

РЕЦЕНЗІЯ

на дисертаційну роботу

Зупанця Ігора Володимировича на тему

«Розробка технології таблеток з парацетамолом комбінованого складу»,
представлену до спеціалізованої вченої ради ДФ 64.605.050 у Національному
фармацевтичному університеті для розгляду та проведення офіційного
захисту на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона
здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація»

Обґрунтування вибору теми дослідження.

Сучасним напрямом у розробці твердих лікарських форм є таблетки, що диспергуються у ротовій порожнині або Orally Disintegrating Tablet (ODT). Ця сучасна лікарська форма не потребує великої кількості води для запивання, характеризується швидким розпаданням, кращою біодоступністю та меншою токсичністю за рахунок часткового зменшення ефекту першого проходження через печінку, оскільки АФІ можуть всмоктуватися уже у ротовій порожнині.

За міжнародними рекомендаціями парацетамол є препаратом першої лінії терапії хронічного болю, який вражає від 10 % до 55 % населення та є актуальною проблемою для сучасної медицини та фармації. Порівняно з іншими ненаркотичними анальгетиками та нестероїдними протизапальними засобами (метамізол, напроксен, ібупрофен та ін.), парацетамол вважається більш безпечним за рахунок меншої кількості побічних ефектів, насамперед таких як гастро- та кардіотоксичність.

Проте істотним недоліком парацетамолу є гепатотоксичність у високих дозах та/або при тривалому застосуванні, що може виникнути при лікуванні хронічних захворювань. За даними літератури, комбінація парацетамолу з N-ацетил-D-глюкозаміном знижує гепатотоксичність та потенціює анальгетичну дію парацетамолу. Отже, розробка комбінованого лікарського засобу у формі ODT на основі парацетамолу та N-ацетил-D-глюкозаміну, що виявлятиме

жарознижувальний та знеболюючий ефект та може бути використаний для терапії хронічного болю, є актуальним завданням.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертаційне дослідження виконано відповідно до плану науково-дослідних робіт НФаУ «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини» (№ державної реєстрації 0114U000945).

Наукова новизна одержаних результатів. Автором дисертації вперше науково обґрунтовано оптимальний склад і промислову технологію нового ЛЗ – комбінованих таблеток, що розпадаються у ротовій порожнині аналгетичної дії на основі парацетамолу та N-ацетил-D-глюкозаміну. Для цього було проведено сучасні експериментальні фармакотехнологічні, фізико-хімічні та біологічні дослідження.

Вперше розроблено методики ідентифікації та кількісного визначення активних фармацевтичних інгредієнтів у ODT, визначено фізико-хімічні властивості та біологічну активність діючих речовин, вивчено стабільність розробленого лікарського засобу в процесі зберігання.

Для розробленого препарату підібрано раціональне пакування та встановлено оптимальні умови зберігання, що забезпечують стабільність препарату протягом терміну зберігання.

За результатами доклінічного дослідження на щурах було доведено ефективність обраного складу на моделі карагенінового запалення. У субхронічному дослідженні токсичності доведено, що комбінація парацетамолу з N-ацетил-D-глюкозаміном виявляє менший гепатотоксичний вплив, ніж парацетамол в тій самій дозі за аналогічних умов застосування.

За результатами дисертаційного дослідження отримано патент України на корисну модель № 151413 «Спосіб отримання фармацевтичної композиції у формі таблеток, що диспергуються у ротовій порожнині з парацетамолом та N-ацетил-D-глюкозаміном», та подано заявку на патент України на винахід (заявка № а 2021 06201 від 04.11.21 р.) «Спосіб отримання фармацевтичної

композиції у формі таблеток, що диспергуються у ротовій порожнині з парацетамолом та N-ацетил-D-глюкозаміном».

Практичне значення одержаних результатів. На основі експериментальних досліджень розроблено новий оригінальний комбінований лікарський засіб у формі ODT, що містить парацетамол та N-ацетил-D-глюкозамін, аналгетичної дії, який може застосовуватися при терапії стійкого довготривалого больового синдрому.

Результати дисертаційних досліджень впроваджені у навчальний процес та наукову роботу низки кафедр закладів вищої освіти: кафедри технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького; кафедри фармацевтичної технології Школи фармації НАТ «Казахський національний медичний університет ім. С. Д. Асфендіярова»; кафедри аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця; кафедри технології ліків Національного фармацевтичного університету; кафедри заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету та кафедри технології фармацевтичних препаратів Національного фармацевтичного університету.

Повнота викладення матеріалів дослідження в опублікованих роботах, а також їх апробації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 25 наукових праць: 1 стаття, що індексується у наукометричній базі *Scopus*, 4 статті у наукових фахових виданнях України, 1 патент України на корисну модель, 1 методичні рекомендації та 18 тез доповідей. Наукові публікації дисертанта повною мірою відображають результати наукового дослідження.

Дисертаційна робота апробована на 18 конференціях різного рівня як вітчизняних, так і закордонних.

Аналіз дисертаційної роботи

Дисертація Зупанця Ігора Володимировича структурована відповідно до вимог МОН України. Робота викладена на 217 сторінках друкованого

тексту, складається зі вступу, 5 розділів, висновків, списку використаних джерел та додатків. Обсяг основного тексту складає 161 сторінку друкованого тексту. Робота ілюстрована 26 таблицями та 43 рисунками. У списку використаних джерел міститься 166 найменувань.

Анотація оформлена відповідно до чинних вимог.

У *вступі* обґрунтовано актуальність наукового дослідження, викладено мету та завдання роботи, наукову новизну і практичне значення одержаних результатів та описано особистий внесок дисертанта у виконанні дисертаційних досліджень.

Перший розділ (огляд літератури) складається з 4 підрозділів. Спираючись на сучасні літературні джерела, автором детально охарактеризовано сучасний стан фармакотерапії хронічного болю, основні етіологічні та патогенетичні ланки довготривалого больового синдрому; визначено доцільність використання парацетамолу для лікування хронічного болю. Зупанцем І.В. встановлено можливість використання N-ацетил-D-глюкозаміну для нівелювання токсичного впливу парацетамолу та освітлено актуальність створення такої комбінації у новому препараті у формі ODT.

Другий розділ присвячений загальній методології проведення досліджень, щодо розробки таблеток у формі ODT. У розділі наведено обґрунтування вибору активних фармацевтичних інгредієнтів, їх характеристики та сучасні допоміжні речовини, що були застосовані у фармацевтичній розробці твердої лікарської форми; методики фармакотехнологічних, фізико-хімічних, фармакологічних та мікробіологічних досліджень та умови їх проведення. Використані методи є адекватними поставленим меті та завданням дисертаційного дослідження та відповідають високому науковому рівню роботи.

У *третьому розділі* наведено аналіз ринку лікарських засобів, які виявляють аналгетичну дію та показано наявність цієї групи препаратів на вітчизняному фармацевтичному ринку. Наведено результати вибору найбільш ефективного співвідношення між Actimask Acetaminophen та N-

ацетил-D-глюкозаміном – 4:1. Розраховано разову дозу для людини – 500 мг композиції парацетамолу із N-ацетил-D-глюкозаміном. Дисертантом наведено результати проведених експериментів щодо дослідження фізико-хімічних та фармакотехнологічних властивостей субстанцій Actimask® Acetaminophen та N-ацетил-D-глюкозаміну (мікроскопічні дослідження порошоків; вологопоглинальна здатність та фракційний склад гранулометричних фракцій інгредієнтів та їх суміші; термогравіметричного аналізу та ін.). Вивчено властивості допоміжних речовин (зв'язувальних речовин, дезінтегрантів, коригентів смаку та ін.). Вибір коригентів смаку дисертант проводив із використанням двох методів аналізу смаку: панель добровольців та ВАТА на щурах. Було визначено оптимальний вміст допоміжних речовин у складі розроблених таблеток із використанням методу математичного прогнозування. Розроблено оптимальний склад таблеток під умовною назвою «Глюкопар» для фармакотерапії хронічного болю.

Четвертий розділ присвячений розробці технології виробництва та складенню технологічної схеми одержання комбінованого засобу у формі ОДТ під умовною назвою «Глюкопар» із зазначенням критичних параметрів виробництва. Відповідно до вимог ДФУ, що висуваються до таблеток, що диспергуються у ротовій порожнині, досліджено основні органолептичні, фізичні, фармакотехнологічні показники якості. Дисертантом складено специфікацію на таблетки. Наведено результати досліджень із ідентифікації діючих речовин (парацетамолу та N-ацетил-D-глюкозаміну), їх кількісне визначення. Досліджено стабільність розробленого лікарського засобу у процесі зберігання: експериментально визначено термін та умови зберігання – 24 місяці у блістерній упаковці № 10 за температури не вище 25 °С.

В п'ятому розділі дисертант на основі проведених фармакологічних досліджень на щурах встановив оптимальний склад таблеток «Глюкопар». Досліджено субхронічну токсичність досліджуваного лікарського засобу. Встановлено, що комбінація парацетамолу з N-ацетил-D-глюкозаміном (4:1)

виявляє меншу гепатотоксичність порівняно із застосуванням парацетамолу за тих самих умов.

Загальні висновки дисертаційної роботи висвітлюють результати експериментальних досліджень і узагальнюють проаналізований теоретичний матеріал, що характеризує високий методичний рівень та завершеність роботи.

Особистий внесок здобувача. Зупанець Ігор Володимирович провів аналіз та узагальнення літературних джерел даних щодо проблеми етіопатогенетичних аспектів хронічного болю, терапії, розробок аналгетичних препаратів, стану вітчизняного фармацевтичного ринку лікарських засобів зазначеного напрямку дії.

Дисертантом разом із науковим керівником визначено мету, завдання та обґрунтовано загальну методологію досліджень. Теоретично обґрунтовано та розроблено склад і технологію отримання таблеток, що розпадаються у ротовій порожнині, проведено планування експериментальних досліджень, а також проведено експериментальну роботу за темою дисертації. За допомогою фізико-хімічних, структурно-механічних та біофармацевтичних досліджень обґрунтовано вибір АФІ та допоміжних речовин, розроблено технологію таблеток, що диспергуються у ротовій порожнині, визначено їх показники якості, розроблено та валідовано методики ідентифікації та кількісного визначення парацетамолу та N-ацетил-D-глюкозаміну, встановлено стабільність препарату та умови зберігання.

Усі наукові та практичні результати, положення, висновки та рекомендації, що викладені в дисертації, отримано автором самостійно.

Дисертанту належать фактичні матеріали і основні творчі доробки, які були опубліковані у фахових наукових виданнях.

Тематика роботи актуальна для сучасної медицини й фармації, а наведені результати і висновки досліджень деталізовані та логічно витікають із поставлених завдань.

Зауваження і пропозиції.

Оцінюючи дисертаційну роботу Зупанця Ігора Володимировича принципових зауважень не маю. Робота написана логічно, з дотриманням існуючих вимог щодо структури, змісту та оформлення. Але у дисертації наявні поодинокі технічні помилки, по тексту роботи зустрічаються невдалі стилістичні вирази.

Поряд з позитивними характеристиками дисертаційної роботи необхідно відзначити деякі зауваження та пропозиції:

1. У пункті 3.4.1, присвяченому обґрунтуванню вибору зв'язувальних речовин та дезінтегрантів у складі композиції, для кращого сприйняття варто було навести склад модельних зразків.

2. Варто було навести більш детальне обґрунтування вибору ароматизатора та його кількісного вмісту у складі таблеток.

3. На мій погляд, визначення смакових характеристик таблеток варто було проводити після оптимізації складу таблеток методом математичного прогнозування

Відмічені вище зауваження та пропозиції на мають значний вплив на загальну високу оцінку виконаної роботи і не принижують її наукової та практичної цінності.

При ознайомленні з дисертаційною роботою виникли запитання, які доцільно обговорити в ході наукової дискусії:

1. Яким чином проводився відбір добровольців при дослідженні смакових характеристик таблеток методом експертних оцінок?

2. Чи наведені визначені параметри якості ODT у ДФУ та/або міжнародних рекомендаціях?

Висновок

Дисертаційна робота здобувача, Зупанця Ігора Володимировича, «Розробка технології таблеток з парацетамолом комбінованого складу» є завершеним науковим дослідженням. Також у науковій праці відсутні зауваження щодо академічної доброчесності та наявності плагіату. Тому

можу зробити висновок, що дисертаційна робота відповідає вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою КМУ від 12 січня 2022 року № 44, а здобувач, Зупанець Ігор Володимирович, заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація».

Рецензент:

Завідувачка кафедри біотехнології
НФаУ, докторка фармацевтичних
наук, професорка



Наталя ХОХЛЕНКОВА

Підпис Хохленкової Н. засвідчує:

Провідний працівник НФаУ В.І. Дверницька

