

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

на дисертаційну роботу Хомич Олени Олексіївни

«Розробка складу та технології лікарського засобу у формі сиропу з глюкозаміну гідрохлоридом та левокарнітином», подану до захисту у спеціалізовану Вчену раду ДФ 26.613.003 Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, що утворена наказом МОІ України від 08.04.2020 р. № 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

На сьогоднішній день проблема лікування опорно-рухового апарату в світі набуває все більшої актуальності, будучи однією з основних причин болю та інвалідності. Не є виключенням і Україна, де остеоартроз є найпоширенішим захворюванням суглобів, що у 12,5 % пацієнтів призводить до інвалідності. За останні роки значно збільшилась захворюваність та поширеність даної патології, що вражає в першу чергу «навантажувальні» суглоби, маючи суттєвий негативний вплив на якість життя пацієнтів. Тому актуальність створення вітчизняних ефективних засобів для лікування остеоартрозу не викликає сумнівів.

ЗВ'ЯЗОК РОБОТИ З НАУКОВИМИ ПРОГРАМАМИ, ПЛАНАМИ, ТЕМАМИ

Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт Національної медичної академії післядипломної освіти ім. 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).

ОБСЯГ І СТРУКТУРА ДИСЕРТАЦІЇ

Дисертація викладена на 254 сторінках машинопису, містить 31 рисунок та 48 таблиць. Робота складається зі вступу, огляду літератури (розділ 1), розділу, присвяченого обґрунтуванню методології, об'єктам і методам досліджень (розділ 2), експериментальної частини (розділи 3-6), загальних висновків, списку використаної літератури та додатків. Список використаної літератури містить 209 джерел, в тому числі 108 – іноземних авторів.

ПОВНОТА ВИКЛАДЕННЯ МАТЕРІАЛІВ ДИСЕРТАЦІЇ В ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЯХ

Основний зміст і положення представленої роботи обговорювалися на науково-практичних конференціях різного рівня та у відкритому друці. За матеріалами дисертації опубліковано 18 робіт, у тому числі 1 патент України на винахід, 1 патент України на корисну модель, 3 статті у наукових виданнях України, які є фаховими, 2 – у наукометричних журналах бази даних Scopus (квартиль Q3), 1 – у міжнародному журналі Польщі, 1 – у міжнародному журналі Білорусії, 9 робіт опубліковані у вигляді тез доповідей.

АНАЛІЗ ОСНОВНОГО ЗМІСТУ РОБОТИ

Перший розділ літературного огляду присвячений проблемі лікування захворювань суглобів, зокрема остеоартрозу. В розділі наведені дані про антиартрозні препарати та їх перспективи застосування з огляду здатності впливати на основні ланки патогенезу захворювання. Автором описано технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських засобів у формі сиропів. Показана доцільність застосування для лікування остеоартрозу комбінованих препаратів у формі лікарського сиropу, які поєднують повільнодіючі симптоматичні препарати (глюкозаміну гідрохлорид) з засобами, що сприяють нормалізації метаболічних процесів (левокарнітин), які проявляють поліфункціональну терапевтичну дію.

Розділ 2 присвячений обґрунтуванню загальної концепції, об'єктам і методам досліджень, в якому наводиться характеристика активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) – глюкозаміну гідрохлориду (Calbiochem.

USA) і левокарнітину (L-карнітину) (Chemlaborreactiv, China), а також допоміжних речовин, сумісність АФІ один з одним та з допоміжними речовинами. Крім того запропоновано методики фармако-технологічного та фізико-хімічного контролю для визначення якості й стабільності лікарського засобу, методики оцінювальної смакової панелі та бальної системи за А. І. Тенцовою та І. А. Єгоровою для обґрунтування доцільності вибору коригентів неприємних смаків АФІ; методику визначення показника мікробіологічної чистоти опрацьованого ЛЗ, що може характеризувати стабільність і безпечність нестерильних готових лікарських засобів для орального застосування, методику визначення АФІ та допоміжних речовин у складі опрацьованого лікарського сиропу.

Третій розділ присвячений дослідженню асортименту лікарських засобів у формі сиропу на фармацевтичному ринку України. Проведено детальний аналіз структури споживання монопрепаратів левокарнітину та глюкозаміну гідрохлориду з огляду на форму випуску, країну-виробника в грошовому (грн. і дол. США) та натуральному (упак.) вимірах.

У четвертому розділі наведено експериментальне обґрунтування складу і технології лікарського сиропу з глюкозаміну гідрохлоридом та левокарнітином.

На першому етапі експериментальних досліджень при розробці складу лікарського сиропу для визначення виду та кількості допоміжних речовин виникла необхідність перевірки сумісності АФІ з допоміжними речовинами, що входять до складу ЛЗ. Для підтвердження відсутності взаємодії проведено органолептичний аналіз створених модельних сумішей та кількісне визначення АФІ.

Окремо слід відмітити обґрунтування складу основи лікарського сиропу на основі математичного планування експерименту, в результаті чого було встановлено оптимальні склади лікарського сиропу, що відповідають заданим показникам відносної густини ($1,294 - 1,300 \text{ г/см}^3$). Для підбору кількісного та якісного складу допоміжних речовин, що забезпечують якісні органолептичні

властивості запропонованого лікарського засобу для орального застосування, автор використовує методи бальної системи та смакової панелі. За допомогою методу дифузії в агар обґрунтовано вибір та вміст консерванта – сорбінової кислоти 0,1 %, що забезпечує стабільність препарату протягом визначеного терміну зберігання. За допомогою термогравіметричного аналізу дисертантом було вивчено оптимальний режим промислового виробництва продукту з урахуванням температури та часу проведення технологічного процесу, черговістю введення компонентів, що входять до складу рецептури.

На основі комплексу проведених технологічних досліджень розроблено технологію лікарського сиропу з глюкозаміну гідрохлоридом та левокарнітином та технологічну схему його одержання. Критичні параметри технологічного процесу уточнені при опрацюванні технології у дослідно-промислових умовах, а необхідні контрольні точки внесені до технологічної документації.

На лікарський сироп з глюкозаміну гідрохлоридом та левокарнітином розроблено проект технологічного промислового регламенту, який апробовано в промислових умовах ПрАТ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», м. Київ.

Розділ 5 містить результати фізико-хімічних і біофармацевтичних досліджень лікарського сиропу з глюкозаміну гідрохлоридом та левокарнітином. Зокрема, автором вивчено реологічні показники модельного зразка сиропу з глюкозаміну гідрохлоридом та левокарнітином (L-карнітин). На основі цього розроблений сироп віднесено до систем з низьким ступенем текучості (н'ютонівським типом течії), що є слабо структурованою дисперсною системою.

Вивчення стабільності у процесі зберігання розробленого лікарського сиропу з глюкозаміну гідрохлоридом і левокарнітином показало, що препарат дає чіткі позитивні реакції при всебічному фізико-хімічному, фармако-технологічному дослідженні і визначенні відповідності вимогам ДФУ щодо

мікробіологічної чистоти протягом 2-х років спостережень при температурному режимі 25 ± 2 °C і вологості 60 ± 5 %.

При розробці основних показників якості лікарського сиропу з глюкозаміну гідрохлоридом і левокарнітином з метою стандартизації автором були вивчені такі характеристики: опис, однорідність маси, рН (5 – 6), однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу (85 – 115 %), однорідність маси доз, що витягаються із багатодозових контейнерів, відносна густина (1,294 – 1,300), показник заломлення сиропу (1,4480 – 1,4490), відносна в'язкість (2,440 – 2,450).

Окрему увагу приділяє автор визначенню кінетичних параметрів опрацьованого лікарського сиропу методом *in vitro* (діаліз через напівпроникну мембрану), що характеризує повноту кількісного вивільнення АФІ (глюкозаміну гідрохлориду та левокарнітину) із розробленого сиропу в модельну рідину залежно від часу.

Шостий розділ присвячений вивченню специфічної фармакологічної активності та мікробіологічним дослідженням лікарського сиропу, розробленого на основі глюкозаміну гідрохлориду та левокарнітину. Результати експериментальних досліджень свідчать про виражену протизапальну дію лікарського сиропу, що при застосуванні у дозі 330 мг/кг маси тіла призводить до статистично вірогідного пригнічення ексудативної фази запалення.

Вивчення специфічної токсичності лікарського сиропу дозволило встановити відсутність будь-яких змін, пов'язаних з гіперволемією, що свідчить про відносну нешкідливість досліджуваного ЛЗ (виживаність тварин складала 100 %). Результати проведених фармакологічних досліджень та специфічної токсичності дозволяють зробити висновок про перспективність подальших доклінічних досліджень розробленого препарату.

За рівнем мікробної контамінації досліджуваний препарат відноситься до готових лікарських засобів категорії 3А та відповідає вимогам ДФУ, які

висуваються до готових лікарських засобів для орального застосування і ректального введення.

Робота завершується 6 висновками, в яких Хомич О. О. логічно узагальнює фактичні результати. Висновки відповідають меті і завданням дослідження, викладені стисло, конкретно.

НАУКОВА НОВИЗНА ОДЕРЖАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Вперше теоретично обґрунтовано та експериментально розроблено склад та технологію нового лікарського препарату у формі лікарського сиропу на основі глюкозаміну гідрохлориду та левокарнітину для лікування остеоартрозу. Визначено вплив допоміжних речовин на смакові властивості, стабільність і фармакокінетичні характеристики сиропу.

Вивчено фізико-хімічні, технологічні та фармакокінетичні властивості розробленого лікарського сиропу, визначено оптимальні умови та термін зберігання.

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

ТЕОРЕТИЧНЕ ТА ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ОДЕРЖАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

На лікарський сироп дисертантом розроблено проект методів контролю якості (МКЯ) та проект технологічного промислового регламенту, а також технологічні інструкції на виробництво (виготовлення) в умовах аптек.

Технологія виробництва лікарського сиропу апробована в умовах промислового виробництва ПрАТ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», м. Київ, а також в аптечних закладах КП «Бориспільська центральна аптека № 24»; КП «Яготинська центральна районна аптека №20», ТОВ «Київська аптекарська мануфактура».

Аналізуючи дисертаційну роботу в цілому, слід відзначити, що дослідження виконані на високому науковому рівні з використанням сучасних методів, що свідчить про високий рівень знань, теоретичної та практичної

підготовки дисертанта. Текст дисертації викладено українською мовою із дотриманням наукового стилю. Оформлення роботи в цілому відповідає вимогам МОН України щодо викладення, об'єму, структури, ілюстрацій, посилань на літературні джерела. Обґрунтованість, теоретична новизна та практична значимість, достовірність наукових положень і висновки не викликають сумнівів.

Проте, в процесі аналізу дисертації Хомич О. О. виникла низка зауважень та запитань:

1. У анотації автор стверджує, що розроблена методологія створення лікарського сиропу з глюкозаміну гідрохлоридом та левокарнітином, в основі якої лежить організована послідовність дій щодо створення відповідної лікарської форми, забезпечує відповідність конкурентоспроможності запропонованого ЛЗ. В чому полягає визначення даної характеристики Вашого лікарського сиропу?

2. На рис. 3.1 наведено результати аналізу динаміки аптечного продажу ЛЗ в грошовому еквіваленті за 2015 – 2016 рр. із зазначенням ЛФ, що користуються найбільшою популярністю. Проте на нашу думку таке визначення є недостатньо коректним, оскільки зокрема ампули та субстанції не є лікарською формою. До того ж приріст продажу ЛЗ (у %) залежно від виду ЛФ в грошовому еквіваленті за 2015 – 2016 рр., зображений на рис. 3.2 має деяку невідповідність з ЛФ, наведеними на рис. 3.1.

3. Табл. 3.2, на нашу думку, є занадто перевантаженою – доцільно було б перенести її в додатки.

4. В розділі 4 наведено обґрунтування складу основи лікарського сиропу на основі даних з вивчення впливу допоміжних речовин на органолептичні властивості сиропу, зокрема досліджень коригуючого потенціалу допоміжних речовин, формули смаку і загального смаку модельних зразків сиропів. За якими принципами було здійснено відбір дегустаторів?

5. У роботі зустрічається термін «активно-фармацевтичні інгредієнти», хоча в законодавстві України даний термін зазначено як «активні

фармацевтичні інгредієнти». Вважаємо, що коректніше в роботі було б дотримуватись чітко визначених законодавством термінів.

6. В тексті дисертації зустрічаються поодинокі граматичні та стилістичні помилки.

В цілому зазначені зауваження суттєво не впливають на достовірність отриманих результатів, наукову цінність та практичне значення дисертаційної роботи.

ВИСНОВОК

Все вищевикладене дозволяє стверджувати, що дисертаційна робота Хомич Олени Олексіївни «Розробка складу та технології лікарського засобу у формі сиропу з глюкозаміну гідрохлоридом та левокарнітином» є самостійною, завершеною науковою працею, що містить достовірні обґрунтовані наукові результати, та вносить вагомий вклад в теорію і практику створення нових вітчизняних високоефективних лікарських засобів.

За сукупністю всіх ознак (актуальності теми, об'єму, глибини достовірних досліджень, наукової новизни, теоретичної цінності та за практичним значенням) дисертація Хомич О. О. відповідає вимогам Міністерства освіти і науки України щодо дисертацій п.п. 10, 11 «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 167 від 06.03.2019 р., а її автор заслуговує присудження 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).

ОФІЦІЙНИЙ ОПОНЕНТ:

Доктор фармацевтичних наук, доцент,
Завідувач кафедри фармації
Вінницького національного медичного
університету ім. М. І. Пирогова



Підпис *Кривов'яз О.В.*
завіряю
ст. м.сп. відділу кадрів
Вінницького національного
медичного університету
ім. М.І. Пирогова
Кривов'яз О.В.
20__ р.

О. В. Кривов'яз