

РЕЦЕНЗІЯ

на дисертаційну роботу Рудакової Ольги Володимирівни
на тему **«Розробка та стандартизація комбінованого лікарського засобу для
фармакологічної корекції алкогольної інтоксикації»**,
подану до офіційного захисту у спеціалізовану вчену раду ДФ 64.605.053 при
Національному фармацевтичному університеті МОЗ України, що утворена
наказом Національного фармацевтичного університету від 31.03.2023 р. № 17-Адм.
для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня
доктора філософії з галузі знань – 22 «Охорона здоров'я»,
за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація»

Актуальність обраної теми дисертації.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, сьогодні у світі середнє споживання алкоголю на душу населення на рік становить близько 6,4 л, до того ж цей показник зростає за останні роки, якщо порівнювати з 2005 р., коли споживання становило 5,5 л/рік. Зловживання алкоголем належить до захворювань, які мають надзвичайно високу медико-соціальну значущість, що зумовлено не лише певною поширеністю, але й насамперед його наслідками. У країнах Європи, зокрема і в Україні, алкоголізм є першопричиною розвитку патологій печінки, а у США – третьою з причин передчасної смерті.

Споживання алкоголю навіть у невеликих об'ємах може призвести до негативних наслідків, зокрема розвитку похмільного синдрому, який характеризується комплексом симптомів, серед яких гострий головний біль, сонливість, слабкість, нудота, іноді з блювотою, пригнічений настрій, тремор рук, порушення концентрації уваги. Саме ці скарги є найпоширенішими під час звернення відвідувачів аптеки. Тому розробка комплексних засобів фармакологічної корекції наслідків як епізодичного, так і хронічного зловживання алкоголем, а також удосконалення тих шляхів фармакологічної корекції, що існують, наразі є актуальним завданням сучасної медицини та фармації.

Дисертаційна робота є фрагментом комплексних науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету МОЗ України «Розробка нових і удосконалення існуючих методів аналізу лікарських засобів для виявлення субстанційної та фальсифікованої продукції» (№ державної реєстрації 0114U000952), «Розробка та валідація методів контролю якості лікарських засобів аптечного і промислового виробництва» (№ державної реєстрації 0114U000949).

Наукова новизна одержаних результатів.

За результатами проведених Рудаковою Ольгою Володимирівною досліджень вперше було обґрунтовано склад комбінованого засобу для усунення симптомів алкогольної інтоксикації, розроблено ресурсозберігальну технологію промислового виробництва порошку шипучого для приготування орального розчину. У результаті дослідження алкогольпротекторної дії встановлено, що за гепатопротекторним і детоксикаційним ефектами запропонований оригінальний лікарський засіб не поступається сучасним комерційним засобам для фармакокорекції алкогольної інтоксикації.

Вперше запропоновано методики ідентифікації, визначення супровідних домішок і кількісного визначення АФІ у багатокомпонентному лікарському засобі для фармакологічної корекції алкогольної інтоксикації. У процесі виконання дисертаційної роботи вперше розроблено екологічну ТШХ/ВЕТШХ-методику ідентифікації гліцину, глутамінової та аскорбінової кислот, що відповідає принципам «зеленої хімії», вивчено її валідаційні характеристики. Для одночасної ідентифікації і кількісного визначення суміші ацетилсаліцилової і аскорбінової кислот та визначення вмісту супровідних домішок запропоновано умови аналізу методом ВЕРХ та проведено їх валідацію. Для кількісного визначення гліцину та глутамінової кислот запропоновано та валідовано методики спектрофотометричного визначення. Визначено основні показники якості розробленого лікарського засобу, а також оптимальні умови його зберігання і термін придатності.

Новизна проведених досліджень підтверджується заявкою на патент України на винахід № а202200153 від 17.01.22 р. «Комбінований засіб для усунення

симптомів алкогольної інтоксикації» (27.06.2022 р. отримано рішення про проведення кваліфікаційної експертизи на винахід).

Практичне значення одержаних результатів.

Робота є експериментальним дослідженням, за результатами якого обґрунтовано доцільність створення нового комбінованого засобу у формі порошку шипучого для приготування орального розчину (пакет № 1 та пакет № 2) з метою використання у практичній медицині для усунення симптомів алкогольної інтоксикації.

Робота має достатній рівень впровадження. Розроблено проєкт методів контролю якості, що містить опис методик контролю якості вказаного лікарського засобу. Розроблена технологічна схема процесу та запропоноване його апаратурне оформлення.

Хроматографічні та спектрофотометричні методики ідентифікації, кількісного визначення АФІ, методики визначення вмісту супровідних домішок для комбінованого лікарського засобу, що були розроблені та валідовані під час виконання дисертаційної роботи можуть бути впроваджені в практичну діяльність вітчизняних фармацевтичних підприємств і науково-дослідних лабораторій із контролю якості лікарських засобів.

Результати дослідження впроваджено в науково-педагогічний процес профільних кафедр ВНЗ України: кафедри фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького; кафедри фармацевтичної хімії Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського; кафедри фармацевтичної хімії Запорізького державного медичного університету; кафедри фармацевтичних дисциплін ДВНЗ «Ужгородський національний університет».

Апробація результатів роботи проведена на багатьох наукових форумах різного рівня України та ближнього зарубіжжя.

Основний зміст дисертації та його оцінка.

Дисертаційна робота Рудакової Ольги Володимирівни структурована за класичним принципом у відповідності до вимог МОН України. Робота викладена

на 214 сторінках машинописного тексту та складається з анотації, вступу, огляду літературних джерел за темою роботи, розділу, що містить відомості про об'єкти та методи дослідження, 2 розділів експериментальних досліджень, загальних висновків, списку використаних джерел, що містить посилання на 174 джерела (з них 22 – кирилицею, 152 – латиницею) та додатків. Обсяг основного тексту дисертації складає 151 сторінку друкованого тексту. Дисертація ілюстрована 36 таблицями та 41 рисунком.

Структурування роботи на розділи полегшує сприйняття викладеного матеріалу. У *вступі* авторка доводить актуальність досліджуваної проблематики, наводить зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, формулює мету і ставить задачі для її досягнення, наводить об'єкт і предмет дослідження, новизну і практичне значення результатів роботи, апробацію результатів на наукових конференціях і форумах, зазначає особистий внесок та наводить головні відомості про роботу.

Перший розділ присвячений аналізу літературних джерел щодо етіології та патогенезу появи алкогольної інтоксикації, необхідності розробки нових лікарських засобів комплексної дії, що впливатимуть на всі ланки патологічного процесу. Наведено детальний аналіз лікарських засобів, які на сьогодні присутні на фармацевтичному ринку для терапії абстинентного синдрому та алкогольної інтоксикації.

У *другому розділі* наведено етапність виконання фармацевтичної розробки нового лікарського засобу, зазначені об'єкти, методи та методика дослідження, які використовувались при проведенні досліджень. Розділ дає уяву про об'єм, структуру та послідовність досліджень.

Третій розділ присвячено розробці складу та технології комбінованого оригінального засобу для лікування симптомів алкогольної інтоксикації та вивчення його фармакологічних властивостей. Аналізуючи терапевтичну доцільність використання активних фармацевтичних інгредієнтів було запропоновано кількісний та якісний склад діючих речовин лікарського засобу. За результатами проведених експериментальних досліджень гігроскопічності, хімічної взаємодії/

хімічної стабільності та окисно-відновного потенціалу було обґрунтовано розподіл діючих та допоміжних речовин лікарського засобу по індивідуальних пакетах. Досліджені фармакотехнологічні, фізико-хімічні та споживчі властивості різних за складом модельних зразків лікарського засобу, що розробляється, дозволили обрати допоміжні речовини, що необхідні для забезпечення технологічних, хімічних та смакових характеристик. Було розроблено технологічну схему виробництва із зазначенням критичних параметрів процесу виробництва. Наведені біологічні дослідження показали, що застосування досліджуваного лікарського засобу значною мірою запобігає формуванню наслідків токсичного впливу етанолу на функції печінки, що проявляється пригніченням деструкції мембран гепатоцитів, зменшенням рівня продуктів перекисного окиснення ліпідів, відновленням показника відновленого глутатіону та поліпшенням білоксинтезуючої функції печінки.

У четвертому розділі наведено дані щодо стандартизації та визначення стабільності комбінованого лікарського засобу для фармакологічної корекції алкогольної інтоксикації. Стандартизацію лікарського засобу було проведено відповідно до вимог загальних статей ДФУ «Рідкі лікарські засоби для орального застосування» та «Порошки для орального застосування». Авторкою була проведена розробка фізико-хімічних і хімічних методик ідентифікації АФІ при сумісній присутності, розроблено методику визначення супровідних домішок та методику кількісного визначення АФІ. У розділі наведено специфікацію на порошок шипучий для орального розчину з використанням запропонованих методик кількісного визначення та визначення стабільності препарату. Слід відмітити застосування автором принципів «зеленої хімії», за допомогою аналітичного калькулятора «GREENness», при проектуванні методик дослідження діючих та допоміжних речовин в складі лікарського засобу. Усі валідаційні параметри запропонованих методик ТШХ/ВЕТШХ, ВЕРХ, спектрофотометрії відповідають необхідним критеріям прийнятності, методики коректні й придатні для подальшого використання. Було досліджено стабільність розробленого пре-

парату в процесі зберігання: експериментально доведено термін та умови його зберігання впродовж 24 місяців у пакетах з буфлену за температури не вище 25 °С.

Вважаю, що завдання, поставлені у дисертаційній роботі Рудакової Ольги Вікторівни реалізовані повною мірою та на належному рівні.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність.

Наведені у дисертаційній роботі дані засновані на результатах експериментів, виконаних на сучасному науковому рівні. Використані у роботі фізико-хімічні, мікробіологічні, фармакотехнологічні, фармакологічні та статистичні методи є адекватними поставленим завданням. Кількість проведених досліджень є достатньою для достовірної аргументації основних положень дисертаційної роботи. Висновки аргументовані, логічно витікають із наданих матеріалів, містять вагомні елементи новизни та мають науково-практичне значення.

Повнота викладення наукових положень дисертації в опублікованих працях. Основні положення дисертаційної роботи викладені у 13 наукових працях, зокрема у фахових виданнях, рекомендованих МОН України, – 5 статей (з них 2 опубліковані у журналі Q3, що реферується у базі Scopus) і 8 тезах доповідей. Публікації висвітлюють усі розділи дисертаційної роботи.

Зауваження щодо змісту дисертації.

Істотні недоліки у дисертаційній роботі Рудакової Ольги Володимирівни не виявлені. Робота написана логічно з дотриманням існуючих вимог щодо структури, змісту та технічного оформлення.

У результаті ознайомлення з дисертацією маю висловити зауваження:

1. Зустрічаються поодинокі технічні граматичні помилки, невдалі стилістичні формулювання.

2. У роботі наведено достатньо аргументоване обґрунтування вибору АФІ оригінального лікарського засобу, тоді як щодо дозування кожного компоненту обмежилися лише фразою «Дози діючих речовин було дібрано з огляду на наявність відповідних компонентів в аналогах, що присутні або були присутні на фармацевтичному ринку ...».

3. Більш доцільно було навести в таблиці 3.7 дані щодо кута природнього укусу та навести фотографії субстанцій із зазначенням розміру часток компонентів.

4. Для висвітлення усього комплексу розроблених методик контролю якості запропонованого препарату і більшої інформативності доцільніше було б навести таблицю додатку А.3 у розділі 4.4.

Втім, зазначені зауваження не є суттєвим та не знижують наукової та практичної цінності представленої дисертації.

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

1. Обґрунтуйте, чому саме маса 4,0 г вміст кожного з пакетів?

2. Чи розглядали Ви можливість розробки твердої лікарської форми: таблеток чи капсул?

3. У науковій літературі є данні щодо визначення амінокислот, у т. ч. гліцину і глутамінової кислоти методом ВЕРХ. Чи розглядали Ви можливість визначення усього комплексу АФІ розробленого лікарського засобу цим методом, а не тільки аскорбінової та ацетилсаліцилової кислот?

Відповідність дисертації вимогам, що висуваються до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії. Дисертація Рудакової Ольги Володимирівни за темою «Розробка та стандартизація комбінованого лікарського засобу для фармакологічної корекції алкогольної інтоксикації» є завершеним науковим дослідженням, в якому отримані нові науково обґрунтовані результати. Здобутки дисертаційного дослідження є вагомим внеском у питання надання фармацевтичної опіки у разі похмільного синдрому комбінованим лікарським засобом у вигляді порошку шипучого для орального застосування. У дисертаційній роботі не було виявлено порушень академічної доброчесності.

Загальний висновок. Згідно усього вищевикладеного можна зробити висновок, що дисертаційна робота Рудакової Ольги Володимирівни за темою «Розробка та стандартизація комбінованого лікарського засобу для фармаколо-

гічної корекції алкогольної інтоксикації» є завершеним науковим дослідженням, в якому досягнута основна мета та вирішені задачі дослідження, і за актуальністю, новизною, методичними підходами, науковою і практичною значимістю отриманих результатів 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 авторка, Рудакова Ольга Володимирівна, заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація».

Рецензент:

професор закладу вищої освіти
кафедри фармацевтичної хімії НФаУ
доктор фармацевтичних наук, професор



Людмила СИДОРЕНКО

Підпис професора ЗВО Сидоренко

начальник відділу кадрів
Національного фармацевтичного університету



Орина ПРИСІЧ

29.05.2023 р.