

ВІДГУК

офіційного опонента, кандидата хімічних наук, доцента
Стадницької Наталії Євгенівни на дисертаційну роботу
Удовицького Владислава Віталійовича на тему
«Розроблення фармацевтичної композиції пролонгованої дії для
фармакотерапії хвороби Паркінсона»,

подану до захисту у разову спеціалізовану вчену раду
у Київському національному університеті технологій та дизайну
на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я»
за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація»

Обґрунтування вибору теми дослідження. Обрана здобувачем тема дисертаційної роботи є актуальною та повною мірою відповідає сучасним потребам фармацевтичної науки і практики. Її вибір обумовлений необхідністю пошуку нових підходів до фармакотерапії хвороби Паркінсона – другого за поширеністю нейродегенеративного захворювання після хвороби Альцгеймера, яке характеризується прогресуючим перебігом, невпинною втратою рухових функцій, високим рівнем інвалідизації та суттєвим погіршенням якості життя пацієнтів. В умовах старіння населення та пов'язаного з ним збільшення кількості хворих, проблема підвищення ефективності лікування набуває особливої соціальної значущості.

Незважаючи на значний прогрес у фармакотерапії, сучасне лікування хвороби Паркінсона залишається переважно симптоматичним. Коротка тривалість дії протипаркінсонічних лікарських засобів зумовлює потребу в їх багаторазовому застосуванні, що не лише знижує прихильність пацієнтів до лікування, а й сприяє розвитку моторних флуктуацій і дискінезій. За таких умов цілком закономірним є зростання інтересу до створення пролонгованих лікарських засобів, здатних забезпечувати контрольоване вивільнення активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ) та підтримувати його стабільну терапевтичну концентрацію протягом тривалого часу.

У цьому контексті дисертаційна робота Удовицького Владислава Віталійовича, присвячена розробленню фармацевтичної композиції пролонгованої дії для фармакотерапії хвороби Паркінсона, є науково обґрунтованою, своєчасною та має важливе теоретичне і практичне значення.

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

Робота виконана у відповідності 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. (№ 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.)).

Наукова новизна отриманих результатів. Наукова новизна дисертаційної роботи полягає в одержанні низки нових результатів, серед яких здобувачем уперше:

- розроблено та проведено валідацію спектрофотометричної методики визначення кінетики окиснення дофаміну в модельній хімічній системі *in vitro*, яка базується на вимірюванні збільшення оптичного поглинання продуктів окиснення дофаміну, при довжині хвилі 500 нм залежно від часу;

- 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. Найкращою антиоксидантною дією характеризується діосмін, який за кінцевої концентрації 200 мкМ уповільнює реакцію окиснення дофаміну у 5,6 разів. Отримані результати свідчать про перспективу

використання досліджуваних флавоноїдів у складі комбінованої фармакотерапії хвороби Паркінсона з метою антиоксидантного захисту дофамінергічної системи;

- 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, і здатні формувати імплант *in situ* під час ін'єкційного введення. Необхідність включення натрію метабісульфіту до складу ін'єкційних систем обґрунтовується його антиоксидантною функцією, що запобігає окисному розкладанню леводопи;

- доведено, що шляхом варіювання мономерного співвідношення PLGA та типу органічного розчинника (ДМСО або N-метилпіролідон) у складі гелевих фармацевтичних композицій 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 у відсотковому співвідношенні 59,8:20:20:0,2 відповідно характеризується оптимальним кінетичним профілем із кумулятивним вивільненням АФІ 87% за 23 доби;

- 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;

- розроблено лабораторну технологію фармацевтичної композиції на основі полімерного носія PLGA, ДМСО, леводопи та натрію метабісульфіту у формі гелю, який під час ін'єкційного введення формує імплант *in situ* та забезпечує контрольоване й пролонговане вивільнення АФІ;

- 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 під час зберігання 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 вітчизняного ринку протипаркінсонічних лікарських засобів; обґрунтовано склад та технологію фармацевтичної композиції пролонгованої дії на основі PLGA; встановлено особливості взаємодії леводопи з компонентами полімерної матриці, закономірності формування та деградації імпланту *in situ*, що визначають механізм контрольованого вивільнення активного фармацевтичного інгредієнта; розроблено технологічний процес виготовлення композиції з урахуванням вимог промислового масштабування та проведено аналіз ризиків для якості.

Подальшого розвитку набули наукові уявлення щодо впливу складу полімерної системи на процеси формування імплантів *in situ* та кінетику вивільнення леводопи, а також щодо перспектив застосування флавоноїдів як ад'ювантних антиоксидантних компонентів у комплексній фармакотерапії хвороби Паркінсона.

Практичне значення отриманих результатів. Практичне значення дисертаційної роботи полягає в розробленні технології фармацевтичної композиції з пролонгованим контрольованим вивільненням леводопи, яка має реальну перспективу промислового масштабування та може слугувати основою для створення вітчизняних лікарських засобів нового покоління з метою оптимізації фармакотерапії хвороби Паркінсона. Не менш вагомим прикладним результатом є валідована спектрофотометрична методика визначення швидкості окиснення дофаміну, яка може використовуватися для оцінки антиоксидантного потенціалу різних активних фармацевтичних інгредієнтів під час розробки нових протипаркінсонічних лікарських засобів.

Практична цінність отриманих результатів підтверджена їх впровадженням у виробничу діяльність АТ «Фармак» та науково-дослідну

діяльність Інституту фізико-органічної хімії і вуглехімії ім. Л.М. Литвиненка НАН України, а також використанням у навчально-науковому процесі кафедри промислової фармації КНУТД під час підготовки кваліфікаційних робіт магістрів за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація».

Повнота викладення матеріалів дослідження в опублікованих роботах, а також їх апробації. Основні наукові положення, результати та висновки дисертаційної роботи повною мірою відображені в наукових публікаціях здобувача. За темою дисертації опубліковано 21 наукову працю, з яких 6 статей у фахових наукових виданнях України категорії «Б», 2 статті у виданнях, індексованих у міжнародній наукометричній базі Scopus, та 13 тез доповідей на наукових конференціях. Обсяг і рівень публікацій відповідають вимогам до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії.

Результати дисертаційної роботи пройшли належну апробацію на 13 міжнародних і всеукраїнських науково-практичних конференціях упродовж 2022–2026 років.

Основний зміст дисертації та його оцінка. Дисертаційна робота Удовицького Владислава Віталійовича структурована відповідно до вимог МОН України. Складається із вступу, 6 розділів, загальних висновків, переліку джерел посилення (200 найменувань на 29 сторінках), 5 додатків (на 9 сторінках), містить 26 таблиць та 32 рисунки. Основний текст роботи викладено на 151-й сторінці. Загальний обсяг роботи становить 212 сторінок.

Анотації українською та англійською мовами оформлені згідно з чинними вимогами.

У *вступі* обґрунтовано вибір теми дослідження, продемонстровано зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами, викладено мету, завдання, об'єкт, предмет та методи дослідження, наукову новизну і практичну значущість отриманих результатів та описано особистий внесок дисертанта у виконання дисертаційної роботи, перелічено наукові заходи, де

проведена апробація результатів роботи, наведено кількість публікацій за матеріалами дисертації, її об'єм і структуру.

Перший розділ дисертації автор присвятив огляду літературних відомостей щодо етіології, патогенезу та сучасних підходів до фармакотерапії хвороби Паркінсона, ролі окиснення дофаміну й антиоксидантних властивостей флавоноїдів, а також технологій створення ін'єкційних систем пролонгованої дії на основі PLGA. Проведений аналіз літератури є достатньо повним і обґрунтовує вибір напрямку дослідження.

У другому розділі дисертації наведено характеристику об'єкта та предмета дослідження, описано використані матеріали, обладнання та комплекс сучасних методів дослідження, застосованих для виконання експериментальної частини роботи. Автором детально представлено методичні підходи до розроблення та валідації спектрофотометричної методики визначення кінетики окиснення дофаміну, одержання фармацевтичних композицій пролонгованої дії, а також методи їхньої фізико-хімічної, технологічної та морфологічної оцінки. Представлений методичний інструментарій є достатнім для вирішення поставлених завдань, відповідає сучасним вимогам фармацевтичної науки та забезпечує достовірність отриманих експериментальних результатів.

Третій розділ дисертації присвячений двом взаємопов'язаним завданням: підтвердженню коректності розробленої аналітичної методики та її практичному застосуванню для вивчення антиоксидантних властивостей флавоноїдів. Валідаційні характеристики методики (специфічність, лінійність, прецизійність, робастність) відповідають установленим критеріям прийнятності. У розробленій модельній системі встановлено дозозалежний характер антиоксидантної дії гесперидину, діосміну, рутину та кверцетину щодо окиснення дофаміну, а також визначено конкретні константи швидкості реакції для кожної сполуки.

У четвертому розділі наведено результати маркетингового дослідження асортименту протипаркінсонічних лікарських засобів на фармацевтичному ринку України, у результаті якого було встановлено обмежену представленість лікарських засобів пролонгованої дії, що підтвердило актуальність і практичну

доцільність розроблення нових фармацевтичних композицій із контрольованим вивільненням леводопи.

П'ятий розділ присвячений розробленню та характеристиці фармацевтичних композицій на основі PLGA з пролонгованим вивільненням леводопи. Обґрунтовано склад гелевих ін'єкційних композицій, здатних формувати імплант *in situ*; методами FTIR та ДСК підтверджено механізм взаємодії леводопи з полімерною матрицею; методом УФ-спектрофотометрії досліджено кінетику вивільнення АФІ *in vitro*; за результатами тесту HET-CAM та морфологічного аналізу методом SEM обґрунтовано вибір оптимального складу композиції; підтверджено стабільність розробленої композиції під час зберігання. Результати розділу є взаємоузгодженими та логічно завершеними.

Шостий розділ присвячено розробленню технології промислового виготовлення фармацевтичної композиції. Обґрунтовано цільовий профіль якості продукту, розроблено технологічну схему виробництва, визначено критичні параметри технологічного процесу, здійснено вибір технологічного обладнання та проведено аналіз ризиків для якості продукту. Практична спрямованість цього розділу свідчить про значний рівень технологічної опрацьованості дисертаційної роботи та її перспективність для подальшого впровадження.

Дисертантом сформульовано дванадцять загальних висновків, які відповідають меті та поставленим завданням дослідження й логічно впливають з отриманих результатів.

Список використаної літератури оформлено згідно з чинними вимогами.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій. Обґрунтованість та достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій дисертаційної роботи не викликають сумнівів. Вони забезпечуються належним теоретичним опрацюванням проблеми, застосуванням сучасних взаємодоповнювальних методів дослідження та використанням сучасного лабораторного обладнання, коректною статистичною обробкою отриманих даних, а також узгодженістю висновків,

установлених незалежними методами дослідження. Наведений у роботі обсяг експериментальних результатів є достатнім для формулювання наукових положень, що виносяться на захист.

Порушень принципів академічної доброчесності під час аналізу дисертаційної роботи не виявлено – робота є самостійним науковим дослідженням, виконаним з дотриманням вимог щодо використання та цитування результатів праць інших авторів.

Зауваження і пропозиції. Оцінюючи позитивно дисертаційну роботу в цілому, відзначаючи її актуальність, наукову новизну та практичну значущість, необхідно висловити деякі зауваження і пропозиції:

1. Вибір базового кількісного складу композиції потребує додаткового обґрунтування. Попри те, що в усіх експериментальних зразках (L01–L06) відсоткове співвідношення ДМСО/NMP, PLGA, леводопи та натрію метабісульфіту залишається незмінним (59,8:20:20:0,2), у роботі недостатньо висвітлено аргументацію щодо причин вибору саме цього складу. Доцільно було б навести результати попередніх досліджень, дані оптимізації рецептури або посилання на літературні джерела, що підтверджують обґрунтованість прийнятого рішення.

2. У другому розділі дисертаційної роботи доцільно було б подати загальну концепцію наукового дослідження для формування цілісного сприйняття роботи, а не лише охарактеризувати об'єкт, предмет, матеріали, обладнання та методи дослідження.

3. Під час оцінки здатності гелю до ін'єкційного введення у роботі не наведено критеріїв, за якими можна було б оцінити прийнятність отриманих результатів, зокрема граничних (мінімально та максимально допустимих) значень часу введення композицій. Це дещо ускладнює інтерпретацію отриманих даних та оцінку практичної придатності розробленої системи. Додатково варто зазначити, що оцінку здатності гелю до ін'єкційного введення проведено лише шприцом із голкою калібру 21G. Здобувачеві варто було б

обґрунтувати вибір саме такого діаметра, оскільки в клінічній практиці для парентеральних форм широко застосовують тонші голки (23G та 25G).

4. Маркетинговий аналіз, представлений у розділі 4, обмежується вивченням структури асортименту станом на конкретну дату дослідження без урахування цінової доступності препаратів для пацієнтів та динаміки змін на ринку протипаркінсонічних лікарських засобів за попередні роки. Розширення аналізу за цими показниками дало б змогу повніше обґрунтувати економічну доцільність і практичну актуальність розробки.

Проте вказані недоліки та зауваження не мають принципового характеру і не впливають на загальну позитивну оцінку дисертації.

Також при ознайомленні з дисертаційною роботою виникли запитання, які доцільно обговорити в ході наукової дискусії:

1. З огляду на виражену орієнтацію вітчизняної фармацевтичної галузі на європейські стандарти та ринки, доцільним видається доповнення проведеного аналізу дослідженням фармацевтичного ринку хоча б однієї країни Європейського Союзу – наприклад, Польщі, як найближчого сусіда України. Чи відомо про наявність подібних наукових розробок (публікацій, патентів) у цьому напрямі за кордоном, і чи можна вважати запропоновану композицію оригінальною й у міжнародному контексті?

2. Вивільнення леводопи із розроблених фармацевтичних композицій досліджували в модельному буферному середовищі з $pH=7,4$. Виникає запитання наскільки отриманий *in vitro* профіль вивільнення АФІ може відображати поведінку фармацевтичної композиції в умовах *in vivo* з урахуванням впливу ряду фізіологічних факторів? Чи завершується біодеградація полімерної матриці PLGA одночасно з повним вивільненням леводопи, чи процес деградації триває і після завершення вивільнення активного фармацевтичного інгредієнта?

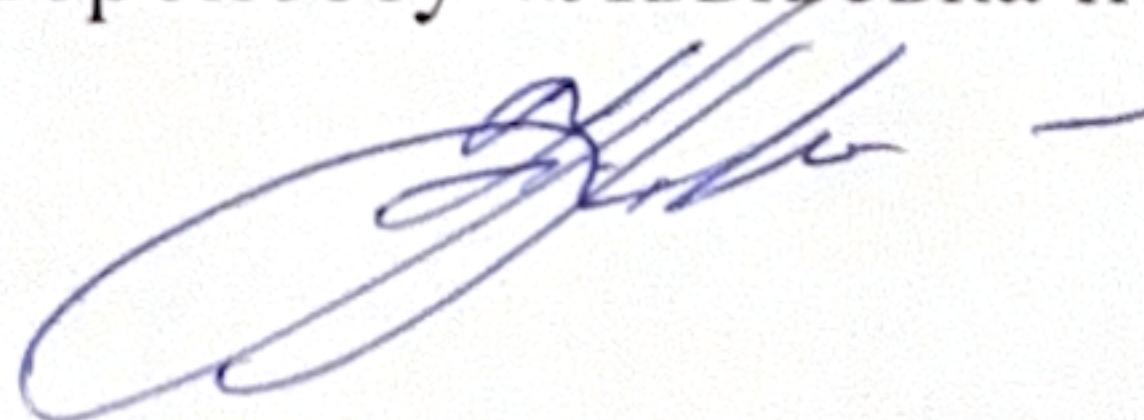
Висновок про відповідність дисертації обраній спеціальності, профілю спеціалізованої вченої ради та вимогам МОН України. На підставі викладеного вище вважаю, що дисертаційна робота «Розроблення фармацевтичної композиції пролонгованої дії для фармакотерапії хвороби

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 Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою КМУ від 12 січня 2022 року № 44, 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».

Опонент

доцент кафедри технології біологічно активних
сполук, фармації та біотехнології
Національного університету «Львівська політехніка»,
к. х. н., доцент

Наталія СТАДНИЦЬКА



Підпис к. х. н., доцента Наталії Стадницької
«ЗАСВІДЧУЮ»

Вчений секретар Національного університету
«Львівська політехніка»
к. т. н., доцент



Роман БРИЛИНСЬКИЙ

