

До разової спеціалізованої вченої ради
PhD15741
у Київський національний
університет технологій та дизайну,
01011, м. Київ, вул. Мала Шияновська, 2

РЕЦЕНЗІЯ ОФІЦІЙНОГО РЕЦЕНЗЕНТА

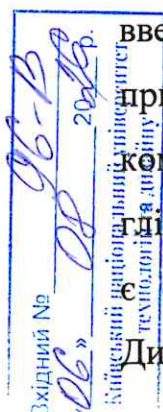
кандидата фармацевтичних наук, доцента, доцента кафедри промислової фармації
Київського національного університету технологій та дизайну

Роїк Олени Миколаївни

на дисертаційну роботу Удовиського Владислава Віталійовича
«Розроблення фармацевтичної композиції пролонгованої дії для фармакотерапії
хвороби Паркінсона», яка представлена на здобуття наукового ступеня доктора
філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю
226 Фармація, промислова фармація

1. Актуальність теми дисертаційної роботи

Тема дисертаційної роботи є актуальною як з наукової, так і з практичної точки зору. Вона обумовлена необхідністю вдосконалення сучасних підходів до фармакотерапії хвороби Паркінсона шляхом створення лікарських форм пролонгованої дії, здатних забезпечити тривале контрольоване вивільнення активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ) та стабільний терапевтичний ефект. Сучасна фармакотерапія цього захворювання, незважаючи на широкий арсенал протипаркінсонічних препаратів, залишається недостатньо ефективною у довготривалій перспективі через фармакокінетичні обмеження, необхідність частого введення лікарських засобів, розвиток моторних ускладнень та зниження прихильності пацієнтів до лікування. У зв'язку з цим розроблення фармацевтичних композицій на основі біосумісного та біодеградуємого полімеру полі(лактид-ко-гліколіду) (PLGA) із прогнозованими характеристиками вивільнення діючої речовини є одним із пріоритетних напрямів сучасної хіміко-фармацевтичної технології. Дисертаційне дослідження Удовиського В.В. присвячене вирішенню важливого



науково-прикладного завдання – створенню новітньої фармацевтичної композиції пролонгованої дії для фармакотерапії хвороби Паркінсона, що повністю відповідає сучасним тенденціям розвитку фармацевтичної науки та практики і має перспективи практичного впровадження.

Актуальність дисертаційної роботи посилюється її комплексним характером. Разом із розробленням пролонгованої фармацевтичної композиції дисертантом досліджено перспективу використання сполук флавоноїдної природи як потенційних компонентів комбінованої фармакотерапії хвороби Паркінсона. Такий напрям досліджень відповідає сучасним уявленням про патогенез захворювання, згідно з якими оксидативний стрес і процеси окиснення дофаміну відіграють значну роль у дегенерації дофамінергічних нейронів. З огляду на це, дослідження антиоксидантного потенціалу флавоноїдів має важливе наукове і практичне значення як підґрунтя для розширення можливостей комплексної фармакотерапії хвороби Паркінсона.

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

Дисертаційна робота виконана в межах реалізації пріоритетних фундаментальних і прикладних науково-дослідних робіт (НДР), спрямованих на розроблення сучасних фармацевтичних технологій, інноваційних лікарських засобів та пошук нових підходів до фармакотерапії соціально значущих захворювань. Дослідження виконано відповідно до наукового напрямку досліджень 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 «Дослідження біофлавоноїдних сполук з антиоксидантною активністю як потенційних ад'ювантів у складі фармацевтичних композицій для лікування хвороби Паркінсона» (№ 380-39-24 (1372) від 03.02.2025 р.); 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.)).

Таким чином, дисертаційна робота є складовою комплексних наукових досліджень КНУТД, повністю відповідає пріоритетним напрямам розвитку фармацевтичної науки і технології та характеризується належним рівнем наукової обґрунтованості й практичної спрямованості.

3. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому і оформлення

Дисертаційна робота здобувача Удовиського Владислава Віталійовича повністю відповідає вимогам і напрямам досліджень освітньо-наукової програми «Промислова фармація» третього (освітньо-наукового) рівня вищої освіти зі спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація».

Дисертація написана українською мовою, грамотно, а стиль викладу в ній результатів досліджень, наукових положень, висновків і рекомендацій забезпечує коректність, легкість і доступність їх сприйняття.

Дисертація Удовиського Владислава Віталійовича є завершеною науковою роботою, яка складається із вступу, 6 розділів, загальних висновків, переліку джерел посилання (200 найменувань на 29 сторінках), 5 додатків (на 9 сторінках), містить 26 таблиць та 32 рисунки. Основний текст роботи викладено на 151 сторінці. Загальний обсяг роботи становить 212 сторінок.

У вступі обґрунтовано актуальність обраної теми, сформульовано мету, завдання, об'єкт і предмет дослідження, продемонстровано зв'язок роботи з науковими програмами та темами, відображено наукову новизну й практичне значення отриманих результатів, особистий внесок здобувача, а також наведено дані щодо апробації результатів дисертації та публікацій за темою дослідження.

Для досягнення поставленої мети автором реалізовано комплекс взаємопов'язаних наукових і прикладних завдань, спрямованих на встановлення закономірностей формування властивостей фармацевтичної композиції у формі *in situ* імпланту на основі полімерного носія PLGA з контрольованим вивільненням леводопи, а також на обґрунтування можливості застосування флавоноїдних сполук як ад'ювантів в комбінованій фармакотерапії хвороби Паркінсона для антиоксидантного захисту дофамінергічної системи.

У першому розділі представлено комплексний аналіз епідеміології, клітинно-молекулярних механізмів патогенезу хвороби Паркінсона та сучасних і перспективних напрямів оптимізації її фармакотерапії. Систематизовано дані щодо демографічних та епідеміологічних аспектів захворювання, особливостей його симптоматики, ролі окиснювального метаболізму леводопи та дофаміну в патогенезі, а також охарактеризовано перспективи застосування флавоноїдів у комплексній фармакотерапії хвороби Паркінсона. Окремо проаналізовано сучасні технологічні та біофармацевтичні підходи до створення ін'єкційних фармацевтичних композицій на основі полі(лактид-ко-гліколіду) у формі гелів, що формують *in situ* імпланти. За результатами огляду обґрунтовано актуальність теми, сформульовано мету та завдання дисертаційного дослідження.

У другому розділі охарактеризовано об'єкт, предмет та матеріали і методи, використані в експериментальних дослідженнях. Автором детально описано розробку та валідацію спектрофотометричної методики визначення швидкості окиснення дофаміну в модельній хімічній системі *in vitro*, методологію дослідження впливу флавоноїдів на цей процес, спосіб отримання фармацевтичних композицій на основі PLGA у формі гелю, який під час ін'єкційного введення формує імплант *in situ*, а також методи FTIR-спектроскопії, диференціальної скануючої калориметрії, скануючої електронної мікроскопії, методу дослідження кінетики вивільнення леводопи, оцінки подразнювальної дії за допомогою тесту HET-CAM та вивчення стабільності розроблених композицій.

У третьому розділі наведено результати валідації розробленої спектрофотометричної методики визначення швидкості окиснення дофаміну та результати дослідження антиоксидантних властивостей флавоноїдів (гесперидину, діосміну, рутину та кверцетину) у модельній хімічній системі окиснення дофаміну *in vitro*. Отримані результати обґрунтовують перспективу використання флавоноїдів у складі комбінованої фармакотерапії хвороби Паркінсона з метою антиоксидантного захисту дофамінергічної системи.

У четвертому розділі представлено результати маркетингового дослідження асортименту протипаркінсонічних лікарських засобів на фармацевтичному ринку України. Проаналізовано розподіл лікарських форм за типом вивільнення діючої

речовини та обґрунтовано недостатню представленість засобів пролонгованої дії, що підтверджує актуальність розробки нових лікарських форм із леводопою.

У п'ятому розділі представлено результати розроблення та комплексної оцінки фармацевтичної композиції на основі PLGA з пролонгованим вивільненням леводопи. Автором обґрунтовано склад ін'єкційних гелевих композицій, досліджено їх фізико-хімічні, термічні та технологічні властивості, кінетику вивільнення леводопи *in vitro*, місцевоподразнювальну дію на слизові оболонки, вивчено морфологічні особливості імплантата *in situ* і стабільність композиції. За результатами проведених досліджень запропоновано лабораторну технологію виготовлення фармацевтичної композиції леводопи на основі PLGA у формі ін'єкційного гелю.

У шостому розділі розкрито технологічні аспекти промислового виготовлення фармацевтичної композиції на основі PLGA з пролонгованим вивільненням леводопи. Розроблено профіль якості та обрано систему первинного пакування, побудовано технологічну схему промислового виробництва з визначенням критичних технологічних параметрів процесу, здійснено підбір основного технологічного обладнання, а також проведено якісний аналіз ризиків для якості фармацевтичної композиції з використанням причинно-наслідкової діаграми Ішикави.

Загальні висновки лаконічні, відповідають поставленим завданням і повністю відображають отримані результати. У висновках у повній мірі відображено наукову новизну роботи та її практичне значення.

У додатках представлено список публікацій здобувача, висновки комісії з питань етики та біоетики наукових досліджень, а також акти впровадження результатів дисертаційного дослідження в діяльність АТ «Фармак», Інституту фізико-органічної хімії і вуглехімії ім. Л.М. Литвиненка НАН України та в освітньо-науковий процес кафедри промислової фармації КНУТД.

Загалом дисертаційне дослідження справляє позитивне враження завдяки змістовній цілісності наукової концепції, логічно побудованій структурі роботи, високому рівню теоретичного узагальнення та аргументованості положень, що виносяться на захист.

4. Ступінь обґрунтованості і достовірності наукових досліджень, висновків та рекомендацій

Основні наукові положення, висновки та рекомендації автора є належним чином обґрунтованими. Достовірність отриманих результатів не викликає сумнівів, що підтверджується використанням сучасних валідованих експериментальних методик, високоточним каліброваним обладнанням, застосуванням методів математичної та статистичної обробки даних, а також логічним узгодженням отриманих результатів із загальноприйнятими науковими концепціями патогенезу хвороби Паркінсона та фармацевтичної технології композицій пролонгованої дії.

Теоретичні та експериментальні дослідження, проведені автором згідно з основними положеннями сучасної фармацевтичної хімії, біохімії, фармацевтичної технології та фізико-хімічного аналізу, забезпечили міждисциплінарний підхід до розв'язання поставлених завдань. У роботі належним чином враховано передовий досвід і наукові здобутки закордонних учених у галузі парентеральних систем доставки лікарських засобів на основі PLGA.

Мету дисертаційної роботи досягнуто, а поставлені завдання успішно виконано. Загальні висновки обґрунтовані, відповідають змісту роботи та відображають основні результати проведених досліджень.

5. Основні наукові результати, одержані автором, та їхня новизна.

Основні теоретичні положення, результати експериментальних досліджень та висновки, викладені в дисертації, знайшли відображення у достатній кількості публікацій у наукових фахових виданнях та були апробовані на всеукраїнських і міжнародних наукових конференціях.

Результати дослідження опубліковано в 21 науковій праці, з яких: 6 статей – у наукових фахових виданнях України категорії Б, 2 статті – у виданнях, що індексуються в наукометричній базі даних Scopus; 13 тез доповідей на наукових конференціях.

Автором вперше розроблено та валідовано спектрофотометричну методику визначення кінетики окиснення дофаміну в модельній хімічній системі *in vitro*, що базується на реєстрації зростання оптичного поглинання дофамінохромів за довжини

хвилі 500 нм залежно від часу; підтверджено відповідність методики критеріям специфічності, лінійності, прецизійності та робастності.

Вперше досліджено вплив сполук флавоноїдної природи (гесперидину, діосміну, рутину, кверцетину) на процес окиснення дофаміну в модельній хімічній системі *in vitro* та встановлено їхню дозозалежну антиоксидантну активність. Показано, що еталонний антиоксидант аскорбінова кислота знижує швидкість реакції окиснення дофаміну у 14,4 раза за кінцевої концентрації 200 мкМ, тоді як діосмін уповільнює цю реакцію у 5,6 раза за тієї самої концентрації. Отримані результати вказують на перспективу використання флавоноїдів як ад'ювантів у комбінованій фармакотерапії хвороби Паркінсона.

Вперше розроблено гелеві фармацевтичні композиції на основі диметилсульфоксиду (ДМСО) або N-метилпіролідону як органічного розчинника, PLGA з різними мономерними співвідношеннями (50:50, 65:35, 75:25), леводопи та натрію метабісульфіту у відсотковому співвідношенні 59,8:20:20:0,2, які здатні формувати імплант *in situ* під час ін'єкційного введення; обґрунтовано роль натрію метабісульфіту як складового антиоксидантного компонента, що запобігає окисненню леводопи.

Доведено, що шляхом варіювання мономерного співвідношення PLGA та типу органічного розчинника досягається контрольоване та пролонговане вивільнення леводопи впродовж 22–23 діб у модельному середовищі pH=7,4; встановлено, що композиція зі складом ДМСО/PLGA (65:35)/леводопа/натрію метабісульфіт (59,8:20:20:0,2) характеризується найбільш оптимальним кінетичним профілем із кумулятивним вивільненням АФІ 87 % за 23 доби.

Встановлено, що серед розроблених зразків композиція ДМСО/PLGA (50:50)/леводопа/натрію метабісульфіт характеризується найкоротшим часом приготування (3,0 год) та найшвидшим введенням через голку 21G ($32,3 \pm 0,8$ с).

Методами FTIR та ДСК підтверджено, що включення леводопи до полімерної матриці PLGA у складі *in situ* імпланту відбувається завдяки утворенню водневих зв'язків між АФІ та компонентами системи.

За результатами тесту HET-CAM вперше встановлено, що гелева композиція на основі леводопи, натрію метабісульфіту, PLGA (75:25) та N-метилпіролідону виявляє

сильний подразнювальний ефект, тоді як система на основі PLGA (65:35) та ДМСО характеризується слабкою подразнювальною дією, що обґрунтовує перевагу та вищу безпечність ДМСО як розчинника для розробленої лікарської форми.

Методом скануючої електронної мікроскопії встановлено закономірності зміни морфології сформованого *in situ* імпланту впродовж 20 діб – від щільної компактної матриці до пористої структури з ознаками деградації полімерного каркаса, що свідчить про поступовий перехід від дифузійного до деградаційно-контрольованого механізму вивільнення леводопи.

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

Дисертантом вперше розроблено лабораторну технологію фармацевтичної композиції леводопи на основі PLGA, ДМСО та натрію метабісульфіту у формі гелю, який при ін'єкційному введенні формує імплант *in situ*; обґрунтовано та розроблено технологічний процес виготовлення композиції з урахуванням специфіки промислового масштабування, підібрано необхідне технологічне обладнання, а на основі причинно-наслідкової діаграми Ішикави проведено якісний аналіз ризиків для якості виробництва.

Окрім того, проведено маркетингове дослідження фармацевтичного ринку України та встановлено, що група протипаркінсонічних лікарських засобів налічує 93 торговельні найменування, з яких 87 препаратів представлено у твердих лікарських формах, серед яких домінують засоби з традиційним вивільненням діючої речовини (79,1 %), що додатково обґрунтовує та підтверджує актуальність розробки нових лікарських форм пролонгованої дії.

6. Практичне значення одержаних результатів

Практичне значення отриманих результатів полягає в розробці технології фармацевтичної композиції на основі фармацевтично прийнятного біодеградуючого полімерного носія PLGA з контрольованим і пролонгованим вивільненням леводопи. Реалізація запропонованої технології має перспективу промислового масштабування

і може стати основою для створення новітніх вітчизняних лікарських засобів для оптимізації фармакотерапії хвороби Паркінсона, зокрема для підвищення прихильності до лікування пацієнтів літнього віку та осіб із дисфагією.

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.

Практична значущість отриманих результатів підтверджується їх впровадженням у виробничу діяльність, науково-дослідну практику та освітній процес.

7. Відсутність порушення академічної доброчесності

Дисертаційна робота Удовицького Владислава Віталійовича вирізняється оригінальністю та академічною доброчесністю. Згідно зі звітом про перевірку на текстові співпадіння, робота є результатом самостійних досліджень здобувача. У ній не виявлено елементів фальсифікації, текстових запозичень або використання наукових результатів інших учених без належних посилань, що підтверджує повну відповідність роботи принципам академічної доброчесності.

8. Дискусійні положення та зауваження до дисертаційної роботи

Позитивно оцінюючи високий науковий рівень підготовки дисертації, необхідно звернути увагу на окремі недоліки та дискусійні положення представленої роботи:

1. У дисертаційній роботі до складу фармацевтичної композиції включено натрію метабісульфіт як антиоксидант для стабілізації леводопи. При цьому автору варто було б навести більш детальне обґрунтування вибору саме цієї допоміжної речовини, з урахуванням її переваг і можливих обмежень порівняно з іншими фармацевтично прийнятними антиоксидантами, що сприяло б глибшому

обґрунтуванню рецептурного рішення та підвищило б переконливість запропонованого підходу.

2. Аналізуючи результати HET-CAM тесту, які свідчать про нижчу подразнювальну дію фармацевтичної композиції на основі ДМСО / PLGA (65:35) порівняно з N-метилпіролідом / PLGA (75:25), слід зауважити, що порівняння проводилося за фіксованого вмісту розчинників. Робота мала б вищу інформативність, якби автор дослідив динаміку локальної переносимості серії композицій зі змінною концентрацією N-метилпіролідону та ДМСО. Це дозволило б експериментально перевірити можливість зниження подразнювального потенціалу за умови зменшення частки розчинників у складі гелю, що розширило б можливості для оптимізації рецептури.

3. Певне зауваження викликає висвітлення результатів дослідження щодо стабільності фармацевтичної композиції. У розділі 5.7 наведено результати досліджень за трьома температурними режимами ($4,0 \pm 0,5$ °C, $25,0 \pm 0,5$ °C та $40,0 \pm 0,5$ °C), при цьому за температури 40 °C відзначено зміну органолептичних властивостей композиції. Водночас у вступі, анотації та загальних висновках наведено результати лише для режимів $4,0 \pm 0,5$ °C і $25,0 \pm 0,5$ °C. Доцільно було б відобразити результати дослідження за 40 °C та навести їх у узагальнюючих розділах роботи для забезпечення повноти викладу.

При цьому зазначені вище зауваження не зменшують наукової новизни і практичної значущості дисертаційної роботи, не впливають на положення, які виносяться на захист, і не знижують її загальної позитивної оцінки.

9. Загальний висновок щодо дисертації

Дисертаційна робота Удовицького Владислава Віталійовича «Розроблення фармацевтичної композиції пролонгованої дії для фармакотерапії хвороби Паркінсона» є завершеним, самостійно виконаним науковим дослідженням, у якому на високому науковому та методичному рівні вирішено актуальне науково-прикладне завдання у галузі промислової фармації, яке полягає у розробленні ін'єкційної фармацевтичної композиції на основі біодеградуючого полімерного носія PLGA з контрольованим та пролонгованим вивільненням леводопи як перспективної стратегії

до оптимізації фармакотерапії хвороби Паркінсона. Водночас комплексний підхід автора до виконання дослідження дозволив отримати нові дані щодо антиоксидантних властивостей флавоноїдних сполук, зокрема, встановити їх здатність інгібувати окиснення дофаміну *in vitro*, що розширює наукове підґрунтя для розроблення комбінованих підходів до фармакотерапії нейродегенеративного захворювання.

Представлена робота характеризується чіткою науковою концепцією, методологічною завершеністю, логічною побудовою та високим рівнем експериментального виконання. Отримані результати є достатньо обґрунтованими, достовірними та взаємоузгодженими, мають вагоме теоретичне значення для подальшого розвитку наукових засад створення полімерних систем доставки лікарських засобів із модифікованим вивільненням та практичну цінність, підтверджену можливістю їх використання у фармацевтичній розробці, промисловому виробництві, науковій діяльності та освітньому процесі.

Таким чином, вважаю, що дисертаційна робота «Розроблення фармацевтичної композиції пролонгованої дії для фармакотерапії хвороби Паркінсона» повністю 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, на основі публічного захисту заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація».

Офіційний рецензент:

кандидат фармацевтичних наук, доцент,
доцент кафедри промислової фармації
Київського національного
університету технологій та дизайну

Олена РОЇК

