

ВІДГУК

офіційного опонента, завідувача кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, кандидата фармацевтичних наук, доцента Демчук Мар'яни Богданівни на дисертаційну роботу Давидової Ірини Олексіївни на тему: **«Розробка складу та технології таблеток сублінгвальних з L-триптофаном та гліцином»**, подану до спеціалізованої Вченої ради PhD 8408 у Національному фармацевтичному університеті, що утворена наказом Національного фармацевтичного університету від 28.03.2025 р. № 48-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 теми дисертації.

Швидкий ритм життя, хронічні стреси та емоційні перенавантаження часто призводять до розвитку нейрогенних і психосоматичних захворювань, що супроводжуються надмірною збудливістю та підвищеною тривожністю. Значний вплив на зростання частоти виникнення розладів центральної нервової системи (ЦНС), особливо тривожних психічних розладів, депресії, посттравматичних стресових розладів, порушення сну, мають військові події в Україні, що можуть мати довгостроковий вплив на здоров'я та благополуччя людини і соціуму загалом. Тому, підтримка психологічного балансу та профілактика виникнення тривожних розладів має велике соціальне значення та є актуальним завданням системи охорони здоров'я України.

Для профілактики та медикаментозної корекції стресових та тривожних розладів застосовують седативні засоби рослинного походження. Також актуальним є використання амінокислот для лікування та корекції станів, пов'язаних зі стресом, депресією, порушенням сну, неврозами.

Важливим нейромедіатором ЦНС є гліцин, що виконує функцію захисного гальмування, сприяє покращенню метаболічних процесів у головному мозку,

знижує рівень психоемоційної напруги, агресивності та конфліктності, оптимізує процеси засинання та якість нічного сну, стимулює когнітивні функції та сприяє відновленню вегетативної регуляції.

До незамінних амінокислот належить триптофан, що надходить в організм людини з продуктами харчування або лікарськими засобами/дієтичними добавками. Достатній рівень триптофану необхідний для синтезу серотоніну і мелатоніну, нестача яких призводить до порушення сну і тривожно-депресивних розладів.

Рослинні екстракти седативної дії сприяють регуляції нервової діяльності, поліпшенню якості сну та зниженню рівня стресу. З-поміж лікарських рослин на особливу увагу заслуговує півонія, яка завдяки багатому хімічному складу виявляє седативну, спазмолітичну, протисудомну, антимікробну дію, має здатність підвищувати кислотність шлунка. У поєднанні гліцин, триптофан та півонії екстракт сухий можуть значно покращити ефективність лікування, дозволяючи швидко й ефективно коригувати зміни в роботі ЦНС у разі тривожних станів, депресій, стресів, неврозів, порушень сну. Сублінгвальна форма прийому цих препаратів забезпечує високу біодоступність, що дозволяє досягти швидкого терапевтичного ефекту і знижує ймовірність побічних ефектів, порівняно з іншими формами введення. Отже, розробка технології та дослідження сублінгвальних таблеток на основі гліцину, триптофану та півонії екстракту сухого набуває актуального наукового та практичного значення.

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

Структура і зміст основних положень дисертаційної роботи.

Дисертаційна робота Давидової І.О. складається з вступу, огляду літератури, розділу, що містить відомості про вибір загальної методології досліджень, об'єкти та методи досліджень, трьох розділів із результатами

експериментальних досліджень, загальних висновків, списку використаних літературних джерел і додатків. Дисертація викладена на 214 сторінках (136 сторінок основного тексту). Результати експериментальних досліджень проілюстровані 29 таблицями та 36 рисунками. Бібліографія містить 172 джерела літератури.

У *вступі* дисертантка обґрунтовує актуальність теми дослідження, зв'язок роботи з науковими програмами, окреслює мету та завдання дослідження, наводить методи дослідження, визначає наукову новизну та практичне значення одержаних результатів, вказує особистий внесок здобувача, подає дані щодо апробації матеріалів дисертації, а також розкриває обсяг і структуру роботи.

У *першому розділі* дисертанткою проведено огляд наукових джерел літератури щодо поширеності, етіології, патогенезу і лікування тривожних розладів, які є найпоширенішими з-поміж психічних захворювань серед молоді та працездатного населення. Опрацьовано дані щодо фармакологічної ефективності амінокислот, рослинних екстрактів седативної дії у складі твердих лікарських засобів. Розглянуто аспекти створення сублінгвальних таблеток, їх переваги та недоліки. Висвітлено особливості застосування різних груп допоміжних речовин у забезпеченні стабільності та якості сублінгвальних таблеток. Дисертанткою Давидовою І.О. теоретично доведена доцільність створення сублінгвальної таблетованої лікарської форми з L-триптофаном, гліцином та півонії екстрактом сухим.

У *другому розділі* наведено методологічний підхід до фармацевтичної розробки таблеток сублінгвальних. Представлено характеристику активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) та сучасних допоміжних речовин (ДР), що використовувалися у процесі фармацевтичної розробки таблеток. Запропоновано методи дослідження фізико-хімічних, фармако-технологічних властивостей АФІ, ДР, таблеток, біофармацевтичні та мікробіологічні методи досліджень.

У *третьому розділі* представлено результати дослідження асортименту лікарських засобів з амінокислотами у розрізі фармакотерапевтичних груп, компаній-виробників, лікарських форм. Встановлено, що на фармацевтичному

ринку України відсутні комбінації амінокислот гліцину, триптофану з рослинними екстрактами півонії, що обґрунтовує доцільність розширення асортименту препаратів даного сегменту.

За результатами дослідження кристалографічних, фізико-хімічних та фармако-технологічних властивостей зразків АФІ встановлено необхідність використання методу вологої грануляції для отримання таблеток. Дисертанткою проведено дослідження щодо вибору ДР, зокрема запропоновано використання 15 % водного розчину полівінілпіролідону (Plasdone K-25) як зволожувача та гідроксипропілметилцелюлози (ГПМЦ, Methocel K4M CR Premium) як мукоадгезивного агента. Для маскування гіркого смаку таблеток проведено дослідження з вибору коригентів смаку та запаху, серед яких обрано аспартам та Mint cloroph.

У *четвертому розділі* наведено результати дослідження сумісності АФІ та ДР у складі таблеток за допомогою термогравіметричного аналізу. Встановлено відсутність хімічної взаємодії між компонентами таблеток за температури зберігання $(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$. Розроблено технологічну схему виробництва сублінгвальних таблеток з описом критичних параметрів виробництва. Запропоновано методики ідентифікації та кількісного визначення гліцину, L-триптофану та півонії екстракту сухого. Ідентифікацію амінокислот проводили методом тонкошарової хроматографії (ТШХ) та хімічними реакціями, визначення наявності пеоніфлорину в півонії екстракті сухому здійснювали методом ТШХ. Для кількісного визначення амінокислот використано потенціометричне титрування, для визначення вмісту пеоніфлорину в екстракті – ВЕРХ. На основі вивчених показників якості розроблено специфікацію на сублінвальні таблетки з L-триптофаном, гліцином та півонії екстрактом сухим.

У *п'ятому розділі* дисертанткою представлено результати фармакологічних досліджень, якими встановлено, що анксиолітичний ефект таблеток сублінгвальних виявляється у дозі 35 мг/кг. Також доклінічними фармакологічними дослідженнями встановлено стимулювання пошукової та орієнтовно-дослідницької поведінкової активності у тварин під впливом досліджуваного засобу. Сублінгвальні таблетки на основі сухого екстракту

півонії, L-триптофану та гліцину, достовірно знижували рівень тривожності у лабораторних щурів, що свідчить про наявність вираженої анксиолітичної активності препарату.

У процесі дослідження експериментально встановлено оптимальні умови та термін зберігання препарату: 24 місяці в оригінальній упаковці за температури не вище (25 ± 2) °C. Підтверджено стабільність сублінгвальних таблеток протягом усього періоду зберігання.

Сформульовані загальні висновки дисертаційної роботи повною мірою відображають отримані експериментальні дані та комплексно узагальнюють теоретичні положення, що впливають із проведених досліджень.

Ступінь обґрунтованості і достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертаційній роботі.

Розроблена методологія дослідження та обрані методики є сучасними й повністю відповідають концепції фармацевтичної розробки таблетованих лікарських засобів, що забезпечило успішне виконання всіх поставлених завдань. Усі етапи дослідження проведено послідовно із застосуванням загальнонаукових і спеціалізованих методів аналізу. Наведені у роботі висновки обґрунтовані отриманими експериментальними даними, а їхня достовірність підтверджена результатами статистичної обробки.

Наукова новизна одержаних результатів.

У дисертаційній роботі обґрунтовано науково-методичний підхід до фармацевтичної розробки таблеток з гліцином, L-триптофаном та півонії екстрактом сухим, який передбачає послідовне проведення комплексу досліджень: інформаційних, фізико-хімічних, фармако-технологічних та фармакологічних.

Дисертантом експериментально обґрунтовано вплив мукоадгезивних речовин на кінетику вивільнення АФІ. З метою поліпшення біодоступності АФІ як мукоадгезивну речовину обрано ГПМЦ methocel K4M CR Premium у концентрації 2 %. Вивчено сумісність АФІ з обраними ДР у розробленій фармацевтичній композиції методом термогравіметричного аналізу.

Уперше обґрунтовано раціональність розробки сублінгвальних таблеток на основі гліцину, L-триптофану та півонії екстракту сухого. Фармакологічними дослідженнями підтверджено анксиолітична активність таблеток комбінованого складу.

Практичне значення одержаних результатів. На основі проведених комплексних фізико-хімічних, фармако-технологічних та фармакологічних досліджень розроблено та запропоновано для практичної фармації сублінгвальну таблетовану лікарську форму на основі гліцину, L-триптофану та півонії екстракту сухого. Розроблено проєкт технологічного промислового регламенту для розроблених таблеток, апробацію технології проведено в умовах промислового виробництва ПАТ «ХФЗ «Червона зірка».

Окремі фрагменти роботи впроваджено у науково-дослідну роботу та навчально-педагогічний процес низки профільних кафедр закладів вищої освіти України медичного (фармацевтичного) профілю.

Повнота викладення матеріалів дослідження в опублікованих роботах, а також їх апробації.

За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 16 наукових праць, з яких: 3 статті – у наукових фахових виданнях, що відносяться до категорії «Б» низки Наказів МОН України, 1 стаття - в іноземному спеціалізованому науковому виданні, що включене до міжнародної наукометричної бази Scopus, 12 тез доповідей, опублікованих в збірниках науково-практичних конференцій різного рівня. Публікації дисертантки в повній мірі відображають суть роботи та одержані результати дисертаційного дослідження.

Академічна доброчесність.

Дисертаційна робота Давидової Ірини Олексіївни є самостійною завершеною працею. Під час аналізу роботи ознак академічної недоброчесності не зафіксовано. Автор дисертації дотримувалася норм законодавства щодо авторських прав. Ідеї та інформація інших авторів мають належні посилання на відповідні джерела літератури.

Дискусійні положення та зауваження до змісту дисертаційної роботи.

Оцінюючи дисертаційну роботу Давидової Ірини Олексіївни у цілому позитивно, відзначаючи її актуальність, наукову та практичну значимість, необхідно висловити деякі зауваження та пропозиції:

1. У таблиці 1.3, що містить дані стосовно добових норм споживання незамінних амінокислот для дорослої людини доцільно вказати одиниці вимірювання, мг/кг маси тіла людини.

2. У підписах до мікрофотографій порошків та суспензій (підрозділ 3.2.2) слід вказати масштаб збільшення.

3. У підрозділі 3.1. щодо аналізу фармацевтичного ринку амінокислот необхідно було більш розгорнуто подати інформацію про розподіл лікарських засобів за вмістом діючих речовин, країнами – виробниками ЛЗ.

4. На мою думку, у підрозділі 3.3.1 варто було б представити результати випробувань технологічних показників маси для таблетування та відобразити їх у таблиці 3.5. Також необхідно було представити фармако-технологічні показники отримані для оптимального складу розроблених таблеток.

5. При розробці складу таблеток сублінгвальних з гліцином, L-триптофаном та екстрактом півонії сухим досліджувалася багатофункціональна допоміжна речовина - неусилін. На мою думку, доцільно вказати, яка саме марка неусиліну використовувалася у дослідженнях, оскільки на ринку доступно декілька марок, які відрізняються фізико-хімічними та технологічними характеристиками, а отже, мають відмінне функціональне призначення.

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

Під час ознайомлення із дисертацією виникли деякі дискусійні питання, які б хотілось задати дисертантці, зокрема:

1. Чи проводили Ви дослідження асортименту седативних ЛЗ та/або дієтичних добавок із заспокійливою дією? Якщо так, з якими ще фітоекстрактами найчастіше поєднують у таких ЛЗ триптофан чи гліцин?

2. Вами проведено кількісне визначення макро- та мікроелементного складу півонії екстракту сухого. Вміст, яких елементів дозволяє підтвердити вплив досліджуваного екстракту на функціональний стан ЦНС?

3. Час розпадання, що регламентується ДФУ для таблеток без оболонки, не повинен перевищувати 15 хв. Чому Ви запропонували внести в специфікацію до МКЯ критерій за показником «розпадання» - не більше 30 хв?

Загальний висновок.

Отже, дисертаційна робота **Давидової Ірини Олексіївни** на тему: «Розробка складу та технології таблеток сублінгвальних з **L-триптофаном** та **гліцином**», є самостійною працею та завершеним науковим дослідженням. За актуальністю, обсягом досліджень, рівнем впровадження одержаних результатів, їх новизною та практичним значенням 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 за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація» галузі знань 22 «Охорона здоров'я».

Офіційний опонент

Завідувачка кафедри
управління та економіки фармації
з технологією ліків
Тернопільського національного
медичного університету
ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України
кандидат фармацевтичних наук, доцент



Мар'яна ДЕМЧУК