ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу Зінченко 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.

На сучасному етапі фармацевтична розробка та стандартизація лікарських препаратів неможлива без аналітичних досліджень, для яких необхідні коректні аналітичні методики. Аналітичний супровід необхідний для дослідження хімічної взаємодії між лікарськими речовинами, між лікарськими і допоміжними речовинами, для розробки складу препарату, для оцінки виробничого процесу, для вивчення взаємодії препарату з первинними пакувальними матеріалами, для вибору умов зберігання препарату та випробувань його стабільності тощо. Аналітичні методики необхідні для контролю якості препарату та стандартизації показників його якості, зокрема, ідентифікації та кількісного вмісту діючих і деяких допоміжних речовин, а також супровідних домішок (продуктів розкладання). Коректність аналітичних методик має бути доведена за результатами їх валідації.

Дисертаційна робота Зінченко І. О. присвячена розробці, оптимізації та валідації аналітичних методик, а також їх застосуванню при фармацевтичній розробці м'яких лікарських засобів (МЛЗ) з нестероїдними протизапальними речовинами – кетопрофеном і декскетопрофеном, зокрема, дослідженню хімічних процесів, що відбуваються при їх зберіганні, а також стандартизації розроблюваних лікарських препаратів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертацію виконано за планом науково-дослідних робіт (НДР) ДП «ДНЦЛЗ»: договорами з ВАТ «Фармак» № 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» №27102011-И «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 «Фармак» № 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 одержаних результатів полягає у вивченні взаємодії широко застосовуваних нестероїдних протизапальних засобів – кетопрофену й декскетопрофену з допоміжними речовинами препаратів, вивченні хімічної природи домішок, що утворюються при зберіганні в звичайних і стресових умовах. Встановлено умови та склад препаратів, при яких спостерігається мінімальна взаємодія біологічно активних компонентів і допоміжних речовин, що містять в молекулах гідроксильні групи.

Розроблені та валідовані аналітичні методики визначення продуктів естерифікації кетопрофену й декскетопрофену з етанолом, пропіленгліколем, гліцерином, діетиленгіколю моноетиловим етером, макроголом 400 і левоментолом. Проведено синтез продуктів взаємодії кетопрофену й декскетопрофену з допоміжними речовинами та доказана їх хімічна структура та чистота.

Проведено дослідження впливу величини pH на стабільність розробленого препарату, що містить кетопрофен, левоментол і метилсаліцилат. Обрано склад розчинників для препарату, що містить кетопрофен і глюкозаміну гідрохлорид, який не тільки забезпечує розчинність діючих речовин, а й мінімізує взаємодію кетопрофену з розчинниками з утворенням його естерів.

Удосконалено науковий підхід до оцінки однорідності МЛЗ, що має значення для розробників і виробників мазей, кремів і гелів.

Слід відмітити також два патенти на винахід, що захищають склади розроблених препаратів.

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

Проведено аналітичний супровід етапів фармацевтичної розробки комбінованого препарату «*Зумба гель*», що містить кетопрофен, левоментол і метилсаліцилат, розроблено реєстраційні документи на цей препарат, що пройшов клінічні випробування і знаходиться на етапі реєстрації.

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

В зв'язку з дослідженнями домішок розроблено Настанову СТ-Н МОЗУ 42-3.9-2014 «Лікарські засоби. Домішки в нових лікарських речовинах та нових лікарських препаратах», що затверджена наказом МОЗ України від 28.11.2014 р. № 903.

Достовірність отриманих результатів забезпечена використанням у роботі сучасних фізико-хімічних методів аналізу, таких як рідинна хроматографія, газова хроматографія, УФ спектрометрія, мас-спектрометрія та ЯМР спектрометрія, а також використанням сучасного обладнання та належною обробкою отриманих даних. Правильність результатів доведена шляхом залучення валідованих аналітичних методик і підтверджена відповідним ілюстративним матеріалом.

Обгрунтованість наукових положень та висновків дисертації базується на вагомому об'ємі експериментальних даних, їх всебічному аналізі в рамках сучасних підходів діючих норм фармакопей, настанов та наукових положень.

Оцінка змісту дисертації

Дисертація викладена на 331 сторінці машинопису, складається зі вступу, 5 розділів, висновків, списку використаних джерел, додатків. Обсяг основної частини дисертації становить 166 сторінок. Робота містить 78 таблиць і 118 рисунків. До списку використаних джерел внесено 193 найменування (122 – латиницею, 71 – кирилицею).

У **вступі** обґрунтовано актуальність теми, сформульовано мету та завдання роботи, зазначено наукову новизну та практичне значення отриманих результатів.

У першому розділі проаналізовані та узагальнені дані наукової літератури щодо застосування НПЗЗ для лікування запальних захворювань опорно-рухової системи. Показано, що НПЗЗ при системному впливі й тривалому застосуванні викликають побічні ефекти, й доцільним є нашкірне застосування МЛЗ, що сприяє трансдермальному транспорту й виявленню протизапальної та аналгетичної дії НПЗЗ в суглобах і м'язах при низькому рівні їх вмісту в системному кровообігу. Для цього широко застосовують МЛЗ з кетопрофеном, серед яких були відсутні гелі з декскетопрофеном і комбіновані препарати кетопрофену з іншими лікарськими речовинами. Вимоги до стандартизації гелів кетопрофену, а також МЛЗ з іншими НПЗЗ щодо супровідних домішок та меж pH є обмеженими й суперечливими, що обумовлює необхідність відповідного наукового обґрунтування та оптимізації методів контролю якості. Важливою є однорідність розподілу НПЗЗ в МЛЗ, але у Фармакопеї США підхід до оцінки однорідності є некоректним, а в інших провідних фармакопеях і ДФУ цей підхід є відсутнім.

У другому розділі описано загальну методологію досліджень, що базується на відповідних нормативних документах, наведено характеристику об'єктів досліджень, зазначені фізичні, фізико-хімічні, аналітичні та технологічні методи досліджень і відповідні прибори та обладнання. Указано стандартні зразки, які використовували в роботі. Описано методики синтезу супровідних домішок – продуктів взаємодії кетопрофену або декскетопрофену з іншими відповідними речовинами.

У третьому розділі наведені сім розроблених або удосконалених аналітичних методик, що застосовували при дослідженнях, а також результати їх валідації. Автором застосовано методи абсорбційної спектрофотометрії в УФ і видимій областях рідинної та газової хроматографії.

Приведено результати впливу стресових факторів на стабільність кетопрофену й декскетопрофену в розчинах, а також профіль домішок, що утворюються під впливом УФ опромінювання.

В четвертому розділі наведено результати досліджень взаємодії кетопрофену з етанолом, пропіленгліколем, гліцерином, діетиленгліколю моноетиловим етером, в молекулах яких є гідроксильні групи. Обґрунтовано підходи до ідентифікації естерів кетопрофену з гідрофільними розчинниками методом рідинної хроматографії з використанням діодно-матричного детектора та мас-детектора, а також до їх кількісного визначення.

Описані розроблені методики ідентифікації та кількісного визначення естерів кетопрофену з макроголом 400 і естерів кетопрофену з левоментолом на хроматографі з діодно-матричним детектором в режимі градієнтного елюювання, а також наведені результати валідації методик, що доводять їх коректність.

Дисертантом показано, що вміст естеру можна визначати з урахуванням коефіцієнту перерахунку, що розраховують за співвідношеннями факторів відгуку або питомих показників поглинання розчинів кетопрофену й естеру, або молекулярних мас естеру та кетопрофену. Вміст естеру також можна визначати за вмістом кетопрофену в естері без коефіцієнта перерахунку, що зручно при визначенні балансу мас.

В цьому розділі за результатами досліджень частково обґрунтовані склади та технологічні процеси препаратів Сустагард Плюс крем-гель, що містить кетопрофен і глюкозаміну гідрохлорид, та Зумба гель, до складу якого входять кетопрофен, левоментол і метилсаліцилат.

В четвертому розділі автором запропоновано визначення терміну *«однорідність м'яких лікарських засобів»* і обґрунтовано підхід для оцінки однорідності

розподілу в них лікарських і допоміжних речовин, оснований на збіжності результатів їх кількісного визначення в серії відібраних проб.

В п'ятому розділі наведено результати аналітичного супроводу фармацевтичної розробки препаратів «Кетопрофен гель 2,5 %» і «Декскетопрофен гель 2,5 %». Обґрунтовано склади препаратів, розроблено й оцінено виробничі процеси, в ході яких не утворюються естери та інші домішки, а також забезпечується однорідність розподілу діючих і допоміжних речовин.

Представлено розроблені методики кількісного визначення етанолу та ДМСО методом газової хроматографії, приведені валідаційні характеристики розробленої методики.

Висновки роботи повністю відображають отримані результати проведених досліджень, які достатньо вичерпно висвітлені в 15 наукових працях: 8 статтях (з них 4 – у наукових виданнях України, в тому числі 2 – у фаховому науковому виданні, рекомендованому МОН України, та 3 – у фахових наукових закордонних виданнях), 2-х патентах, 4-х тезах доповідей та 1-й Настанові МОЗ України.

Зміст автореферату в повній мірі відображає зміст дисертаційної роботи. В авторефераті відображені всі нові наукові положення та висвітлено основний масив отриманих експериментальних результатів.

При рецензуванні роботи виникли такі запитання та зауваження:

1. В Україні в 2019 році зареєстровано препарат *Сертофен® гель* (Туреччина), що містить 12,5 мг/г декскетопрофену трометамолу (в перерахунку на декскетопрофен). Доцільно було б навести пояснення щодо включення до складу препарату *Фламадекс® гель* декскетопрофену в концентрації 25 мг/г, тобто в два рази вищої.

2. Препарат *Фламадекс® гель 2,5 %* Ви відносите до монопрепаратів. Але до його складу крім декскетопрофену входить диметилсульфоксид, який за даними літератури також виявляє аналгетичну та протизапальну дію. Чи не коректно було б віднести розроблений препарат до комбінованих препаратів?

3. В препараті *НОБІ ГЕЛЬ® гель 2.5 %* нормують вміст кетопрофену, який визначають за стандартним зразком кетопрофену. В препараті *Фламадекс® гель 2.5 %* нормують вміст декскетопрофену, який визначають за стандартним зразком декскетопрофену трометамолу. Чи є коректним таке визначення?

Наведені зауваження не є принциповими та не пливають на позитивну оцінку даної роботи.

Загальний висновок щодо дисертаційної роботи. Дисертаційна робота Зінченко Ігоря Олександровича «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 значимістю, 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,
зав. кафедри заводської технології ліків
Національного фармацевтичного університету,
д. фарм. н., проф. О. А. Рубан

Підпис проф. Рубан О. А. засвідчую
Провідний фахівець
з питань кадрової роботи НФаУ Купіна О. В.