

ВІДГУК

офіційного опонента – завідувача кафедри фармацевтичної хімії Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, доктора фармацевтичних наук, професора Логойди Лілії Святославівни на дисертаційну роботу Рудакової Ольги Володимирівни на тему “Розробка та стандартизація комбінованого лікарського засобу для фармакологічної корекції алкогольної інтоксикації”, подану у спеціалізовану вчену раду ДФ 64.605.053 Національного фармацевтичного університету, що утворена для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 “Охорона здоров'я” за спеціальністю 226 “Фармація, промислова фармація”

Актуальність теми. Актуальність проблеми алкоголізму визначається її впливом на стан здоров'я, працездатність та тривалість життя населення. У зв'язку з цим все більшої актуальності набувають дослідження з розробки та стандартизації лікарських засобів для фармакологічної корекції алкогольної інтоксикації. Враховуючи тенденції сучасної фармацевтичної науки, все актуальнішим стає застосування нових підходів до розробки та стандартизації лікарських засобів, які б були економічно вигідними, експресними та «зеленими». На сьогоднішній день, недостатнім є розробка лікарських засобів без чітко продуманого дизайну, вивчення хімічної сумісності АФІ та стандартизації. Виходячи з вищенаведеного, представлена дисертаційна робота Рудакової О.В. є, безумовно, актуальною, оскільки в ній запропоновано теоретичне та експериментальне обґрунтування складу, технології та методів контролю якості комбінованої лікарської форми у вигляді порошку шипучого для орального застосування для фармакологічної корекції алкогольної інтоксикації.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертаційну роботу виконано згідно з планом науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету «Розробка нових і удосконалення існуючих методів аналізу лікарських засобів для виявлення субстандартної 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. У дисертаційній роботі запропоновано узагальнені підходи до розробки складу, технології та методів контролю якості комбінованої лікарської форми у вигляді порошку шипучого для орального застосування для фармакологічної корекції алкогольної інтоксикації. Вперше обґрунтовано склад на основі фізико-хімічних, біофармацевтичних і фармакологічних досліджень та розроблено технологію промислового виробництва лікарської форми для фармакологічної корекції алкогольної інтоксикації. Запропоновано аналітичні методики визначення АФІ у

багатокомпонентному препараті, визначено супровідні домішки. Обґрунтовано основні показники якості розробленого препарату та оптимальні умови його зберігання і термін придатності. Запропоновано екологічнобезпечну ТШХ/ВЕТШХ-методику ідентифікації гліцину, глютамінової та аскорбінової кислот, проведено їх валідацію. З метою одночасного визначення суміші ацетилсаліцилової і аскорбінової кислот та вмісту супровідних домішок підібрано хроматографічні умови, проведено валідацію ВЕРХ методики.

Наукова новизна проведених досліджень підтверджена 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. На основі проведених фармакологічних досліджень запропоновано та розроблено комбінований засіб у формі порошку шипучого для приготування орального розчину (пакет № 1 та пакет № 2) для фармакологічної корекції алкогольної інтоксикації. Авторкою розроблено проєкт методів контролю якості, запропоновано технологічну схему виробництва лікарського засобу, визначено критичні параметри технологічного процесу. Розроблені аналітичні методики є придатними для рутинного аналізу лікарської форми на всіх етапах проведення фармацевтичної розробки. Запропоновані аналітичні дослідження можуть бути впроваджені в практичну діяльність фармацевтичних підприємств та лабораторій з контролю якості лікарських засобів. Результати досліджень впроваджено в науково-педагогічний процес профільних кафедр закладів вищої освіти України, що підтверджено відповідними актами впровадження.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій дисертації, їх достовірність. Експериментальні дослідження виконані на високому науковому рівні. Це забезпечено використанням сучасних методів аналізу, великою кількістю повторних експериментальних досліджень, підтвердженням достовірності та коректності результатів відповідними методами математичної статистики. Наукові положення, висновки і рекомендації, сформульовані в дисертаційній роботі, є достатньо обґрунтованими і достовірними.

Повнота викладення дисертації в опублікованих працях. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 13 наукових праць, з них 5 статей (3 статті у фахових наукових виданнях, і 2, що індексуються наукометричною базою *Scopus*), 8 публікацій в матеріалах вітчизняних і міжнародних конгресів та конференцій.

Оцінка структури та змісту дисертації. Дисертація оформлена згідно з вимогами до оформлення дисертації, затвердженими наказом Міністерства освіти та науки України № 40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження Вимог до оформлення дисертацій».

Робота викладена на 214 сторінках машинописного тексту, складається з анотації, вступу, чотирьох розділів, висновків, списку використаних джерел, що містить 174 найменування (22 кирилицею та 152 латиною), додатків та ілюстрована 36 таблицями, 41 рисунками.

У **першому розділі** узагальнено дані літератури щодо епідеміології та патогенезу алкогольної інтоксикації, напрямів сучасної фармакотерапії. Описано комплекс симптомів алкогольної інтоксикації, зроблено висновки щодо можливості використання засобів, що діють на нервову систему, гепатопротекторів, нестероїдних протизапальних засобів тощо, узагальнено інформацію та чітко зазначено наукову проблему, над якою заплановано працювати.

У **другому розділі** описано характеристику АФІ та допоміжних речовин, обраних для виготовлення лікарської форми. Також надано опис фармакотехнологічних, фізико-хімічних, фармакологічних і мікробіологічних методик досліджень. З метою розробки аналітичних методик застосовано сучасні методи аналізу такі як абсорбційна спектрофотометрія у видимій та ультрафіолетовій областях, тонкошарова хроматографія (ТШХ), вискоефективна тонкошарова хроматографія (ВЕТШХ), вискоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ), напівмікрометод визначення води (метод К. Фішера) тощо.

У **третьому розділі** авторкою проведено розробку оптимального складу та технології комбінованого оригінального засобу для лікування симптомів алкогольної інтоксикації та вивчення його фармакологічних властивостей. З урахуванням сучасного фармацевтичного ринку та фармакологічних властивостей авторкою обрано АФІ для розробки лікарської форми (кислота глютамінова, кислота ацетилсаліцилова, кислота аскорбінова, гліцин). На першому етапі досліджено властивості АФІ та оцінено сумісність компонентів суміші. У результаті вивчення хімічної взаємодії компонентів суміші у нейтральному та лужному середовищі встановлено, що вірогідним є вплив лужного середовища на ацетилсаліцилову та аскорбінову кислоти. Оцінюючи можливість хімічної взаємодії аскорбінової кислоти з амінокислотами (гліцином, глютаміновою кислотою), авторкою встановлено, що гліцин може взаємодіяти з аскорбіновою кислотою, а глютамінова кислота не взаємодітиме. З метою уникнення окиснення АФІ киснем повітря авторкою вивчено окисно-відновні потенціали сполук та встановлено, що найбільш лабільною речовиною для процесу окислення в суміші є кислота аскорбінова, яка може вступати в реакцію з гліцином. Враховуючи вище описані факти та проведені дослідження, авторкою прийнято рішення відділити лужну компоненту від інших АФІ та розділити АФІ на 2 пакети, відокремити натрію гідрокарбонат та гліцин, які можуть взаємодіяти з аскорбіновою та ацетилсаліциловою кислотами. Враховуючи фізико-хімічні властивості АФІ, матеріалом для первинного пакування одержаних порошків обрано буфлен.

Проведені авторкою дослідження дозволили розробити оптимальний склад комбінованого лікарського засобу для фармакологічної корекції алкогольної інтоксикації у формі порошку шипучого для приготування орального розчину (з розподілом суміші АФІ на два саше-пакети, масою 4000 мг кожен) під умовною назвою «Аміноацетаск».

Результати проведених фармако-технологічних випробувань свідчать про отримання порошків із заданими показниками якості, що забезпечуватиме

однорідність фасування. Запропонований метод є економічно вигідним та експресним. Авторкою запропоновано основні стадії та визначено критичні параметри технологічного процесу. Одержані результати дали змогу розробити ресурсозберігальну технологію виробництва препарату.

Результати проведених фармакологічних досліджень вказують на те, що розроблений засіб проявляє статистично значущу активність на моделях алкогольного гепатозу й одноразової алкогольної інтоксикації, що перевищує сучасні засоби для фармакокорекції похмільного синдрому.

У **четвертому розділі** представлено етапи стандартизації комбінованого порошку шипучого для приготування розчину для орального застосування відповідно до вимог загальних статей Державної фармакопеї України «Рідкі лікарські засоби для орального застосування» (*Praeparationes liquidae perorales*) та «Порошки для орального застосування» (*Pulveres perorales*). До специфікації ЛЗ «Порошок шипучий для орального розчину» введено такі показники якості, як опис, ідентифікація, однорідність маси, однорідність дозованих одиниць, супровідні домішки, втрата в масі при висушуванні, мікробіологічна чистота та кількісне визначення.

Авторкою розроблено ТШХ/ВЕТШХ-методику одночасного визначення гліцину та глютамінової кислоти, що дозволяє ідентифікувати амінокислоти та кислоту аскорбінову. Проведено валідацію аналітичної методики за такими параметрами як специфічність, робасність та прецизійність.

Розроблено ВЕРХ методику одночасного визначення аскорбінової і ацетилсаліцилової кислот, супровідних домішок (саліцилової кислоти). Авторкою підібрано оптимальні умови хроматографічного визначення з використанням хроматографічної колонки Supelcosil LC-NH₂ (150 мм × 4,6 мм) та рухомої фази - буферний розчин рН 3,2 – ацетонітрил Р (80:20) в ізократичному режимі елюювання, швидкості потоку рухомої фази - 1,2 мл/хв, температури колонки – 45°C, об'єму інжекції – 20 мкл, довжини хвилі детектування – 240 нм. Час хроматографування становив 10 хв. Проведено валідацію аналітичної методики за такими параметрами як специфічність, лінійність, прецизійність, правильність, внутрішньолабораторна точність, робасність. Встановлено, що отримані значення не перевищують критеріїв прийнятності, а отже методика придатна для аналізу.

Розроблено спектрофотометричну методику визначення гліцину та кислоти глютамінової в суміші за нінгідриновою реакцією. Встановлено оптимальні умови проведення кількісного визначення (нагрівання впродовж 30 хв на киплячій водяній бані, додавання різної кількості буферного розчину з рН 6,8 залежно від вмісту пакета). Проведено валідацію аналітичної методики та вивчено основні валідаційні характеристики – робасність, лінійність, правильність, прецизійність.

Авторкою проведено тест «Однорідність дозованих одиниць» для всіх діючих речовин ЛЗ «Порошок шипучий для орального розчину» відповідно до вимог ДФУ з використанням методу прямого визначення. Результати вивчення мікробіологічної чистоти пакетів № 1 і № 2 засобу для фармакологічної корекції алкогольної інтоксикації на момент їх виготовлення та в процесі зберігання

свідчили про відповідність мікробіологічної чистоти лікарського препарату вимогам ДФУ впродовж 24 місяців зберігання.

Хімічну стабільність порошку шипучого для фармакологічної корекції симптомів алкогольної інтоксикації у пакетах № 1 і 2 з матеріалу для фармацевтичних препаратів (буфлену) вивчали за показниками специфікації проекту методів контролю якості (МКЯ) під час зберігання за температури (25 ± 2) °C та відносної вологості повітря (60 ± 5) %. Впродовж усього терміну спостереження (24 місяці), випробовувані зразки пакета № 1 та пакета № 2 мали незначні відхилення від початкових показників та відповідали вимогам проекту МКЯ.

Висновки добре сформульовані і відповідають поставленим завданням і змісту дисертаційної роботи.

Під час рецензування дисертації та публікацій здобувачки порушень академічної доброчесності (фабрикації, фальсифікації) виявлено не було.

Зауваження щодо змісту та оформлення дисертації. Дисертаційна робота написана сучасною науковою мовою, логічно викладена та добре структурована. Загальна оцінка роботи безумовно є позитивною. Проте поряд з позитивними характеристиками дисертації варто відмітити деякі зауваження:

1. На мою думку, у розділі 1 треба було показати існуючі підходи до розробки технології та стандартизації лікарських засобів для фармакологічної корекції алкогольної інтоксикації, що представлені на фармацевтичному ринку.
2. У розділі 2 бажано було навести дизайн дослідження.
3. Вважаю недостатньо при вивченні робасності досліджувати тільки стабільність розчинів, а більш ширше вивчати робасність.
4. Вважаю за доцільне для визначення умов проведення реакції між гліцином і нінгідрином вивчати концентрацію та об'єм розчину нінгідрину.
5. На рис. 4.17 помилково вказано, що це УФ-спектри, але це спектри поглинання продукту реакції (видима область спектру).
6. В роботі зустрічаються поодинокі друкарські помилки.

Запитання:

1. Для вивчення екологічності методик Ви застосували метод AGREE. Чому Ви не застосовували додатково метод аналітичної еко-шкали та метод GAPI?
2. Чому Ви обрали для спектрофотометричного визначення гліцину за нінгідриною реакцією аналітичну довжину хвилі 569 нм, оскільки в спектрі поглинання продукту реакції спостерігається два максимуми поглинання?
3. Чи враховували Ви внесок розчину нінгідрину при розрахунку невизначеності пробопідготовки?

Наведені зауваження і запитання носять характер наукової дискусії і жодним чином не впливають на високу оцінку дисертаційної роботи.

Рекомендації щодо використання результатів дослідження.

Запропоновані методи можуть застосовуватися для проведення технологічного та аналітичного забезпечення фармацевтичної розробки на всіх етапах життєвого циклу лікарського засобу, при здійсненні рутинного контролю якості лікарських засобів. Запропонований науковий підхід до розробки методик аналізу АФІ в суміші з вивченням хімічної сумісності може використовуватися хіміками в наукових цілях. Розроблені методики визначення аскорбінової і ацетилсаліцилової кислот, супровідних домішок (саліцилової кислоти), амінокислот (кислоти глютамінової та гліцину) можуть застосовуватися при проведенні арбітражного контролю.

Висновок. За результатами аналізу дисертаційної роботи Рудакової Ольги Володимирівни на тему “Розробка та стандартизація комбінованого лікарського засобу для фармакологічної корекції алкогольної інтоксикації”, наукових публікацій, в яких висвітлені основні її положення, можна зробити висновок, що за обсягом проведених досліджень, актуальністю, науковою новизною, практичною значимістю, ступенем обґрунтованості наукових положень та висновків вона 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 Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44, а її автор, Рудакова Ольга Володимирівна, заслуговує на присудження ступеня доктора філософії за спеціальністю 226 “Фармація, промислова фармація” галузі знань 22 “Охорона здоров’я”.

Офіційний опонент:

завідувач кафедри фармацевтичної хімії
Тернопільського національного
медичного університету
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України
доктор фармацевтичних наук, професор

Лілія ЛОГОЙДА

Особистий підпис

Заступник ректора з кадрових питань
Тернопільського національного
медичного університету



Лілія Логойда