

## ВИСНОВОК

про наукову новизну, теоретичне та практичне значення  
результатів дисертації

**Снегирьової Дар'ї Володимирівни**

**«Розробка складу і стандартизація технології комбінованого  
орального розчину на основі солей магнію»**

на здобуття ступеня доктора філософії

з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація»

**Актуальність теми дисертації.** Серед населення України недостатність магнію посідає провідну позицію поряд із дефіцитом йоду, кальцію, цинку та селену і, певною мірою, зумовлена сучасними технологіями обробки харчових продуктів, застосуванням у сільському господарстві мінеральних добрив, що призводить до дефіциту магнію у ґрунті та зменшенню його вмісту у харчових продуктах. Також суттєве значення має порушення режиму харчування, надлишок кальцію в їжі, запальні захворювання шлунково-кишкового тракту, ендокринної системи (цукровий діабет тощо), стреси, фізичні перевантаження.

Проблема дефіциту магнію настільки поширена в усьому світі, що більшість країн (Франція, Японія, Німеччина, Швейцарія, Фінляндія, Канада) проводили довгострокові урядові програми по компенсації дефіциту елемента (раціонального харчування, прийом спеціальних препаратів магнію).

Згідно зі статистичними даними ВООЗ, 75% дорослого населення США не вживають щоденно рекомендовану добову дозу магнію 420 мг.

На фармацевтичному ринку України наявна значна кількість препаратів, що містять магній у вигляді різних солей, та більшість з них неорганічного походження і представлені сумішшю D- та L-ізомерів, що знижує біодоступність елемента та підвищує його добові дози.

Відомо, що застосування органічних солей магнію у вигляді підолату і лактату разом з піридоксином в моно- і комплексній терапії відкриває широкі можливості фармакотерапії захворювань, що супроводжуються дефіцитом магнію. Це пов'язано з синергізмом дії компонентів: піридоксин збільшує концентрацію магнію в плазмі й еритроцитах і знижує кількість елемента, що виводиться з організму; поліпшує всмоктування магнію в шлунково-кишковому тракті, його проникнення у клітини.

З огляду на це, вагомого значення потребує проведення наукових досліджень із запровадження удосконалених складів та технологій створення магнієвмісних лікарських засобів, а також розробки методик синтезу активних фармацевтичних інгредієнтів в Україні з метою їх імпортозаміщення та зниження собівартості.

У зв'язку з вищезазначеним дисертаційна робота Снегирьової Дар'ї Володимирівни на тему: «Розробка складу і стандартизація технології комбінованого орального розчину на основі солей магнію» на сьогодні має безперечно наукове, соціально-економічне та практичне значення, а також є актуальною.

**Новизна дослідження та одержаних результатів.** Різними напрямками технологічних, фізико-хімічних та фармакоекономічних досліджень зі створення магнієвмісних лікарських препаратів приділялась увага багатьох вітчизняних вчених: Васенди М.М., Грошового Т.А., Беленічева І.Ф., Кучеренко Л.І., Гетало О.В., Салій О.О., Бурлака Б.А. Всі дослідження передбачали використання або неорганічних солей магнію у складі препаратів або високовартісних імпортованих субстанцій.

Отже, комплексних досліджень з розробки оптимальних методів синтезу органічних солей магнію, зокрема, магнію лактату та підолату, з подальшою розробкою комбінованих засобів на їх основі в рамках одного технологічного процесу не проводилось. Також не проводились комплексні дослідження по створенню лікарського засобу з використанням L-солей магнію, гліцину та метилкобаламіну (вітамін B<sub>12</sub>) в одному препараті з

використанням удосконалених технологічних прийомів.

Наукова новизна результатів дисертаційного дослідження полягає в комплексному підході до розробки комбінованих оральних розчинів з органічними солями магнію та стандартизації технології одержання цих препаратів.

Вперше:

- розроблено оригінальні технології одержання активних фармацевтичних інгредієнтів магнію L-лактату дигідрату та магнію L-підолату, а також визначено їх аналітичну якість;

- відпрацьовано технологічні параметри одержання активних фармацевтичних інгредієнтів магнію L-аспарагілату та магнію L-глутамінату із магнію оксиду та відповідної амінокислоти у розчині;

- розроблено склад та стандартизовану технологію одержання оральних розчинів на основі солей магнію, а саме: генеричного препарату покращеної якості «Маг-М6693» (магнію L-лактат, магнію L-підолат і піридоксину гідрохлорид) та оригінального препарату «Магліцимет» (магнію L-аспарагілат, магнію L-глутамінат, гліцин і метилкобаламін) з використанням технологічних прийомів, які суттєво знижують вартість лікарського засобу;

- на основі отриманих результатів фармакологічних досліджень підтверджена вища стреспротекторна активність розроблених лікарських препаратів у порівнянні з аналогами;

- на підставі проведених досліджень розроблено проекти МКЯ для запропонованих лікарських препаратів.

Новизна досліджень підтверджена патентом України на корисну модель №134684 «Лікарський засіб у вигляді орального розчину», отримано позитивне рішення на видачу патенту України на винахід.

**Теоретичне значення отриманих результатів.** Вперше проведені комплексні дослідження з розробки та удосконалення оптимальних методів синтезу активних фармацевтичних інгредієнтів – солей магнію у формі L-ізомерів (магнію лактат, магнію підолат), що визначає їх передбачувану

високу фізіологічну активність у складі препаратів. Проведені дослідження по одержанню магнію L-аспарагіату та магнію L-глутамінату безпосередньо в реакторі для приготування орального розчину.

Обґрунтовано доцільність створення двох комбінованих лікарських препаратів у вигляді оральних розчинів з використанням сучасних методів досліджень; обрані підходи до розробки складу та стандартизації технології їх виробництва з метою покращення фармацевтичної допомоги хворим з дефіцитом магнію в Україні.

**Практичне значення отриманих результатів.** За результатами дисертаційного дослідження розроблено методи синтезу активних фармацевтичних інгредієнтів магнію L-лактату дигідрату та магнію L-підолату, на основі яких розроблено і стандартизовано склад та технологію генеричного препарату покращеної якості «Маг-М6693». Розроблено і стандартизовано склад та технологію оригінального препарату «Магліцимет» з використанням технологічних прийомів, які дозволяють знизити собівартість лікарського засобу завдяки отриманню двох активних фармацевтичних інгредієнтів безпосередньо в реакторі для приготування розчину.

Розроблено проєкти МКЯ та технологічні регламенти на виробництво вищезазначених лікарських препаратів. Технологію «Маг-М6693» було апробовано в умовах промислового виробництва ТОВ «Юрія-Фарм» (акт впровадження від 20 лютого 2020 р.), а «Магліцимет» – ПрАТ «ВІОЛА» (17 січня 2020 р.).

Фрагменти роботи впроваджені у наукову-дослідну роботу споріднених кафедр вищих навчальних закладів – 4 акти впровадження.

**Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.** Дисертаційну роботу виконано на сучасному науковому рівні. Методи досліджень, що були використані автором, відповідають поставленим завданням та сучасним вимогам; вони є об'єктивними та складають основу наукової інтерпретації

результатів, що визначає вагому теоретичну значимість роботи. Висновки, наведені у дисертаційній роботі, цілком аргументовані і логічно витікають зі змісту роботи.

**Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях.** Серед наукових праць, опублікованих у співавторстві, у дисертації наведені лише ті положення, розробки та рекомендації, які є результатом особистих досліджень автора. За матеріалами дисертації опубліковано 22 наукові роботи, у тому числі 9 статей у наукових фахових виданнях, з них, 12 тез доповідей, 1 патент України на корисну модель.

#### **Список опублікованих автором праць на тему дисертації:**

1. Систематизация структуры и синтез магнийсодержащих лекарственных средств и пищевых добавок / Д. В. Снегирева, В. П. Снегирев, Н. Ю. Бевз, Л. Г. Алмакаева. *Рецепт*. 2016. Т. 19, № 3. С. 375-386 (Особистий внесок – провела аналіз літературних джерел, брала участь в проведенні експерименту, в узагальненні результатів та підготовці статті).
2. Магния пидолат: технология получения и аналитическое качество / Д. В. Снегирева, В. П. Снегирев, Н. Ю. Бевз, Л. Г. Алмакаева. *Рецепт*. 2017. Т. 20, № 2. С. 161-171 (Особистий внесок – провела аналіз літературних джерел, брала участь в проведенні експерименту, в узагальненні результатів та підготовці статті).
3. Соединения магния: лекарственные средства, их потребление и перспективы создания нового препарата. Часть 1. 100 магнийсодержащих лекарственных препаратов украинского фармацевтического рынка / В. П. Снегирев, Л. В. Яковлева, Д. В. Снегирева, Л. Г. Алмакаева. *Вестник фармации*. 2017. Т. 78, № 4. С. 33-43 (Особистий внесок – брала участь у пошуку літератури, узагальненні результатів та підготовці статті).
4. Яковлева Л. В., Снегирева Д. В., Снегирев В. П. Соединения магния: лекарственные средства, их потребление и перспективы создания нового

препарата. Часть 2. Анализ показателей потребления магнийсодержащих лекарственных средств, применяемых в Украине для комплексного лечения сердечно-сосудистых заболеваний. *Вестник фармации*. 2018. Т. 79, № 1. С. 22-31 (Особистий внесок – брала участь у пошуку літератури, узагальненні результатів та підготовці статті).

5. Соединения магния: лекарственные средства, их потребление и перспективы создания нового препарата. Часть 3. Результаты экспериментального исследования стресспротекторной активности нового магнийсодержащего препарата «Маг-М6693» на модели острого иммобилизационного стресса у крыс / Л. В. Яковлева, В. П. Снегирев, Д. В. Снегирева, Е. Ю. Кошечая, Л. Г. Алмакаева. *Вестник фармации*. 2018. Т. 81, № 3. С. 65-72 (Особистий внесок – виготовила зразки, брала участь у дослідженнях, узагальненні результатів і підготовці статті).

6. Snehurova D. V., Almakayeva L. G. Development of the oral solution «Maglycimet» composition based on the magnesium salts with glycine and methylcobalamin. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2019. Vol. 11(2), P. 310-313 (Особистий внесок – провела аналіз літературних джерел, брала участь в проведенні експерименту, в узагальненні результатів та підготовці статті).

7. Snehurova D. V., Almakayeva L. G. Selection of flavoring agents and primary packaging for the combined oral solution named «Maglycimet». *Scientific Journal «ScienceRise»*. 2019. № 2(18). P. 4-9 (Особистий внесок – провела аналіз літературних джерел, брала участь в проведенні експерименту, в узагальненні результатів та підготовці статті).

8. Снегирьова Д. В., Алмакаєва Л. Г. Вибір технологічних параметрів виготовлення орального розчину на основі солей магнію лактату і магнію підолату. *Фармаком*. 2019. № 1/2. С. 48-54 (Особистий внесок – провела аналіз літературних джерел, брала участь в проведенні експерименту, в узагальненні результатів та підготовці статті).

9. Snehurova D. V., Almakaieva L. G., Kran O. S. Selection of technological parameters for the preparation of the combined oral solution Maglycimet™. Czech and Slovak pharmacy, 2019. № 68. P. 119-124 (Особистий внесок – провела аналіз літературних джерел, брала участь в проведенні експерименту, в узагальненні результатів та підготовці статті).
10. Алмакаєва Л. Г., Снегірьова Д. В. Лікарський засіб у вигляді орального розчину: пат. на корисну модель № 134684 України. № u 2019 00577; заявл. 21.01.2019; опубл. 27.05.2019, Бюл. № 10 (Особистий внесок – брала участь в патентному пошуку, напрацюванні зразків та оформленні патенту).
11. Технология получения промежуточного продукта эволюции природы – магния S-лактата дигидрата / Д. В. Снегирева, В. П. Снегирев, В. В. Котенко, Л. Г. Алмакаева, Н. Ю. Бевз. *Международный журнал экспериментального образования*. 2015. № 9. С. 87-88.
12. Technology parameters development of magnesium S-lactate dihydrate production from technical products / D. V Snegirova, V. P. Snegirov, L. G. Almakaeva, N. Y. Bevz. *Актуальні питання створення нових лікарських засобів: тези доповідей Міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених та студентів, Харків, 23 квітня 2015 р. Харків, 2015. С. 224.*
13. Synthesis, structure and properties of magnesium chelate complexes of proteinogenic S-amino acids and their mixtures with R-enantiomers / D. V. Snehurova, V. P. Snehurov, N. Y. Bevz, L. G. Almakaeva. *Актуальні питання створення нових лікарських засобів: тези доповідей XXIII Міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених та студентів, Харків, 21 квітня 2016 р. Харків, 2016. С. 48.*
14. Алмакаєва Л. Г., Снегирева Д. В. Выбор корригентов вкуса для орального раствора в ампулах на основе солей магния. *International Trends in Science and Technology: Proceedings of the International Scientific Conference, Warsaw, October 17, 2017. Vol. 5. P. 66-69.*
15. Снегірьова Д. В., Алмакаєва Л. Г. Оральні розчини на основі солей магнію. *Millennium science: Proceedings of XV International scientific*

conference, Morrisville, February 16, 2018. Morrisville, Lulu Press., 2018. P. 184-185.

16. Снегирьова Д. В., Алмакаева Л. Г. Спосіб одержання солі магнію сукцинату для комбінованого орального розчину. *Синтез і аналіз біологічно активних речовин і лікарських субстанцій: тези доповідей Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 80-річчю з дня народження доктора фармацевтичних наук, професора О. М. Гайдукевича, Харків, 12-13 квітня 2018 р.* Харків, 2018. С. 183.

17. Снегирева Д. В., Алмакаева Л. Г. Подбор оптимальных корригентов вкуса и запаха для орального раствора на основе солей магния в ампулах. *Universum View 2: матеріали міжнародної науково-практичної конференції, Суми, 19 жовтня 2019 р.* Вінниця, «Нілан-ЛТД», 2018. С. 706-707.

18. Снегирева Д. В., Алмакаева Л. Г. Теоретически-экспериментальное обоснование состава орального раствора стресспротекторного действия. *Universum N VIII: Proceedings of International scientific conference, Raleigh, January 24, 2019.* Morrisville, Lulu Press., 2019. P. 53-55.

19. Снегирьова Д. В., Алмакаева Л. Г. Вибір режимів стерилізації орального розчину в ампулах зі скла та поліпропілену. *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів: матеріали III Міжнар. наук.-практ. конф., Харків, 14-15 березня 2019 р.* Харків, 2019. С. 247.

20. Алмакаева Л. Г., Снегирьова Д. В., Кран О. С. Розробка способу одержання солі магнію малату у водному середовищі. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології: матеріали VIII Міжнародної науково-практичної конференції, Харків, 7-8 листопада 2019 р.* Харків, 2019. С. 58-59.

21. Снегирева Д. В., Алмакаева Л. Г. Разработка состава и технологии получения раствора магния цитрата для орального применения. *Науковий підхід до сфери практичної косметології: актуальні питання й тренди: матеріали Міжнародної науково-практичної конференції, Харків, 11 березня 2020 р.* Харків, 2020. С. 184-185.



22. Снегирева Д. В., Алмакаева Л. Г. Выбор первичной упаковки для орального раствора. *Perspectives of world science and education: abstracts of the 8th International scientific and practical conference, Osaka, April 22-24, 2020.* CPN Publishing Group, 2020. P. 905-909.

**Апробація результатів дисертації.** Фаховий семінар з попередньої експертизи результатів дисертаційної роботи Снегирьової Д.В. відбувся 21.08.2020 р. на кафедрі косметології і аромології під головуванням завідувача кафедри, доктора фармацевтичних наук, професора Башури О.Г. за участю рецензентів доктора фармацевтичних наук, професора Шпичака О.С. та кандидата фармацевтичних наук, доцента Юр'євої Г.Б. Також на фаховому семінарі з попередньої експертизи дисертації були присутні співробітники кафедр косметології і аромології, технологій фармацевтичних препаратів, заводської технології ліків, неорганічної хімії, хімії природних сполук і нутриціології Національного фармацевтичного університету. На всі поставлені питання дисертантом було надано ґрунтовні відповіді.

Ключові науково-методичні принципи та результати дисертаційної роботи були представлені на таких науково-практичних конференціях: XII міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених та студентів «Актуальні питання створення нових лікарських засобів» (Харків, 23 квітня 2015); XXIII міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених та студентів «Актуальні питання створення нових лікарських засобів» (Харків, 21 квітня 2016); International scientific conference «International Trends in Science and Technology» (Warsaw, October 17, 2017); XV International scientific conference «Millennium science» (Morrisville, February 16, 2018); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 80-річчю з дня народження доктора фармацевтичних наук, професора О.М. Гайдукевича «Синтез і аналіз біологічно активних речовин і лікарських субстанцій» (Харків, 12-13 квітня 2018); міжнародній науково-практичній конференції «Universum View 2» (Суми, 19 жовтня 2019); International scientific conference «Universum N VIII» (Raleigh, January 24,

2019); III міжнародній науково-практичній конференції «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів» (Харків, 14-15 березня 2019); VIII міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології», (Харків 7-8 листопада 2019); міжнародній науково-практичній конференції «Науковий підхід до сфери практичної косметології: актуальні питання й тренди» (Харків, 11 березня 2020); The 8th International scientific and practical conference «Perspectives of world science and education» (Osaka, April 22-24, 2020).

**Зауваження щодо змісту дисертації.** Принципових зауважень щодо змісту роботи немає, але є наступні побажання:

1. У вступі бажано вказати код захворювання при «нестатку магнію» за класифікацією World Health Organisation (WHO).
2. Бажано зробити рис. 3.4. більш сприйнятливим по осі ординат.
3. Пропонується у табл. 5.5. окремо визначити кожен з ароматизаторів і перенести їх кількість у другу колонку.

Мають місце окремі стилістичні помилки та описки (наприклад, на стр. 43, 52, 69, 125, 161), які не знижують загальної цінності дисертації.

Незважаючи вищезазначене, представлена робота справила дуже добре враження, вона написана грамотно і є актуальною. Наведені дискусійні моменти та зауваження не впливають на загальну високу оцінку роботи.

**Відповідність дисертації вимогам, що пред'являються до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії.** Розглянувши дисертацію Снегирьової Дар'ї Володимирівни за темою «Розробка складу і стандартизація технології комбінованого орального розчину на основі солей магнію» (науковий керівник – доктор фармацевтичних наук, професор Алмакаєва Л.Г.) та наукові праці, у яких висвітлені основні наукові результати, визначивши особистий внесок дисертанта та співавторів, а також за результатами попередньої експертизи (фахового семінару), вважаємо, що робота є актуальною та виконана з використанням сучасних методів

експериментального дослідження, має наукову та практичну значимість отриманих результатів проведених досліджень.

Дисертація Снегирьової Дар'ї Володимирівни за темою «Розробка складу і стандартизація технології комбінованого орального розчину на основі солей магнію» є закінченим науковим дослідженням, у якому отримані нові науково обґрунтовані результати.

Дисертаційна робота повністю відповідає вимогам, передбаченим п.10 «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 167 від 6 березня 2019 року відносно дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії та може бути рекомендована до офіційного захисту у спеціалізованій вченій раді.

#### Рецензенти:

Завідувач кафедри промислової фармації  
та економіки ІПКСФ НФаУ,  
доктор фармацевтичних наук, професор

Шпичак О.С.

Доцент кафедри технології ліків,  
кандидат фармацевтичних наук, доцент

Юр'єва Г.Б.

Підписи проф. Шпичака О.С. та доц. Юр'євої Г.Б. засвідчують:



25.08.2020 р.