

ВІДГУК
офіційного опонента
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 від 28.03.2025 р. № 48-Адм. 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 важливих проблем сучасної медицини. Це підтверджується даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, які зазначають високий рівень інвалідності та смертності, пов'язаних із психічними захворюваннями. Тема дослідження є важливою не лише з медичного, але й з соціального аспекту, адже психічні розлади впливають на загальний стан здоров'я людей, їх соціальну адаптацію і працездатність.

Традиційні групи лікарських засобів для лікування тривожних розладів – антидепресанти, стабілізатори настрою, седативні засоби й фітопрепарати. Однак, дані препарати, мають низку обмежень, пов'язаних із побічними ефектами та необхідністю тривалого застосування. Це обґрунтовує потребу у пошуку нових, більш безпечних і ефективних альтернатив.

З огляду на вищезазначене, застосування таких активних фармацевтичних інгредієнтів, як півонії екстракт сухий, L-триптофан та гліцин – є актуальним та характеризується високим терапевтичним потенціалом. L-триптофан є попередником серотоніну, використовується у боротьбі з депресією та безсонням, гліцин знижує нервову збудливість і покращує сон, півонії екстракт сухий володіє седативними властивостями.

Синергічне поєднання зазначених компонентів у складі комплексного лікарського засобу дає підстави вважати його перспективним для застосування в терапії тривожних розладів.

Обрана лікарська форма – таблетки сублінгвальні є важливим аспектом, оскільки цей метод доставки лікарських засобів має ряд переваг, таких як: потрапляння АФІ безпосередньо в системний кровообіг через слизову оболонку рота, оминаючи метаболічні процеси першого проходження через печінку, швидкий терапевтичний ефект і зручність застосування.

Отже, обрана тема дослідження є актуальною та важливою, оскільки вона поєднує сучасні досягнення фармацевтичної науки та потреби в лікуванні психічних розладів, зокрема тривожних розладів. Запропонований напрям розробки нового лікарського засобу на основі L-триптофану, гліцину та півонії екстракту сухого у формі таблеток сублінгвальних є перспективним як з точки зору підвищення ефективності терапії, так і з погляду покращення безпеки та зручності застосування для пацієнтів. Такий підхід поєднує фармакологічну доцільність активних інгредієнтів із сучасними вимогами до лікарських форм, що обґрунтовує актуальність і практичну цінність обраного дослідження.

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. У дисертаційній роботі уперше науково обґрунтовано оптимальний склад і технологію нового лікарського засобу – таблеток сублінгвальних седативної дії на основі L-триптофану, гліцину та півонії екстракту сухого.

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.

За допомогою методу термогравіметричного аналізу встановлено, що АФІ є сумісними з обраними допоміжними речовинами.

Практичне значення одержаних результатів. Робота є експериментальним дослідженням, за результатами якого запропоновано новий оригінальний лікарський засіб седативної дії у формі таблеток сублінгвальних 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». Установлено оптимальні умови зберігання, що забезпечують стабільність препарату протягом 2 років зберігання.

Результати дослідження впроваджено 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 темою 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.

Опубліковані роботи повністю відповідають основним результатам досліджень та змісту роботи.

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 проведено аналіз і узагальнення відомостей щодо захворювань, пов'язаних із порушенням процесів гальмування в роботі центральної нервової системи. За даними літератури розглянуто ключові етіологічні та патогенетичні механізми розвитку тривожних розладів. Описано основні підходи до медикаментозної терапії цього патологічного стану. За результатами літературного аналізу, з-поміж активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), які виявляють ефективну седативну дію, було обрано L-триптофан, гліцин та півонії екстракт сухий. У процесі дослідження потенційних методів введення обраних АФІ було встановлено, що сублінгвальний шлях є обґрунтованим і доцільним варіантом доставки. Серед переваг таблеток сублінгвальних можна відзначити: 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 вибір складу АФІ таблеток сублінгвальних і підтверджено доцільність поєднання гліцину, L-триптофану та півонії екстракту сухого. Описано загальні підходи до розробки даного лікарського засобу. Наведено характеристику АФІ і допоміжних речовин, а також методики фармакотехнологічних, фізико-хімічних, біофармацевтичних досліджень.

У третьому розділі здійснено аналіз вітчизняного фармацевтичного ринку лікарських засобів, до складу яких входять амінокислоти. На підставі результатів маркетингових досліджень і вивчення наукових джерел обґрунтовано перспективність створення та впровадження нового

седативного препарату, до складу якого входить комбінація L-триптофану, гліцину та сухого екстракту півонії.

Досліджено мінеральний склад півонії екстракту сухого.

За результатами дослідження з визначення гігроскопічності АФІ встановлено доцільність введення до таблеткової маси вологорегулювальних допоміжних речовин.

Отримані результати кристалографічних досліджень та фармакотехнологічних властивостей АФІ, дали змогу прогнозувати вибір технології вологої грануляції та введення до складу відповідних допоміжних речовин.

У якості зв'язувальної речовини для методу вологого гранулювання обрано полівінілпіролідон (ПВП). За результатами проведених досліджень було обгрунтовано введення 15 % водного розчину ПВП як зволожувача та зв'язувальної речовини до складу таблеткової маси.

З метою підвищення біодоступності АФІ у складі таблеток було досліджено доцільність використання мукоадгезивного агенту – гідроксипропілметилцелюлози (ГПМЦ). За результатами досліджень, як мукоадгезивний компонент до складу таблеток сублінгвальних було уведено ГПМЦ methocel K4M CR Premium у концентрації 2 %.

Смакові властивості дослідних зразків сублінгвальних таблеток були оцінені 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 %.

Проведені дослідження дозволили обрати раціональний склад таблеток сублінгвальних під умовною назвою «Гліцифан», що містять: гліцин – 0,1000 г, L-триптофан – 0,1000 г, півонії екстракт сухий – 0,0750 г, лактоза GranuLac 200 – 0,0540 г, МКЦ 102 – 0,0790 г, ГПМЦ methocel K4M CR Premium – 0,0110 г, аспартам – 0,0275 г, ароматизатор м'ятний Mint cloroph – 0,0055 г, ПВП (Plasdone K-25) – 0,0325 г, кросповідон XL-10 – 0,0350 г, неусилін – 0,0250 г, кальцію стеарат – 0,0055 г.

У четвертому розділі представлено опис технологічного процесу отримання таблеток сублінгвальних під умовною назвою «Гліцифан» із застосуванням методу вологого гранулювання. Визначено критичні стадії та ключові параметри технологічного процесу, а також розроблено блок-схему виробництва лікарського засобу. Стандартизація розробленого препарату здійснювалася відповідно до вимог Державної фармакопеї України.

У п'ятому розділі на основі результатів фармакологічних досліджень встановлено наявність анксиолітичної дії сублінгвальних таблеток, яка чітко проявляється при дозуванні 35 мг/кг.

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

Сумісність активних фармацевтичних інгредієнтів із вибраними допоміжними речовинами була досліджена методом термогравіметричного аналізу. За отриманими результатами встановлено відсутність хімічної взаємодії між компонентами.

Загальні висновки дисертаційної роботи висвітлюють результати експериментальних досліджень і узагальнюють теоретичний матеріал.

Особистий внесок здобувача. Разом із науковим керівником дисертантом визначено мету, шляхи реалізації та обговорення результатів отриманих даних. Здобувачем особисто було проведено аналіз та узагальнення світових і вітчизняних наукових даних щодо етіопатогенетичних аспектів тривожних розладів, їх лікування, розробки седативних лікарських засобів, а також стану вітчизняного фармацевтичного ринку препаратів цієї групи.

Здобувачем разом з науковим керівником було визначено мету дослідження та обґрунтовано загальну методологію досліджень. Теоретично обґрунтовано та розроблено склад і технологію виготовлення таблеток сублінгвальних, проведено планування усіх експериментальних робіт. Обрано аналітичне та технологічне обладнання, необхідне для вирішення поставлених завдань, і проведено відповідні експериментальні дослідження.

Завдяки фізико-хімічним, фармакотехнологічним та біофармацевтичним дослідженням було обґрунтовано вибір АФІ та допоміжних речовин, розроблено технологію сублінгвальних таблеток, визначено їхні показники якості, розроблено методики для ідентифікації та кількісного визначення L-триптофану, гліцину та сухого екстракту півонії, а також встановлено стабільність препарату під час зберігання.

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

У роботі не спостерігаються ознаки академічного плагіату.

Зауваження щодо змісту та оформлення дисертації, матеріалів наукової дискусії. Дисертаційну роботу виконано належним чином, отримані результати мають беззаперечну практичну значущість. Проте, слід зазначити наступні зауваження та надати деякі рекомендації:

1. Аспірантці варто дотримуватись термінології, що наведена у Державній фармакопеї України (ДФУ) – не «плинність сипких матеріалів», а «текучість» (п. 2.9.16, п. 2.9.36), не «шкала плинності», а «шкала текучості» (п. 2.9.36), «не «кошик, що гойдається», а «кошик» (п. 2.9.1).

2. У розділі 2 «Обґрунтування методології та загальної концепції дослідження. Об'єкти та методи дослідження» не варто наводити такий детальний опис методик фармако-технологічних випробувань, достатнім було б дати посилання на відповідні підрозділи ДФУ.

3. В дисертаційній роботі зустрічаються стилістичні помилки, невдалі вирази.

При ознайомленні з дисертаційною роботою виникло запитання, яке доцільно обговорити в ході наукової дискусії:

1. Поясніть яким чином проводили статистичну обробку результатів досліджень.

Висновок

На підставі вищевикладеного вважаю, що дисертаційна робота Давидової Ірини Олексіївни «Розробка складу та технології таблеток сублінгвальних з L-триптофаном та гліцином» є завершеною науковою

працею, в якій досягнута основна мета та вирішені основні задачі дослідження. За своєю новизною, об'ємом проведених досліджень, рівнем виконання і впровадження, повнотою публікацій, 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».

Опонент:

Завідувачка кафедри аптечної та

промислової технології ліків

Національного медичного

університету імені О. О.

Богомольця, доктор

фармацевтичних наук, професор _____

Жанна ПОЛОВА