

ВІДГУК

офіційного опонента доктора фармацевтичних наук, професора

Руденка Володимира Васильовича

на дисертаційну роботу **Філіпської Анни Михайлівни**

«Опрацювання складу, технології та дослідження концентрованих розчинів для гемодіалізу», подану до спеціалізованої вченої ради Д 26.613.04 при

Національному університеті охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація

Актуальність теми дисертаційного дослідження.

Хронічна хвороба нирок продовжує стрімко розповсюджуватись у світі, особливо впродовж останніх кількох десятиліть. Вона характеризується інвалідацією соціально активних груп населення, зниженням якості життя таких пацієнтів, значним рівнем смертності тощо. Єдиним лікуванням хронічної хвороби нирок є ниркова замісна терапія, яка представлена гемодіалізом, перitoneальним діалізом та трансплантацією нирок. Найефективніший метод ниркової замісної терапії – трансплантація нирки є, водночас, і найменш доступним, особливо в країнах, що розвиваються. У зв'язку з цим саме діалізні методи переважають у загальній структурі ниркової замісної терапії. У 2010 році кількість хворих на діалізі становила понад 2 млн у всьому світі, а до 2030 року вчені передбачають приріст удвічі.

За даними останніх публікацій, гемодіаліз є найчастіше пропонованою формою ниркової замісної терапії у світі – близько 90 % усіх діалізних пацієнтів лікуються саме гемодіалізом. В Україні цей метод також залишається одним із найбільш затребуваних і поширених методів позаниркового очищення крові, який зберігає життя хворим на хронічну хворобу нирок, забезпечує прийнятну його якість і соціальну адаптацію.

Зважаючи на соціальну значущість питань, пов'язаних із лікуванням хворих на хронічну хворобу нирок, які потребують діалізних методів, і імпортозалежність фармацевтичного ринку концентратів для гемодіалізу в Україні, опрацювання методології створення концентратів, складу й технології,

розробка методик контролю якості, дослідження і впровадження у виробництво вітчизняних витратних матеріалів, а саме концентратів для гемодіалізу є актуальними питаннями фармацевтичної технології і медицини.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційну роботу виконано відповідно до плану проблемної комісії «Фармація» Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Це дослідження є фрагментом 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 та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, що сформульовані в дисертациї.

Дисертаційна робота Філіпської Анни Михайлівни має належне теоретичне обґрунтування, виконана на високому науковому рівні, характеризується логічним викладенням матеріалу. Авторкою чітко сформульовано мету та завдання дисертаційного дослідження, описано ключові етапи його проведення, використано загальнонаукові і спеціальні методів дослідження. Результати, представлені Філіпською А. М. на офіційний захист, отримано на підставі аналізу цілком достатнього обсягу первинної інформації та статистично опрацьовано.

Усі наукові положення і висновки, що сформульовані в дисертaciї, логічно витікають з отриманих результатів. Висновки викладені чітко, коректно і є експериментально обґрунтованими. Достовірність результатів і висновків не викликає сумніву.

Наукова новизна одержаних результатів.

У дисертаційній роботі вирішено важливе й актуальнe науково-практичне завдання – опрацювання складу, технології і стандартизації рідких кислотних концентратів для гемодіалізу з оцовою або лимонною кислотою.

Уперше запропоновано методологічний підхід до фармацевтичної розробки кислотних концентратів для гемодіалізу, а також теоретично й експериментально

обґрунтовано склад, запропоновано технологію лабораторних і дослідно-промислових серій рідких кислотних концентратів на основі технологічних, аналітичних і мікробіологічних досліджень.

Розроблено альтернативні методики (порівняно з фармакопейними) 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 та глюкози.

Запропоновано технологічну схему виробництва кислотних концентратів з вказанням критичних точок технологічного процесу обґрунтуванням класу приміщень. Окреслено головні екологічні ризики виробництва кислотних концентратів, пов’язані з відходами. Опрацьовано методику визначення мікробіологічної чистоти кислотних концентратів, уперше вивчено їхню консервувальну дію. Уперше досліджено подразнювальну дію розчинів для гемодіалізу, виготовлених з досліджуваних кислотних концентратів, за допомогою тесту з хоріон-алантойсною оболонкою курячих ембріонів.

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

Теоретичне і практичне значення отриманих результатів.

У дисертаційній роботі визначено основні методологічні засади фармацевтичної розробки концентрованих розчинів для гемодіалізу з урахуванням медико-біологічних та технологічних особливостей цих розчинів.

Розроблено склад і технологію рідких кислотних концентратів для гемодіалізу з оцтовою і лимонною кислотами. Проведено стандартизацію отриманих концентратів.

Практичне значення отриманих результатів підтверджено листом Дочірнього підприємства «Фарматрейд» про внесення кислотних концентратів для гемодіалізу в план майбутніх розробок (лист № 209 від 1.06.2021). Опрацьовані проєкти виробничої рецептури й методики контролю якості на рідкі кислотні концентрати для гемодіалізу було апробовано в промислових умовах Дочірнього підприємства «Фарматрейд» (м. Дрогобич).

Розроблені альтернативні методики кількісного визначення хлоридів, оцової і лимонної кислот у кислотних концентратах для гемодіалізу рекомендовано Державним підприємством «Український науковий фармакопейний центр контролю якості лікарських засобів» для введення до національної частини монографії Державної Фармакопеї України на розчини для гемодіалізу (акт впровадження від 25.06.2021), методику визначення мікробіологічної чистоти рекомендовано для внесення до проєкту методик контролю якості Товариством з обмеженою відповідальністю «Науковий центр розробок і впроваджень» (м. Харків) (акт впровадження від 25.06.2021).

Результати дисертаційних досліджень запроваджено в навчальний процес і науково-дослідну роботу 8 кафедр фармацевтичних і медичних закладів вищої освіти України.

Повнота викладу основних результатів дисертації.

Основний зміст і положення представленої роботи обговорювалися на науково-практичних конференціях різного рівня та у відкритому друці. За матеріалами дисертації опубліковано 19 праць, зокрема 4 статті у наукових фахових журналах України, 1 стаття в іноземному виданні, яке цитується у 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 і матеріалів наукових конференцій.

Обсяг і структура дисертації.

Дисертаційну роботу викладено 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.

Аналіз змісту дисертаційної роботи.

Дисертаційна робота написана в традиційній формі, складається зі вступу, огляду літератури, розділу щодо характеристики об'єктів та методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, загальних висновків, списку використаних джерел і додатків. Роботу ілюстровано таблицями й рисунками. Вступ дисертаційної роботи охоплює дані щодо актуальності, мети роботи, наукової новизни і практичної значимості, особистого внеску здобувача, апробації результатів дисертації, а також її структури та обсягу.

Розділ 1 «Сучасний стан надання фармацевтичної допомоги пацієнтам із V стадією хронічної хвороби нирок» (огляд літератури) присвячено вивченю особливостей методів НЗТ. У розділі наведено характеристику й історичні етапи розвитку гемодіалізу як методу НЗТ, клінічні й фармацевтичні аспекти вибору складу діалізних розчинів. Авторка проаналізувала нормативне забезпечення обігу розчинів для гемодіалізу в Україні. Також наведено теоретичні аспекти екологічних ризиків, які можуть виникати у фармацевтичному виробництві.

У розділі 2 **«Методологія досліджень. Об'єкти і методи досліджень»** наведено методологію створення концентратів для гемодіалізу, охарактеризовано активні речовини для виготовлення рідких кислотних концентратів для гемодіалізу, детально описано методики досліджень різних показників якості. Для проведення досліджень використано сучасні хімічні, фізико-хімічні, технологічні, мікробіологічні, токсикологічні й статистичні методи аналізу.

У розділі 3 **«Медико-біологічні і фармацевтичні аспекти розробки рідких кислотних концентрованих розчинів для гемодіалізу»** дисерантка подає результати вивчення поширеності хронічної хвороби нирок і гемодіалізу в Україні й світі. Встановлено, що поширеність хронічної хвороби нирок залежить від різних факторів: віку, раси й статі пацієнтів, країни і наявності реєстру хронічної хвороби нирок у країні. Поширеність хронічної хвороби нирок у світі була оцінена на рівні 9,1 % в 2017 році.

Показано особливості збору інформації про зареєстровані концентрати для гемодіалізу. Аналіз стану реєстрації розчинів і концентратів для гемодіалізу як лікарських засобів і медичних виробів, представлених на вітчизняному фармацевтичному ринку, свідчить про значну частку закордонного виробництва і відсутність уніфікованої класифікації позицій даної категорії.

Дисертантом обґрунтовано склади рідких кислотних концентратів для гемодіалізу з різним вмістом електролітів, глукози і речовин з буферними властивостями. Також у розділі наведено показники якості води, які необхідно враховувати на етапі вибору розчинника в складі концентратів для гемодіалізу.

Четвертий розділ **«Розробка технології концентрованих розчинів для гемодіалізу»** присвячено науковому та експериментальному обґрунтуванню технології рідких кислотних концентратів для гемодіалізу. Визначено особливості лабораторних серій: депірогенізація натрію хлориду, уведення кальцію хлориду у формі 50 % розчину і додавання оцтової кислоти в останню чергу.

Запропоновано технологічну схему промислового виробництва, яка охоплює виготовлення рідких кислотних концентратів у приміщенні класу С, наповнення полімерних контейнерів у зоні класу А з навколишнім простором класу С для забезпечення відповідності критичним показникам якості. Розроблену технологію апробовано в умовах виробництва дочірнього підприємства «Фарматрейд», що підтверджено відповідним актом апробації.

Також ідентифіковано екологічні ризики у фармацевтичному виробництві кислотних концентратів та запропоновано шляхи їх зменшення. З метою усунення небезпеки фармацевтичних відходів кислотних концентратів дисертантою запропоновано методи розведення водою або електролізу для отримання вторинних продуктів.

П'ятий розділ дисертаційної роботи **«Опрацювання специфікацій та методик контролю якості концентрованих розчинів для гемодіалізу»** присвячено опрацюванню методик контролю якості досліджуваних концентратів, мікробіологічним і токсикологічним дослідженням.

Опрацьовано альтернативні методики кількісного визначення в кислотних концентратах хлоридів прямим аргентометричним методом з індикаторною фіксацією точки кінця титрування, глукози – йодометричним методом, оцової кислоти – алкаліметричним методом з фіксацією точки кінця титрування потенціометрично і за допомогою індикатора, лимонної кислоти – алкаліметричним методом за допомогою фенолфталеїну і потенціометрично. Надано результати дослідження стабільності кислотних концентратів за показниками pH, вмістом хлоридів і оцової кислоти, на основі яких запропоновано умови та термін зберігання даного препарату (2 роки, за температури не вище 25 °C). Запропоновано проект методик контролю якості на рідкий кислотний концентрат для гемодіалізу під умовною назвою «Ацеталь».

Значну увагу в роботі приділено біологічним методам контролю якості. Розроблено методики випробування мікробіологічної чистоти кислотних концентратів для ГД і встановлено, що досліджувані зразки характеризуються високим ступенем мікробіологічної чистоти.

За результатами мікробіологічних досліджень консервувальної дії концентратів як з оцовою, так і з лимонною кислотами встановлено відповідність критерію А лише щодо оцінки антибактеріальної активності, а при оцінці протигрибкової активності – критерію Б, які встановлено ДФУ для парентеральних лікарських засобів. Ці дані було враховано під час опрацювання класів чистоти виробничих приміщень.

Уперше проведено дослідження концентратів для гемодіалізу за допомогою тесту з хоріоналантоїсною оболонкою курячих ембріонів з метою прогностичної оцінки впливу на судини, в результаті якого було визначено слабку подразнювальну дію досліджуваних зразків концентратів, які містили у складі оцтову або лимонну кислоти.

Дисертантка сформулювала загальні висновки. Висновки відповідають завданням і ґрунтуються на результатах проведених експериментальних досліджень.

Зауваження щодо змісту і оформлення дисертаційної роботи. У цілому необхідно зазначити, що дисертаційна робота здобувачки Філіпської А. М. логічно та чітко викладена, оформлена належним чином.

Оцінюючи роботу позитивно в цілому, необхідно відмітити окремі зауваження та побажання, які виникли під час рецензування:

1. У дисертаційній роботі (у змісті і по тексту) застосовуються різні терміни «концентровані розчини для гемодіалізу», «концентрати для гемодіалізу», а також «кислотні концентрати» тощо, які доцільно було б уніфікувати.

2. У табл. 2.2 наведено методи аналізу для визначення кількісного вмісту компонентів у концентратах для гемодіалізу відповідно до вимог різних нормативних документів, а також запропоновані дисертантом методики. Варто було б детальніше зазначити переваги альтернативних методик.

3. У розділі 5 не обґрунтовано необхідність введення до МКЯ показника «Мікробіологічна чистота» для рутинного контролю, скільки було встановлено значну ефективність консервуальної дії концентратів, а Європейська фармакопея не встановлює межі вимог до мікробіологічної чистоти. Чому стільки уваги приділено цьому показнику?

4. Не обґрунтовано вибір методу для доклінічного вивчення досліджуваних об'єктів, а саме тесту на хоріон-алантойсній оболонці.

5. У тексті дисертаційної роботи є невдалі вирази й переклади, друкарські помилки, зокрема у табл. 3.3 наведено різку кількість знаків після коми; у табл. 1 автореферату 17,0 замість 17,5 для іонів магнію.

У плані наукової дискусії пропоную дисертанту відповісти на наступні питання:

1. Чи можливе виготовлення рідких кислотних концентратів в умовах аптек з одержанням продукції належної якості?

2. Чому саме екологічні ризики ви розглядали у вашій роботі?

Однак, зазначені зауваження, побажання та недоліки не мають принципового характеру і не знижують загальної позитивної оцінки та значення дисертаційної роботи, її наукової та практичної цінності.

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Філіпської Анни Михайлівни на тему «Опрацювання складу, технології та дослідження концентрованих розчинів для гемодіалізу» є завершеною працею і за обсягом виконаних досліджень, рівнем одержаних результатів, які в сукупності вирішують актуальне науково-практичне завдання – створення рідких кислотних концентратів для гідрокарбонатного гемодіалізу, що має важливе значення для фармації і медицини, за теоретичним і практичним значенням, впровадженням результатів у практику та повнотою висвітлення в опублікованих працях відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. № 567 (із 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:

професор кафедри військової фармації
Української військово- медичної академії,
доктор фармацевтичних наук, професор

Володимир РУДЕНКО

