

## Відгук

офіційного опонента Васюк Світлани Олександрівни на дисертацію Рудакової Ольги Володимирівни «Розробка та стандартизація комбінованого лікарського засобу для фармакологічної корекції алкогольної інтоксикації», подану на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація»

**Актуальність теми.** За інформацією ВООЗ, поряд з онкологічними та серцево-судинними захворюваннями, алкоголізм є однією з основних причин смертності (3 мільйони смертей щорічно). Зловживання алкоголем призводить до розвитку серцево-судинних захворювань, захворювань шлунково-кишкового тракту, нервової системи, психічних та поведінкових розладів тощо. За даними Держстату України, станом на 01.01.2022 під наглядом у диспансерній групі перебувало 440 765 осіб із розладами психіки та поведінки через вживання алкоголю.

Значна поширеність надмірного вживання алкоголю обумовлює необхідність розробки та впровадження в практику якісних, ефективних, безпечних та доступних ліків з доведеною терапевтичною ефективністю.

Отже, проведення досліджень зі створення нового оригінального лікарського засобу для фармакологічної корекції алкогольної інтоксикації є актуальним і своєчасним.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами.** Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету (НФаУ) «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.** Дисертанткою вперше за результатами фізико-хімічних, біофармацевтичних і фармакологічних досліджень обґрунтовано склад і розроблено технологію промислового виробництва лікарської форми для усунення симптомів алкогольної інтоксикації.

Для розробленого лікарського препарату запропоновані методики ідентифікації і кількісного визначення АФІ і супровідних домішок. Встановлено основні показники якості розробленого препарату, а також оптимальні умови його зберігання і термін придатності.

Рудаковою О. В. розроблено «зелену» ТПХ/ВЕТПХ-методику ідентифікації гліцину, глутамінової та аскорбінової кислот, встановлено її валідаційні характеристики. Для одночасної ідентифікації і кількісного визначення суміші ацетилсаліцилової і аскорбінової кислот та визначення вмісту супровідних домішок запропоновано уніфіковану ВЕРХ методику та проведено її валідацію.

**Практичне значення одержаних результатів.** Варто відзначити, що дана робота має вагомим практичним значенням, оскільки за результатами фармакологічних досліджень було створено комбінований засіб у формі порошку шипучого для приготування орального розчину (пакет № 1 та пакет № 2) для усунення симптомів алкогольної інтоксикації.

Дисертанткою розроблено проєкт методів контролю якості, що містить опис методик ідентифікації, випробувань та кількісного визначення АФІ та фармакотехнологічних випробувань. Запропоновано технологічну схему виробництва лікарського засобу та визначені критичні параметри технологічного процесу.

Розроблені методики ідентифікації і кількісного визначення АФІ та супровідних домішок для комбінованого лікарського засобу валідовані та можуть бути впроваджені в практичну діяльність вітчизняних фармацевтичних підприємств і науково-дослідних лабораторій із контролю якості лікарських засобів.

Фрагменти роботи впроваджено в науково-педагогічний процес 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».

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій.** При плануванні та проведенні експериментальних досліджень дисертантом використано сучасні тенденції та підходи фармацевтичної хімії, для ідентифікації, кількісного визначення АФІ та домішок застосовані фізико-хімічні методи дослідження, а саме, високоефективна рідинна хроматографія, високоефективна тонкошарова хроматографія, тонкошарова хроматографія, абсорбційна спектрофотометрія в УФ- та видимій областях спектра, потенціометричне визначення рН. Фармакологічні дослідження виконувались на моделях *in vivo*. Статистична обробка одержаних результатів проводилась згідно з вимогами ДФУ.

**Повнота викладу основних результатів дисертації в наукових фахових виданнях.** Високий рівень експериментальних досліджень, наведених у дисертаційній роботі, підтверджуються і рівнем 13 наукових публікацій, а саме 5 статтями, з яких 2 у виданнях, включених до наукометричної бази Scopus. Також, результати досліджень неодноразово доповідались на Всеукраїнських та міжнародних конференціях. Аналіз тексту дисертаційної роботи та наданих публікацій свідчить про достатнє оприлюднення результатів експерименту.

**Оцінка структури та змісту дисертації.** Робота викладена на 214 сторінках друкованого тексту, складається із анотації, вступу, 4 розділів, загальних висновків, списку використаних джерел (174 найменування). Робота ілюстрована 36 таблицями та 41 рисунком.

У першому розділі проведено аналіз літературних джерел щодо біохімічних механізмів патогенезу алкогольної інтоксикації, лікарських засобів та дієтичних добавок, які використовуються для фармакотерапії алкогольної інтоксикації і встановлені засоби, які відповідно до рекомендацій із надання фармацевтичної опіки, впливають на усунення симптомів похмільного синдрому.

Другий розділ містить характеристику АФІ та допоміжних речовин, відомості про розчинники, реактиви, стандартні зразки, обладнання і методи дослідження.

У третьому розділі дисертанткою вивчено характеристики компонентів для створення нового комбінованого препарату, оцінено їхню сумісність та розроблено склад та технологію оригінального лікарського засобу у формі порошку шипучого для орального розчину. Для доведення ефективності і обґрунтування кількості АФІ на експериментальній моделі алкогольного гепатиту у щурів визначено ряд показників і з'ясовано, що застосування запропонованого препарату запобігає формуванню наслідків токсичного впливу етанолу на функції печінки.

Четвертий розділ присвячений стандартизації та дослідженню стабільності розробленого комбінованого лікарського засобу для фармакологічної корекції алкогольної інтоксикації, саме, підібрано «зелені» умови для ідентифікації амінокислот та аскорбінової кислоти методами ТШХ/ВЕТШХ, виявлення сорбіту методом ТШХ. Для кількісного визначення гліцину і кислоти глутамінової запропоновано спектрофотометричну методику за реакцією з нінгідрином. Для ідентифікації, кількісного визначення аскорбінової і ацетилсаліцилової кислот та супровідних домішок розроблено уніфіковану методику з використанням ВЕРХ. Для всіх запропонованих методик визначені валідаційні характеристики, які відповідають необхідним критеріям прийнятності і підтверджують коректність методик. Автором розроблено

проект МКЯ на порошок шипучий для орального розчину і досліджено стабільність розробленого препарату в процесі зберігання.

Висновки чітко сформульовані і відповідають поставленим завданням і змісту дисертаційної роботи. Під час рецензування дисертації та публікацій Рудакової О. В. не було виявлено порушень академічної доброчесності (фабрикації, фальсифікації).

**Зауваження щодо змісту і оформлення дисертації, завершеності дисертації в цілому.** Дисертація добре спланована, логічно викладена, написана сучасною науковою мовою та оформлена відповідно до чинних вимог (наказ МОН № 40 від 12.01.2017 р.). Однак, у результаті ознайомлення з дисертацією хотілося б відзначити деякі недоліки:

1. Робота добре вичитана, проте зустрічаються поодинокі неточності. Наприклад на с. 68 при описі випробуваного розчину замість «поміщають у конічну колбу» слід писати «поміщають у мірну колбу». На с. 127-128 двічі повторюється речення «Оцінювали стабільність результатів через 5, 15, 30 та 60 хв після хроматографування» тощо.

Проте наведене зауваження не зменшує загальної позитивної оцінки і значення дисертаційної роботи, яка, без сумніву, є закінченим дослідженням з достатньою науковою новизною та практичним значенням одержаних результатів.

У порядку проведення наукової дискусії вважаю доцільним, щоб дисертант відповів на такі питання:

1. Для спектрофотометричного визначення амінокислот (глутамінової кислоти і гліцину) як реагент Вами застосовано нінгідрин. Чим обумовлений вибір саме цього реагенту, оскільки описано багато спектрофотометричних методик визначення амінокислот із застосуванням різних реагентів.

2. Вами розроблена уніфікована методика визначення ацетилсаліцилової і аскорбінової кислот методом ВЕРХ. Чи не розглядали Ви титриметричні методики визначення зазначених АФІ як, можливо, більш дешеві.

3. Чи порівнювали Ви розроблену методику визначення ацетилсаліцилової і аскорбінової кислот методом ВЕРХ і титриметричні методики з позицій «зеленої» хімії.

**Рекомендації щодо використання результатів дослідження.** Розроблені методики ідентифікації і кількісного визначення гліцину, кислоти глутамінової, аскорбінової і ацетилсаліцилової кислот можуть бути адаптовані для визначення АФІ в інших лікарських препаратах.

Результати дослідження слід впроваджувати у науково-педагогічний процес при викладанні професійно-орієнтованих дисциплін для студентів ЗВО фармацевтичного профілю.

**Висновок.** Розглянувши дисертаційну роботу Рудакової Ольги Володимирівни «Розробка та стандартизація комбінованого лікарського засобу для фармакологічної корекції алкогольної інтоксикації» та наукові праці, у яких висвітлені основні наукові дані, вважаю, що робота є закінченим науковим дослідженням, яке за актуальністю, науковою новизною, практичною значимістю, ступенем обґрунтованості наукових положень та висновків 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 з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація».

Офіційний опонент:

завідувач кафедри аналітичної хімії

Запорізького державного медико-фармацевтичного університету

доктор фармацевтичних наук, професор



Освідомлений підпис С. О. Васюк  
ПІДТВЕРДЖУЮ  
нач. відділу кадрів Запорізького державного  
медико-фармацевтичного університету  
«    »    20    р. Підпис

*Handwritten signature: Кисельова S.B.*