

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

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора фармацевтичних наук, доцента, професора кафедри технології ліків
Запорізького державного медико-фармацевтичного університету

БУРЛАКИ БОГДАНА СЕРГІЙОВИЧА

на дисертаційну роботу **УДОВИЦЬКОГО ВЛАДИСЛАВА ВІТАЛІЙОВИЧА**
на тему «Розроблення фармацевтичної композиції пролонгованої дії для
фармакотерапії хвороби Паркінсона»,

представленої на здобуття наукового ступеня доктора філософії у галузі знань
22 Охорона здоров'я за спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація

1. Оцінка актуальності теми дисертаційної роботи

Тема дисертаційної роботи Владислава Віталійовича Удовиського є актуальною для сучасної медицини та фармації, оскільки стосується розроблення нової лікарської форми пролонгованої дії для фармакотерапії хвороби Паркінсона, яка є однією з найпоширеніших нейродегенеративних захворювань.

Перевагою запропонованої ін'єкційної лікарської форми порівняно з традиційними пероральними препаратами є можливість формування полімерного депо *in situ*, яке забезпечує контрольоване вивільнення активного фармацевтичного інгредієнта(АФІ) протягом декількох тижнів. Такий підхід потенційно дозволяє зменшити частоту застосування препарату, підвищити прихильність пацієнтів до лікування та спростити фармакотерапію осіб із дисфагією, когнітивними й руховими порушеннями.

Здобувачем запропоновано використання для розробки фармацевтичної композиції полі(D,L-лактид-ко-гліколіду) (PLGA) як полімерної матриці, що також є цілком виправданим, оскільки цей полімер характеризується біосумісністю, біодеградабельністю та здатністю забезпечувати прогнозований профіль АФІ протягом визначеного часу.

Безперечною перевагою дисертаційної роботи є її комплексний характер. Здобувач не обмежився розв'язанням технологічних аспектів створення пролонгованої лікарської форми, а розглянув проблему з урахуванням сучасних уявлень про патогенез хвороби Паркінсона. А саме, дослідження процесів окиснення дофаміну та антиоксидантної активності біофлавоноїдів дозволило науково обґрунтувати перспективність їх застосування як потенційних ад'ювантів у комплексному курсі фармакотерапії цього захворювання.

Актуальність розробки також підтверджена результатами аналізу фармацевтичного ринку України. Автором встановлено переважання твердих лікарських форм протипаркінсонічних засобів і недостатню представленість препаратів із пролонгованим вивільненням АФІ. Отже, дисертаційна робота відповідає сучасним потребам фармацевтичної технології, пошуку нових систем доставки лікарських речовин та розвитку вітчизняного виробництва лікарських засобів.

2. Зв'язок теми із державними і галузевими програмами, пріоритетними напрямами розвитку науки та техніки

Дисертаційна робота виконана відповідно до державних і галузевих пріоритетів розвитку науки та техніки, а також безпосередньо пов'язана з науковою тематикою Київського національного університету технологій та дизайну (КНУТД), а саме: наукового напрямку КНУТД № 21/26 «Фундаментальні технології активного довголіття»; перспективного плану розвитку наукового напрямку «Біологія та охорона здоров'я» КНУТД у 2021-2025 рр. (№ держ. 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.)).

3. Оцінка достовірності та обґрунтованості основних положень і висновків дисертації

Дисертаційна робота відзначається логічною побудовою та комплексним підходом до дослідження. Автор ґрунтовно сформулював мету та завдання, обравши відповідні методи дослідження для їх розв'язання. Обсяг представленого наукового матеріалу є достатнім для обґрунтування всіх положень і висновків, що базуються на результатах як теоретичних, так і експериментальних досліджень.

Експериментальна частина роботи містить комплекс таких сучасних методів досліджень, як скануюча електронна мікроскопія, інфрачервона спектроскопія з Фур'є-перетворенням, диференційна скануюча калориметрія, УФ-спектрофотометрія, HET-CAM тест для оцінки потенційної подразнювальної дії розроблених композицій. Експериментальні дослідження виконано з використанням сучасного високоточного каліброваного обладнання, сертифікованих реактивів і матеріалів, що забезпечують належну достовірність і відтворюваність отриманих результатів. Здійснено статистичне опрацювання результатів із застосуванням дисперсійного аналізу ANOVA та критерію Tukey HSD при рівні статистичної значущості $p \leq 0,05$.

Отримані висновки відповідають сформульованим завданням і безпосередньо впливають із представлених результатів.

4. Наукова новизна отриманих результатів

Вперше розроблено та валідовано спектрофотометричну методику

визначення кінетики окиснення дофаміну в модельній хімічній системі *in vitro* та встановлено закономірності впливу сполук флавоноїдної природи на цей процес. Показано, що гесперидин, діосмін, рутин і кверцетин проявляють дозозалежну антиоксидантну активність, причому найвищою ефективністю серед досліджених флавоноїдів характеризувався діосмін, який за кінцевої концентрації 200 мкМ уповільнював швидкість окиснення дофаміну у 5,6 раза. Отримані результати обґрунтовують перспективність використання досліджених флавоноїдів як потенційних ад'ювантів у складі комбінованої фармакотерапії хвороби Паркінсона.

Автором уперше розроблено гелеві фармацевтичні композиції на основі PLGA з різним мономерним співвідношенням (50:50, 65:35 та 75:25), що містять диметилсульфоксид (ДМСО) або N-метилпіролідон як органічний розчинник, леводопу та натрію метабісульфіт. Усі розроблені композиції під час ін'єкційного введення здатні формувати імплант *in situ*.

Дисертантом вперше доведено, що варіювання мономерного співвідношення PLGA та типу органічного розчинника дозволяє регулювати кінетику вивільнення леводопи та забезпечувати її контрольоване пролонговане вивільнення протягом 22–23 діб у модельному буферному середовищі з рН=7,4. Уперше встановлено, що композиція на основі ДМСО та PLGA (65:35) забезпечує оптимальний кінетичний профіль із кумулятивним вивільненням леводопи на рівні 87 % за 23 доби.

Вперше за результатами HET-CAM-тесту встановлено, що гелева композиція на основі PLGA (75:25), N-метилпіролідону, леводопи та натрію метабісульфіту проявляє сильну подразнювальну дію, тоді як композиція на основі PLGA (65:35) та ДМСО характеризується слабким подразнювальним ефектом.

Автором уперше доведено, що розроблена фармацевтична композиція на основі ДМСО, PLGA (65:35), леводопи та натрію метабісульфіту (59,8:20:20:0,2) зберігає стабільність протягом трьох місяців за температури $4,0 \pm 0,5$ °C і $25,0 \pm 0,5$ °C.

Крім того, автором експериментально підтверджено утворення водневих

зв'язків між леводопою та полімерною матрицею PLGA, встановлено закономірності зміни морфології імпланта *in situ* під час його деградації та науково обґрунтовано технологічний процес виготовлення фармацевтичної композиції з урахуванням вимог промислового масштабування, визначено критичні параметри процесу й проведено аналіз ризиків для якості.

5. Практична цінність положень, результатів та висновків дисертаційної роботи

Практична цінність дисертаційної роботи полягає у розробленні фармацевтичної композиції з контрольованим пролонгованим вивільненням леводопи, яка є перспективною для підвищення ефективності фармакотерапії хвороби Паркінсона. Робота має виражений потенціал для подальшого промислового масштабування.

Розроблена спектрофотометрична методика визначення швидкості окиснення дофаміну може бути використана для оцінки впливу активних фармацевтичних інгредієнтів на процеси окиснення нейромедіатора в наукових лабораторіях під час розробки комплексних схем фармакотерапії та створення нових протипаркінсонічних лікарських засобів.

Отримані результати впроваджено в діяльність провідних українських наукових установ і виробничих підприємств, зокрема АТ «Фармак» (м. Київ) та Інституту фізико-органічної хімії і вуглехімії ім. Л.М. Литвиненка НАН України. Це свідчить про практичну значущість проведеної роботи.

Наукові результати знайшли застосування у сфері підготовки майбутніх фахівців, а саме, їх впроваджено в освітньо-науковий процес на кафедрі промислової фармації Київського національного університету технологій та дизайну.

6. Повнота викладу наукових положень, висновків та рекомендацій в наукових публікаціях, зарахованих за темою дисертації

Наукові результати, отримані в ході виконання дисертаційного дослідження, висвітлено у 21 науковій публікації, з них – 6 статей надруковано у вітчизняних фахових виданнях, що входять до переліку наукових видань України, рекомендованих МОН для публікації результатів дисертаційних робіт (5 відносяться до фахових категорій Б спеціальності «Фармація, промислова фармація»). Дві публікації опубліковано в міжнародних журналах, індексованих у наукометричній базі даних Scopus, що засвідчує міжнародне визнання наукових напрацювань здобувача. Крім того, апробацію результатів дослідження проведено на 13 науково-практичних конференціях українського та міжнародного рівнів.

Усі опубліковані праці безпосередньо відображають основні положення, висновки та результати дослідження, що засвідчує їхню повноту й відповідність обраній тематиці.

7. Оцінка змісту та оформлення дисертації, її завершення в цілому

Дисертація складається з вступу, 6 розділів, висновків, списку використаних джерел, 5 додатків, містить 26 таблиць і 31 рисунок. Основний текст викладено на 146 сторінках, а загальний обсяг дисертації становить 212 сторінок.

Дисертація написана українською мовою. Вона має чітку структуру та логічну послідовність викладу матеріалу, результати кожного розділу логічно готують підґрунтя для наступного. Поршень академічної доброчесності не виявлено.

У вступі обґрунтовано актуальність теми, визначено мету, завдання, об'єкт, предмет і методи дослідження, висвітлено наукову новизну та практичне значення одержаних результатів, наведено дані щодо їх апробації, публікацій, особистого внеску здобувача, а також структури дисертації.

У першому розділі, на підставі комплексного аналізу сучасної наукової літератури, розглянуто етіопатогенетичні механізми розвитку хвороби Паркінсона та перспективні напрями її фармакотерапії. Особливу увагу приділено систематизації та визначенню пріоритетних підходів до створення лікарських форм із контрольованим вивільненням активних фармацевтичних інгредієнтів з використанням полімерного носія PLGA.

У другому розділі наведено характеристику об'єкта, предмета, матеріалів, обладнання та методів дослідження. Детально описано методики розробки гелевих фармацевтичних композицій на основі PLGA, їх фізико-хімічну, морфологічну, термічну та біофармацевтичну оцінку, дослідження стабільності й подразнювальної дії, а також валідацію спектрофотометричної методики визначення кінетики окиснення дофаміну.

У третьому розділі представлено результати розробки та валідації спектрофотометричної методики визначення кінетики окиснення дофаміну *in vitro*, а також наведено результати дослідження антиоксидантної активності гесперидину, діосміну, рутину та кверцетину. Отримані результати обґрунтовують перспективу використання досліджених флавоноїдів як потенційних ад'ювантів у комбінованій фармакотерапії хвороби Паркінсона.

У четвертому розділі проведено маркетинговий аналіз асортименту протипаркінсонічних лікарських засобів на фармацевтичному ринку України. Встановлено переважання препаратів іноземного виробництва та обмежену представленість лікарських засобів із модифікованим вивільненням діючих речовин, що підкреслює актуальність розробки нових фармацевтичних композицій із пролонгованим вивільненням АФІ для оптимізації фармакотерапії хвороби Паркінсона.

У п'ятому розділі висвітлено результати розробки гелевої фармацевтичної композиції на основі PLGA із контрольованим пролонгованим вивільненням леводопи. Наведено результати дослідження її кінетичних, фізико-хімічних, морфологічних і термічних характеристик, подразнювальної дії, стабільності, а також розроблено лабораторну технологію одержання композиції, що під час ін'єкційного введення формує імплант *in situ*.

У шостому розділі обґрунтовано технологічний процес виготовлення розробленої фармацевтичної композиції з урахуванням принципів промислового масштабування, здійснено вибір технологічного обладнання та проведено аналіз ризиків для якості із застосуванням причинно-наслідкової діаграми Ішикави.

Висновки є логічними, аргументованими та повною мірою відображають результати проведених досліджень, відповідають поставленій меті й завданням роботи та підтверджують її наукову новизну і практичне значення. Автор продемонстрував уміння узагальнювати здобуті результати та на їх основі формулювати науково-практичні положення.

Дискусійні положення та зауваження до змісту дисертаційної роботи

Дисертаційна робота Удовиського Владислава Віталійовича заслуговує на позитивну оцінку, однак слід відмітити такі пропозиції та зауваження:

1. Морфологічні дослідження *in situ* сформованого імпланту методом скануючої електронної мікроскопії, які представлено у розділі 5, мають переважно якісний характер. Доповнення їх кількісним аналізом морфологічних параметрів, зокрема розміру пор, підвищило б об'єктивність інтерпретації результатів і посилило б обґрунтованість висновків щодо механізму деградації полімерної матриці та кінетики вивільнення АФІ.

2. Автору варто було б навести експериментальні або літературні дані щодо розчинності леводопи в кожному з розчинників, використаних для приготування гелю, який під час ін'єкційного введення формує *in situ* імплант. Така інформація сприяла б оцінці ступеня розчинення АФІ на етапі приготування гелю та можливого впливу цього показника на кінетику вивільнення леводопи з імпланту.

3. У шостому розділі дисертантом представлено технологічну схему промислового виготовлення композиції та проведено якісний аналіз ризиків для якості з використанням діаграми Ішикави. Водночас доцільно було б доповнити цей розділ орієнтовним техніко-економічним розрахунком собівартості виробництва розробленої лікарської форми для попередньої оцінки економічної доцільності її промислового впровадження.

4. Результати дослідження антиоксидантної активності флавоноїдів у модельній системі окиснення дофаміну становлять безсумнівний науковий інтерес. Разом з тим, автору варто було б навести обговорення біофармацевтичних аспектів практичного застосування цих сполук, оскільки патогенетично значущі процеси окиснення дофаміну відбуваються у головному мозку, тоді як більшість природних флавоноїдів характеризується низькою системною біодоступністю та обмеженою здатністю проникати через гематоенцефалічний бар'єр.

Однак, вище наведені зауваження не є принциповими, мають дискусійний характер та не знижують загального позитивного враження від дисертаційної роботи, яка є оригінальним дослідженням, виконаним на високому науковому рівні.

Висновок

На підставі вищевикладеного можна стверджувати, що дисертаційна робота **Удовицького Владислава Віталійовича** на тему *«Розроблення фармацевтичної композиції пролонгованої дії для фармакотерапії хвороби Паркінсона»* є завершеним самостійним науковим дослідженням, що відзначається актуальністю, науковою новизною, практичною значущістю, рівнем виконання та впровадження відповідає всім вимогам, визначеним Постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 року № 44 щодо присудження наукового ступеня доктора філософії, а здобувач – **Удовицький Владислав Віталійович** на основі публічного захисту заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація.

ОФІЦІЙНИЙ ОПОНЕНТ

професор кафедри технологій ліків
Запорізького державного
медико-фармацевтичного університету,
д. фарм. н., доцент



Богдан БУРЛАКА

Солодухенко А.С.