

До разової спеціалізованої вченої ради
PhD15741 у Київському національному
університеті технологій та дизайну,
01011, м. Київ, вул. Мала Шияновська, 2

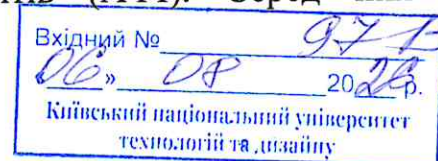
РЕЦЕНЗІЯ

офіційного рецензента, доктора технічних наук, професора, професора кафедри
промислової фармації Київського національного університету технологій та
дизайну Іщенко Олени Володимирівни на дисертаційну роботу
Удовицького Владислава Віталійовича «Розроблення фармацевтичної
композиції пролонгованої дії для фармакотерапії хвороби Паркінсона», яка
подана на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань
22 Охорона здоров'я за спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація

Оцінка актуальності теми дисертаційної роботи та її зв'язок із планами науково-дослідних робіт

Хвороба Паркінсона є одним із найбільш поширених прогресуючих
нейродегенеративних захворювань, патогенез якого пов'язаний із дегенерацією
дофамінергічних нейронів та порушенням функціонування дофамінергічної
системи, що зумовлює розвиток рухових і немоторних симптомів та суттєве
зниження якості життя пацієнтів. Сучасна фармакотерапія хвороби Паркінсона
переважно спрямована на корекцію симптомів захворювання, однак обмежена
тривалістю терапевтичної дії лікарських засобів, необхідністю їх частого
застосування та ризиком розвитку побічних ефектів під час тривалого лікування.
Це визначає актуальність пошуку нових фармацевтичних підходів, спрямованих
на підвищення ефективності, безпеки та зручності застосування лікарських
засобів у фармакотерапії хвороби Паркінсона.

Одним із перспективних напрямів сучасної хімічної та фармацевтичної
технології є розроблення полімерних систем із контрольованим і пролонгованим
вивільненням активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ). Серед них



особливий інтерес становлять системи на основі полі(D,L-лактид-ко-гліколіду) (PLGA), який завдяки біосумісності, біодеградабельності та можливості регулювання кінетики вивільнення речовин є одним із найперспективніших полімерних носіїв для створення лікарських форм пролонгованої дії.

З огляду на викладене, дисертаційна робота Удовиського Владислава Віталійовича, присвячена розробленню фармацевтичної композиції пролонгованої дії на основі полімерного носія PLGA для покращення фармакотерапії хвороби Паркінсона, є актуальною, своєчасною та відповідає сучасним світовим тенденціям розвитку хіміко-фармацевтичної науки і практики.

Дисертаційна робота виконана відповідно до наукового напрямку КНУТД № 21/26 «Фундаментальні технології активного довголіття»; перспективного плану розвитку наукового напрямку «Біологія та охорона здоров'я» КНУТД у 2021-2025 рр. (№ державної реєстрації 0122U000139); госпрозрахункової НДР № 380-39-24 (1372) від 03.02.2025 р. «Дослідження біофлавоноїдних сполук з антиоксидантною активністю як потенційних ад'ювантів у складі фармацевтичних композицій для лікування хвороби Паркінсона»; ініціативної НДР «Фундаментальні технології розробки та виробництва лікарських засобів» (№ державної реєстрації НДР 0121U114647 (2021–2025 рр.)); ініціативної НДР «Розробка фармацевтичних композицій з контрольованим вивільненням активних фармацевтичних інгредієнтів» (№ державної реєстрації НДР 0123U102539 (2023–2028 рр.)).

Оцінка достовірності та обґрунтованості основних положень і висновків дисертації

Дисертаційна робота є завершеним науковим дослідженням, у якому послідовно реалізовано поставлену мету та вирішено комплекс взаємопов'язаних завдань. Автором проведено системний аналіз сучасних наукових даних, на основі якого визначено актуальність дослідження та сформовано методологічну основу роботи.

Експериментальна частина роботи виконана із застосуванням комплексу сучасних фізико-хімічних, біофармацевтичних та біологічних методів дослідження, зокрема інфрачервоної спектроскопії з Фур'є-перетворенням, скануючої електронної мікроскопії, диференційної скануючої калориметрії, УФ-спектрофотометрії, а також HET-CAM тесту для оцінки потенційної подразнювальної дії розроблених композицій. Проведення досліджень здійснювалося із використанням сучасного високоточного каліброваного обладнання, стандартизованих реактивів і матеріалів, що відповідають вимогам до проведення наукових досліджень на міжнародному рівні. Високий рівень методичного забезпечення експериментальної частини підтверджує достовірність, відтворюваність і наукову обґрунтованість отриманих результатів.

Наукова обґрунтованість положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, підтверджується не лише результатами власних досліджень автора, а й їхньою апробацією у межах науково-практичних заходів, висвітленням у публікаціях та підтвердженням практичної цінності шляхом впровадження отриманих результатів.

Наукова новизна отриманих результатів

У дисертаційній роботі вирішено актуальне науково-прикладне завдання розробки ін'єкційної фармацевтичної композиції на основі біодеградуємого полімерного носія PLGA з контрольованим та пролонгованим вивільненням леводопи як перспективного підходу до оптимізації фармакотерапії хвороби Паркінсона, а також доведено здатність флавоноїдних сполук інгібувати окиснення нейромедіатора дофаміну в умовах модельної хімічної системи *in vitro*, що обґрунтовує перспективу їхнього використання у складі комбінованих схем лікування цього нейродегенеративного захворювання для антиоксидантного захисту дофамінергічної системи.

Наукова новизна дисертаційної роботи полягає в отриманні нових науково обґрунтованих результатів, зокрема здобувачем вперше:

1) розроблено та проведено валідацію спектрофотометричної методики визначення кінетики окиснення дофаміну в модельній хімічній системі *in vitro*;

2) досліджено вплив сполук флавоноїдної природи на окиснення дофаміну у модельній хімічній системі *in vitro*. Встановлено, що гесперидин, діосмін, рутин та кверцетин проявляють дозозалежну антиоксидантну активність у досліджуваній системі, що свідчить про перспективу їх використання у складі комбінованої фармакотерапії хвороби Паркінсона з метою антиоксидантного захисту дофамінергічної системи. Серед флавоноїдів найкращою антиоксидантною дією характеризується діосмін, який за кінцевої концентрації 200 мкМ уповільнює реакцію окиснення дофаміну у 5,6 раза;

3) розроблено гелеві фармацевтичні композиції, що містять у складі ДМСО або N-метилпіролідон як органічний розчинник, PLGA (з різними мономерними співвідношеннями 50:50, 65:35, 75:25), леводопу та натрію метабісульфіт у відсотковому співвідношенні 59,8:20:20:0,2 та здатні формувати імплант *in situ* при ін'єкційному введенні;

4) встановлено, що композиція зі складом ДМСО, PLGA (65:35), леводопа, натрію метабісульфіт у відсотковому співвідношенні 59,8:20:20:0,2 відповідно характеризується оптимальним кінетичним профілем із кумулятивним вивільненням АФІ 87% за 23 доби;

5) встановлено за результатами HET-CAM тесту, що гелева фармацевтична композиція з леводопою, натрію метабісульфітом, PLGA (75:25) та N-метилпіролідон, яка формує *in situ* імплант під час ін'єкційного введення, виявляє сильний подразнювальний ефект, тоді як система на основі PLGA (65:35) та ДМСО характеризується слабкою подразнювальною дією, що обґрунтовує перевагу та вищу безпечність використання ДМСО як розчинника;

6) доведено, що розроблена фармацевтична композиція у формі гелю зі складом ДМСО, PLGA (65:35), леводопа, натрію метабісульфіт (59,8%:20%:20%:0,2% відповідно) характеризується стабільністю при зберіганні за температурних режимів $4,0 \pm 0,5$ °C та $25,0 \pm 0,5$ °C протягом 3 місяців.

Крім того, автором проведено маркетинговий аналіз ринку протипаркінсонічних лікарських засобів України; встановлено особливості взаємодії леводопи з полімерною матрицею PLGA за рахунок водневих зв'язків та закономірності морфологічних змін імплантата *in situ* у процесі деградації полімерного носія; розроблено технологічний процес виготовлення фармацевтичної композиції з урахуванням можливості масштабування виробництва, визначення критичних параметрів та оцінки ризиків для якості.

Практична цінність положень, результатів та висновків дисертаційної роботи

Практична значущість роботи полягає у розробленні науково-технологічних підходів до створення ін'єкційної гелевої фармацевтичної композиції леводопи на основі PLGA, здатної до формування імплантата *in situ* під час ін'єкційного введення та забезпечення пролонгованого вивільнення АФІ. Запропонована композиція є перспективним підходом для подальшої оптимізації складу і технології лікарських засобів із модифікованим вивільненням леводопи для удосконалення симптоматичної фармакотерапії хвороби Паркінсона.

Розроблена та валідована спектрофотометрична методика визначення швидкості окиснення дофаміну може застосовуватися для дослідження впливу різних активних фармацевтичних інгредієнтів на цей процес, що є корисним під час розробки нових лікарських засобів, спрямованих на підтримання оптимального рівня та функціональності дофаміну. Результати дослідження антиоксидантних властивостей флавоноїдів створюють наукову основу для подальших розвідок щодо їх використання у комбінованих схемах лікування хвороби Паркінсона.

Практичну реалізацію отриманих результатів підтверджено їхнім впровадженням у діяльності провідних наукових і виробничих установ України, зокрема АТ «Фармак» (м. Київ) та Інституту фізико-органічної хімії і вуглехімії ім. Л. М. Литвиненка НАН України (м. Київ), що засвідчено відповідними актами впровадження. Окремі науково-методичні та технологічні напрацювання роботи

включено в освітньо-науковий процес кафедри промислової фармації Київського національного університету технологій та дизайну для підготовки здобувачів вищої освіти за спеціальністю «Фармація, промислова фармація» та виконання кваліфікаційних робіт магістрів.

Апробація положень і результатів дисертації та повнота їх викладення в роботах, що опубліковані

Результати дослідження опубліковано в 21 науковій праці, з яких: 6 статей – у фахових наукових виданнях України категорії Б; 2 статті у наукових виданнях, індексованих у міжнародній наукометричній базі даних Scopus; 13 тез доповідей на наукових конференціях. Такий обсяг публікаційного доробку свідчить про достатній рівень апробації основних положень дисертаційної роботи та їх активне представлення в науковому середовищі.

Наукові публікації свідчать про високий рівень теоретичної та практичної підготовки, володіння сучасними методами дослідження та глибоке розуміння актуальних проблем у сфері промислової фармації, біофармацевтичних технологій та інженерії. Тематика публікацій відповідає напряму дослідження та демонструє поступовий розвиток наукової думки, від постановки проблеми до практичної реалізації результатів.

Відсутність порушення академічної доброчесності

Дисертаційна робота Удовиського Владислава Віталійовича відповідає вимогам академічної доброчесності та є самостійним завершеним науковим дослідженням. Відповідно до результатів перевірки рукопису на виявлення текстових збігів, у роботі не встановлено фактів неправомірного використання запозичених матеріалів, фальсифікації даних або привласнення результатів досліджень інших авторів. Усі використані наукові джерела належним чином опрацьовані та мають належне цитування, а отримані результати й

сформульовані висновки відображають особистий внесок здобувача у виконання дисертаційного дослідження.

Мова та стиль викладення результатів

Дисертаційна робота написана українською мовою. Матеріал викладено послідовно та логічно, з чітким дотриманням структури наукової роботи: від постановки мети дослідження до формулювання висновків. Кожен розділ логічно впливає з попереднього, що сприяє цілісному сприйняттю інформації.

Стиль мовлення відповідає вимогам наукового стилю: використано об'єктивну, нейтральну лексику, уникається емоційності та суб'єктивних оцінок. Текст рукопису лаконічний та інформативний, а інформація подається доступною мовою, зрозумілою для фахівців відповідної галузі. Разом із тим, автор дотримується загальноприйнятої наукової термінології, що свідчить про професійний рівень викладення та орієнтацію на академічну аудиторію.

Загалом, текст відзначається високим рівнем академічної культури, науковою коректністю та стилістичною виваженістю.

Аналіз змісту дисертаційної роботи

Дисертація Удовиського Владислава Віталійовича є завершеною науковою роботою, яка складається із вступу, 6 розділів, загальних висновків, переліку джерел (200 найменувань), 5 додатків, містить 26 таблиць та 32 рисунка. Основний текст роботи викладено на 151 сторінці. Загальний обсяг роботи становить 212 сторінок.

Вступ має типову структуру: обґрунтовано вибір теми дослідження та її актуальність, розкрито зв'язок роботи з науковими програмами, планами та темами науково-дослідних робіт університету, сформульовано мету і завдання дослідження, наведено предмет, об'єкт і методи дослідження, зазначено наукову новизну одержаних результатів та їх практичне значення, визначено особистий внесок здобувача та апробацію результатів дисертації, надано інформацію про структуру та обсяг роботи.

У розділі 1 систематизовано сучасні наукові дані щодо епідеміології, патогенезу та основних підходів до фармакотерапії хвороби Паркінсона, висвітлено роль окиснювального метаболізму дофаміну, перспективність використання флавоноїдів як потенційних нейропротекторних агентів, а також проаналізовано технологічні підходи до створення пролонгованих ін'єкційних систем на основі PLGA. Проведений аналіз літературних джерел є послідовним і логічно обґрунтовує актуальність, мету та завдання дослідження.

У другому розділі описано матеріали, обладнання та методики експериментальних досліджень. Наведено методику отримання фармацевтичних композицій на основі PLGA, леводопи та органічних розчинників у формі гелю, що утворює імплант *in situ* під час ін'єкційного введення. Охарактеризовано методи оцінки фізико-хімічних, морфологічних, термічних властивостей, стабільності та подразнювальної дії розроблених композицій. Представлено умови розробки й валідації спектрофотометричної методики визначення кінетики окиснення дофаміну та дослідження впливу флавоноїдів на цей процес у модельній системі *in vitro*.

У 3-му розділі представлено результати валідації розробленої методики та дослідження антиоксидантної активності флавоноїдів у модельній системі окиснення дофаміну *in vitro*, які розширюють наукові уявлення щодо перспектив їх використання як ад'ювантів у фармакотерапії хвороби Паркінсона.

Розділ 4 присвячений аналізу сучасного стану фармацевтичного ринку України щодо лікарських засобів, що застосовуються для лікування хвороби Паркінсона. Проведений маркетинговий аналіз дозволив оцінити асортимент та структуру протипаркінсонічних препаратів, а також сформулювати обґрунтування актуальності розробки нових лікарських форм із потенційними перевагами щодо ефективності та зручності застосування.

У розділі 5 наведено результати розробки складу фармацевтичних композицій на основі PLGA та їх комплексної фізико-хімічної характеристики із застосуванням сучасних методів дослідження (FTIR, ДСК, SEM). Представлено результати вивчення кінетики вивільнення леводопи *in vitro*, оцінки

подразнювальної дії методом HET-CAM та дослідження стабільності композицій при зберіганні впродовж трьох місяців за різних температурних умов.

Розділ 6 присвячено технологічним аспектам промислового виготовлення розробленої композиції, зокрема обґрунтуванню профілю якості, вибору первинного пакування, розробці технологічної схеми виробництва, підбору обладнання та аналізу потенційних ризиків із використанням діаграми Ішикави. Наведені матеріали демонструють практичну спрямованість роботи та можливість подальшого технологічного масштабування розробки.

Загальні висновки по дисертаційній роботі відображають досягнення поставленої мети та вирішення завдань, містять результати науково-практичних досліджень, обґрунтування та рекомендації, чітко демонструють наукову новизну представленого матеріалу та важливість отриманих результатів для фармацевтичної галузі.

У **додатках** до роботи наведено документи, що засвідчують впровадження результатів дослідження.

Дискусійні положення та зауваження до дисертаційної роботи

Позитивно оцінюючи дисертаційну роботу в цілому, вважаю за необхідне висловити такі дискусійні зауваження, які не знижують загальної наукової та практичної цінності роботи, але потребують пояснення або коментаря з боку здобувача під час захисту:

1. У підрозділі 1.6 автором проведено ґрунтовний аналіз сучасних даних щодо потенціалу використання флавоноїдів у фармакотерапії хвороби Паркінсона. Водночас вибір для експериментальної частини роботи саме гесперидину, діосміну, рутину та кверцетину потребує більш детального обґрунтування. Було б доцільно чіткіше окреслити критерії відбору цих сполук і пояснити, чим саме вони є більш перспективними для дослідження порівняно з іншими флавоноїдами, описаними в огляді літератури.

2. Попри ґрунтовне дослідження властивостей розробленої гелевої композиції, у дисертації недостатньо уваги приділено порівняльному аналізу

обраного полімеру з альтернативними біосумісними полімерними носіями для створення систем контрольованого вивільнення АФІ. Доцільним було б розглянути переваги та можливі обмеження застосування PLGA порівняно з іншими біосумісними біодеградуючими полімерами, зокрема похідними целюлози, полуксамерами та іншими полімерними матрицями.

3. Автором обґрунтовано залежність тривалості введення композицій у буферне середовище від їхньої в'язкості, використовуючи час проходження через голку шприца як непрямий критерій оцінки цієї характеристики. Водночас у роботі не наведено кількісних значень в'язкості та основних реологічних параметрів досліджуваних композицій. Визначення динамічної в'язкості та характеру течії дозволило б більш повно охарактеризувати реологічні властивості розроблених систем і забезпечити більш обґрунтовану інтерпретацію отриманих результатів.

4. У роботі трапляються окремі неточності, стилістично невдалі формулювання та поодинокі одруківки.

Висловлені зауваження мають переважно дискусійний характер, не знижують рівня наукової новизни та практичної значущості отриманих результатів, не стосуються принципових положень дисертації, що виносяться на захист, і не впливають на загальну позитивну оцінку виконаної роботи.

Загальний висновок

На підставі викладеного вище вважаю, що дисертаційна робота Удовиського Владислава Віталійовича «Розроблення фармацевтичної композиції пролонгованої дії для фармакотерапії хвороби Паркінсона» є самостійною працею, завершеним науковим дослідженням, в якому отримано нові науково обґрунтовані результати, що мають важливе значення для розвитку фармацевтичної науки і практики.

За актуальністю, обсягом досліджень, рівнем впровадження одержаних результатів, їх новизною та практичною значимістю дисертаційна робота відповідає вимогам Постанови Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р.

№ 44 «Порядок присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», а її автор Удовицький Владислав Віталійович заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація».

Офіційний рецензент:

доктор технічних наук, професор,
професор кафедри промислової фармації
Київського національного
університету технологій та дизайну



Олена ІЩЕНКО

