

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора фармацевтичних наук, професора кафедри технологій
фармацевтичних препаратів Національного фармацевтичного університету

ГЛАДУХА ЄВГЕНІЯ ВОЛОДИМИРОВИЧА

на дисертаційну роботу аспіранта кафедри фармацевтичної технології і
біофармації Національної медичної академії післядипломної освіти

імені П. Л. Шупика МОЗ України

ХОМИЧ ОЛЕНИ ОЛЕКСІЇВНИ

«Розробка складу та технології лікарського засобу у формі сиропу з
глюкозаміну гідрохлоридом та левокарнітином» представлена до захисту у
спеціалізовану вчену раду ДФ 26.613.003 Національної медичної академії
післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, що утворена наказом МОН України
від 08.04.2020 № 484 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 (спеціалізація 15.00.01 –
технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація)

АКТУАЛЬНІСТЬ ТЕМИ ДИСЕРТАЦІЇ

У сучасному світі остеоартроз (хронічне прогресуюче запальне захворювання суглобів – це не тільки актуальна медична, а й соціально значуща проблема через значну поширеність у популяції та неухильний прогресуючий перебіг захворювання. Остеоартроз залучає до патологічного процесу в першу чергу «навантажувальні» суглоби, значно погіршуючи якість життя хворих. Також захворювання є серйозним соціально-економічним тягарем і однією з головних причин стійкої втрати працездатності. Не зважаючи певні успіхи у лікуванні, у 60-65 % хворих на остеоартроз знижується працездатність, а в 12,5 % випадків хвороба призводить до інвалідності. При цьому інвалідизація може розвинутиися вже протягом перших років хвороби.

Лікування остеоартрозу залишається сьогодні серйозною проблемою, незважаючи на значне розширення спектру лікарських засобів,

що рекомендовані для лікування. Лікування повинно бути комплексним (нефармакологічні, фармакологічні і хірургічні методи). Консервативний метод, як і раніше, залишається ведучим в лікуванні остеоартрозу, який має впливати на основні ланки патогенезу захворювання, сприяти зниженню вираженості больового синдрому, стримувати прогресування структурних змін в ураженому суглобі

Враховуючи статистичні данні, складність та дорожнечу лікування, вважаю, що науково обґрунтований підхід до розробки складу і технології лікарського сиропу з композицією відомих АФІ дозволить розширити асортимент лікарських засобів з високим рівнем біодоступності. Такий сироп можна буде виготовляти як в умовах аптек, а також й в умовах промислового виробництва, що і підтверджує актуальність даної проблеми сучасної медицини та фармації.

У представленій роботі дисертантом надана комплексна оцінка фармацевтичної розробки нового комбінованого лікарського сиропу на основі поєднання левокарнітину та глюкозаміну гідрохлориду, визначення основних фізико-механічних, фізико-хімічних, фармако-технологічних, мікробіологічних та фармакологічних характеристик експериментальних складів сиропу, вивчення умов стандартизації та зберігання розробленого лікарського засобу.

Враховуючи обмаль експериментальних досліджень з цих питань, дисертаційна робота Хомич Олени Олексіївни «Розробка складу та технології лікарського засобу у формі сиропу з глюкозаміну гідрохлоридом та левокарнітином» представляється, безсумнівно, актуальною і практично важливою.

ЗВ'ЯЗОК РОБОТИ З НАУКОВИМИ ПРОГРАМАМИ, ПЛАНАМИ, ТЕМАМИ

Дисертаційна робота виконана згідно плану науково-дослідних робіт НМАПО імені П. Л. Шупика МОЗ України і є фрагментом наукової роботи кафедри фармацевтичної технології та біофармації «Науково-практичне обґрунтування складу та технології лікувальних та лікувально-косметичних

засобів» (№ державної реєстрації 0117U002461) та є самостійним науковим дослідженням (№ державної реєстрації 0117U006430). Тему дисертаційної роботи затверджено на засіданні вченої ради НМАПО імені П. Л. Шупика (протокол № 10 від 13 грудня 2017 року). Дисертант був відповідальним виконавцем.

СТУПІНЬ ОБҐРУНТОВАНOSTІ ТА ДОСТОВІРНОСТІ НАУКОВИХ ПОЛОЖЕНЬ ТА ВИСНОВКІВ, СФОРМУЛЬОВАНИХ У ДИСЕРТАЦІЇ

Сформульовані в дисертації положення та висновки базуються на достатній кількості експериментального матеріалу (56 складів комбінацій АФІ з допоміжними речовинами, 36 складів сиропів для визначення коригуючого потенціалу та смокових властивостей) із застосуванням сучасних органолептичних, фізико-механічних, фізико-хімічних, фармако-технологічних, мікробіологічних та фармакологічних методик та статистичної обробки матеріалу.

Достовірність отриманих результатів та висновків дисертаційної роботи засвідчується сучасними статистичними методами, проведеними з використанням програмного забезпечення.

НОВИЗНА ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ОДЕРЖАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Вперше на експериментальних моделях зразків лікарського сиропу з використанням комплексного вивчення фармако-технологічних, біофармацевтичних та фізико-хімічних властивостей лікарського засобу обґрунтовано теоретичні та експериментальні підходи щодо розробки оптимального складу та технології лікарського сиропу з глюкозаміну гідрохлоридом та левокарнітином для лікування остеоартрозу.

Автором обґрунтована та встановлена доцільність поєднання левокарнітина та глюкозаміну гідрохлорида в одній рідкій лікарській формі, виявлено взаємозв'язок між допоміжними речовинами, технологією, смаковими властивостями, стабільністю і фармакокінетичними характеристиками отриманого лікарського засобу та встановлено

закономірності впливу технологічних, фізико-механічних та фізико-хімічних факторів на якість розробленого лікарського засобу.

Дисертантом отримані дані які свідчать, що додаванням стабілізуючих агентів, зокрема кислоти лимонної та агару покращує споживчі властивості продукту, зокрема фізико-механічні властивості (ефективна в'язкість) та смакові показники розробленого лікарського засобу. З метою надання модельним зразкам пластичності до складу модельного зразку введено агар, що широко застосовується як у фармацевтичній, так й кондитерській промисловості.

Визначено, що технологічні параметри композиції обумовлені властивостями основи-носія, а також складом рецептури, та на підставі дослідження відносної густини сиропу, як показника фізико-механічних властивостей, встановлено попередній склад основи сиропу.

З метою скорочення кількості експериментів та створення доказової бази дисертантом використано математичне планування експерименту за допомогою пакету Statgraf. Встановлено, що оптимальним є три склади лікарського сиропу, що відповідають заданим показникам відносної густини: 1,294 – 1,300. Рецептури даних складів відрізняються між собою кількістю кислоти лимонної та пропіленгліколю. Вказані допоміжні речовини в наведених діапазонах не впливають на показник відносної густини, однак від них залежать органолептичні властивості лікарського сиропу.

Для вибору оптимальної кількості допоміжних речовин виготовлено сиропи з різним вмістом коригентів. Корируючий потенціал зразків сиропу визначали за методикою А. І. Тенцової за п'ятибальною шкалою, а також методом «смакової карти» та формул смаку за методикою І. А. Єгорова. Так, за смаковими відчуттями групи дегустаторів встановлено, що оптимальним є зразок з вмістом гліцерину 5 %. Доведено, що найвищий індекс смаку відмічається у сиропях з концентрацією кислоти лимонної 1 % та кислоти сорбінової 0,1 %. Крім того, кислота сорбінова у концентрації 0,1 % забезпечує

мікробіологічну чистоту (метод *in vitro*) лікарського сиропу при зберіганні протягом 27 місяців.

Наукова новизна одержаних результатів захищена патентами України на винахід № 120839 та на корисну модель № 117416 «Лікарський засіб у формі сиропу для орального застосування широкого спектру дії».

ТЕОРЕТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Результати дисертаційної роботи надають нові уявлення щодо сучасних підходів до фармацевтичної розробки комбінованих сиропів на основі комплексу фармако-технологічних, біофармацевтичних, фізико-хімічних і біологічних досліджень.

ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Дисертаційна робота є фундаментальним дослідженням. Її результати розширюють наукові уявлення про підходи до фармацевтичної розробки комбінованих лікарських засобів у формі сиропів на основі поєднання двох відомих АФІ із застосуванням різних груп допоміжних речовин для одержання стабільного в процесі зберігання лікарського засобу. Отримані результати характеризують особливості проведення комплексних досліджень з розробки складу та технології лікарського засобу для практичної медицини, а саме - лікарського сиропу для орального застосування з глюкозаміну гідрохлоридом та левокарнітином. Цінним здобутком для практичної фармації є розроблені дисертантом проекти технологічного промислового регламенту та МКЯ на виробництво лікарського сиропу в промислових умовах та технологічні інструкції на виробництво (виготовлення) в умовах аптек.

РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ВИКОРИСТАННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

ДИСЕРТАЦІЙНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ В ПРАКТИЦІ

Результати дисертаційної роботи мають практичне значення для сучасної фармацевтичної технології, так і для педагогічного процесу технологічних кафедр вищих навчальних фармацевтичних та медичних закладів.

Результати дисертаційної роботи впроваджені в роботу вітчизняних фармацевтичних підприємств: ПрАТ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод» м. Київ, КП «Бориспільська центральна аптека № 24», КП «Яготинська центральна районна аптека № 20» та ТОВ Київська аптекарська мануфактура».

Нові теоретичні положення дисертації використовуються в навчальному процесі на кафедрі організації і економіки фармації з технологією ліків Тернопільського державного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського, кафедрі технології ліків Запорізького державного медичного університету, кафедрі фармації Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, кафедрі військової фармації Української військово-медичної академії, кафедрі клінічної біохімії, судово-медичної токсикології та фармації Харківської медичної академії післядипломної освіти, кафедрі організації та економіки фармації Одеського національного медичного університету, кафедрі фармацевтичної технології і біофармації НМАПО імені П. Л. Шупика, кафедрі промислової фармації НФаУ, кафедрі фармації Івано-Франківського національного медичного університету.

ПОВНОТА ВИКЛАДЕННЯ МАТЕРІАЛІВ ДИСЕРТАЦІЇ В ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЯХ

Основні результати і нові наукові положення дисертації повністю опубліковані в наукових журналах, в матеріалах з'їздів та науково-практичних конференцій. За матеріалами дисертації опубліковано 18 наукових праць: 7 статей (3 – у наукових фахових виданнях України, 2 – у наукометричних журналах бази даних Scopus квартал Q3, 1 – у міжнародному журналі Польщі, 1 – у міжнародному журналі Білорусії), 1 патент України на винахід, 1 патент України на корисну модель та 9 тез доповідей в матеріалах міжнародних і Всеукраїнських з'їздів та науково-практичних конференцій.

СТРУКТУРА ТА ЗМІСТ ДИСЕРТАЦІЇ

Дисертація Хомич О.О. викладена державною мовою на 254 сторінках друкованого тексту (основний текст — 144 сторінок), складається із вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, висновків, списку використаних джерел та додатків. Робота ілюстрована 31 рисунком та 48 таблицями. Список літератури містить 209 джерел (101 кирилицею та 108 латиницею, власних публікацій за темою дисертаційної роботи – 18).

У вступі дисертантом логічно і послідовно обґрунтована доцільність проведення дослідження, викладена мета та завдання, окреслені предмет та об'єкт дослідження. Сформульована наукова новизна і практичне значення отриманих даних, відображений особистий внесок дисертанта та наведена інформація щодо проведення апробації дисертаційної роботи.

У першому розділі дисертант аналізує сучасні дані створення лікарських засобів для лікування остеоартрозу, який показав домінуючу роль на сучасному етапі твердих та м'яких лікарських засобів у формі гелів, таблеток, порошків, які дають можливість досягати сталих значень оптимальної концентрації АФІ у місці застосування, забезпечуючи точність дозування, високу терапевтичну ефективність та пролонговану дію з мінімальними проявами системної побічної дії складових компонентів. Також у першому розділі встановлено доцільність застосування для лікування остеоартрозу комбінованих препаратів у формі лікарського сиропу, які поєднують повільнодіючі симптоматичні препарати (глюкозаміну гідрохлорид) з засобами, що сприяють нормалізації метаболічних процесів (левокарнітин).

У другому розділі «Методологія, об'єкти та методи досліджень» дисертант обґрунтовує принципи планування та проведення наукових досліджень з фармацевтичної розробки нового лікарського засобу, розкриває дизайн дослідження, описує застосовані ним АФІ та допоміжні речовини, фармако-технологічні, біофармацевтичні, фізико-хімічні і біологічні методики

та використане обладнання, а також статистичні методи оцінки достовірності отриманих результатів.

Третій розділ присвячений аналізу українського фармацевтичного ринку лікарських засобів у формі сиропів. В ньому автором наведена нерівномірність розподілу засобів у формі сиропу зарубіжного та вітчизняного виробників, та встановлено, що більшість необхідних українському споживачеві лікарських сиропів виробляються за кордоном, що знижує їх економічну і фізичну доступність.

Продемонстровано, що розробка сиропу комбінованої дії є актуальною. При розробці таких препаратів слід приділяти увагу створенню комбінованих складів, які впливають на різні ланки патологічного процесу і тим самим підвищують ефективність лікування та істотно знижують ризик можливих ускладнень.

В четвертому розділі представлені наукові та експериментальні обґрунтовані підходи до створення комбінованого лікарського сиропу з глюкозаміну гідрохлоридом і левокарнітином. Автором визначені оптимальні концентрації глюкозаміну гідрохлорида (6 г) і левокарнітина (10 г) на 100 г сиропу, з урахуванням норм споживання, а також терапевтичних добових доз АФІ.

Доказана відсутність взаємодії АФІ між собою та з допоміжними речовинами сиропу, як безпосередньо після отримання лікарського засобу, так і протягом декількох діб зберігання за підвищеною температурою. Також встановлена відсутність фізико-хімічної взаємодії АФІ між собою та допоміжними речовинами: сорбітом, ксилітом, фруктозою, лимонною кислотою, гліцерином, агаром та сорбіновою кислотою ні в сухому вигляді, а ні у водному середовищі основи сиропу.

На підставі використаної математичної моделі кількісного співвідношення допоміжних речовин встановлені оптимальні склади лікарського сиропу, що відповідають заданим показникам відносної густини. Рецептура даних складів відрізняються між собою кількістю лимонної кислоти

та пропіленгліколю, що не впливають на показник відносної густини, однак від них залежать органолептичні властивості сиропу.

Методами бальної системи та смакової панелі визначено оптимальні поєднання коригентів смаку з метою забезпечення якісних органолептичних властивостей запропонованого лікарського засобу для орального застосування. Обґрунтовано введення до сиропу (на 100 г) фруктози 40 г, ксиліту 30 г, кислоти лимонної моногідрату 1 г, гліцерину 5 г, агару 1 г.

Мікробіологічними дослідженнями (метод дифузії в агар) обґрунтовано вибір консерванта (сорбінова кислота) та його вміст (0,1 %), що забезпечує антимікробну стабільність препарату протягом 2-х років зберігання. На основі термогравіметричних досліджень опрацьовано оптимальний режим промислового виробництва продукту з урахуванням температури та часу ведення технологічного процесу, черговістю введення компонентів, що входять до складу рецептури. Максимальний температурний режим введення процесу складає 75-90 °С.

П'ятий розділ присвячено фізико-хімічним і біофармацевтичним дослідженням лікарського сиропу з глюкозаміну гідрохлоридом та левокарнітином.

Представлені структурно-механічні дослідження розробленого сиропу, які довели що лікарський засіб має властивості реопексаційної системи, а розраховані значення механічної стабільності, коефіцієнти тиксотропного відновлення та динамічної течії, індекс розкладу доводять високі споживчі характеристики сиропу. Одержані результати дослідження дозволяють віднести сироп до систем з низькою ступеню текучості та характеризують сироп як слабо структуровану дисперсну систему. Дана залежність характерна для систем н'ютонівським типом течії.

У розділі також наведені якісні та кількісні показники розробленого сиропу, згідно вимог Державної фармакопеї України: опис, однорідність маси, рН, однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу, однорідність маси доз, що витягаються із багатодозових контейнерів,

відносна густина, показник заломлення сиропу, відносна в'язкість, що дозволило розробити МКЯ та специфікацію на лікарський засіб.

Також досліджена стабільність лікарського сиропу та показано, що фізико-хімічні показники сиропу істотно не змінюються впродовж 2-х років зберігання при температурному режиму 25 ± 2 оС і вологості 60 ± 5 %.

Методом *in vitro* визначено кінетичні параметри для сиропу: швидкість реакції вивільнення глюкозаміну гідрохлориду і левокарнітину, константа швидкості і період напіввивільнення. Обґрунтовано кінетичні процеси вивільнення АФІ з лікарського сиропу і доведено, що даний процес підпорядковується рівнянню першого порядку.

Шостій розділ «Біологічні дослідження лікарського сиропу з глюкозаміну гідрохлоридом та левокарнітином».

В розділі узагальнено результати фармакологічних (токсикологічна характеристика, специфічна активність) та мікробіологічних (антимікробна активність, мікробіологічна чистота) досліджень лікарського сиропу, та встановлено, що лікарський сироп за всіма мікробіологічними показниками відповідає вимогам ДФУ.

Фармакологічними дослідженнями встановлена відсутність будь-яких змін, пов'язаних з гіперволемією, що свідчить про відносну нешкідливість досліджуваного лікарського сиропу. Виживаність тварин складала 100 %.

В загалі, дисертаційна робота написана грамотно, лаконічно викладені матеріали досліджень, наукових положень та висновків. Розділи достатньо ілюстровані таблицями та якісними оригінальними рисунками.

НЕДОЛІКИ ДИСЕРТАЦІЇ ЩОДО ЇЇ ЗМІСТУ І ОФОРМЛЕННЯ

За результатами аналізу дисертаційної роботи Хомич О.О. слід зазначити її важливість та значущість для сучасної фармацевтичної технології. Між тим, визнаючи здобутки дисертаційного дослідження, є необхідним висловити і деякі зауваження, які не є принциповими та не знижують якість дисертаційної роботи.

1. У главах власних досліджень є посилання на результати дослідження та думки інших авторів, можливо краще б було перенести ці посилання до розділу Огляду літератури.

2. Таблиця 4.3 «Результати взаємодії АФІ та допоміжних речовин» на нашу думку занадто перевантажена і затрудняє сприйняття матеріалу, розміщена на 6 сторінках, крім того наведені результати органолептичних властивостей та кількісного вмісту АФІ, а не зміни цих показників.

3. Вважаємо, що приведення у 4 розділі дисертаційної роботи апаратурної схеми виробництва розробленої лікарської форми дало б можливість зробити технологічну частину досліджень більш завершеною.

4. У роботі зустрічаються поодинокі стилістичні помилки.

Під час аналізу виникли деякі дискусійні питання, на які хотілося б отримати відповіді:

1. На початку експериментальної частини Вами були визначені допоміжні речовини для отримання основи сиропу, чому не було взято до роботи цукор-рафінад, який є найбільш поширеним при виробництві вітчизняних сиропів. Як Ви можете це пояснити?

2. При визначенні умов та терміну придатності Вами запропонований температурний режим (25 ± 2) °С. Чому саме такий режим і чи співпадає він з вимогами ДФУ та подальшими умовами зберігання, які будуть представлені в інструкції на лікарський засіб?

ВИСНОВОК

Розглянувши наукові публікації зараховані за темою дисертації, саму дисертаційну роботу Хомич Олени Олексіївни на тему «Розробка складу та технології лікарського засобу у формі сиропу з глюкозаміну гідрохлоридом та левокарнітином» на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація» 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація, вважаю, що робота є завершеною працею, в якій отримані нові науково обґрунтовані результати, які надають нові уявлення про фармацевтичну розробку комбінованих

сиропів на основі комплексу фармако-технологічних, біофармацевтичних, фізико-хімічних і біологічних досліджень.

За актуальністю, сучасним методичним рівнем виконання, новизною і практичним значенням отриманих результатів, обґрунтованістю наукових положень і висновків, їх достовірністю та повнотою викладу в опублікованих працях, дисертаційна робота **Хомич Олени Олексіївни «Розробка складу та технології лікарського засобу у формі сиропу з глюкозаміну гідрохлоридом та левокарнітином»** повністю відповідає пп. 10, 11 «ПОРЯДКУ проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 167 від 6 березня 2019 р., відносно дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація» (15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація), а її автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії.

Професор кафедри технологій фармацевтичних препаратів
Національного фармацевтичного університету,
доктор фармацевтичних наук

Є.В. Гладух

Лідник Є
Провідний
кадровий



засвідчую
підпис

О.В. Куліна