

Рецензія на дисертаційну роботу

Давидової Ірини Олексіївни на тему «**Розробка складу та технології таблеток сублінгвальних з L-триптофаном та гліцином**», представлену до спеціалізованої вченої ради PhD 8408 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.

Порушення функціонування центральної нервової системи, зокрема тривожні розлади, є однією з найбільш поширених і серйозних медичних проблем на сьогодні. Тривожні розлади, такі як депресія, генералізований тривожний розлад, панічні атаки, посттравматичний стресовий розлад, значно знижують якість життя пацієнтів, обмежують їх працездатність, а також негативно впливають на соціальні зв'язки та загальний фізичний стан. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, психічні захворювання є однією з основних причин інвалідності та смертності у світі, що підвищує актуальність розробки ефективних методів лікування цих захворювань.

Основним інструментом лікування тривожних розладів є лікарські препарати, які допомагають регулювати біохімічні процеси в мозку і покращувати психічний стан пацієнтів. Найпоширенішими групами препаратів для лікування тривожних станів є антидепресанти, стабілізатори настрою, седативні засоби та фітопрепарати. Однак, багато з цих засобів мають обмеження, пов'язані з побічними ефектами та необхідністю тривалого прийому, що створює потребу в пошуку нових препаратів, які б мали менший ризик побічних ефектів та були б більш безпечними для тривалого застосування.

Одним з перспективних напрямків є використання таких компонентів, як півонія екстракт сухий, L-триптофан і гліцин. Півонія відома своїми заспокійливими властивостями, ефективно знижує рівень стресу та

тривожності. L-триптофан є попередником серотоніну і має доведену ефективність у боротьбі з депресією та безсонням. Гліцин, у свою чергу, знижує нервову збудливість і покращує сон, що робить ці інгредієнти ефективними для лікування тривожних розладів.

Перспективною лікарською формою для створення препаратів седативної дії є таблетки сублінгвальні, оскільки вони дозволяють лікарським інгредієнтам потрапляти безпосередньо в системний кровообіг через слизову оболонку рота, оминаючи метаболічні процеси першого проходження через печінку. Це забезпечує швидкий терапевтичний ефект. Такі таблетки також зручні у використанні, оскільки їх можна приймати без води в будь-який час.

Таким чином, розробка нового лікарського засобу у формі таблеток сублінгвальних з використанням L-триптофану, гліцину та півонії екстракту сухого є надзвичайно актуальним завданням у фармацевтичній технології. Це дозволить створити ефективний та безпечний препарат для лікування тривожних розладів, що відповідає вимогам сучасної медицини щодо зручності застосування та мінімізації побічних ефектів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини» (№ державної реєстрації 0114U000945).

Наукова новизна одержаних результатів. Уперше на підставі результатів фармакотехнологічних, фізико-хімічних та біологічних досліджень науково обґрунтовано оптимальний склад і технологію нового лікарського засобу – таблеток сублінгвальних седативної дії на основі L-триптофану, гліцину та півонії екстракту сухого.

Уперше із використанням комплексу сучасних методів досліджень розроблено методики контролю якості таблеток сублінгвальних та вивчено стабільність препарату в процесі зберігання.

Уперше на підставі біофармацевтичних досліджень методом диференціальної сканувальної калориметрії на моделі ліпідних клітинних мембран встановлено, що мукоадгезивні речовини залежно від їх в'язкості коригують кінетику вивільнення АФІ. Уперше обрано мукоадгезив – ГПМЦ methocel K4M CR Premium у концентрації 2 %, що поліпшує біодоступність АФІ.

Методом термогравіметричного аналізу встановлено сумісність АФІ з обраними допоміжними речовинами.

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

Практичне значення одержаних результатів. За результатами експериментальних досліджень створено та запропоновано новий оригінальний лікарський засіб у формі таблеток сублінгвальних седативної дії з L-триптофаном, гліцином та півонії екстрактом сухим. Розроблено проєкт технологічного регламенту на виробництво таблеток сублінгвальних під умовною назвою «Гліцифан». Технологію розробленого препарату апробовано у промислових умовах ПАТ «ХФЗ «Червона зірка». Встановлено оптимальні умови зберігання, що забезпечують стабільність препарату протягом 2 років зберігання.

Окремі фрагменти роботи впроваджені у навчальний процес та наукову роботу кафедри аптечної технології ліків Національного фармацевтичного університету; кафедри технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького; кафедри фармації Буковинського державного медичного університету; кафедри аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету імені О. О. Богомольця.

Повнота викладення матеріалів дослідження в опублікованих роботах, а також їх апробації. За матеріалами дисертації опубліковано 16

наукових робіт, у тому числі 4 статті у наукових фахових виданнях, з них 1 у науковому виданні, що входить до наукометричної бази Scopus, 12 тез доповідей.

Публікації повною мірою відображають результати дисертаційного дослідження.

Дисертаційна робота апробована на 12 вітчизняних конференціях.

Аналіз дисертаційної роботи

Дисертаційна робота викладена на 214 сторінках друкованого тексту, має загальновизнану структуру, містить вступ, 5 розділів, загальні висновки, список використаних джерел і додатки. Обсяг основного тексту становить 136 сторінок друкованого тексту. Робота ілюстрована 29 таблицями та 36 рисунками. Список використаних джерел містить 172 найменування.

У першому розділі дисертаційної роботи опрацьовано та узагальнено дані про захворювання, що пов'язані з порушеннями процесів гальмування у діяльності центральної нервової системи. За даними літератури розглянуто основні етіологічні та патогенетичні механізми, що спричиняють виникнення тривожних розладів. Наведено відомості щодо основних напрямів медикаментозного лікування цього стану. На сьогоднішній день лікування тривожних розладів здійснюється шляхом комбінованого використання фармакотерапії та психотерапевтичної підтримки, що забезпечує комплексний підхід до терапії. За результатами літературного аналізу, з-поміж активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), які виявляють ефективну седативну дію, було обрано L-триптофан, гліцин та півонії екстракт сухий. Під час вивчення можливих методів доставлення обраних АФІ було визначено, що сублінгвальний спосіб уведення є доцільним і обґрунтованим. Таблетки сублінгвальні мають низку переваг: швидке всмоктування АФІ крізь слизову оболонку ротової порожнини, що забезпечує швидкий терапевтичний ефект; уникнення ефекту першого проходження через печінку, що підвищує біодоступність препарату; зручність використання.

У другому розділі теоретично обґрунтовано склад АФІ таблеток сублінгвальних і доведено доцільність комбінації гліцину та L-триптофану з екстрактом півонії сухим. Висвітлено загальну методологію розробки цього лікарського засобу та обґрунтовано дизайн експериментальних досліджень. Наведено характеристику АФІ і допоміжних речовин, а також методики фармакотехнологічних, фізико-хімічних, біофармацевтичних досліджень, що дало змогу обрати оптимальний склад та раціональну технологію таблеток сублінгвальних.

У третьому розділі проведено аналіз фармацевтичного ринку України лікарських засобів, які містять амінокислоти. За результатами маркетингових досліджень та аналізу наукової літератури встановлено перспективність розроблення та запровадження нового лікарського препарату на основі комбінації L-триптофану, гліцину та півонії екстракту сухого седативної дії.

Проведено дослідження мінерального складу півонії екстракту сухого виявлено.

Проведені дослідження з визначення гігроскопічності АФІ в умовах 45 %, 75 % та 100 % вологості, встановлено доцільність уведення до таблеткової маси вологорегулювальних допоміжних речовин.

Результати кристалографічних досліджень та фармакотехнологічних властивостей АФІ, дало змогу прогнозувати вибір технології вологої грануляції та введення до складу певних допоміжних речовин, для покращення спресовуваності, однорідності розподілу діючих речовин та їх текучості.

Було досліджено фармакотехнологічні властивості дослідних зразків таблеток зі зв'язувальною речовиною полівінілпіролідом (ПВП). За результатами проведених досліджень було обґрунтовано уведення 15 % водного розчину ПВП як зволожувача та зв'язувальної речовини до складу таблеткової маси.

Для покращення біодоступності АФІ було досліджено використання у складі таблеток мукоадгезивного агенту – гідроксипропілметилцелюлози (ГПМЦ).

Біофармацевтичні дослідження з вибору мукоадгезивного компонента у складі препарату проводили методом диференціальної сканувальної калориметрії на моделі ліпідних мембран. Як мукоадгезивний компонент до складу таблеток сублінгвальних було уведено ГПМЦ methocel K4M CR Premium у концентрації 2 %.

Смакові властивості дослідних зразків сублінгвальних таблеток були досліджені за методикою О. І. Тенцової та І. А. Єгорова. Був обраний підсолоджувач – аспартам у концентрації 5 % від маси таблетки та ароматизатор м'ятний Mint cloroph – 1 %.

На основі проведеного комплексу досліджень розроблено склад таблеток сублінгвальних під умовною назвою «Гліцифан», що містять: гліцин, L-триптофан, півонії екстракт сухий, лактоза GranuLac 200, МКЦ 102, ГПМЦ methocel K4M CR Premium, аспартам, ароматизатор м'ятний Mint cloroph, ПВП (Plasdone K-25), кросповідон XL-10, неусилін, кальцію стеарат.

У четвертому розділі наведено опис технологічного процесу виготовлення таблеток сублінгвальних під умовною назвою «Гліцифан» методом вологого гранулювання. Визначено критичні стадії та критичні параметри технологічного процесу, складено блок-схему виробництва лікарського засобу. Для проведення стандартизації розробленого лікарського засобу керувалися вимогами ДФУ.

У п'ятому розділі результати фармакологічних досліджень дозволили встановити анксиолітичний ефект сублінгвальних таблеток, який чітко виявляється у дозі 35 мг/кг.

За результатами дослідження стабільності розробленого препарату встановлено, що таблетки сублінгвальні «Гліцифан» відповідають вимогам специфікації протягом 27 місяців зберігання.

Методом термогравіметричного аналізу було досліджено сумісність АФІ з обраними допоміжними речовинами. За результатами термогравіметричного аналізу встановлено відсутність їх хімічної взаємодії.

Загальні висновки дисертаційної роботи висвітлюють результати експериментальних досліджень і узагальнюють інформацію, що наведена у

основному тексті. Висновки обґрунтовані та відповідають меті роботи та поставленим завданням.

Особистий внесок здобувача. Разом із науковим керівником здобувачем визначено мету, шляхи реалізації, обговорення результатів отриманих даних. Здобувачем особисто проведено аналіз та узагальнення світових і вітчизняних літературних даних з проблеми етіопатогенетичних аспектів тривожних розладів, їх лікування, розроблення седативних лікарських засобів, 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, а також проведено експериментальні дослідження за темою дисертації. 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.

Робота не містить ознак порушення академічної доброчесності.

Зауваження і пропозиції.

Оцінюючи дисертаційну роботу **Давидової Ірини Олексіївни** у цілому позитивно, відзначаючи її актуальність, наукову та практичну значимість, маю за необхідне висловити певні зауваження і пропозиції:

1. У першому розділі доцільно розширити інформацію щодо хімічного складу, механізмів дії БАС півонії екстракту сухого; надати дані щодо препаратів седативної дії на основі поєднання амінокислот та фітосубстанцій, зокрема й досліджуваного екстракту.

2. У другий розділ до переліку об'єктів дослідження бажано додати наступні: оливкову олію та етанол 90 %, що були використані в процесі експериментальних досліджень.

3. У рукописі дисертаційної роботи зустрічаються запозичення, невдалі вислови, не коректні назви таблиць і рисунків тощо, які не порушують читання написаної наукової праці, і мають редакційний характер.

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

1. Ви розробили склад і технологію таблеток сублінгвальних. Які переваги і недоліки даного шляху введення Ви можете зазначити?
2. Чи відомі Вам лікарські препарати анксиолітичної дії вітчизняного виробництва на основі композиції фітосубстанцій та амінокислот?

Висновок

Враховуючи вищевикладене, дисертаційна робота Давидової Ірини Олексіївни «Розробка складу та технології таблеток сублінгвальних з L-триптофаном та гліцином» є самостійним і завершеним науковим дослідженням з новими експериментальними результатами та мають значний вплив для розвитку фармацевтичної науки і практики. З точки зору актуальності, наукового рівня дослідження, впровадження отриманих результатів, новизни та практичної значущості дисертація 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 аптечної технології ліків Національного фармацевтичного університету,

доктор фармацевтичних наук,
професор _____

Світлана ЗУЙКІНА