

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу Зінченка Ігоря Олександровича на тему: «**Аналітичне забезпечення фармацевтичної розробки, оптимізація методів контролю якості та стандартизація м'яких лікарських засобів з кетопрофеном**», представлену до захисту в спеціалізовану вчену раду Д 64.605.01 при Національному фармацевтичному університеті на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.03 – стандартизація та організація виробництва лікарських засобів

Створення ефективних лікарських препаратів неможливе без розробки та застосування сучасних аналітичних методик. Завдяки аналітичному супроводу здійснюють вибір складу лікарського препарату, контролюють якість речовин з яких виробляють препарат, розробляють технологічний процес, обґрунтують умови та термін зберігання готового лікарського засіб. Як правило, в ході фармацевтичної розробки препаратів застосовують такі самі аналітичні методики, що й при рутинному контролі якості препарату, але в ряді випадків при розробці препаратів необхідна розробка аналітичних методик спеціального призначення, що дозволяють об'єктивно оцінювати процеси, які відбуваються в зразках-прототипах ліків. Безумовно, усі застосовувані аналітичні методики мають бути валідованими та забезпечувати одержання об'єктивних даних, оскільки в інакшому випадку при виборі складу лікарського засобу, технології та умов зберігання можуть бути допущені критичні помилки.

Дисертаційна робота Зінченка І. О. присвячена розробці й оптимізації аналітичних методик, а також аналітичному супроводу фармацевтичної розробки та стандартизації м'яких лікарських засобів з нестероїдними протизапальними речовинами – кетопрофеном і декскетопрофеном. Це обумовлено дуже широким застосуванням зазначених НПЗЗ для місцевого лікування запальних захворювань опорно-рухової системи.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами.
Дисертацію виконано за планом науково-дослідних робіт ДП «ДНІЦЛЗ»: догово-

рами з ВАТ «Фармаю» № 26-2/12 «Розробка та дослідження препарату Кетопрофен – аналога препарату Кетонал гель 2,5 %» та № 26-1/12 «Розробка та дослідження препарату модифікованого генерику Кетопрофен + метилсаліцилат + ментол», договорами з ЗАТ «ФармФірма «Сотекс» № 2710-2011-І «Исследование лекарственного препарата Кетопрофен + Глюкозамин крем-гель» та № Г-1-2014 «Экспериментальное поисковое исследование по выбору оптимального состава геля декскетопрофена с показателями специфической фармакологической активности», а також за планом НДР ДНУ «НТК «Інститут монокристалів» НАН України: договором з ЗАТ «ФармФірма «Сотекс» № 03501-09-17-УС «Изучение стабильности препарата Фламадекс, гель для наружного применения в ламинатных тубах», договором з ПАТ «Фармаю» № 50-12/18 «Вдосконалення технології препарату Зумба гель з метою підвищення його стабільності» (№ державної реєстрації 0118U002299), темою «Створення сучасних основ одержання та аналізу речовин і компонентів матеріалів фармацевтичного призначення» (№ державної реєстрації 0119U100727).

Наукова новизна дисертаційної роботи Зінченка І. О. полягає в удосконаленні методики аналізу кетопрофену та декскетопрофену, а також їх супровідних домішок методом ВЕРХ в ізократичному режимі елюювання, що дозволяє визначати їх за одних хроматографічних умов і в тому самому розчині.

Розширені наукові поняття про вплив стресових факторів на стабільність кетопрофену й декскетопрофену та утворення домішок у їх розчинах, а також про утворення в розчинах естерів кетопрофену з гідрофільними розчинниками. Показано, що розкладання відбувається під впливом УФ і денного світла та залежить від pH розчинника (рухомої фази), а вміст естерів зростає зі зниженням pH розчинів, підвищеннем температури, подовженням часу зберігання, залежить від природи розчинника та кількості гідроксильних груп у його молекулі.

Обґрунтовано підхід до ідентифікації естерів кетопрофену з гідрофільними розчинниками або левоментолом методом ВЕРХ з використанням мас-детектора та діодно-матричного детектора, а також до їх кількісного визначення методом ВЕРХ з використанням СЗ кетопрофену. Запропоновано визначати вміст естерів з

урахуванням коефіцієнту перерахунку або за вмістом кетопрофену в естері. Розроблено нову коректну методику визначення естерів кетопрофену з макроголом 400 або з левоментолом в режимі градієнтного елюювання.

Вперше досліджено вплив pH і розподілу кетопрофену в крем-гелі на утворення продуктів розкладання кетопрофену, левоментолу та метилсаліцилату при зберіганні.

Удосконалено науковий підхід до оцінки однорідності м'яких лікарських засобів, застосовуваний як на етапі їх фармацевтичної розробки, так і при валідації технологічних процесів.

Про наукову новизну результатів роботи свідчить також наявність 2 патентів на винахід.

Практичне значення роботи полягає в розробці лікарських засобів «НОБІ ГЕЛЬ® гель 2,5 %» (препарат зареєстрований наказом МОЗ України № 453 від 18.05.2016 (р. № UA/15144/01/01) і впроваджений в серійне виробництво на ПАТ «Фармак»), а також «Фламадекс® гель 2,5 %» (препарат пройшов клінічні випробування і знаходиться на етапі реєстрації).

Проведено аналітичний супровід фармацевтичної розробки комбінованого препарату «Зумба гель», що містить 2,5 % кетопрофену, 5,0 % левоментолу і 10,0 % метилсаліцилату, розроблено реєстраційні документи на цей препарат (він пройшов клінічні випробування і знаходиться на етапі реєстрації).

Проведено аналітичний супровід фармацевтичної розробки комбінованого препарату «Сустагард® Плюс крем-гель», що містить 2,0 % кетопрофену та 5,0 % глюкозаміну гідрохлориду; на цей препарат розроблено реєстраційні документи.

Дисертант приймав участь в розробці Настанови СТ-Н МОЗУ 42-3.9-2014 «Лікарські засоби. Домішки в нових лікарських речовинах та нових лікарських препаратах», затвердженої наказом МОЗ України від 28.11.2014 р. № 903, оскільки значна частина дисертаційної роботи полягала саме в дослідженнях та стандартизації домішок в готових лікарських засобах.

Особливо треба відзначити роль виявлення взаємодії кетопрофену та декскетопрофену з допоміжними речовинами з утворенням естерів. Виявлений факт має велике значення не тільки для забезпечення якості препаратів, що були розроблені дисертантом, але й для багатьох інших присутніх на ринку України препаратів, що містять нестероїдні протизапальні засоби. Естери можуть мати іншу ефективність терапевтичної дії, модифіковану біодоступність, а їх наявність в системному кровообігу може призводити до неочікуваних побічних ефектів. З точки зору рецензента дуже важливо продовжити дослідження у цьому напрямку та прояснити ситуацію з якістю деяких зареєстрованих в Україні м'яких лікарських засобів з НПЗЗ.

Достовірність отриманих результатів не викликає сумнівів, оскільки у роботі застосовані сучасні фізико-хімічні методи аналізу, такі як газова хроматографія і високоефективна рідинна хроматографія, мас-спектрометрія, спектрофотометрія в УФ та видимій областях, ІЧ-спектрофотометрія та ЯМР-спектрометрія тощо із належною обробкою всіх даних. Хімічна структура продуктів взаємодії кетопрофену й декскетопрофену з допоміжними речовинами встановлена за допомогою ЯМР-спектрометрії та мас-спектрометрії. Всі отримані дані підтвердженні відповідним ілюстративним матеріалом.

Обґрунтованість наукових положень та висновків дисертації переконливо доведена достатнім обсягом експериментальних даних та сучасними підходами до їх узагальнення, оцінювання та інтерпретації.

Оцінка змісту дисертації

Дисертаційна робота містить 331 сторінку, складається зі вступу, 5 розділів, висновків, списку використаних джерел і додатків. Обсяг основної частини дисертації становить 166 сторінок машинопису. Робота ілюстрована 78 таблицями та 118 рисунками; список використаних джерел містить 193 найменування (122 – латиницею, 71 – кирилицею).

Вступ містить всю загальноприйняту інформацію, а саме актуальність обраної теми, мету та завдання роботи; в ньому зазначено наукову новизну та

практичне значення результатів, особистий внесок дисертанта, дані про апробацію роботи.

У **першому** розділі наведений огляд наукової літератури щодо сучасного стану застосування нестероїдних протизапальних лікарських засобів, фармакопейних вимог до м'яких лікарських засобів з НПЗЗ, методів контролю таких препаратів, а також щодо якості деяких зареєстрованих в Україні МЛЗ з різними нестероїдними протизапальними речовинами. Здійснено узагальнення даних та проведено оцінювання деяких аспектів стандартизації м'яких лікарських засобів та підходів до оцінки їх однорідності.

У **другому** розділі наведено загальну методологію досліджень, а також описано умови та особливості проведення експериментальних досліджень, використане обладнання (його комплектація та деякі технічні характеристики), програмне забезпечення, що застосовували для обробки експериментальних даних. Наведений перелік і кваліфікація застосовуваних діючих і допоміжних речовин, реактивів, стандартних зразків, пакувальних матеріалів тощо.

У **третьому** розділі наведений докладний опис розроблених аналітичних методик із застосуванням хроматографічних методів (ВЕРХ і ГХ). Представлені результати валідаційних досліджень, що свідчать про коректність розроблених методик, наведений відповідний ілюстративний матеріал.

Також розділ містить результати дослідження впливу стресових факторів на стабільність кетопрофену й декскетопрофену в розчинах, а також вивчення профілю утворюваних домішок. Показано, що критичним для стабільності цих діючих речовин є опромінення розчинів УФ світлом, під дією якого утворюються продукти розкладання (кетопрофену домішка А та неідентифіковані домішки). Неідентифіковані домішки утворюються також під впливом денної світла. Встановлено, що кетопрофену домішка С не є продуктом розкладання.

Четвертий розділ присвячений вивченю взаємодії кетопрофену з гідрофільними неводними розчинниками, а також левоментолом. Синтезовані естери кетопрофену з макроголом 400 та кетопрофену з левоментолом. Розроблено та валідовано методики ідентифікації та кількісного визначення цих продук-

тів в розроблених лікарських препаратах. Наведені деякі дані стосовно розробки комбінованих препаратів, що містять кетопрофен та глюкозаміну гідрохлорид, а також кетопрофен, левоментол і метилсаліцилат.

В цьому розділі також приділено значну увагу обґрунтуванню підходу до оцінки однорідності розподілу діючих і допоміжних речовин в м'яких лікарських засобах, основаному на збіжності результатів їх кількісного визначення в серії проб за умови відповідності вимогам специфікації стосовно кількісного вмісту речовини в кожній пробі. Практичне застосування цього підходу продемонстровано на прикладах діючих речовин, що містяться у м'яких лікарських засобах у вигляді істинного розчину (кетопрофен), дисперсної фази суспензії (пенцикловір) або емульсії (метилсаліцилат).

У п'ятому розділі наведені результати досліджень щодо аналітичного супроводу фармацевтичної розробки препаратів «Кетопрофен гель 2,5 %» і «Декс-кетопрофен гель 2,5 %». Показаний вибір оптимального складу препаратів, а також обґрунтування виробничих процесів із їх попередньою оцінкою, що доводить однорідний розподіл діючих та допоміжних речовин, а також відсутність утворення домішок в ході виробничого процесу. Обґрунтовані показники якості розроблених препаратів. Викладені методики контролю їх якості, у тому числі методики визначення допоміжних речовин – етанолу та ДМСО – методом газової хроматографії, а також результати відповідних валідаційних досліджень.

Слід зазначити, що викладені в дисертаційній роботі наукові положення щодо оцінки однорідності м'яких лікарських засобів, а також підходи до стандартизації та контролю якості препаратів з НПЗЗ викликають значний інтерес і їх можна рекомендувати для викладення в загальних статтях та монографіях Державної Фармакопеї України.

Висновки повною мірою відображають результати досліджень, вони є належним чином обґрунтованими. Основні результати експериментальних досліджень та основні наукові положення достатньо висвітлені в 15 наукових працях: 8 статтях (з них 4 – у наукових виданнях України, у тому числі 2 – у фаховому

науковому виданні, та 3 – у фахових наукових закордонних виданнях), 2-х патентах, 4 тезах доповідей та 1 Настанові МОЗ України.

Автореферат повністю відображає зміст дисертаційної роботи. В авторефераті містяться всі нові наукові положення та наведені основні результати експериментальних досліджень.

При рецензуванні роботи виникли такі запитання та зауваження:

1. В огляді літератури в таблиці 1.1 наведені дані з монографії «Ketoprofen Gel» Британської Фармакопеї 2016 р., за якою методом ТШХ визначають кетопрофену стиловий естер та неідентифіковані домішки. Але в монографії «Ketoprofen Gel» Британської Фармакопеї 2019 р. супровідні домішки визначають вже методом рідинної хроматографії; при цьому окремо визначають вміст кетопрофену етилового естера, а окремо вміст ідентифікованих домішок А, С, В, D, E або F та неідентифікованих домішок. Як Ви можете це пояснити?

2. Чи проводили Ви дослідження інших НПЗЗ стосовно утворення естерів з гідрофільними розчинниками у препаратах, що знаходяться на ринку?

3. Як видно з таблиць у додатку Ж, що демонструють результати дослідження стабільності розробленого препарату *Сустагард® Плюс крем-гель*, що містить комбінацію кетопрофену та глюкозаміну гідрохлориду, Ви стандартизували також і продукти розкладання глюкозаміну гідрохлориду, що є дуже нестабільною речовиною і розкладається з утворенням 5-гідроксиметилфурфуролу й інших домішок. Хоча це є поза темою даної дисертації, але прошу пояснити, як Ви досягли стабілізації глюкозаміну та вирішили проблему кількісного визначення неідентифікованих домішок?

Наведені запитання не впливають на позитивну оцінку цієї дисертаційної роботи, оскільки не є принциповими і дещо ширші за її тему.

Загальний висновок щодо дисертаційної роботи. Дисертаційна робота Зінченка Ігоря Олександровича на тему «Аналітичне забезпечення фармацевтичної розробки, оптимізація методів контролю якості та стандартизація м'яких лікарських засобів з кетопрофеном» на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук є завершеною науковою працею, в якій отримані науково

обґрунтовані результати, що у сукупності вирішують важливу наукову задачу. За актуальністю обраної теми, науковою новизною, обсягом виконаних досліджень, достовірністю отриманих результатів, їх теоретичною та практичною значущістю, публікаціями у фахових виданнях, дисертаційна робота відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів» затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 р., які пред'являються до кандидатських дисертацій, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.03 – стандартизація та організація виробництва лікарських засобів.

Офіційний опонент,

заступник директора з наукової роботи та

начальник відділу валідації та стандартних зразків

ДП «Український науковий фармакопейний

центр якості лікарських засобів»,

доктор фармацевтичних наук,

старший науковий співробітник

Д. А. Леонтьєв

Підпис д. фарм. н., старшого наукового співробітника Леонтьєва Д. А. засвідчує:

Головний інспектор з кадрів

ДП «Український науковий фармакопейний

центр якості лікарських засобів»



Т. Л. Парусенко