

## ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу **Борсук Сергія Олександровича** «Розробка технології та стандартизація нового комбінованого лікарського засобу з триптофаном та тіотриазоліном», 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 дисертації.** Низкою попередніх досліджень, які виконувались під керівництвом професора Кучеренко Л. І., безперечно доведено доцільність застосування тіотриазоліну для зниження терапевтичних доз та побічних проявів активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), які разом з ним становлять складову фіксованих фармацевтичних комбінацій при створенні комбінованих лікарських засобів.

Даний напрямок фармацевтичної розробки є більш економічним у порівнянні з розробкою засобів з оригінальною молекулою та цілком прийнятним для виконання Державної цільової програми «Розвиток імпортозамінних виробництв в Україні та заміщення імпортованих лікарських засобів вітчизняними, у тому числі біотехнологічними препаратами та вакцинами на 2011-2021 роки».

У продовження започатих у цьому напрямку досліджень, метою дисертаційної роботи Борсук С. О. стала фармацевтична розробка та стандартизація нового ефективного засобу з фіксованою комбінацією L-триптофану та тіотриазоліну для лікування наслідків хронічного стресу та когнітивних розладів.

Нестабільність політичної ситуації в країні призводить до виникнення стресу, що негативно впливає на стан здоров'я населення в цілому та загострення серцево-судинних захворювань. Наразі із впливом хронічного стресу пов'язують також розвиток депресії. За даними ВООЗ депресія посідає 4-е місце серед всіх захворювань за поширеністю в світі, а в 2020 р. може посідати 2-е місце в структурі головних причин інвалідизації та смертності населення, поступаючись лише ішемічній хворобі серця.

В світлі останніх подій, зокрема в Україні, дуже актуальним є посттравматичний стрес - це психологічний стан, що виникає в результаті ситуації, перебування в якій виходить за межі повсякденного досвіду, загрожує як фізичній цілісності людини, так і травмує її психіку. У даний час цей вид стресу насамперед пов'язаний із воєнними діями. Через стрес погіршується пам'ять, знижується інтелект. Людина втрачає здатність

мислити логічно, швидко орієнтуватися в різних ситуаціях. На ґрунті хронічної тривожності з'являється дратівливість; стан ускладнюється супутньою тривогою, різкими змінами настрою і неадекватною поведінкою.

На сьогодні в лікуванні вищезазначених порушень та ускладнень ЦНС здебільшого використовують лікарські засоби з анксиолітичними та стрес-протективними властивостями. Однак, їхнє застосування обмежено через відносну токсичність та низку побічних дій. У світлі цього привертає увагу L-триптофан. Дана незамінна амінокислота виявляє анксиолітичну дію, сприяє зняттю тривожності, гіперактивності, нав'язливих станів, синдрому хронічної втоми, підвищує настрій, усуває напругу, відчуття страху та нормалізує сон. Проте, вона не виявляє ноотропної, стрес-протективної та антиоксидантної активності, які необхідні для лікування хронічних стресів, та їй притаманні низка побічних дій: сухість ротової порожнини, сонливість, зниження апетиту тощо.

Безумовно, що одним із шляхів вирішення вищезазначених проблем може стати розробка нового безпечного та ефективного комбінованого лікарського засобу з L-триптофаном та тіотриазоліном. Поєднання цих речовин в одній лікарській формі сприятиме усуненню побічних дій L-триптофану та надасть розробленому засобу спроможність виявляти виражені анксиолітичні, стрес-протекторні, антиоксидантні та ноотропні властивості.

Тому вважаю, що тема дисертаційної роботи Борсук С. О. є вельми актуальною.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана відповідно до плану Проблемної комісії «Фармація» МОЗ та НАМН України і є фрагментом комплексних наукових робіт Запорізького державного медичного університету, а саме «Цілеспрямований пошук біологічно активних речовин в ряду азагетероциклів і створення оригінальних лікарських засобів та фіксованих комбінацій лікарських препаратів» (номер державної реєстрації 0113U000802).

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків, сформульованих у дисертаційній роботі та їх достовірність.** Аналіз наведених у дисертації матеріалів свідчить, що робота виконана на сучасному науковому рівні. Проведені дисертантом експериментальні дослідження виконані з використанням загальноприйнятих у фармацевтичній галузі фізико-хімічних та фармако-технологічних методів з наступним об'єктивним аналізом та статистичною обробкою одержаних результатів. Дисертаційна робота має логічну структуру та добре оформлена. Висновки,

що сформульовані у дисертації, аргументовані та обґрунтовано впливають зі змісту роботи.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Автором вперше запропоновано оригінальну фіксовану комбінацію активних фармацевтичних інгредієнтів у відповідних дозах L-триптофану 200 мг та тіотриазоліну 50 мг для розробки нового комбінованого засобу з анксиолітичною, стрес-протекторною та ноотропною дією. Вперше методом математичного планування експерименту науково обґрунтовано склад та розроблено технологію нового комбінованого засобу L-триптофану з тіотриазоліном в таблетках з фіксованою комбінацією L-триптофану 200 мг та тіотриазоліну 50 мг. За результатами фармакологічних досліджень уперше виявлено потенціювання анксиолітичної, стрес-протекторної дії L-триптофану при його застосуванні з тіотриазоліном в одній лікарській формі, що визначило зниження їх терапевтичних доз у 2,5 рази. Вперше відповідно до вимог ДФУ розроблені методики стандартизації таблеток L-триптофану з тіотриазоліном щодо ідентифікації, кількісного визначення L-триптофану та тіотриазоліну методом ВЕРХ.

**Практичне значення отриманих результатів.** Розроблений та стандартизований оригінальний комбінований фармакологічний засіб з L-триптофаном та тіотриазоліном у вигляді таблеток. Отримані результати досліджень можуть бути застосовані у подальших дослідженнях за розробкою нових комбінованих засобів з тіотриазоліном для лікування хронічних стресів. Розроблено технологічну схему отримання таблеток L-триптофану з тіотриазоліном методом вологої грануляції, яку опрацьовано та впроваджено у систему лабораторії таблетованих ЛП ДП «ДНЦЛЗ» (акт впровадження від 03.09.2018). Розроблено методику кількісного визначення діючих речовин в модельній суміші, таблетковій масі та таблетках методом ВЕРХ, яку опрацьовано та впроваджено у систему якості АТ «Лекхім-Харків» (акт впровадження від 24.09.2018). Розроблені методики стандартизації таблеток з плівковим покриттям L-триптофану з тіотриазоліном, які покладені в основу проекту документа «Методи контролю якості на лікарський засіб».

Результати наукових досліджень впровадженні в науково-педагогічний процес 5 профільних кафедр медичних і фармацевтичних університетів та академій України.

**Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті, а також їх апробація.** Наукові та прикладні результати досліджень відображено в достатній кількості публікацій. За матеріалами дисертації опубліковано 19 наукових праць, зокрема 1 патент на винахід, 8

статей (5 статей у наукових фахових виданнях України та 3 статті у зарубіжних виданнях, всі 8 статей опубліковано у виданнях, які включені до міжнародних наукометричних баз), 10 тез доповідей.

Персональний внесок в усіх опублікованих працях зі співробітниками: Кучеренко Л. І., Мазур І.А., Беленічев І. Ф., Шишкіна С. В., Портна О. О. Черковська Л. Г., Моряк З. Б., Хромильова О. В., Скорина Д. Ю., Сорокопуд Л. Ю. наведено за текстом дисертації, також в авторефераті у списку фахових публікацій.

Автореферат оформлений за діючими вимогами та повністю відображає зміст дисертації, результати досліджень та висновки. Основні положення дисертаційної роботи викладені та обговорені на 10 наукових конференціях різних рівнів.

**Зауваження щодо змісту і оформлення дисертації та автореферату, завершеності дисертації в цілому.** Дисертаційна робота викладена на 253 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, огляду літератури, 4 розділів експериментальної частини, загальних висновків, 15 додатків і списку використаних джерел. Робота ілюстрована 29 таблицями та 69 рисунками. Список використаних джерел містить 236 найменування, з них 168 кирилицею та 68 латиницею. Обсяг основного тексту – 175 сторінок.

Вступ містить передбачені встановленим вимогам дані, а саме мету та завдання досліджень.

**Розділ 1** (огляд літератури) присвячений критичному аналізу даних наукової літератури щодо сучасного стану медичного застосування L-триптофану та тіотриазоліну і їх комбінацій з іншими лікарськими засобами. Проведено аналіз стану сучасного фармацевтичного ринку ноотропних та анксиолітичних препаратів. Обґрунтовано актуальність та перспективи створення і стандартизації нового препарату з L-триптофаном та тіотриазоліном у вигляді таблеток.

**Розділ 2** присвячений характеристиці об'єктів, матеріалів та методів дослідження. Наведена характеристика діючих і допоміжних речовин, які були використані дисертантом у дослідженні.

**Розділ 3** присвячений розробці оптимального складу і технології нового комбінованого лікарського засобу L-триптофану з тіотриазоліном у вигляді таблеток, вкритих плівковою оболонкою. Автором проведені квантово-хімічні розрахунки та дериватографічні дослідження, які стали підставою для можливості поєднання L-триптофану та тіотриазоліну в одній лікарській формі, оскільки за даних умов вони є сумішню і не взаємодіють між собою.

За результатами морфометричних досліджень субстанцій L-триптофану та тіотриазоліну для одержання таблеток розроблюваного засобу запропонований метод вологої грануляції. Проведені дослідження з вибору раціональних допоміжних речовин таблеток. Досліджено 16 допоміжних речовин (наповнювачі, розпушувачі, зв'язуючі, солюбілізатори), які мають різні фізичні та фармако-технологічні властивості. При вивченні чотирьох якісних факторів автором запропонований оптимальний склад таблеток-ядер L-триптофану з тіотриазоліном для їх одержання методом вологої грануляції: L-триптофану – 0,2000 г; тіотриазоліну – 0,0500 г; МКЦ 101 – 0,0562 г; крохмалю картопляного – 0,0561 г; магнію карбонату основного – 0,0561 г; натрію крохмальгліколяту - 0,0225 г; 5 % розчину ГПМЦ 5 – Qs; аеросилу - 0,0045г; кальцію стеарату - 0,0045г.

Одержані в лабораторних умовах таблетки-ядра за фармако-технологічними властивостями (однорідність маси, стійкість до роздавлювання, стираність, розпадання, розчинення) відповідали вимогам ДФУ. Проведені дослідження зі створення захисної полімерної оболонки на поверхні таблеток-ядер L-триптофану з тіотриазоліном. Одержані результати дозволили автору вибрати плівкоутворюючу систему для нанесення покриття на основі ПВС. Запропоновано параметри нанесення покриття на таблетки. Розроблено технологічну схему таблеток з L-триптофаном та тіотриазоліном, яку опрацьовано в умовах ДП «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції» (акт впровадження від 03.09.2018 р.)

**Розділ 4** присвячений розробці методик стандартизації таблеток L-триптофану з тіотриазоліном. У даному розділі висвітлені результати за розробкою ВЕРХ-методики, прийнятної для ідентифікації та кількісного визначення карбамазепіну та тіотриазоліну в розроблюваних таблетках, а також для їх кількісного визначення у випробуваному розчині при дослідженні фармакопейного тесту «Розчинення» для таблеток.

В результаті проведених досліджень автором розроблено методики якісного та кількісного визначення діючих речовин в модельній суміші, таблетковій масі та таблетах L-триптофану з тіотриазоліном методом ВЕРХ. Проведено експериментальні дослідження основних показників якості розроблених таблеток згідно вимог ДФУ. За результатами проведених досліджень розроблено специфікацію та проект МКЯ на таблетки L-триптофану з тіотриазоліном. У специфікацію даного аналітичного документа внесені наступні показники: опис, ідентифікація, середня маса, однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу, супровідні домішки, мікробіологічна чистота, розпадання, розчинення та кількісне визначення. Розроблено ВЕРХ-методику кількісного

визначення діючих речовин в таблетковій масі та таблетках опрацьовано та впроваджено у систему якості АТ «Лекхім-Харків» (акт апробації від 24.09.2018р.).

Проведено валідацію методики кількісного визначення L-триптофану та тіотриазоліну в розроблених таблетках за показниками, які регламентує ДФУ: специфічність, лінійність, діапазон застосування, правильність та прецизійність. Визначена стабільність таблеток L-триптофану з тіотриазоліном та встановлений термін придатності 2 роки за умови зберігання при кімнатній температурі та вологості 60 %.

**Розділ 5** присвячений підтвердженню ефективності розроблюваного комбінованого засобу з L-триптофаном та тіотриазоліном в таблетках стосовно доведення їх анксиолітичних, стрес-протекторних та ноотропних властивостей.

В ході експериментальних досліджень вивчені різні співвідношення комбінацій L-триптофану та тіотриазоліну - 1:1, 2:1, 4:1, 5:1, 7:1 відповідно, в умовах досліджень анксиолітичної активності. За одержаними результатами встановлено, що найбільш виражену анксиолітичну активність виявляє комбінація L-триптофану та тіотриазоліну у співвідношенні 4:1. При цьому, вираженість їхньої дії перевершує аналогічну дію референс-препарату Ноофену. Досліджено стрес-протективну, ноотропну та нейропротективну активності комбінації L-триптофану та тіотриазоліну 4:1 на моделі хронічного іммобілізованого стресу у тварин. Встановлено, що за вираженістю цих дій розроблені таблетки також перевершують референс-препарат Ноофен. Проведені дослідження мікробіологічної чистоти таблеток розроблюваного комбінованого засобу з L-триптофаном та тіотриазоліном.

Відмічаючи безперечну актуальність, наукову новизну і практичну значимість дисертаційної роботи Борсук Сергія Олександровича, доцільно сформулювати деякі зауваження та пропозиції:

1. Розділ 3.2 та 3.3. Стосується квантово-хімічних розрахунків можливої взаємодії L-триптофану та тіотриазоліну. Такі дослідження мають місце, але ж вони не дають однозначної відповіді на можливість взаємодії L-триптофану та тіотриазоліну з відповідним утворенням водневих зв'язків при виробництві таблеток методом вологої грануляції. На мою думку, авторам бажано їх доповнити більш переконливими дослідженнями, наприклад, змоделювати умови можливої взаємодії L-триптофану та тіотриазоліну, одержати цей продукт та розробленою ВЕРХ-методикою довести його відсутність у досліджуваній суміші.

2. Розд. 3.4. У даному розділі наведені дуже стислі результати за розробкою технології одержання таблеток з L-триптофаном та тіотриазоліном. Практично наведено тільки блок-схему їх одержання. Бажано було б доповнити цей розділ описом технології та експериментальними даними за стандартизацією технології одержання таблеток розроблюваного комбінованого засобу. На мою думку, такі дослідження будуть сприяти завершеності наукової праці.
3. Розд.5. Даний розділ бажано доповнити дослідженнями за вивченням гострої токсичності розроблюваних таблеток L-триптофану з тіотриазоліном.
4. За текстом дисертації, на жаль, зустрічаються орфографічні помилки та невдалі висловлення.

Разом із тим, вказані зауваження та пропозиції не стосуються основних наукових положень, ні в якій мірі не зменшують наукової значущості дисертаційної роботи та не впливають на її загальну позитивну оцінку.

**Висновок про відповідність дисертації вимогам положення.** Отже, можна дійти висновку, що дисертаційна робота Борсук Сергія Олександровича «Розробка технології та стандартизація нового комбінованого лікарського засобу з триптофаном та тіотриазоліном» є завершеною науковою працею, в якій розв'язана наукова задача за розробкою складу, технології та методик стандартизації комбінованого засобу з L-триптофаном та тіотриазоліном в таблетках.

За актуальністю теми, новизною, практичною значимістю, ступенем опублікування та загальним науковим рівнем дисертаційна робота повністю відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів ...», а її автор **Борсук Сергій Олександрович** заслуговує присудження наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.03 - стандартизація та організація виробництва лікарських засобів.

**Офіційний опонент:**

професор кафедри лікарської та  
аналітичної токсикології Національного  
фармацевтичного університету,  
докт. фарм. наук, професор

Підпис проф. Мерзлікіна С. І. засвідчую:  
начальник відділу кадрів ІНФФУ



С. І. Мерзлікін

З. Ф. Подстрелова