

Відгук

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. На сьогодні проблема хронічного болю (ХБ) різного генезу актуальна як і в Україні, так і в усьому світі. Приблизно 20 % населення Європи страждає на ХБ різної інтенсивності, і це негативно впливає на їх якість життя, що становить проблему міждержавного масштабу.

Згідно з міжнародними рекомендаціями та протоколами лікування ХБ препаратами вибору є ненаркотичні анальгетики (нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ)), але більшість з них викликає низку побічних ефектів насамперед гастротоксичність і кардіотоксичність. З ряду НПЗЗ виділяється парацетамол, що має менше побічних дій, його найчастіше застосовують для терапії ХБ в різноманітних лікарських формах. Проте значним недоліком парацетамолу є гепатотоксичність, що створює суттєву проблему в терапії ХБ і це є суттєвим недоліком за умови тривалого застосування. Вирішенням цієї проблеми може бути створення комбінованого препарату, що поєднує у своєму складі парацетамол та лікарську речовину гепатопротекторної дії.

Із активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), що виявляють гепатопротекторну дію є N-ацетил-D-глюкозамін. Тому створення комбінованого лікарського препарату у вигляді таблеток, що розпадаються у ротовій порожнині (до складу якого входить комбінація діючих речовин парацетамолу та N-ацетил-D-глюкозаміном) є доцільним.

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 на підставі результатів фармакотехнологічних, фізико-хімічних та біологічних досліджень 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.

Із використанням комплексу сучасних методів розроблено методики ідентифікації та кількісного аналізу діючих речовин у таблетках, що розпадаються у ротовій порожнині, визначено їх фізико-хімічні властивості та біологічну активність, вивчено стабільність препарату в процесі зберігання.

Установлено оптимальні умови зберігання та підібрано раціональне упакування, що забезпечує стабільність препарату протягом 2 років зберігання.

Фармакологічними дослідженнями доведено раціональність складу та ефективність застосування запропонованого комбінованого засобу.

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».

Новизна проведених досліджень захищена 1 патентом України на корисну модель.

Практичне значення одержаних результатів. На підставі експериментальних досліджень створено новий оригінальний комбінований ЛЗ у формі таблеток, що розпадаються у ротовій порожнині аналгетичної дії.

Окремі фрагменти дисертаційної роботи упроваджені 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. Наукові публікації цілком відображають результати дисертаційного дослідження.

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

Аналіз дисертаційної роботи

Дисертаційна робота Зупанця І. В. складається з вступу, огляду літератури, розділу, який містить відомості про об'єкти та методи досліджень, чотирьох розділів із результатами експериментальних досліджень, висновків, списку використаних літературних джерел і додатків. Дисертаційна робота викладена на 217 сторінках друкованого тексту. Обсяг основного тексту – 161 сторінок друкованого тексту. Робота ілюстрована 26 таблицями та 43 рисунками. Список використаних джерел містить 166 найменування.

У першому розділі дисертантом встановлено, що на сьогодні ХБ є розповсюдженим синдромом в Україні й у світі, що спричиняє негативний вплив на життєву активність пацієнтів, їх соціальну, виробничу та адаптивну функцію існування, що може викликати у них ранню інвалідизацію та депресивні стани. В розділі наведено основні етіологічні та патогенетичні ланки ХБ; узагальнено дані щодо сучасної терапії ХБ; визначено доцільність використання парацетамолу для лікування ХБ та можливий розвиток його гепатотоксичності. Зупанцем І.В. встановлено можливість використання гепатопротектора для нівелювання токсичного впливу парацетамолу та зазначено перспективність створення такої комбінації у новому препараті у вигляді таблеток, що розпадаються у ротовій порожнині.

У другому розділі дисертант наводить загальну методологію проведення досліджень, щодо розробки таблеток, що розпадаються у ротовій порожнині. В розділі наведено АФІ та сучасні допоміжні речовин, що були застосовані у фармацевтичній розробці твердої лікарської форми; методики фармакотехнологічних, фізико-хімічних, фармакологічних та мікробіологічних досліджень та умови їх проведення.

У третьому розділі дисертант проаналізував ринок фармацевтичних препаратів з анагетичною дією і показав, що на ринку України майже відсутні препарати для терапії ХБ у сучасних ЛФ (таблетки, що розпадаються у ротовій порожнині (ODT), розчинні таблетки, таблетки з модифікованим вивільненням тощо). В ході роботи встановлено найбільш ефективне співвідношення між Actimask та N-ацетил-D-глюкозаміном, яке становить 4:1. Розрахована разова доза для людини – 500 мг композиції парацетамолу із N-ацетил-D-глюкозаміном при співвідношенні 4:1. В подальшому дисертантом наведено результати проведених досліджень, щодо вивчення фізико-хімічних властивостей і субстанцій Actimask® Acetaminophen та N-ацетил-D-глюкозаміну (мікроскопічні дослідження порошків; волого поглинальна здатність; відсоток гранулометричних фракцій АФІ та їх суміші; термогравіметричного аналізу та ін.) Досліджено фармакотехнологічні властивості субстанцій, що дозволило прогнозувати залучення різних груп

допоміжних речовин для таблетування (зв'язувальної речовини, дезінтегранта, коригентів смаку тощо). За допомогою двох методів аналізу смаку (панель добровольців та ВАТА на щурах) був визначений підсолоджувач та його кількість для ODT що виявив кращу ефективність маскування смаку. Визначено та запропоновано за допомогою методу математичного прогнозування оптимальний вміст допоміжних речовин у складі розроблених таблеток для забезпечення необхідної якості ODT. Проведено експериментальне підтвердження прогнозованого складу методом математичного прогнозування. Розроблено оптимальний склад таблеток під умовною назвою «Глюкопар» для терапії ХБ.

У четвертому розділі дисертантом наведено технологію та складену технологічну схему отримання комбінованого засобу у формі ODT під умовною назвою «Глюкопар» із зазначенням критичних параметрів виробництва. Згідно з вимогами ДФУ до таблеток, що розпадаються у ротовій порожнині досліджено основні органолептичні, фізичні, фармакотехнологічні показники якості таблеток. Складено специфікацію на таблетку. Отримані результати досліджень з ідентифікації діючих речовин (парацетамолу та N-ацетил-D-глюкозаміну), їх кількісне визначення. На підставі комплексу експериментальних досліджень розроблено проект методів контролю якості на таблетки, що розпадаються у ротовій порожнині «Глюкопар». Досліджено стабільність розробленого препарату в процесі зберігання: експериментально визначено термін та умови його зберігання – 24 місяці у блистерній упаковці № 10 за температури не вище 25 °С.

В п'ятому розділі. Зупанець І.В. шляхом фармакологічних досліджень встановлено оптимальний склад таблеток «Глюкопар». Досліджено гостру токсичність таблеток. Дисертантом встановлено, що комбінація парацетамолу з N-ацетил-D-глюкозаміном (4:1) виявляє меншу гепатотоксичність у порівнянні із моно препаратом парацетамолу.

Загальні висновки дисертаційної роботи висвітлюють результати експериментальних досліджень і узагальнюють об'ємний теоретичний матеріал.

Особистий внесок здобувача. Зупанець І.В. провів аналіз та узагальнення світових і вітчизняних літературних даних щодо проблеми етіопатогенетичних аспектів хронічного болю, терапії, розробок анагетичних ЛЗ, стану вітчизняного фармацевтичного ринку препаратів зазначеного напрямку дії.

Здобувачем 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 усіх експериментальних робіт; обрано аналітичне і технологічне обладнання, необхідне для вирішення завдань, а також проведено експериментальні дослідження за темою дисертації. За допомогою фізико-хімічних, структурно-механічних та біофармацевтичних досліджень обґрунтовано вибір АФІ та допоміжних речовин, розроблено технологію таблеток, що розпадаються у ротовій порожнині, визначено їх показники якості, розроблено та валідовано методики ідентифікації та кількісного визначення парацетамолу та N-ацетил-D-глюкозаміну, встановлено стабільність препарату в процесі 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 Ігоря Володимировича у цілому позитивно, відзначаючи її актуальність, наукову та практичну значимість, необхідно висловити деякі зауваження і пропозиції:

1. Вважаю, що до розділу 2 необхідно було додати інформацію про стандартні зразки і референт-препарат.

2. На сторінці 144 дисертаційної роботи наведена формула (4.1) кількісного визначення парацетамолу, яка в своєму складі містить аж 6 об'ємів, що може заплутати фахівця-аналітика. Їх можна було б скоротити.

3. У таблиці 4.4. «Результати кількісного визначення N-ацетил-D-глюкозаміну в експериментальних зразках таблеток під умовною назвою «Глюкопар», наведено тільки номер експерименту та вміст діючої речовини. Було б доцільно додати наважки та площі піків, отриманих в ході дослідів, а також наважку і площу піка СЗ.

4. У роботі є посилання на літературні першоджерела яким більше десяти років з моменту публікації (49, 55 та ін.).

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

- Чому саме для роботи Ви обрали «Actimask Acetaminophen», адже «Парацетамол» дешевше?

- Чи наявні на фармацевтичному ринку України препарати аналоги парацетамолу у формі ОДТ, що можуть використовуватися для терапії хронічного болю?

- Який препарат порівняння використовували при проведенні фармакологічних досліджень?

Висновок

На підставі викладеного вважаю, що дисертаційна робота Зупанця Ігора Володимировича «Розробка технології таблеток з парацетамолом комбінованого складу», є самостійною працею, завершеним науковим дослідженням, в якому отримано нові науково обґрунтовані експериментальні результати, що відповідають вимогам щодо обґрунтування складу і технології твердого ЛЗ аналгетичної дії у формі таблеток, що розпадаються у ротовій порожнині, розроблення складу, технології і стандартизації лікарських препаратів на основі ненаркотичних анальгетиків та мають важливе суттєве значення для розвитку фармацевтичної науки і практики. За актуальністю, обсягом досліджень, рівню провадження одержаних результатів, їх новизною та практичною значимістю 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 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:

Завідувач кафедри фармацевтичної,
органічної та біоорганічної хімії
ЗДМУ, доктор фармацевтичних наук,
професорка



Д. І. Кучеренко

