

Відгук

на дисертаційну роботу

Зупанця Ігоря 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.

У сучасній фармацевтичній галузі вибір лікарської форми для забезпечення ефективності та зручності лікарського засобу є одним з основних завдань. При цьому промисловий процес має бути простим та ефективним. Застосування таблеток, що розпадаються у ротовій порожнині значно покращує комплаєнс пацієнтів, забезпечує швидкий ефект та збільшує біодоступність активних фармацевтичних інгредієнтів.

Оцінюючі дані, щодо розповсюдження хронічного болю на теренах України та світу, можливо з впевненістю стверджувати про актуальність створення нового лікарського препарату, направлено на терапію цього патологічного стану. Аналізуючи міжнародні настанови та протоколи лікування хронічного болю встановлено, що першочергово застосовують ненаркотичні анальгетики, такі як парацетамол. Проте основним недоліком парацетамолу є гепатотоксичність, що є головною проблемою при його тривалому призначенні для лікування хронічного болю. Для подолання цієї проблеми можуть бути розроблені комбіновані препарати, що поєднують парацетамол із гепатопротекторами. N-ацетил-D-глюкозамін є одним з активних фармацевтичних інгредієнтів з гепатопротекторними властивостями.

Тому актуальною є розробка комбінованого препарату, що містить парацетамол і N-ацетил-D-глюкозамін із анальгетичним та одночасно

гепатопротекторним ефектом у сучасні лікарській формі – таблетки, що розпадаються у ротовій порожнині.

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. На підставі результатів фармакологічних, фармакотехнологічних, фізико-хімічних і біологічних досліджень у даній роботі вперше науково обґрунтовано оптимальний склад і технологію нового лікарського засобу – комбінованих таблеток, що розпадаються у ротовій порожнині з аналгетичними властивостями на основі парацетамолу та N-ацетил-D-глюкозаміну. Розроблено методики ідентифікації та кількісного аналізу активних речовин у таблетках, визначення їхніх фізико-хімічних властивостей і біологічної активності. Встановлено, що оптимальні умови зберігання і вибір упаковки забезпечують стабільність лікарського засобу впродовж двох років. Фармакологічні дослідження продемонстрували обґрунтованість складу та ефективність пропонованого комбінованого препарату на моделі карагенінового набряку у щурів. На моделі субхронічної токсичності доведено наявність більш вираженого профілю безпечності досліджуваних таблеток у комбінації парацетамолу з N-ацетил-D-глюкозаміном, ніж окремо парацетамолу.

За результатами проведених досліджень отримано патент України на корисну модель № 151413, що опублікований у бюлетені № 29 від 20.07.22 р. за заявкою u 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. Практичні здобутки дисертаційної роботи полягають у створенні нового оригінального комбінованого лікарського засобу аналгетичної дії на основі комбінації парацетамолу з N-ацетил-D-глюкозаміном у формі таблеток, що розпадаються у ротовій порожнині, для лікування хронічного болю, який буде запропоновано вітчизняним виробникам лікарських засобів для впровадження та покращить стан фармацевтичного забезпечення населення України.

За результатами дисертаційної роботи розроблено методичні рекомендації «Технологічні аспекти створення таблеток, що диспергуються у ротовій порожнині».

Окремі фрагменти дисертаційної роботи впроваджені у навчальний процес та наукову роботу кафедр технології ліків, заводської технології ліків і технології фармацевтичних препаратів Національного фармацевтичного університету; кафедри технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького (*акт впровадження від 25.10.2022 р.*); кафедри фармацевтичної технології Школи фармації НАТ «Казахський національний медичний університет ім. С. Д. Асфендіярова» (*акт впровадження від 24.01.2022 р.*); кафедри аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця (*акт впровадження від 01.11.2022 р.*).

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 (з них 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 Зупанця І. В. викладена на 217 сторінках друкованого тексту, складається зі вступу, п'яти розділів, висновків, списку використаних джерел і додатків. Обсяг основного тексту – 161 сторінок друкованого тексту. Робота ілюстрована 26 таблицями та 43 рисунками. Список використаних джерел містить 166 найменування.

У першому розділі дисертації проведено дослідження стану терапії хронічного болю, його патогенетичних та етіологічних аспектів. Аналіз міжнародних протоколів та рекомендацій надав дані щодо терапії хронічного болю із використанням ненаркотичних анальгетиків. Наведено стислу характеристику парацетамолу, умови його вибору для терапії хронічного болю та можливі побічні ефекти (насамперед гепатотоксичність). Проведено аналіз лікарської форми, такої як таблетки, що розпадаються у ротовій порожнині. Визначено вимоги до цієї лікарської форми, критичні параметри розробки, можливі недоліки та шляхи їх усунення.

У другому розділі дисертантом представлено загальну методологію проведення досліджень під час розробки таблеток, що розпадаються у ротовій порожнині. У розділі описано активні фармацевтичні інгредієнти та сучасні ексципієнти, що використовувалися при фармацевтичній розробці, методологія та умови проведення фізико-хімічних, фармакологічних, фармакотехнологічних і аналітичних досліджень.

У третьому розділі було проведено маркетингові дослідження фармацевтичного ринку препаратів, що можуть застосовуватися для терапії хронічного болю і було встановлено, що український ринок є імпортозалежним та кількість препаратів для лікування хронічного болю у сучасних лікарських формах є незначною. Результати фармакологічних досліджень виявили, що найефективнішим співвідношенням та дозою комбінації парацетамолу (Actimask®) та N-ацетил-D-глюкозаміну є 4:1 у дозі 50 мг/кг за сумою діючих речовин на масу щура. Була перерахована разова доза на людину, що становила 500 мг композиції парацетамолу та N-ацетил-D-

глюкозаміну. Наступними кроками роботи було встановлення фармакотехнологічних властивостей Actimask® Acetaminophen та N-ацетил-D-глюкозаміну, включно з мікроскопічним дослідженням порошку, гігроскопічністю та фракційним складом компонентів та їх суміші, а також термогравіметричний аналіз. За допомогою лазерної дифракції підтверджено сегрегацію Actimask® Acetaminophen та N-ацетил-D-глюкозаміну і було запропоновано вологу грануляцію N-ацетил-D-глюкозаміну. Результати дослідження фармакотехнологічних властивостей субстанцій дали змогу спрогнозувати використання різних груп допоміжних речовин для забезпечення необхідних параметрів таблетування (зв'язуючі, дезінтегранти, підсолоджувачі тощо). Проведено експериментальні дослідження для визначення оптимального якісного та кількісного вмісту зв'язувальних та дезінтегрантів у складі розроблювальної фармацевтичної композиції. Для визначення підсолоджувачів для таблеток, що розпадаються у ротовій порожнині були використані два доступних методи аналізу смаку (панель добровольців та ВАТА щурів) та визначено компонент із найкращим смаковим маскуючим ефектом, також було визначено його кількісний вміст. У складі розроблених таблеток, використовуючи необхідне програмне забезпечення для математичного прогнозування, було встановлено необхідний вміст допоміжних речовин для забезпечення оптимальної якості таблеток, що розпадаються у ротовій порожнині. Розроблено склад таблеток для лікування хронічного болю під умовною назвою «Глюкопар».

У четвертому розділі представлено технологію отримання і технічна схему виробництва комбінованого препарату у формі таблеток, що розпадаються у ротовій порожнині, під умовною назвою «Глюкопар», що ілюструє основні параметри виробництва. Відповідно до вимог ДФУ до таблеток, що розпадаються у ротовій порожнині досліджено основні показники якості таблеток. Проведено аналітичні дослідження з ідентифікації та кількісного визначення парацетамолу та N-ацетил-D-глюкозаміну у препараті «Глюкопар». Термін і умови зберігання було визначено

експериментально, і склав 24 місяці у блістерах № 10 за температури не вище 25 °С.

У п'ятому розділі наведено біофармацевтичні дослідження на моделі ліпідних біомембран із використанням методу ДСК та визначено, що оптимальний склад АФІ та допоміжних речовин покращує проникність через ліпідний шар мембран, що дозволяє допустити покращення біодоступності та швидкості настання фармакологічних ефектів. Також було досліджено субхронічну токсичність таблеток, що розробляються. У роботі встановлено, що комбінація парацетамолу та N-ацетил-D-глюкозаміну (4:1) є безпечнішим засобом з урахуванням впливу на печінку, ніж монопрепарат парацетамолу.

Загальні висновки дисертаційної роботи конкретизують результати експериментальних досліджень і узагальнюють інформацію, що наведена у основному тексті. Висновки обґрунтовані та відповідають меті роботи та поставленим завданням.

Особистий внесок здобувача. Дисертантом Зупанцем І. В. самостійно проаналізовано та узагальнено дані наукової літератури за темою дисертаційного дослідження, особисто проводив та приймав участь у експериментальних дослідженнях. Проведено статистичну обробку експериментальних досліджень, оформлено дисертаційний рукопис із сформульованими логічними висновками.

Разом із науковим керівником визначено мету, завдання досліджень і обговорено результати.

Дисертанту належать фактичні матеріали і основні творчі доробки, які були опубліковані у фахових наукових виданнях та висвітлюють наукову цінність дисертаційного дослідження. Усі наукові та практичні результати, положення, висновки та рекомендації, що викладені в дисертації, отримано автором самостійно. У тексті дисертації відсутні ознаки академічного плагіату та робота відповідає вимогам академічної доброчесності.

Тематика є актуальною для сучасної медичної та фармацевтичної науки, а результати та висновки дослідження деталізовані і логічно впливають з

цілей дослідження. Робота написана логічно, з дотриманням існуючих вимог щодо структури та змісту. Текст дисертації викладено українською мовою із дотриманням наукового стилю.

Зауваження і пропозиції.

Оцінюючи дисертаційну роботу **Зупанця Ігоря Володимировича** у цілому позитивно, відзначаючи її актуальність, наукову та практичну значимість, маю за необхідне висловити певні зауваження і пропозиції:

1. Бажано було б при характеристиці діючої речовини писати не Actimask[®] тому, що ця назва вказує новітню технологію, фізичний стан речовини, а Actimask[®] Acetaminophen (с.100 та ін.). Можуть бути інші речовини, наприклад, Actimask[®] ібупофен та ін.

2. Бажано було б описати новітню технологію маскування неприємного смаку субстанцій гідрофільним покриттям з желатином – Actimask[®].

3. При вологій грануляції N-ацетил-D-глюкозаміну бажано було б вказати температуру зволожувача.

В ході ознайомлення з роботою, до дисертанта виникли ряд запитань:

1. При виборі підсолоджувача чи враховували Ви показники коефіцієнтів солодоці?

2. При дослідженні вологопоглинання (с.102) для субстанції Actimask[®] Acetaminophen та N-ацетил-D-глюкозаміну початковий вміст вологи становив 1,99 і 0,40 % відповідно. За відносної вологості 100 % вологовміст Actimask[®] Acetaminophen зріс до 9,74 % за 24 год., тоді як N-ацетил-D-глюкозамін поглинув 4,63% вологи, тобто вдвічі менше. Також важливо врахувати, що субстанція Actimask[®] Acetaminophen вкрита желатиновим покриттям. Як це можна пояснити?

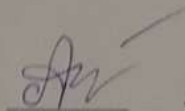
Висновок

Враховуючи вищевикладене, дисертаційна робота **Зупанця Ігоря Володимировича** «Розробка технології таблеток з парацетамолом комбінованого складу» є самостійним і завершеним науковим дослідженням з новими експериментальними результатами та мають значний вплив для

розвитку фармацевтичної науки і практики. З точки зору актуальності, наукового рівня дослідження, впровадження отриманих результатів, новизни та практичної значущості дисертація 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 її автор, Зупанець Ігор Володимирович, заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація».

Опонент:

Професорка кафедри фармацевтичних
дисциплін
ДВНЗ «Ужгородський національний
університет»,
докторка фармацевтичних наук,
професорка



Людмила АЛМАКАЄВА

Підпис проф. Алмакаєвої ЛРІ за підписом:

Вчений секретар



Олена МЕЛЬНИК