

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

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

КУХТЕНКА ОЛЕКСАНДРА СЕРГІЙОВИЧА

на дисертаційну роботу здобувача кафедри технології ліків і біофармації
Львівського національного медичного університету

імені Данила Галицького МОЗ України

ФІЛПСЬКОЇ АННИ МИХАЙЛІВНИ

«Опрацювання складу, технології та дослідження концентрованих розчинів для гемодіалізу», представлену до захисту у спеціалізовану вчену раду Д 26.613.04 Національного університету охорони здоров'я України

імені П. Л. Шупика МОЗ України

Актуальність теми дисертації

У сучасному світі хронічна хвороба нирок (ХНН) це не тільки актуальна медична, а й соціально значуща проблема, що пов'язано із значною поширеністю у популяції та неухильним прогресуючим перебігом захворювання.

За даними дослідження, проведеного у 12 країнах світу (Бангладеш, Болівія, Боснія та Герцеговина, Китай, Єгипет, Грузія, Індія, Іран, Молдова, Монголія, Непал та Нігерія) із загальною кількістю учасників 75058, поширеність ХНН серед дорослих досить висока: 14,3 % у загальній популяції, 36,1 % — у групах високого ризику (пацієнти з артеріальною гіпертензією, цукровим діабетом, серцево-судинними захворюваннями). Більше того, осіб віком >60 років навіть за відсутності якихось маніфестних захворювань відносять до групи високого ризику через низьку швидкість клубочкової фільтрації. ХНН становить велику проблему в усьому світі. За даними статистики в США витрати на лікування пацієнтів із ХНН можуть перевищити 48 млрд доларів США на рік, а економіка Китаю в наступні 10 років втратить 558 млрд доларів у зв'язку зі смертністю й інвалідністю, пов'язаними із

серцевою та нирковою недостатністю. В Україні пацієнтів із ХХН у 6–7 разів більше, ніж хворих на ЦД. Така сама ситуація спостерігається і в інших країнах світу.

Слід звернути увагу на те, що часто ХХН діагностують надто пізно. Навіть у розвинених країнах світу у 25 % хворих, які впродовж року потрапляють до лікарні для проведення діалітичних методів лікування, діагноз ниркового захворювання встановлюється вперше. На останніх стадіях ХХН визначити, що спричинило такий стан, не завжди можливо.

На сьогодні у світі відсутні принципово нові досягнення для попередження розвитку хронічних ниркових захворювань або альтернативних методів ниркової замісної терапії (НЗТ). Різновидами НЗТ є гемодіаліз (ГД), перитонеальний діаліз (ПД) і трансплантація нирки. За останні десятиліття різко зросла кількість людей, яких лікують діалітичними методами. У 2010 році кількість хворих на діалізі становила понад 2 млн у всьому світі, а дані моделювання припускають, що ця кількість зросте більше, ніж удвічі до 2030 року.

У представленій роботі дисертантка надала комплексну оцінку фармацевтичної розробки вітчизняних концентрованих розчинів для гемодіалізу, визначила основні фізико-механічні, фізико-хімічні, фармако-технологічні, мікробіологічні і біологічні характеристики розроблених складів, провела вивчення умов стандартизації та зберігання розроблених розчинів.

Враховуючи обмаль експериментальних досліджень із цих питань в Україні, значну імпортозалежність в питаннях використання якісних концентрованих розчинів для гемодіалізу, дисертаційна робота Філіпської Анни Михайлівни «Опрацювання складу, технології та дослідження концентрованих розчинів для гемодіалізу» представляється, безсумнівно, актуальною і практично важливою.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційну роботу виконано відповідно до плану проблемної комісії «Фармація» Львівського національного медичного університету імені Данила

Галицького. Ця робота є фрагментом його комплексної науково-дослідної роботи (номери державної реєстрації 0111U010499 і 0116U004500).

Тему дисертаційного дослідження затверджено на засіданні Вченої ради фармацевтичного факультету Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол № 10 від 24 червня 2014 року).

Ступінь обґрунтованості й достовірності наукових положень і висновків, сформульованих у дисертації

Сформульовані в дисертації положення й висновки базуються на достатній кількості експериментального матеріалу із застосуванням сучасних загальнонаукових, технологічних, фізичних, хімічних, фізико-хімічних, фармако-технологічних, мікробіологічних і біологічних методів дослідження.

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

Новизна дослідження та одержаних результатів

Уперше в представленій дисертаційній роботі вирішено важливе й актуальне науково-практичне завдання – опрацювання складу, технології і стандартизації рідких кислотних концентратів для ГД з оцтовою або лимонною кислотою.

Уперше запропоновано методологічний підхід до фармацевтичної розробки кислотних концентратів для ГД, а також теоретично й експериментально обґрунтовано склад, запропоновано технологію лабораторних і дослідно-промислових серій рідких кислотних концентратів на основі технологічних, аналітичних і мікробіологічних досліджень.

Автор обґрунтувала і встановила доцільність розробки альтернативної методики (порівняно з фармакопейною) для кількісного визначення хлоридів у кислотних концентратах прямим аргентометричним методом, глюкози – йодометричним методом, оцтової та лимонної кислот – алкаліметричним методом із фіксацією точки кінця титрування потенціометрично і за допомогою

індикатора; опрацьовано альтернативні реакції ідентифікації іонів кальцію і глюкози.

Розроблена дисертантом технологія отримання концентрату дозволила сформулювати технологічну схему виробництва кислотних концентратів з обґрунтуванням класу приміщень, на якій наведено критичні точки технологічного процесу. Окреслено головні екологічні ризики виробництва кислотних концентратів, пов'язані з відходами. Опрацьовано методикку визначення мікробіологічної чистоти кислотних концентратів, уперше вивчено їхню консервувальну дію. Уперше проведено дослідження концентратів за допомогою тесту з хоріон-алантоїсною оболонкою курячих ембріонів.

Набули подальшого розвитку: вивчення історичних етапів розробки, фармацевтичних і медико-біологічних особливостей концентратів для ГД, ідентифікація екологічних ризиків у фармацевтичному виробництві; опрацювання методик контролю якості кислотних концентратів; класифікація гемодіалізних концентратів.

Теоретичне значення отриманих результатів

Результати дисертаційної роботи надають нові уявлення щодо сучасних підходів до фармацевтичної розробки й стандартизації концентрованих розчинів для гемодіалізу на основі комплексу технологічних, фізичних, хімічних, фізико-хімічних, фармако-технологічних, мікробіологічних і біологічних досліджень.

Практичне значення отриманих результатів

Дисертаційна робота є фундаментальним дослідженням. Її результати розширюють наукові уявлення про підходи до фармацевтичної розробки рідких кислотних концентратів для виготовлення гідрокарбонатних гемодіалізних розчинів вітчизняного виробництва. Отримані результати характеризують особливості проведення методологічних підходів та комплексних досліджень із розробки складу, технології та стандартизації рідких кислотних концентратів з оцтовою і лимонною кислотами для практичної нефрології. Цінним здобутком для практичної фармації є розроблені дисертантом проекти виробничої рецептури й МКЯ на рідкі кислотні концентрати для ГД та їх апробація в

промислових умовах Дочірнього підприємства «Фарматрейд» (Україна, м. Дрогобич).

Слід відмітити розроблені альтернативні методики кількісного визначення хлоридів, оцтової і лимонної кислот у кислотних концентратах для ГД, що були рекомендовані Державним підприємством «Український науковий фармакопейний центр контролю якості лікарських засобів» для введення до національної частини монографії ДФУ на розчини для ГД.

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці

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

Результати дисертаційної роботи впроваджено в роботу вітчизняного виробника – Дочірнього підприємства «Фарматрейд» (Україна, м. Дрогобич).

Нові теоретичні положення й практичні досягнення проведеної роботи було впроваджено до декількох вищих навчальних закладів України фармацевтичного профілю.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях

Основні результати і нові наукові положення дисертації повністю опубліковано в наукових журналах, матеріалах з'їздів і науково-практичних конференцій. За матеріалами дисертації опубліковано 19 праць, зокрема 4 статті в наукових фахових журналах України, 1 стаття в іноземному виданні, яке цитується в наукометричних базах Scopus і Web of Science та віднесене до третього квартилю (Q₃) в базі Scientific Journal Rankings; 1 стаття в збірнику наукових праць; 13 тез доповідей в матеріалах міжнародних і Всеукраїнських з'їздів та науково-практичних конференцій.

Структура та зміст дисертації

Дисертація Філіпської А. М. викладена державною мовою на 232 сторінках друкованого тексту, яка складається з анотації, вступу, п'яти розділів, загальних висновків, списку використаних джерел і 6 додатків. Обсяг основного

тексту становить 140 сторінок. Роботу ілюстровано 40 таблицями, 11 рисунками. Список використаних джерел містить 217 найменувань, з них – 118 кирилицею і 99 латиницею.

У вступі дисертантом логічно і послідовно обґрунтована доцільність проведення дослідження, викладена мета й 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 «Сучасний стан надання фармацевтичної допомоги пацієнтам із V стадією хронічної хвороби нирок» дисертант проводить аналіз етіопатогенезу хронічної хвороби нирок і методів ниркової замісної терапії, відповідно до якого визначено, що на ефективність НЗТ впливають такі чинники: різновид, тривалість і періодичність діалізу, а також склад діалізного розчину. У розділі наведено аналіз розвитку еволюції ГД у світі, який доводить, що ГД розвивався практично одночасно за трьома напрямками: розробка й удосконалення судинних доступів, апаратурне забезпечення й опрацювання складів розчинів для ГД. Автором визначено особливості складу концентратів і розчинів для гемодіалізу з урахуванням клінічних аспектів ГД. Значна увага приділена нормативному забезпеченню обігу концентратів для ГД в Україні. Автор окреслила тлумачення терміну «ризик» і похідних понять у площині ризикорієнтованого мислення в контексті екологічних ризиків у фармацевтичному виробництві.

У другому розділі «Методологія досліджень. об'єкти і методи дослідження» дисертант пропонує загальну методологію досліджень із розробки рідких кислотних концентратів для ГД із зазначенням етапності та завдань досліджень. У цьому розділі представлено характеристику АФІ і допоміжних речовин, наведено методики проведення фізичних, фізико-хімічних, фармакотехнологічних, біологічних досліджень та використане обладнання; представлено статистичні методи оцінки достовірності отриманих результатів.

У третьому розділі «Медико-біологічні і фармацевтичні аспекти розробки рідких кислотних концентрованих розчинів для гемодіалізу» дисертант розглядає питання епідеміології ХХН і стану діалізної терапії в Україні та світі, досліджує асортимент концентрованих розчинів для гемодіалізу, зареєстрованих в Україні і на підставі проведеного аналізу проводить підбір складу та технології концентрованих розчинів для гемодіалізу.

Згідно з даними щодо епідеміології ХХН визначено, що надання допомоги пацієнтам із ХХН, а особливо її V стадією, є важливою глобальною соціальною та медичною проблемою через зростання кількості хворих і велике навантаження на системи охорони здоров'я. Наведено показники поширеності ХХН і НЗТ для різних країн (в тому числі і України). Окреслено причини розвитку ХХН.

Проаналізовано стан надання нефрологічної допомоги хворим на ХХН і визначено необхідність удосконалення належної діагностики ХХН.

Дисертантом запропоновано для фармацевтичної розробки складу рідких кислотних концентратів з метою приготування гідрокарбонатного діалізного розчину з вмістом іонів натрію – 3605 ммоль/л і 3689 ммоль/л, калію – 70 ммоль/л, магнію – 17,5 ммоль/л, різним вмістом іонів кальцію (52,5 або 43,75 ммоль/л) і хлоридів, глюкозовмісних і без глюкози, з додаванням оцтової кислоти або комбінації лимонної кислоти з натрію ацетатом.

Охарактеризовано показники якості води різних категорій для виробництва концентратів і приготування гемодіалізних розчинів. Визначено, що у виробництві рідких кислотних концентратів для ГД доцільно використовувати воду, яка за показниками якості щонайменше відповідає вимогам монографії ДФУ «Вода для ін'єкцій» (*in bulk*).

У четвертому розділі «Розробка технології концентрованих розчинів для гемодіалізу» представлені наукові та експериментально обґрунтовані підходи до створення концентрованих розчинів для гемодіалізу. Автором визначені особливості виготовлення лабораторних серій кислотних концентратів для ГД:

депірогенізація натрію хлориду, введення кальцію хлориду у формі 50 % розчину і порядок введення оцтової кислоти.

За рахунок проведених досліджень встановлено, що технологічний процес виробництва концентратів впливає на якість кінцевого діалізного розчину і передусім має забезпечувати мінімальний ступінь мікробної контамінації концентратів. До виробництва розчинів для ГД необхідно застосовувати концепцію асептичного процесу, щоб звести до мінімуму ризик контамінації мікроорганізмами, частинками і пірогенами.

При розробці технології отримання концентратів дисертантом запропоновано технологічну схему виробництва з урахуванням класу приміщень: приготування концентратів для ГД необхідно здійснювати в приміщенні класу С, наповнення контейнерів – у зоні класу А з навколишнім простором щонайменше класу С, що зумовлено використанням локальної зони цього класу для операцій із високими ризиками щодо якості продукції.

На підставі визначення екологічних ризиків у промисловому виробництві концентратів для гемодіалізу та шляхів їх зниження розроблено схему фармацевтичних відходів кислотних концентратів, які утворюються під час фармацевтичної розробки, промислового виробництва й медичного застосування та подано профіль їх небезпеки. Наведено потенційні й реальні екологічні ризики у виробництві кислотних концентратів для ГД і шляхи їх мінімізації. Запропоновано методику усунення небезпеки фармацевтичних відходів кислотних концентратів розведенням водою або електролізом для отримання вторинних продуктів.

П'ятий розділ «Опрацювання специфікацій та методик контролю якості концентрованих розчинів для гемодіалізу» присвячено фізико-хімічним, мікробіологічним і біологічним дослідженням концентрованих розчинів для гемодіалізу.

Досліджуючи якісний аналіз складу концентратів для ГД та опрацьовуючи альтернативні методики кількісного аналізу, було розроблено альтернативні методики кількісного визначення хлоридів; методики комплексонометричного

визначення суми іонів кальцію та магнію, які є підґрунтям для кількісного визначення іонів натрію та магнію розрахунковим методом за умови кількісного визначення іонів калію та кальцію. Розроблено методики алкаліметричного кількісного визначення оцтової і лимонної кислот у концентратах для ГД для міжопераційного контролю і контролю готової продукції. У процесі дослідження встановлено, що однією з критичних точок є вміст оцтової кислоти протягом зберігання. Розроблено методику визначення фактичної осмоляльності, встановлено залежність між фактичною та теоретичною осмоляльністю, встановлено межі прийнятності для осмоляльності (осмолярності) кислотного концентрату для ГД, розведеного у 33,3 рази.

Автором встановлено, що ефективність антимікробної консервувальної дії у концентратах для ГД складу 1 (з оцтовою кислотою) і складу 4 (з лимонною кислотою) відповідає критерію В, встановленому для ЛЗ для парентерального застосування.

Проведена прогностична оцінка впливу концентратів для ГД на судини у тесті на хоріон-алантоїсній оболонці дозволила визначити, що розроблені концентрати мають слабку подразнювальну дію.

Загалом, 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 Філіпської А. М. слід зазначити її важливість і значущість для сучасної медицини, фармації та насамперед 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. Наведені в табл. 3.3 «Склад досліджуваних кислотних концентратів для ГД» запропоновані склади концентратів потребують більш докладного пояснення за текстом, з якою метою саме такий склад модельних зразків концентрату було розроблено в якісному й кількісному вираженні.

2. Аналізуючи дані таблиці 4.1 «Склад досліджуваних кислотних концентратів для ГД» виникає питання, як була розрахована кількість компонентів концентрату. Доцільно було привести дані щодо розрахунку концентрації компонентів та пояснити різницю в кількості серій по модельних зразках наведених в таблиці.

3. У підрозділі 4.2 «Опрацювання лабораторної технології» доречно було провести дослідження щодо залежності показників якості розчину (осмоляльність, рН, прозорість тощо) від технології – насамперед від порядку змішування компонентів.

4. У роботі зустрічаються поодинокі стилістичні і граматичні помилки, зокрема двокрапку у посиланнях на тези в авторефераті позначено дwoяко з пробілом і без, осі в кривих титрування не позначено українською мовою; 17,0 замість 17,5 у таблиці 1 автореферату.

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

1. Чи Вами проводилися дослідження щодо визначення впливу на рН, прозорість та інші показники якості отриманих розчинів у різних видах пакувань?

2. У підрозділі роботи 5.3.2 наведені дослідження щодо визначення мікробіологічної чистоти. Чому Ви саме досліджували серії 10418, 20121, 30121, 40121 і не провели дослідження по іншим розробленим серіям? З чим це пов'язано?

Висновок

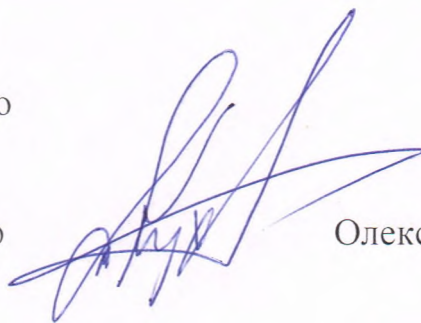
Розглянувши наукові публікації зараховані за темою дисертації, саму дисертаційну роботу **Філіпської Анни Михайлівни** на тему «**Опрацювання складу, технології та дослідження концентрованих розчинів для гемодіалізу**» на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – 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 концентрованих розчинів для гемодіалізу на основі комплексу фармако-технологічних, 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 **«Опрацювання складу, технології та дослідження концентрованих розчинів для гемодіалізу»** повністю відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 № 567 зі змінами, а її автор **Філіпська Анна Михайлівна** заслуговує присудження наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація.

ОФІЦІЙНИЙ ОПОНЕНТ

Завідувач кафедри технологій
фармацевтичних препаратів
Національного фармацевтичного
університету, доктор
фармацевтичних наук, професор



Олександр КУХТЕНКО

Підпис д. фарм. н, професора Олександра КУХТЕНКО засвідчую:

Провідний фахівець відділу кадрів НаУ



Віра ДВЕРНИЦЬКА