

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора фармацевтичних наук, професора кафедри аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету імені О. О. Богомольця **Полової Жанни Миколаївни** на дисертаційну роботу **Снегирьової Дар'ї Володимирівни** «Розробка складу і стандартизація технології комбінованого орального розчину на основі солей магнію», подану до спеціалізованої вченої ради ДФ 64.605.004 при Національному фармацевтичному університеті, що утворена наказом МОН № 1287 від 21.10.2020 р. для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація»

Актуальність теми дисертації

Важливою умовою збереження здоров'я людини є наявність мінеральних речовин в організмі у певних кількостях. Елементний склад організму людини на 99% складається з 12 основних хімічних елементів, серед яких магній посідає четверте місце.

Зміна вмісту даного макроелементу зумовлена екологічними, географічними, професійними факторами та призводить до низки патологічних станів в організмі людини. Дефіцит магнію викликає схильність до артеріальної гіпертонії, ожиріння, остеопорозу, аритмії, цукрового діабету, жовчнокам'яної хвороби, розладу циклу у жінок, мігрені, синдрому гіперактивності у дітей та є причиною зниження розумової працездатності, дратівливості, розвитку втоми, безсоння тощо.

Концентрація магнію в організмі може знижуватись внаслідок стресу, неправильного і незбалансованого харчування, зловживання алкоголем, тяжких фізичних навантажень тощо. Також при різних патологічних станах – захворюваннях серцево-судинної, сечовидільної систем, органів травлення, ендокринних залоз. Підвищена потреба у магнії виникає при певних

фізіологічних станах – вагітність, лактація, період інтенсивного росту і статевого дозрівання, літній вік тощо.

До складу магнієвмісних лікарських засобів (ЛЗ), що представлені на фармацевтичному ринку України, переважно входять сполуки магнію неорганічної природи. Проте науковими дослідженнями доведено, що органічні солі магнію мають вищі показники біодоступності. Також відомо, що L-ізомери сполук магнію виявляють кращу фармакологічну дію та є більш спорідненими до організму людини. Проте ЛЗ магнію, зареєстровані на вітчизняному ринку, переважно містять у складі рацемічні форми.

Тому дисертаційна роботи Снегирьової Д. В. присвячена фармацевтичній розробці оральних розчинів (ОР) на основі солей магнію є актуальною, адже дані лікарські препарати (ЛП) мають вдосконалений склад і технологію виготовлення та демонструють широкий спектр фармакологічної дії з вищою біодоступністю.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами грантами

Дисертаційна робота виконана у відповідності з планом проблемної комісії «Фармація» МОЗ та НАМН України і є фрагментом комплексних науково-дослідних робіт Національного Фармацевтичного Університету (НФаУ) за темами: «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини» (№ державної реєстрації 0114U000945) та «Наукове та експериментальне обґрунтування складу і стандартизація технології рідких лікарських засобів для парентерального та орального застосування» (№ державної реєстрації 0118U000096).

Наукова новизна отриманих результатів

У дисертаційній роботі запропонований оригінальний метод синтезу активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) – магнію L-лактату ($Mg(L-ЛАК)_2 \cdot 2H_2O$) із магнію оксиду (MgO) та L-молочної кислоти (L-МК), доведена аналітична якість отриманої солі у відповідності із вимогами

Європейської Фармакопеї (ЄФ), а також додатково визначене питоме оптичне обертання. Запропонований метод синтезу відрізняється простотою в технологічному виконанні, відсутністю пожежо- та вибухо- небезпечних речовин та високим виходом речовини.

Також запропонований удосконалений метод синтезу магнію підолату $Mg(L-ПД)_2$ у вигляді концентрату для подальшого використання у рідких лікарських формах. Синтез здійснюють з економічно доступних речовин через утворення проміжного продукту з подальшою хімічною реакцією циклодегідратації при високих температурах. Якість отриманої солі за показниками якості відповідає вимогами ЄФ.

Розроблена та стандартизована технологія одержання генеричного препарату покращеної якості «Маг-М6693», підготовлений проєкт методів контролю якості (МКЯ) на ЛЗ.

Розроблено оригінальний склад ЛП «Магліцимет», розроблена та стандартизована технологія отримання ЛЗ, підготовлений проєкт МКЯ та технологічний регламент.

За результатами проведених досліджень отримано патент України на корисну модель № 134684 від 27.05.2019 р. «Лікарський засіб у вигляді орального розчину», подано заявку на отримання патенту України на винахід № а 2019 00574.

Практичне значення отриманих результатів

Запропоновані методи синтезу $Mg(L-ЛАК)_2 \cdot 2H_2O$ та $Mg(L-ПД)_2$ відрізняються простотою у технологічному виконанні, а також економічною доступністю вихідних інгредієнтів. Такі підходи можуть бути використані для проведення синтезу вітчизняних діючих речовин, які в подальшому знизять собівартість препаратів.

Згідно з дослідженнями, генеричний препарат удосконаленої якості «Маг-М6693» в однодозових ампулах та оригінальний препарат «Магліцимет» у багатодозових флаконах мають вищу фармакологічну активність у порівнянні з популярними аналогами, що свідчить про перевагу

розроблених ЛЗ. Технологію ОР «Маг-М6693» апробовано в умовах промислового виробництва Товариства з обмеженою відповідальністю «ЮРІЯ-ФАРМ» (ТОВ «ЮРІЯ-ФАРМ», м. Черкаси). Технологію ОР «Магліцимет» апробовано в умовах промислового виробництва Приватного Акціонерного Товариства Фармацевтична Фабрика «ВІОЛА» (ПрАТ «ВІОЛА», м. Запоріжжя). Розроблено проєкти МКЯ та технологічні регламенти на виробництво вищезазначених ОР.

Результати наукових досліджень впроваджені у науково-дослідну та навчальну роботу кафедр технології ліків Запорізького державного медичного університету, аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Повнота викладення матеріалів дослідження в опублікованих роботах

За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 22 наукові роботи, а саме: 9 статей у наукових фахових виданнях, з них 1 у виданні, внесеному до наукометричної бази Scopus, 12 тез доповідей, отримано 1 патент України на корисну модель. Також отримано позитивне рішення на видачу патенту України на винахід (номер заявки а 2019 00574). Опубліковані результати досліджень достатньо повно відображають зміст дисертаційної роботи.

Структура та зміст дисертації

Дисертаційна робота викладена на 255 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, 5 розділів, загальних висновків, списку використаних джерел та 6 додатків. Обсяг основного тексту дисертації складає 168 сторінок друкованого тексту. Робота ілюстрована 34 таблицями, 23 рисунками та 12 схемами. Список використаних джерел містить 183 найменувань, з них 84 кирилицею та 99 латиницею.

У вступі дисертації містяться дані щодо актуальності, мети та завдань роботи, методів дослідження, наукової новизни, практичної значимості, особистого внеску здобувача, апробації результатів дисертаційної роботи.

Мета роботи сформульована чітко і є теоретично обґрунтованою. Завдання, які вирішуються для досягнення мети, є чітко поставленими та конкретними.

У першому розділі дисертації наведений огляд літератури, який присвячений аналізу сучасних літературних джерел стосовно асортименту та будови магнієвмісних АФІ та харчових добавок. Також проаналізовано фармацевтичний ринок України, а саме сегмент ЛЗ, що містять магній. Наведено аналіз відомих схем та методів синтезу магнієвих солей протейногенних амінокислот, молочної та підолатової кислот, а також встановлено недоліки відомих технологій. Розглянуто технологічні аспекти виробництва ОР з урахування традиційних та новітніх технологій, а також проаналізовано варіанти пакування. Запропоновано оптимальний варіант пакування для майбутніх ЛЗ.

У другому розділі обґрунтовано загальну методологію досліджень, запропоновано алгоритм створення орального ЛЗ. Охарактеризовано об'єкти дослідження та їх основні фізико-хімічні властивості. Обґрунтовано вибір методик для проведення фізичних, фізико-хімічних, фармако-технологічних, фармакоекономічних, біологічних та фармакологічних досліджень. Наведені загальні фармакопейні методики та показники контролю якості ОР. Розроблено оригінальні методики якісного і кількісного визначення діючих та допоміжних речовин в оральних ЛЗ, які увійшли до проекту МКЯ.

Третій розділ присвячений аналізу показників споживання магнієвмісних ЛЗ, що застосовуються в Україні. ЛП, що аналізувались, були обрані на основі анкетування та даних аналітичної системи. Магнієвмісні препарати, що найчастіше застосовуються, були проаналізовані у натуральному та грошовому показниках. Також за допомогою АТС/DDD методології було встановлено обсяг споживання досліджуваних ЛЗ.

У четвертому розділі наведено синтез та фармакологічних скринінг магнієвих солей кислот.

Автором розроблено основні параметри технології одержання нового АФІ – магнію біс(2S)-лактату дигідрату (магнію L-лактату), технологію одержання магнію підолату, встановлено основні показники контролю якості отримуваних речовин згідно вимог ЄФ.

Розроблена технологія отримання АФІ $Mg(L-ЛАК)_2 \cdot 2H_2O$ вигідно відрізняється від відомих методів простотою у технологічному виконанні, очікуваними високими економічними показниками, а також дозволяє уникати використання пожежо- та вибухо- небезпечних розчинників, що забезпечує вимоги безпеки життєдіяльності.

Розроблений метод отримання $Mg(L-ПД)_2$ у вигляді концентрату через стадію утворення напівпродукту дозволяє одержати якісну цільову сполуку і суттєво знизити витрати на його виробництво.

П'ятий розділ дисертації стосується розробки складу та стандартизації технології отримання комбінованих ОР на основі солей магнію. Визначено та обґрунтовано якісний та кількісний склад ОР, спосіб одержання. На підставі проведених досліджень здійснено та обґрунтовано вибір допоміжних речовин, що входять до складу ОР, таких, як антиоксидант, підсолоджувач та ароматизатор. Також було обрано консервант для багатодозової лікарської форми «Магліцимет» та вивчено його ефективність.

Проведено дослідження з вибору оптимального фільтруючого матеріалу та первинного пакування. З технологічної точки зору обґрунтовано вибір режиму стерилізації для ОР «Маг-М6693». Визначено оптимальну технологію виготовлення двох препаратів та умови технологічного процесу.

Вивчено стабільність комбінованих ОР «Маг-М6693» та «Магліцимет» в процесі зберігання протягом 27 місяців.

У результаті експериментів визначено стреспротекторну активність розроблених ОР та доведено їх переваги за фармакологічною ефективністю над препаратами порівняння.

Недоліки дисертації щодо її змісту та оформлення

Дисертаційна робота виконана на достатньому рівні. Але при рецензуванні роботи виникли деякі зауваження та запитання:

1. Чому при визначенні аналітичної якості отриманих солей – магнію лактату дигідрату та магнію підолату – орієнтувалися на вимоги ЄФ? Що з цього приводу є в ДФУ?
2. Чому ви розробляли генеричний препарат покращеної якості саме на основі імпортного лікарського засобу «Магне-В₆»?
3. При дослідженні стабільності оральних розчинів необхідно вказати при яких умовах проводили експерименти.
4. В роботі мають місце поодинокі синтаксичні та орфографічні помилки.

В цілому робота викладена грамотно і добре ілюстрована рисунками та таблицями. Виявлені зауваження і питання є несуттєвими і не зменшують теоретичної та практичної цінності дисертаційної роботи та мають рекомендаційний характер.

ВИСНОВОК

Розглянувши дисертацію Снегирьової Дар'ї Володимирівни «Розробка складу і стандартизація технології комбінованого орального розчину на основі солей магнію» та наукові публікації, у яких висвітлені основні наукові результати дисертації, вважаю, що робота актуальна, має істотне значення для сучасної фармації, є самостійно виконаною закінченою науковою працею, яка проведена із застосуванням сучасних методів аналізу, має наукову новизну, практичну значимість, відповідає поставленій меті та задачам.

Дисертаційна робота Снегирьової Дар'ї Володимирівни «Розробка складу і стандартизація технології комбінованого орального розчину на основі солей магнію» відповідає вимогам пункту 10 «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого

Постановою Кабінету Міністрів України № 167 від 6 березня 2019 року (зі змінами, затвердженими постановою КМУ від 21 жовтня 2020 р. № 979) відносно дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація».

Офіційний опонент:

Завідувачка кафедри аптечної
та промислової технології ліків
Національного медичного
університету імені О. О. Богомольця,
доктор фармацевтичних наук, професор

Ж. М. Полова

