

## 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.** Парацетамол є поширеним анальгетиком не лише в Україні, а й в усьому світі та препаратом першої лінії лікування болю і лихоманки у пацієнтів різного віку. Однак, серйозним побічним ефектом парацетамолу є гепатотоксичність. Отруєння парацетамолом дуже поширені, на них припадає близько 50 % медикаментозних інтоксикацій у Великій Британії та 10 % – у США. Лише у Великій Британії щороку до лікаря звертаються до 100000 осіб. Для нівелювання токсичного впливу парацетамолу доцільним є використання комбінації з препаратами, які виявляють гепатопротекторні властивості.

Аналізуючи призначення парацетамолу при терапії хронічного болю, актуальним є використання сучасних лікарських форм для забезпечення комфорту застосування та пришвидшення настання фармакологічного ефекту. Однією з таких лікарських форм є таблетки, що дезінтегруються у ротовій порожнині.

Оцінюючи наведене вище, актуальною є розробка складу та технології комбінованого лікарського засобу у сучасній лікарській формі з парацетамолом та гепатопротекторним компонентом для зменшення токсичного впливу на людину.

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

Дисертаційна робота виконана згідно з планом 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.** Дисертантом уперше проведено комплексне дослідження, спрямоване на наукове обґрунтування фармакологічно активної комбінації парацетамолу та N-ацетил-D-глюкозаміну із вираженим аналгетичним ефектом та гепатопротекторним впливом.

Здобувачем, спираючись на результати фармакотехнологічних, фізико-хімічних, аналітичних, біологічних досліджень, уперше обґрунтовано оптимальний склад і промислову технологію нового лікарського засобу у формі орально диспергованих таблеток (ОДТ) аналгетичної дії на основі парацетамолу та N-ацетил-D-глюкозаміну.

Із використанням сучасних методів досліджень запропоновано методики якісного та кількісного визначення активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) у таблетках, визначено стабільність препарату, умови та терміни його зберігання.

При проведенні доклінічних досліджень на моделі карагенінового набряку у щурів, уперше доведено специфічну фармакологічну активність і безпечність розроблених ОДТ під умовною назвою «Глюкопар».

За результатами проведених досліджень отримано патент України на корисну модель № 151413, що опублікований у бюлетені № 29 від 20.07.22 р. за заявкою у 2021 06200 від 04.11.21 р. «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 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 підставі проведених досліджень автором створено та запропоновано для використання у практичній медицині новий оригінальний комбінований лікарський засіб у формі ОДТ аналгетичної дії для терапії хронічного болю.

Окремі фрагменти досліджень, що наведені у дисертаційній роботі, впроваджені у навчальний процес та наукову-дослідну роботу профільних кафедр закладів вищої освіти України та Казахстану.

**Повнота викладення матеріалів дослідження в опублікованих роботах, а також їх апробації.** За матеріалами дисертації опубліковано 25 наукових праць, з них 5 статей у наукових фахових виданнях України (1 індексується наукометричною базою даних Scopus), 1 патент на корисну модель, 18 тез доповідей та 1 методичні рекомендації. Публікації повною мірою відображають результати дисертаційного дослідження.

Дисертаційна робота апробована на 18 конференціях (вітчизняних та закордонних).

**Аналіз дисертаційної роботи.** Дисертаційна робота має традиційну структуру: вступ, огляд літератури (розділ 1), чотири розділи, що містять експериментальні дослідження та їх результати, висновки, список використаних літературних джерел і додатки.

Дисертаційна робота викладена на 217 сторінках друкованого тексту, з них обсяг основного тексту – 161. Робота проілюстрована 26 таблицями та 43 рисунками. Список використаних джерел містить 166 найменувань.

**Перший розділ** містить узагальнені відомості щодо сучасного стану хронічного болю. Обґрунтовано вибір АФІ для розробки фармацевтичної композиції анальгетичної дії. Охарактеризовано парацетамол, його призначення, механізм анальгетичної дії та токсичного впливу. Автором узагальнено дані наукових джерел щодо ОДТ, особливості використання та їх розробки, визначено критичні параметри розробки та необхідний вибір допоміжних речовин.

**У другому розділі** дисертантом обґрунтовано методологію створення комбінованого лікарського препарату у формі ОДТ із парацетамолом та N-ацетил-D-глюкозаміном. Наведено інформацію про об'єкти, методи та методики досліджень, що використані у експериментальних дослідженнях.

**У третьому розділі** наведено результати маркетингового дослідження ринку анальгетичних препаратів та доведено доцільність обраної фармацевтичної розробки. Наведено теоретичне та експериментальне обґрунтування складу та метод отримання фармацевтичної композиції: визначені характеристики АФІ, проведено дослідження вибору допоміжних речовин (зв'язувальних,

дезінтегрантів, коригентів). Визначено оптимальний склад фармацевтичної композиції під умовною назвою «Глюкопар» (на одну таблетку у перерахунку на 100 % речовини): Actimask<sup>®</sup> Acetaminophen – 400,0 мг, N-ацетил-D-глюкозамін – 100,0 мг, Plasdone S-630 – 82,8 мг, Kollidon CL – 74,52 мг, аспартам – 57,96 мг, ароматизатор – 16,56 мг, лимонна кислота безводна – 24,84 мг, натрію гідрокарбонат – 24,84 мг, натрію стеарилфумарат – 16,56 мг.

*У четвертому розділі* дисертантом, базуючись на результатах фармакотехнологічних, фізико-хімічних та аналітичних досліджень, розроблено технологію отримання, встановлено контрольні показники якості отримання ОДТ із парацетамолом та N-ацетил-D-глюкозаміном аналгетичної дії. Наведено експериментальні дослідження з контролю якості препарату, дослідження стабільності таблеток «Глюкопар» у процесі зберігання з урахуванням режиму температури та вологості.

*У п'ятому розділі* Зупанець І. В. дослідив біофармацевтичні властивості розробленої композиції на моделі ліпідних біомембран за допомогою диференціальної скануючої калориметрії. Проведено експериментальне дослідження субхронічної токсичності та встановлено ефективність та безпечність обраного складу таблеток «Глюкопар».

**Висновки** дисертаційної роботи висвітлюють результати експериментальних досліджень і узагальнюють теоретичний матеріал.

#### **Особистий внесок здобувача.**

Здобувачем разом із науковим керівником визначено мету та завдання роботи, дизайн наукового дослідження, проведено обговорення отриманих результатів та зроблено висновки.

Здобувачем самостійно проведено узагальнення даних наукових літературних джерел за темою дисертації, проведено експериментальні дослідження, статистичну обробку отриманих результатів, оформлено всі розділи дисертаційної роботи та зроблено висновки.

Здобувачу належать результати і основні наукові напрацювання, що опубліковані у наукових виданнях.

У роботі не спостерігаються ознаки академічного плагіату.

### **Зауваження і пропозиції**

Ознайомившись та проаналізувавши дисертаційну роботу **Зупанця Ігора Володимировича** вважаю за необхідне вказати, що експериментальні дослідження виконані на високому науковому рівні, використовуючи сучасні методи дослідження, та базуються на ґрунтовному теоретичному матеріалі. Направленість дисертаційної роботи є актуальною для практичної медицини та фармації, а наведені наукові результати та висновки є логічним завершенням поставлених завдань.

Дисертація є структурованою науковою працею, що містить чіткі та лаконічні висновки до розділів та роботи в цілому.

Разом із позитивною оцінкою, маю за необхідне відмітити деякі зауваження і пропозиції:

1. У розділі 2, п. 2.3 варто було навести методологію відбору проб у конусі після дії вібрації при дослідженні сегрегації АФІ.

2. У пункті 3.3 зазначено що N-ацетил-D-глюкозамін ймовірно виявляє електростатичну взаємодію із металевими ситами, тому присутня різниця між результатами ситового аналізу та лазерної дифракції. Також присутня сегрегація суміші при змішуванні Actimask Acetaminophen з N-ацетил-D-глюкозамін. Для усунення даних явищ запропонована волога грануляція N-ацетил-D-глюкозаміну, проте відсутнє експериментальне підтвердження її доцільності.

3. У пункті 3.4.2 використані підсолоджувачі із різним ступенем солодкості, проте обирали їх у однаковій концентрації. Варто було б варіювати кількістю підсолоджувача із урахуванням його ступеню солодкості та зазначити склад модельних зразків.

4. Варто було провести оцінку фармакоеконімічної доцільності фармацевтичної розробки даної композиції із вибраними АФІ.

Під час наукової дискусії вважаю за необхідне поставити наступні запитання за матеріалами дисертаційної роботи:

- Як змінилась швидкість розпадання таблетки до і після уведення шипучої композиції? Чи вплинула вона на інші показники якості таблеток?
- Чи є протоколи лікування хронічного болю в Україні?

Проте, вказані недоліки та зауваження не мають впливу на наукову і практичну значимість дисертаційної роботи та загальну позитивну оцінку дисертації.

### **Висновок**

Із вищевикладеного можна зробити висновок, що дисертаційна робота Зупанця Ігора Володимировича «Розробка технології таблеток з парацетамолом комбінованого складу» є закінченою науковою працею, в якій досягнута основна мета та вирішені завдання дослідження. 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 аптечної технології ліків НФаУ, доктор фармацевтичних наук, професор



Лілія ВИШНЕВСЬКА

Підпис проф. Вишневської Л. І. засвідчую

*Начальник*

*кафедри*



*Л. І. Вишневської*

*Лілія Вишневська*