

РЕЦЕНЗІЯ

на дисертаційну роботу

Давидової Ірини Олексіївни

на тему *«Розробка складу та технології таблеток сублінгвальних
з L-триптофаном та гліцином»*,

представлену до разової спеціалізованої вченої ради PhD 8408
у Національному фармацевтичному університеті від 28.03.2025 р. № 48-Адм.
для розгляду та проведення офіційного захисту дисертації на здобуття
наукового ступеня доктора філософії
з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю
226 «Фармація, промислова фармація»

Обґрунтування вибору теми дослідження. Сучасний ритм життя людини, особливо в умовах триваючого воєнного стану, призводить до виникнення стресових ситуацій у повсякденному житті.

Порушення функціонування центральної нервової системи (ЦНС), зокрема тривожні розлади значно погіршують якість життя людей, зменшують їх працездатність, впливають на соціальну взаємодію і можуть призвести до серйозних порушень у психічному та фізичному стані. Описані розлади потребують комплексного підходу до лікування та застосування комбінованих лікарських препаратів для підтримки осіб, які страждають від цих захворювань.

До основних груп препаратів для лікування тривожних станів належать антидепресанти, стабілізатори настрою, седативні лікарські засоби (ЛЗ), фітопрепарати.

Із літературних джерел відомо, що півонії екстракт сухий та амінокислоти – L-триптофан і гліцин, широко використовуються для профілактики, корекції та комплексного лікування таких станів, як депресія, стрес, неврози та безсоння. Для визначених активних фармацевтичних

інгредієнтів обрано сублінгвальний спосіб введення, який має переваги, а саме зручність застосування, відсутність потреби у вживанні води при прийомі та швидке всмоктування.

Створення нового препарату у формі таблеток сублінгвальних з L-триптофаном, гліцином та півонією екстрактом дозволить розширити асортимент вітчизняних лікарських засобів з високою ефективністю, безпечністю і головне доступністю для широких верств населення.

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. Для лікування тривожних станів людини теоретично та експериментально на основі фармакологічних досліджень обґрунтовано склад і технологію нового ЛЗ – таблеток сублінгвальних на основі L-триптофану, гліцину та півонії екстракту сухого.

Уперше методом диференціальної сканувальної калориметрії на моделі ліпідних клітинних мембран обрано мукоадгезив – ГПМЦ methocel K4M CR Premium у концентрації 2 %, що поліпшує біодоступність АФІ.

Сумісність АФІ та безпечність ЛЗ доведено методом термогравіметричного аналізу.

Уперше із використанням сучасних методів досліджень розроблено методики стандартизації для таблеток сублінгвальних, визначені умови і термін їх зберігання.

Практичне значення одержаних результатів. Створено новий оригінальний ЛЗ у формі таблеток сублінгвальних седативної дії з L-триптофаном, гліцином та півонії екстрактом сухим.

На базі ПАТ «ХФЗ «Червона зірка» проведено апробацію технології та методів контролю якості розроблених таблеток (*акт апробації від 05.11.2024 р.*). Розроблено проєкт технологічного регламенту на виробництво таблеток сублінгвальних під умовною назвою «Гліцифан»

Фрагменти роботи упроваджені у навчальний процес та наукову роботу кафедри аптечної технології ліків Національного фармацевтичного університету (*акт впровадження від 15.01.2025 р.*); кафедри технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (*акт впровадження від 28.01.2025 р.*); кафедри фармації Буковинського державного медичного університету (*акт впровадження від 10.02.2025 р.*); кафедри аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (*акт впровадження від 23.01.2025 р.*).

Аналіз дисертаційної роботи.

Дисертаційна робота викладена на 214 сторінках друкованого тексту, складається зі вступу, 5 розділів, висновків, списку використаних джерел і додатків. Обсяг основного тексту – 136 сторінок друкованого тексту. Робота ілюстрована 29 таблицями та 36 рисунками. Список використаних джерел містить 172 найменування.

У першому розділі наведено дані про захворювання, що пов'язані з порушеннями процесів гальмування у діяльності центральної нервової системи (ЦНС). З найбільш розповсюджених можна виділити депресію, тривожний розлад, неврози та безсоння, посттравматичний стресовий розлад. Такі стани негативно впливають на якість життя людей, їх працездатність і в подальшому можуть викликати розлади психічного та фізичного характеру. Високий рівень поширеності тривожних розладів потребує комплексного підходу до їх лікування, тому сучасна терапія складається з медикаментозного лікування та методів психотерапевтичної підтримки.

Автором було доведено, що перспективним напрямком є розробка комбінованих седативних ЛЗ, що мають широкий спектр фармакологічної дії та мінімальну кількість побічних явищ.

Використовуючи дані літератури, було здійснено вибір АФІ седативної дії, які ефективно використовуються у комплексному лікуванні психічних розладів, а саме півонії екстракт сухий та амінокислоти – L-триптофан і гліцин.

Для обраних АФІ обґрунтовано сублінгвальний спосіб введення, який сприяє швидкому вивільненню діючих речовин та настанню фармакологічного ефекту, що важливо при лікуванні психоемоційних розладів, стресу, тривожності, безсоння та інших порушень нервової системи.

У другому розділі теоретично описано склад АФІ, запропоновано загальну методологію розробки лікарського засобу (ЛЗ) та обґрунтовано дизайн експериментальних досліджень. Наведено характеристику АФІ і допоміжних речовин, а також методики фармакотехнологічних, фізико-хімічних, біофармацевтичних досліджень, які були використані при розробці складу та технології таблеток сублінгвальних.

У третьому розділі наведено результати аналізу фармацевтичного ринку України препаратів з амінокислотами. Було встановлено, що вітчизняним виробникам належить більша частка ринку – 58,6 % в основному у формі інфузій, а на таблетки припадає лише 20 %. На фармацевтичному ринку України відсутні комбінації гліцину і триптофану, також немає комбінацій амінокислот з рослинними екстрактами, що є підставою для розширення цього сегмента препаратів.

З метою визначення технологічних параметрів виробничого процесу таблеток сублінгвальних спочатку було вивчено кристалографічні характеристики АФІ і встановлено, що всі частинки мали переважно ізодіаметричну форму. Це явище свідчить про незадовільну спресовуваність порошків та необхідність використання методу вологого гранулювання.

Результати досліджень з кінетики вологопоглинання АФІ дозволили прогнозувати необхідність використання речовин з вологосорбційними властивостями у складі таблеток.

Для обрання зволожувача були виготовлені грануляти з використанням водних та спиртових розчинів ПВП різної концентрації (5%, 10%, 15 %). За результатами досліджень було обрано 15 % водний розчин ПВП.

Для покращення біодоступності АФІ до складу таблеток було введено мукоадгезивний агент на основі гідроксипропілметилцелюлози (ГПМЦ). Методом диференціальної сканувальної калориметрії на моделі ліпідних мембран було обрано ГПМЦ methocel K4M CR Premium у концентрації 2 %.

Для маскування гіркого смаку таблеток, який зумовлений наявністю триптофану та екстракту півонії сухого, необхідно було використовувати різноманітні коригенти смаку та запаху. Як підсолоджувачі у зразках використовували аспартам, мальтодекстрин, сорбіт та сукралозу.

Для визначення смакових властивостей таблеток було застосовано «смакову панель» О. І. Тенцової та «смакову карту» І. А. Єгорова.

На підставі смакових властивостей дослідних зразків сублінгвальних таблеток було обрано підсолоджувач аспартам у концентрації 5 % та ароматизатор м'ятний Mint cloroph 1 %.

У четвертому розділі методом термогравіметричного аналізу було досліджено сумісність АФІ з допоміжними речовинами і встановлено відсутність їх хімічної взаємодії.

Розроблено технологічну схему виробництва комбінованого засобу у формі таблеток сублінгвальних під умовною назвою «Гліцифан» з описом критичних параметрів виробництва. Технологію препарату апробовано в умовах промислового виробництва ПАТ «ХФЗ «Червона зірка» і розроблено проєкт технологічного регламенту на виробництво таблеток.

Запропоновано методики ідентифікації та кількісного визначення гліцину, L-триптофану та півонії екстракту сухого. Наявність амінокислот

проводили за допомогою ТШХ та хімічних реакцій, а півонії екстракту сухого на вміст пеоніфлорину методом ТШХ. Для кількісного визначення амінокислот запропоновано потенціометричне титрування, а визначення вмісту пеоніфлорину в екстракті – ВЕРХ.

Керуючись вимогами ДФУ щодо загальних монографій «Оромукозні лікарські засоби» і «Таблетки» було розроблено специфікації на таблетки «Гліцифан» за наступними показниками з якості: опис, ідентифікація, середня маса та однорідність маси таблеток, стираність, стійкість до роздавлювання, розпадання, мікробіологічна чистота, кількісне визначення.

У п'ятому розділі наведено результати фармакологічних досліджень, що дозволили встановити анксиолітичний ефект сублінгвальних таблеток. Вивчався вплив різних концентрацій композицій на основі L-триптофану і гліцину та півонії екстракту сухого на поведінкові реакції у щурів. Установлено, що анксиолітичний ефект сублінгвальних таблеток чітко виявляється у дозі 35 мг/кг і, окрім психотропної дії, супроводжується активацією пошукових та орієнтовно-дослідницьких поведінкових реакцій.

Вивчено стабільність таблеток сублінгвальних під час їх зберігання: експериментально визначено термін та умови зберігання – 24 місяці в блістерному пакуванні № 10 за температури не вище $(25 \pm 2)^{\circ} \text{C}$.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею. Визначення мети, шляхів реалізації, обговорення результатів отриманих даних проведено разом із науковим керівником. Здобувачем особисто проведено аналіз та узагальнення світових і вітчизняних літературних даних з проблеми етіопатогенетичних аспектів тривожних розладів, їх лікування, розроблення седативних ЛЗ, стану вітчизняного фармацевтичного ринку препаратів зазначеного напрямку дії.

Здобувачем разом із науковим керівником визначено мету та обґрунтовано загальну методологію досліджень. Теоретично обґрунтовано та розроблено склад і технологію отримання таблеток сублінгвальних,

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, фармакотехнологічних та біофармацевтичних досліджень обґрунтовано вибір АФІ та допоміжних речовин, розроблено технологію таблеток сублінгвальних, визначено їхні показники якості, розроблено методики ідентифікації та кількісного визначення L-триптофану, гліцину та півонії екстракту сухого, встановлено стабільність препарату в процесі зберігання.

Усі наукові та практичні результати, положення, висновки та рекомендації, що викладені в дисертації, отримано автором самостійно.

У всіх наукових працях, що були опубліковані у фахових наукових виданнях у співавторстві з О. А. Рубан, Н. А. Гербіною, Г. Д. Сліпченко, І. В. Зупанцем, О. І. Іванюк, О. В. Ващенко, Р. Є. Бродським, П. В. Ващенком, І. В. Ковалевською, здобувачем виконано планування та проведення експериментальних досліджень, проведено аналіз, систематизацію та узагальнення одержаних результатів, а також підготовлено матеріали до друку; дисертанту належить фактичний матеріал і основний творчий доробок.

Калориметричні дослідження виконано на базі Інституту сцинтиляційних матеріалів НТК «Інститут монокристалів НАНУ» (м. Харків) під керівництвом доктора фізико-математичних наук, старшого наукового співробітника О. В. Ващенко.

Фармакологічні дослідження проводили на базі кафедри нормальної та патологічної фізіології НФаУ (Харків) під керівництвом доктора медичних наук, професора Н. М. Кононенко.

Методики ідентифікації та кількісного визначення АФІ розроблялися на базі кафедри фармацевтичної хімії НФаУ (Харків) під керівництвом доктора фармацевтичних наук, професора О. А. Євтіфєєвої.

Дослідження макро- та мікроелементного складу півонії екстракту сухого проводили на базі ДНУ НТК «Інститут монокристалів НАНУ» у відділі аналітичної хімії імені А. Б. Бланка (Харків) під керівництвом молодшого наукового співробітника О. В. Грішиної.

Термогравіметричний аналіз зразків проводили на базі Queen's University Belfast, School of Pharmacy (Ірландія) за участі доктора філософії Т. Є. Колісник.

Тематика роботи є актуальною для сучасної медицини й фармації, а наведені результати і висновки досліджень деталізовані та логічно витікають із поставлених завдань.

Зауваження і пропозиції.

Оцінюючи дисертаційну роботу Давидової Ірини Олексіївни позитивно, відзначаючи її актуальність, наукову та практичну значущість, вважаю за необхідне висловити деякі зауваження і пропозиції:

1. У підрозділі 2.2 «Об'єкти дослідження» бажано було б вказати латинську назву сировини, з якої отримують екстракт та навести приклади засобів седативної дії на ринку України з півонії екстрактом для обґрунтування його терапевтичної дози 75 мг у складі таблеток сублінгвальних.

2. У підрозділі 3.3.1 «Вибір допоміжних речовин у складі таблеток» бажано було б вказати допоміжні речовини з вологосорбційними властивостями, що використовуються в технології таблеток, та описати вибір неусиліну як вологорегулятора у таблетмасі.

У порядку проведення наукової дискусії вважаю доцільним, щоб дисертант відповів на наступні запитання:

1. Поясніть, як проводили оцінку смакових властивостей зразків таблеток? У чому полягає метод експертних оцінок?
2. Заявлена фармацевтична композиція може бути застосована у медичній практиці як ЛЗ для профілактики та лікування захворювань,

які пов'язані з порушеннями діяльності ЦНС. Скільки разів на день можна використовувати Ваш ЛЗ?

Відмічені вище зауваження та пропозиції не мають значного впливу на загальну високу оцінку виконаної роботи і не принижують її наукової та практичної цінності.

Висновок

Дисертаційна робота **Давидової Ірини Олексіївни** на тему **«Розробка складу та технології таблеток сублінгвальних з L-триптофаном та гліцином»**, є самостійною працею, завершеним науковим дослідженням. За актуальністю, обсягом досліджень, рівнем упровадження 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, **Давидова Ірина Олексіївна**, заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація».

Рецензент:

Професор кафедри промислової технології ліків
та косметичних засобів

Національного фармацевтичного університету,
доктор фармацевтичних наук, професор

Лариса БОБРИЦЬКА