

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу **Хромильової Ольги Володимирівни** на тему **«Розробка та стандартизація фіксованих комбінованих нейрометаболітоτροпних церебропротекторів на основі комбінацій похідних 1,2,4-триазолу з аліфатичними трансмітерними амінокислотами»**, представлену до спеціалізованої вченої ради Д 64.605.01 при Національному фармацевтичному університеті для захисту на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.03 – стандартизація та організація виробництва лікарських засобів

Актуальність теми. Судинні захворювання головного мозку – одна з головних причин захворюваності, смертності і інвалідизації населення. Згідно міжнародним дослідженням, інсульт займає 2-3 місце в структурі загальної смертності населення, щорічно забираючи понад 4.7 млн. життів. Таким чином, судинні захворювання головного мозку є надзвичайно важливою проблемою сучасної медицини.

В той же час, сучасний арсенал засобів лікування мозкових інсультів не задовольняє всім вимогам клініцистів. Зокрема, засоби первинної нейропротекції, особливо антагоністи глутаматних рецепторів, мають грубі побічні ефекти, що не дає серйозної можливості для їх застосування в клініці. Це обумовлює необхідність створення нових високоефективних і малотоксичних препаратів нейропротективної дії. На сьогодні успіхи в розробці нових лікарських засобів пов'язані не тільки з синтезом нових хімічних сполук, але й, в значній мірі, з поліпшенням властивостей існуючих препаратів, зокрема, шляхом створення нових лікарських форм з направленою доставкою до органу-мішені. Одним з перспективних підходів в розробці подібних лікарських форм є комбінація речовини, що діє, з антиоксидантами, які забезпечують посилення фармакологічної дії базового препарату. Одним з відомих вітчизняних антиоксидантів є тіотриазолін (морфолінію тіазотат), який володіє антиоксидантною, мембраностабілізуючою, протиішемічною, антиаритмічною, імуномодулюючою, протизапальною, гепатопротекторною, кардіопротективною дією.

Як активні чинні інгредієнти в потенційному комбінованому препараті перспективним є використання нейротрансмітерних амінокислот, зокрема, L-аргініну, які не тільки регулюють сигнали в нейронах, але беруть участь у механізмах нейроапоптоза, синтезі білків шаперонів, енергетичному обміні, регуляції тонусу церебральних судин.

Все це робить актуальним розробку таких комбінацій.

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

Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідної роботи кафедри фармацевтичної хімії Запорізького державного медичного університету "Цілеспрямований пошук біологічно активних речовин в ряду азаетероциклів та створення оригінальних лікарських засобів та фіксованих комбінацій лікарських препаратів" (номер державної реєстрації 0113U000802) та "Пошук біологічно активних речовин в ряду азаетероциклів та розробка оригінальних і комбінованих лікарських препаратів" (номер державної реєстрації 0118 U 004257).

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше розроблено нові комбіновані таблетковані лікарські препарати для лікування судинних захворювань головного мозку, до складу яких входять такі діючі речовини, як L-аргінін, гліцин, гамма-аміномасляна кислота та тіотриазолін (морфолінію тіазотат). Вперше методом математичного планування експерименту науково обґрунтовано склад та розроблено технологію отримання таблеток L-аргініну з тіотриазоліном, гамма-аміномасляної кислоти з тіотриазоліном, гліцину з тіотриазоліном.

Для отриманих нових комбінованих лікарських препаратів у вигляді таблеток розроблені і валідовані методики контролю якості (МКЯ), які введені до відповідних проектів специфікацій.

Проведені дослідження стабільності створених таблеток та визначено термін придатності 2 роки в сухому, захищеному від світла місці, при температурі не вище 25°C.

Вивчено кардіопротективну і ендотеліопротективну дії, антиоксидантний, енерготропний і NO-модулюючий механізми дії нового комбінованого лікарського засобу на основі L-аргініну з тіотриазоліном, нейропротективну, протиішемічну дії нового комбінованого лікарського засобу на основі гліцину з тіотриазоліном, ноотропну, протитривожну дії нового комбінованого лікарського засобу на основі гамма-аміномасляної кислоти з тіотриазоліном.

Наукова новизна досліджень захищена патентом України на винахід № 110597 «Комбінований лікарський засіб гепатопротекторної, кардіопротекторної, плацентопротективної, токолітичної і NO-міметичної дії» від 12.01.2016 р., патентом України на винахід № 114270 «Комбінований лікарський засіб для первинної нейропротекції» від 10.05.2017 р.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблені та стандартизовані комбіновані препарати на основі L-аргініну, гліцину, гамма-

аміномасляної кислоти та тіотриазоліну у формі таблеток. Розроблено технологічні схеми отримання препаратів методом вологої грануляції і прямого пресування апробовано та впроваджено у технологічний процес на базі лабораторії фітохімії і технології готових лікарських засобів ДП «ДНЦЛЗ» й у систему лабораторії таблетованих лікарських форм ПрАП «Лекхім» (акти впровадження від 16.10.2018 р.; 10.04.2019 р.; 29.05.2019 р.), що підтверджено актами впровадження.

Розроблені методики стандартизації таблеток L-аргініну з тіотриазоліном, гліцину з тіотриазоліном та гамма-аміномасляної кислоти з тіотриазоліном покладені в основу проєктів документів «Методи контролю якості на лікарський засіб».

Розроблені комбіновані препарати «Аргітрил» та «Гліцитрил» включено до перспективного плану розвитку підприємства ПрАТ «Лекхім-Харків».

Запропонована комплексна цитопротективна терапія, яка включає в себе комбіноване застосування тіотриазоліну та L-аргініну у вагітних жінок. Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я №161-2020: «Спосіб комплексної, цитопротективної терапії вагітних із затримкою росту плода».

Повнота викладення матеріалів дослідження в опублікованих роботах і авторефераті. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 44 наукових робіт, у тому числі 24 статті у наукових фахових виданнях (з них 11 – в закордонних виданнях, 3 цитуються у базі Scopus, 3 - наукометричною базою даних Web of Science), 2 патенти України на винаходи, 1 інформаційний лист, 17 тез доповідей.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 470 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, огляду літератури, 6 розділів експериментальної частини, загальних висновків, 24 додатків і списку використаних джерел. Робота ілюстрована 64 таблицями та 180 рисунками. Список використаних джерел містить 403 найменування, з них 175 - кирилицею та 228 латиницею. Обсяг основного тексту – 312 сторінок.

Перший розділ (38 стор.) присвячений сучасному стану медичного застосування нейротрансмітерних амінокислот та морфолінію тіазотату і їх комбінацій з іншими лікарськими засобами.

В розділах 1.1-1.2 розглянуті сучасна стратегія нейропротекції і роль нейротрансмітерних амінокислот. В розділах 1.3-1.6 докладно розглянуто сучасне застосування L-аргініну, гліцину, гамма-аміномасляна кислота і морфолінію тіазотату в медицині.

В розділі 1.7 проаналізовані технологічні аспекти створення і виробництва лікарських препаратів у формі таблеток. Значна увага приділяється ролі і вибору допоміжних речовин. Цей розділ є важливим з точки зору оптимізації складу таблеток, які досліджуються в подальших експериментальних розділах.

Розділ 1.8 присвячений аналізу ринку амінокислот в Україні з точки зору їх номенклатури, розподілу по країнам-виробникам, по лікарським формам, за категоріями відпуску та розподілу між вітчизняними виробниками. Цікавою є Табл. 1.1 (Асортимент засобів вітчизняного виробництва, що впливають на метаболічні процеси), з якої видно, що 50% вітчизняного асортименту цих ліків забезпечує два виробника - ВАТ «Київмедпрепарат» і ТОВ ФК «Здоров'я».

Розділ 1.9 присвячений вивченню асортиментної і фірмової структур психостимуляторів, які застосовуються при синдромі порушення уваги та гіперактивності, ноотропних засобів. На вітчизняному ринку присутні 70 найменувань цих препаратів з 38 країн. До складу їх входять 15 діючих речовин, серед яких перше місце займає цитиколін.

Переважає більшість психостимуляторів на ринку України представлені у вигляді таблеток (38.9 %). На підставі аналізу конкуренції між виробниками (Табл. 1.2), розподілу вітчизняного ринку психостимуляторів між виробниками (Табл. 1.3) і враховуючи фармакологічну дію вивчених трансмітерних амінокислот, автором запропоновано створити комбіновані лікарські препарати у вигляді таблеток, до складу яких будуть входити L-аргінін, гліцин, ГАМК, а як антиоксидант – тіотриазолін.

Відзначимо, що тіотриазолін (морфолінію тіазотат) і його препарати уведені до ДФУ 2.1 в 2017 р, а цитиколін та його препарати - до ДФУ 2.3 в 2018 році.

Розділ 2 (11 стор.) присвячений характеристиці матеріалів і методів дослідження. Автором наведена характеристика діючих та допоміжних речовин і методів дослідження.

В ході виконання дисертаційної роботи використовували комплекс фізичних, фізико-хімічних, хімічних, фармакотехнологічних, біофармацевтичних та біологічних методів випробувань. Оцінку технологічних параметрів проводили загальноприйнятими методами згідно вимог ДФУ.

Розділи 3 (85 стор), **4** (80 стор.) і **5** (75 стор.) присвячені фармацевтичній розробці трьох таблетованих препаратів на основі комбінації тіотриазоліну з амінокислотами: L-аргініном, гліцином і ГАМК. Вони є

основними експериментальними розділами в дисертації і побудовані за єдиною стандартизованою схемою:

- Квантово-хімічні розрахунки і дериватографічні дослідження сумішей діючих речовин з метою виявлення можливості утворення стійких комплексів з невідомими фармакологічними властивостями. Результати проведених досліджень вказують на відсутність таких комплексів.

- Оптимізація складу допоміжних речовин за допомогою чотирьох факторного експерименту на основі 4x4 греко-латинського квадрата або дробного факторного експерименту 2^{3-1} . На основі отриманих результатів будуються ряди переваг допоміжних речовин для кожного фармако-технологічного показника, на підставі яких потім будуються функції бажаності і оптимізується склад таблеток. Слід відзначити, що, незважаючи на певні статистичні складнощі, даний підхід можна вважати практично єдино можливим, приймаючи до уваги велику кількість допоміжних речовин, фармако-технологічних тестів і неможливість виконати величезний обсяг технологічних досліджень.

- Розробка методів стандартизації і контролю якості отриманих препаратів, їх валідація згідно вимог ДФУ і розробка на їх основі специфікацій. Валідація розроблених ВЕРХ-методик кількісного визначення підтверджує їх коректність, що дозволяє їх увести до проектів специфікацій.

- Дослідження якості таблеток за розробленими проектами специфікацій.

- Дослідження стабільності отриманих таблеток.

- Розробка технологічного процесу отримання таблеток.

Розділ 6 (35 стор.) присвячений дослідженням фармакологічної активності розроблених 3 типів таблеток. Вивчалися різні види фармакологічної активності. За результатами цих досліджень встановлено наявність антиоксидантного, енерготропного і NO-модулюючого механізмів кардіопротективної і протишемічної дії Аргітріла, що достовірно перевершує референс препарат -Тівортін.

Також встановлено, що за ступенем впливу на показники енергетичного метаболізму головного мозку комбінація гліцину з тіотриазоліном перевершувала референс-препарати пірацетам і гліцин.

Встановлено, що комбінація ГАМК з тіотриазоліном проявляє виражений ноотропний і антиамнестичний ефекти.

Підсумовуючи аналіз дисертації, можна зробити висновок про високий науковий рівень і значну практичну значимість дисертаційної роботи, яка

відкриває новий науковий напрямок – комбінації одного з вітчизняних фармацевтичних брендів тіотриазоліну з амінокислотами.

Поряд з позитивними характеристиками роботи, слід відзначити **такі зауваження:**

1. Розділи 3.3, 4.3 і 5.3. Бажано було б навести результати розподілу часток за розміром, що значно підкріпило б стандартизацію досліджень.
2. На Рис. 3.6, 4.6 і 5.5 вказаний масштаб, але не вказаний розмір часток.
3. Табл. 3.6. Який сенс мають від'ємні T_R ?
4. Розділ 3.8. Стор. 141-142 (Супровідні домішки). Необхідно навести обґрунтування вмісту домішок.
5. Розділ 5.4, стор. 281-282. Для наведених рівнянь регресій необхідно вказати метрологічні характеристики: коефіцієнти кореляції, залишкові стандартні відхилення і не визначеність коефіцієнтів. Без цього неможливо оцінити їх коректність.

Наведені зауваження носять дискусійний характер і не знижують загальну високу оцінку дисертації, яка спирається на величезний експериментальний і теоретичний матеріал, написана гарною науковою мовою і характеризується значною науковою новизною.

Таким чином, за актуальністю теми, новизною, теоретичною та практичною значимістю, а також обсягом досліджень дисертаційна робота **ХРОМИЛОВОЇ Ольги Володимирівни «Розробка та стандартизація фіксованих комбінованих нейрометаболітоτροпних церебропротекторів на основі комбінацій похідних 1,2,4-триазолу з аліфатичними трансмітерними амінокислотами»**, відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 р. та паспорту спеціальності 15.00.03 – стандартизація та організація виробництва лікарських засобів і заслуговує присудження наукового ступеня доктора фармацевтичних наук.

Офіційний опонент:

доктор хімічних наук, професор
головний науковий співробітник Відділу ДФУ,
директор ДП «Український науковий
Фармакопейний центр якості лікарських засобів»



О.І. Гризодуб