маніт PARTECK M 200 (для прямого пресування) і сахароза пресована марки В. Установлено, що комбінація допоміжних речовин розпушувальної дії натрію кроскармелози в поєднанні з крохмалем картопляним має суттєвий вплив на дезінтеграцію таблеток і, як наслідок, на час їх розпадання. Як мастильні речовини обрано композицію магнію стеарату та ПЕГ 6000. У результаті проведених досліджень стосовно соціально-економічної доступності та визначення фармакоекономічних переваг лікарського засобу «Левафлам» було встановлено, що цей лікарський засіб є доступним для населення, вартість середньої добової дози препарату «Левафлам» складає 5,91 грн. При застосуванні лікарського засобу «Левафлам» можна зменшити витрати на фармакотерапію захворювань жовчовивідної системи на 25%.

Четвертий розділ присвячений стандартизації таблеток «Левафлам» та дослідження їх стабільності. Дисертантом була розроблена методика кількісного визначення фламіну, як суми флавоноїдів у перерахунку на ізосаліпурпозид з використанням методу абсорбційної спектрофотометрії у видимій ділянці.

Проведені валідаційні дослідження підтвердили специфічність, лінійність, прецизійність (збіжність), правильність і діапазон застосування запропонованої методики кількісного визначення фламіну. Розроблено методику кількісного визначення лавандової олії в препараті «Левафлам» із використанням методу ГХ. Складена специфікація для проведення контролю якості препарату «Левафлам», таблетки, на основі рослинних субстанцій – фламіну 0,05 г та лавандової олії 0,02 г та вивчена стабільність препарату в процесі тривалого зберігання в сухому, захищеному від світла місці при температурі не вище 25°C, що стало підставою для визначення терміну придатності препарату «Левафлам» – два роки при зберіганні у відповідних умовах.

П'ятий розділ присвячений обговоренню доклінічних досліджень препарату «Левафлам». Результати біохімічних досліджень гепатозахисної дії таблеток «Левафлам» на моделі субхронічного гепатиту, викликаного введенням тетрахлорметану, показали гепатопротекторну активність

досліджуваного тест-зразка, що за ефективністю відповідає активності референтного зразка («Карсил») і характеризується пригніченням активності ПОЛ, нормалізацією антиоксидантного захисту, посиленням метаболічної та синтетичної функцій печінки, а за жовчогінною дією навіть перевищує його.

За результатами морфологічних досліджень за ефектом позитивного впливу на стан печінкової паренхіми при її токсичному ураженні тетрахлорметаном комбінований препарат «Лавофлам» або не поступався препарату порівняння «Карсил» (за впливом на некротичні прояви), або перевершував його (розповсюдження зон деструкцій, дистрофічні зміни гепатоцитів).

Відмічаючи актуальність, наукову і практичну значимість дисертаційної роботи Асланян М.А. слід висловити деякі побажання і зауваження:

1. За наданими даними склад препарату визначений (співвідношення фламіну та лавандової олії) при вивченні антибактеріальної активності. Незрозуміло чи достатньо цих даних для створення препарату для комплексної терапії захворювань гепатобіліарної системи.

2. Обґрунтувати метод визначення флавоноїдів УФ-спектроскопією за ізосаліпурпозидом із максимумом поглинання 375 нм. Визначення проводиться при 315 нм.

3. Пояснити методику визначення лавандової олії методом ГХ. Із матеріалів роботи незрозуміло, чи проводилося вивчення повноти екстракції масла із β -ЦД при дослідженні таблеток.

4. Прошу пояснити, на підставі чого визначений кінцевий склад таблеток, зокрема маніт?

5. Прошу пояснити, яким методом проведено визначення антибактеріальної активності компонентів таблеток із гідрофобним компонентом – лавандовою олією.

6. Бажано було б у висновках до розділу 4 навести норму вмісту фламіну та нормування критерія прийнятості, як було проведено для лавандової олії.

Проте, вказані зауваження і побажання не мають принципового характеру і не впливають на наукову, практичну значимість роботи і на загальну позитивну оцінку дисертації.

Висновок. Дисертаційна робота Асланян Мілени Арменівни на тему "Розробка складу та технології таблеток для лікування порушень гепатобіліарної системи" на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук є завершеною науковою працею. За своєю актуальністю, ступенем обґрунтованості наукових положень, новизною одержаних результатів, об'ємом виконаних досліджень, теоретичною та практичною значимістю повністю відповідає вимогам п. 11 положення «Порядку присудження наукових ступенів», що висуваються до кандидатських дисертацій, а її автор - Асланян Мілена Арменівна заслуговує присудження наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація.

Офіційний опонент:

доктор фармацевтичних наук, професор
кафедри біотехнології, біофізики і аналітичної хімії
НТУ «Харківський політехнічний інститут»

Краснопольський Ю.М.

*Згідно з проф. Краснопольського Ю. М.
засвідчує.*

*Засей. директор
ИИХИТ*

Ю. М. Краснопольський

