

ВИСНОВОК

про наукову новизну, теоретичне та практичне значення результатів
дисертаційної роботи

Добрової Анни Олегівни

«Дослідження хімічної взаємодії та розробка методик контролю
якості лікарських препаратів з доксицикліном та амоксициліном»
на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона
здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація»

Актуальність теми дисертації.

Антибактеріальні лікарські засоби є невід'ємним компонентом сучасних схем лікування багатьох захворювань, обумовлених бактеріальними чинниками. Доксициклін та амоксицилін і його комбінація з клавулановою кислотою входять до сучасних міжнародних і вітчизняних клінічних протоколів і віднесені Всесвітньою організацією охорони здоров'я до першого класу найбільш вживаних ліків для забезпечення адекватної антибіотикотерапії багатьох захворювань. Комплексне застосування цих препаратів з іншими лікарськими засобами, а також вітамінами та нутрієнтами, що містять залізо, алюміній, магній та кальцій тощо актуалізує питання дослідження їх взаємодії та оцінки можливості утворення комплексів в умовах організму людини.

Водночас вищезначені наукові питання потребують використання належних аналітичних методик для проведення не тільки якісного, а також і кількісного аналізу та відповідної оцінки, які не в повній мірі надані у Державній фармакопеї України. Тому, на часі є розробка нових аналітичних методик та вдосконалення існуючих для якісного та кількісного визначення комплексоутворення між доксицикліном, амоксициліном і солями вищезазначених металів і мінеральними водами, що можуть містити їх катіони, а також проведення досліджень з валідації та верифікації методик контролю якості зазначених препаратів.

Все вищенаведене свідчить про безумовну актуальність дослідження хімічної взаємодії антибіотиків доксицикліну та амоксициліну із солями

металів, що входять до складу мінеральних вод та деяких лікарських засобів, а також необхідність розробки методик контролю якості доксицикліну та амоксициліну у його комбінованих лікарських формах із клавулановою кислотою.

Новизна дослідження та одержаних результатів.

Наукова новизна даної дисертаційної роботи може бути визначена за такими напрямками:

– уперше науково обґрунтовано та експериментально доведено можливість утворення стійких хелатних комплексів солей заліза (III), алюмінію, магнію та кальцію з доксицикліном та амоксициліном в змодельованих умовах одночасного прийому;

– у процесі дисертаційного дослідження верифіковано тест розчинення для капсул доксицикліну хіклату та запропоновано його модифікацію для вивчення взаємодії доксицикліну та амоксициліну з мінеральними водами;

– уперше досліджено вплив присутності мінеральних вод та солей металів на кінетику вивільнення доксицикліну із капсул та амоксициліну із таблеток у порівнянні із контрольними профілями розчинення *in vitro*;

– уперше розроблено методику оцінки комплексоутворення за допомогою методу електроімпедансної спектроскопії та за її допомогою досліджені процеси взаємодії доксицикліну та амоксициліну з солями заліза (III), алюмінію магнію та кальцію, а також визначені константи комплексоутворення;

– у процесі виконання дисертаційної роботи було проведено верифікацію ТШХ методики ідентифікації, а також кількісного визначення, тесту розчинення і методики визначення вмісту домішок для комбінованих ЛФ амоксициліну та клавуланової кислоти за допомогою методу ВЕРХ;

– уперше запропоновано трансфер ТШХ і ВЕРХ методик ідентифікації та кількісного визначення комбінованих ЛФ амоксициліну та клавуланової кислоти на ВЕТШХ і УЕРХ методики, проведено валідацію та доведено їх відповідність усім критеріям щодо надійності, відтворюваності та достовірності.

Наукова новизна дисертаційних досліджень підтверджена патентом

України на корисну модель № 142575 «Спосіб визначення калію клавуланату та амоксициліну в складі комбінованих лікарських форм».

Теоретичне значення отриманих результатів. У дисертаційній роботі надано теоретичне узагальнення наукової задачі дослідження взаємодії доксицикліну хіклату та амоксициліну з солями заліза (II), заліза (III), алюмінію, магнію, кальцію та з мінеральними водами, до складу яких входять іони цих металів, а також розроблено і науково обґрунтовано нові методики контролю якості цих ЛЗ, удосконалено та верифіковано існуючі.

Практичне значення отриманих результатів. Одержані результати дослідження мають таке практичне значення:

– запропоновано науково-практичне підґрунтя до раціонального застосування доксицикліну та амоксициліну з мінеральними водами, а також лікарськими засобами, що включають солі заліза (III), алюмінію, магнію та кальцію;

– верифіковані методики: тест розчинення для капсул доксицикліну хіклату, хроматографічні методики ідентифікації, кількісного визначення, розчинення, визначення вмісту домішок для комбінованих ЛФ амоксициліну та клавуланової кислоти можуть бути впроваджені у практичну діяльність вітчизняних фармацевтичних підприємств, науково-дослідних лабораторій з контролю якості лікарських засобів та включені у ДФУ;

– розширено кількість аналітичних методик для ідентифікації та кількісного визначення комплексоутворення доксицикліну та амоксициліну з мінеральними водами, а також лікарськими засобами, що включають солі заліза (III), алюмінію, магнію та кальцію.

Основні результати дисертації апробовані та впроваджені у освітню та науково-практичну діяльність ряду вітчизняних закладів вищої освіти.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Дисертаційну роботу виконано на сучасному науковому рівні. Використані автором методи досліджень відповідають поставленим завданням і 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 20 наукових робіт, у тому числі 6 статей у наукових фахових виданнях, з них 3 індексуються у наукометричній базі Scopus, 10 тез доповідей, 1 патент України на корисну модель.

Список опублікованих автором праць на тему дисертації:

1. Добрава, А.О. Біофармацевтичне дослідження взаємодії доксицикліну з мінеральними водами та напоями «in vitro» / А. О. Добрава, А. С. Матерієнко, О. С. Головченко, В. А. Георгіянц // Клінічна фармація. - 2017. - № 3. - С. 55-62. (*Особистий внесок – виконання експериментальних досліджень, обробка та аналіз результатів, участь у написанні статті*).

2. Dobrova, A. Verification of dissolution test for doxycycline hyclate in capsules to implement into the pharmacopoeial monograph / A. Dobrova, O. Golovchenko, V. Georgiyants // «ScienceRise: Pharmaceutical Science». – 2018. – № 1 (11). – Р. 16–20. (*Особистий внесок – планування та проведення експериментальної частини, обробка результатів, участь у написанні статті*).

3. Добрава, А. О. Аналіз сучасних підходів до попередження антимікробної резистентності: роль і місце фізико-хімічних методів досліджень in vitro та оцінки біоеквівалентності / А. О. Добрава, О. С. Попов, І. А. Зупанець, В. А. Георгіянц // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – №3(59). – 2019. С – 16-24. (*Особистий внесок – аналіз літературних джерел, оформлення матеріалів*).

4. Dobrova AO, Golovchenko OS, Georgiyants VA (2021) Modelling and investigation of amoxicillin chemical interaction with mineral waters containing a significant amount of calcium and magnesium salts. Pharmacia 68(1): 101-107. (*Scopus*) (*Особистий внесок – планування та проведення експериментальної частини, обробка та аналіз результатів, оформлення матеріалів*)

5. Dobrova, A. Simultaneous determination of amoxicillin and potassium clavulanate in combined medicinal forms: procedure transfer from HPLC to UPLC / A. Dobrova, O. Golovchenko, I. Bezruk, L. Ivanauskas, V. Georgiyants // Ces.slov.Farm. 69 (4), 2020. 186 -193. (**Scopus**) (Особистий внесок – планування експерименту, участь у проведенні експериментальної частини, оформлення та підготовка статті до друку).

6. Dobrova, A. ., Antonenko, Y. ., Golovchenko , O. ., Harna, N. ., Garna , S. ., & Georgiyants , V. . (2021). Development of the method for estimating complex formation using the electrochemical impedance spectroscopy on the example of the doxycycline and iron (III) interaction. ScienceRise: Pharmaceutical Science, 1 (29), 31–38. (**Scopus**) (Особистий внесок – участь у плануванні експерименту, підготовка досліджуваних зразків, обробка результатів, участь в оформленні статті до друку).

7. Добрава А. О. Безрук І. В., Георгіянц В. А, Іванаускас Л., Головченко О. С. Спосіб визначення калію клавуланату та амоксициліну в складі комбінованих лікарських форм: пат на корисну модель № 142575 Україна № u202000686; заявл 05.02.2020; опубл. 10.06.2020, Бюл. № 11. (Особистий внесок – участь у патентному пошуку, планування та проведення експериментальної частини, оформлення матеріалів).

8. Dobrova, A. Study of doxycycline interaction with some mineral waters and drinks / A. Dobrova, O. Golovchenko, V. Georgiyants // «ChemCYS 2018» Chemistry Conference for Young Scientists: Book of Abstracts (February 21-23). – Blankenberge, Belgium, 2018. – P. 87.

9. Dobrova, A. Applying the comparative kinetics “Dissolution” test for studying possible doxycycline interaction / A. Dobrova, O. Golovchenko, V. Georgiyants // The 8th International Conference on Pharmaceutical Sciences and Pharmacy Practice dedicated to the 80th anniversary of the Museum of History of Lithuanian Medicine and Pharmacy: Book of Abstracts. – Kaunas, Lithuania, 2017. – P.59-60.

10. Добрава, А.О. Перспективы изучения взаимодействия амоксициллина и клавулановой кислоты с солями металлов для обеспечения качественной терапевтической помощи / А. О. Добрава, О. С. Головченко,

В.А. Георгиянц, Н.Б. Саидов // "Наука и инновация". Душанбе: «Сино». - 2017. - №3. - С. 39-40.

11. Добрава, А.О. Риск взаимодействия антибиотиков с компонентами минеральных вод / А.О. Добрава, О.С. Головченко, В.А. Георгиянц // Приоритеты фармации и стоматологии: от теории к практике: сб. мат. VI науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Алматы, 2017. – С. 68-69.

12. Dobrova, A. O. Amoxicillin and metal salts interaction study by UV-spectrophotometry methods / Dobrova A. O. Golovchenko O. S. Georgiyants V. A. // Topical issues of new medicines development: матеріали XXVI Міжнародної науково-практичної конференції молодих учених та студентів (10-12 квіт. 2019 р., м. Харків). – Харків: НФаУ, 2019. – с.66.

13. Bondareva, A. Yu. Modeling of dissolution kinetics of antibiotics with mineral waters / A. Yu. Bondareva, A. O. Dobrova, O. S. Golovchenko , V. A. Georgiyants // Topical issues of new drugs development: Abstracts of XXV International Scientific And Practical Conference of Young Scientists and Student (Kharkiv, April 18-20,2018). - Kharkiv: NUPh, 2018. - P. 86-87.

14. Добрава, А. О. Хімічне обґрунтування раціонального прийому препаратів амоксициліну / А. О. Добрава, В. А. Георгіянц // Збірник матеріалів Буковинського міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених, ВІМСО 2018. - БДМУ, Чернівці, 2018. - С. 420.

15. Dobrova, A. / Experimental study of rational drug use // A. Dobrova, O. Golovchenko, V. Georgiyants // 34th Congress and international scientific-practical conference of the Lithuanian pharmaceutical association (19th of October). Book of abstracts. – Vilnius, Lithuania. – 2019. – P. 12

16. Добрава, А. О. Перспективи використання імпедансної спектроскопії для дослідження взаємодії лікарських засобів із солями металів / А. О. Добрава, Є. О. Антоненко, В.А. Георгіянц // Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку : матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України, м. Харків, 19-20 вересня 2019 р. : у 2 т. / редкол. : А. А. Котвіцька та ін. –Харків : НФаУ, 2019. – Т. 1. – с. 361-362

17. Добрава, А.О. Перспективи методики ультра-високоєфективної рідинної хроматографії для кількісного визначення таблеток амоксициліну клавуланату / А.О. Добрава, О.С. Головченко, В.А. Георгіянц // Збірка тез всеукраїнської науково-практичної конференції «Актуальні питання сучасної медицини і фармації» (до 50-річчя заснування ЗДМУ) (18-25 квітня, 30 травня 2018р.). – Запоріжжя, 2018. – С. 150.

18. Dobrova, A. O. Optimization of HPLC conditions for analysis of cations and anions in mineral waters for medicines interaction studies / Dobrova A. O., Bezruk I. V., Georgiyants V. A., Ivanauskas L. // Управління якістю в фармації : матеріали XIII наук.-практ. конф., м. Харків, 17 трав. 2019 р. – Х. : НФаУ, 2019. – С. 47.

19. Добрава, А. О. Верифікація тесту розчинення таблеток амоксициліну та клавуланової кислоти / А. О. Добрава, О. С. Головченко, І. В. Безрук, Л. Іванаускас, В. А. Георгіянц // Управління якістю в фармації : матеріали XIV наук.-практ. конф., м. Харків, 22 трав. 2020 р. – Х. : НФаУ, 2020. С. - 43.

20. Добрава, А. О. Реалізація методики тонкошарової хроматографії в умовах високоєфективної тонкошарової хроматографії для аналізу таблеток амоксициліну з клавуланатом / А. О. Добрава., І. В. Безрук, В. А. Георгіянц Л. Іванаускас // Матеріали Науково-практичної конференції «Сучасні проблеми фармакології, косметології та аромології» (4 жовтня 2019 р., м. Одеса) – 2019. – с. 71

Апробація результатів дисертації. Фаховий семінар з попередньої експертизи результатів дисертаційної роботи Добрової А. О. відбувся 12.05.2021 р. на кафедрі фармацевтичної хімії під головуванням доцента кафедри, кандидата фармацевтичних наук, доцента Бевз Н. Ю . за участю рецензентів доктора фармацевтичних наук, професора Євтіфєєвої О. А. та доктора фармацевтичних наук, професора Здорика О. А. Також на фаховому семінарі з попередньої експертизи дисертації були присутні співробітники кафедр фармацевтичної хімії, аналітичної хімії та аналітичної токсикології, медичної хімії, хімії природних сполук і нутриціології, неорганічної та фізичної хімії, кафедри якості, стандартизації та сертифікації ліків Інституту

підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету, кафедри фізичної і біомедичної електроніки та комплексних інформаційних технологій Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна. На всі поставлені питання дисертантом було надано ґрунтовні відповіді.

Основні наукові результати дисертаційного дослідження презентовано в доповідях на міжнародних та всеукраїнських науково-практичних конференціях: International Conference of Pharmacy Students “Be in progress”(Lublin, 2016), VI науково-практичній конференції з міжнародною участю «Приоритеты фармации и стоматологии: от теории к практике (Алмати, 2017), «The 8th International Conference on Pharmaceutical Sciences and Pharmacy Practice» (Kaunas, 2017 p.), Chemistry Conference for Young Scientists «ChemCys 2018» (Blankenberge, 2018), 34th Congress and international scientific-practical conference of the Lithuanian pharmaceutical association (Vilnius, 2019), V Міжнародному медико-фармацевтичному конгресі студентів і молодих учених ВІМСО 2018 (Чернівці, 2018 p.), Всеукраїнській Науково-практичній конференції “Актуальні питання сучасної медицини і фармації” (до 50-річчя заснування ЗДМУ) (Запоріжжя, 2018 p.), Всеукраїнській Науково-практичній конференції «Сучасні проблеми фармакології, косметології та ароматології» (м. Одеса, 2019 p.), науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченої 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України “Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку” (Харків, 2019 p.), XI, XIII і XIV науково-практичних конференціях "Управління якістю в фармації" (Харків, 2017, 2019, 2020 p.), XXIV, XXV, XXVI International Scientific And Practical Conference of Young Scientists and Student «Topical issues of new medicines development (Харків, 2017, 2018, 2019 p.).

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

1. Потребує більш чіткого пояснення питання чому у якості модельної молекули було обрано доксициклін, який відноситься до групи напівсинтетичних тетрациклінів, для дослідження утворення комплексів

амоксицикліну (група напівсинтетичних бета-лактамних антибіотиків) з катіонами металів.

2. Відомо, що амоксициклін являє собою слабку основу і тому найбільш повне всмоктування його відбувається при слабколужних значення рН у верхніх відділах тонкого кишківника. Виникає закономірне питання, чи залишаються стабільними комплекси, утворені в хлористоводнево кислому середовищі, при зміні рН? Чи проводилися дослідження даних процесів?

3. У розділі 3 варто б було навести порівняння результатів кількісного аналізу досліджуваних мінеральних вод методами комплексонометрії та ВЕРХ.

4. Дослідження комплексоутворення методом електрохімічної імпедансної спектроскопії викликають неабиякий інтерес, але на ряду з цим виникає низка питань щодо можливості використання даного методу у фармацевтичному аналізі, відтворюваності результатів аналізу та валідації аналітичних методик.

5. У пункті 5.1 метод ВЕТШХ можна було б використати більш комплексно, а саме, використовувати для одночасної ідентифікації амоксициліну та клавуланової кислоти, а також для кількісного визначення компонентів.

Вказані зауваження не мають принципового значення і не зменшують наукові результати, отримані під час виконання дисертаційної роботи.

Дисертаційна робота написана грамотно, є актуальною і завершеною науковою працею. 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 Добрової Анни Олегівни за темою «Дослідження хімічної взаємодії та розробка методик контролю якості лікарських препаратів з доксицикліном та амоксициліном» (науковий керівник – доктор фармацевтичних наук, професор Георгіянц В.А.) та наукові праці, у яких висвітлені основні наукові результати, визначивши особистий внесок дисертантки та співавторів, а також за результатами попередньої експертизи (фахового семінару), вважаємо, що робота є

актуальною та виконана з використанням сучасних методів експериментального дослідження, є закінченим науковим дослідженням, у якому отримані нові науково обґрунтовані результати, що мають наукову новизну та практичну значимість.

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 (зі змінами, затвердженими постановою Кабінету Міністрів України від 21 жовтня 2020 р.№ 979) відносно дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії та може бути рекомендована до офіційного захисту у спеціалізованій вченій раді.

Рецензенти:

**Професор кафедри
фармацевтичної хімії НФаУ,
д.фарм.н., професор,**



Ольга ЄВТІФЄЄВА

**Доцент кафедри якості стандартизації
та сертифікації ліків ІПКСФ НФаУ,
д.фарм.н., професор**



Олександр ЗДОРИК

Підпис проф. Євтіфєєвої О. та проф. Здорика О. засвідчую:

Фахівець
з питань кадрової роботи НФаУ



Т.М. Богатир

14.05.2021 р.