

## ВІДГУК

офиційного опонента на дисертаційну роботу  
**Хромильової Ольги Володимирівни на тему «Розробка та стандартизація фіксованих комбінованих нейрометаболіторопних 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.** Захворювання серцево-судинної та центральної нервової систем є однією з головних причин інвалідизації та смертності населення всього світу. Тому актуальною задачею сучасної медицини і фармації є розробка нових високоефективних лікарських засобів для лікування цих патологій, які будуть покращувати якість життя людей. На теперішній час одним з перспективних підходів в розробці лікарських засобів є комбінація речовини, що діє, з антиоксидантами, які забезпечують посилення фармакологічної дії базового препарату. Морфолінію тіазотат - відомий вітчизняний антиоксидант, який володіє антиоксидантною, мембрanoстабілізуючою, протиішемічною, антиаритмічною, імуномодулюючою, протизапальною, гепатопротекторною, кардіопротективною дією. Як активні чинні інгредієнти в потенційних комбінованих препаратах перспективним є використання нейротрансмітерних амінокислот, які не тільки регулюють сигнали в нейронах, але беруть участь у механізмах нейроапоптоза, синтезі білків шаперонів, енергетичному обміні, регуляції тонусу церебральних судин та використовують в комплексній терапії захворювань серцево-судинної та центральної нервової систем. Виходячи з вищезазначеного дисертаційна робота є доцільною і актуальною.

Робота Хромильової О.В. присвячена вирішенню наукової проблеми, що полягає у розробці складу, технології, методик стандартизації та досліджені фармакологічних властивостей нових комбінованих засобів для лікування судинних захворювань головного мозку на основі похідних 1,2,4-триазолу та аліфатичних нейротрансмітерних амінокислот.

Метою дисертаційної роботи було обґрунтування складу та створення нових фіксованих комбінованих нейрометаболіторопних церебропротекторів на основі комбінацій похідних 1,2,4-триазолу з аліфатичними трансмітерними амінокислотами, розробка технології і стандартизація створених таблеток.

В ході проведених досліджень були вирішенні наступні завдання:

1. Проведено аналіз джерел літератури у світлі новітніх уявлень щодо лікування захворювань ЦНС, методичних підходів до розробки лікарських засобів в таблетках та перспектив застосування антиоксидантів та нейротрансмітерних амінокислот – гліцину, L-аргініну та ГАМК як препаратів, що впливають на метаболічні процеси.

2. Методами молекулярного докінгу та термогравіметричного аналізу здійснено квантово-хімічні розрахунки та проведено дериватографічні дослідження для обґрунтування можливості сумісного застосування тіотриазоліну та нейротрансмітерних амінокислот – гліцину, L-аргініну та ГАМК в розробці комбінованих засобів у твердих лікарських формах.

3. Методами математичного планування експерименту та фармакотехнологічних випробувань здійснено дисперсійний аналіз та комплекс досліджень за вибором оптимальних складів діючих та допоміжних речовин розроблюваних комбінованих засобів «Аргітрил», «Гліцитрил» та «Тіогамк» з вмістом тіотриазоліну та аліфатичних нейротрансмітерних амінокислот – L-аргініну, гліцину та ГАМК відповідно.

4. Розроблено технологію одержання таблеток «Аргітрил» з фікованим вмістом L-аргініну та тіотриазоліну, складено технологічну схему їх виробництва, досліджено стабільність, встановлено термін придатності розроблюваних таблеток, проведено фармакологічні дослідження та відпрацювано технологію таблеток «Аргітрил» в умовах заводу-виробника.

5. Розроблено технологію одержання таблеток «Гліцитрил» з фікованим вмістом гліцину та тіотриазоліну, складено технологічну схему їх виробництва, досліджено стабільність, встановлено термін придатності розроблюваних таблеток, проведено фармакологічні дослідження та відпрацювано технологію таблеток «Гліцитрил» в умовах заводу-виробника.

6. Розроблено технологію одержання таблеток «Тіогамк» з фікованим вмістом ГАМК та тіотриазоліну, складено технологічну схему їх виробництва, досліджено стабільність, встановлено термін придатності розроблюваних таблеток, проведено дослідження за визначенням специфічної фармакологічної дії та відпрацювано технологію таблеток «Тіогамк» в умовах заводу-виробника.

7. Розроблено методики визначення L-аргініну та тіотриазоліну в модельній суміші та таблетковій масі методом ВЕРХ, методики стандартизації таблеток «Аргітрил» з фікованим вмістом L-аргініну та тіотриазоліну, проведено валідацію методики кількісного визначення L-аргініну та тіотриазоліну в розроблюваних таблетках, запропоновано специфікацію та розроблено проект МКЯ на таблетки «Аргітрил».

8. Розроблено методики визначення гліцину та тіотриазоліну в модельній суміші та таблетковій масі методом ВЕРХ, методики стандартизації таблеток «Гліцитріл» з фіксованим вмістом гліцину та тіотриазоліну, проведено валідацію методики кількісного визначення гліцину та тіотриазоліну в розроблюваних таблетках, запропоновано специфікацію та розроблено проект МКЯ на таблетки «Гліцитріл».

9. Розроблено методики визначення ГАМК та тіотриазоліну в модельній суміші та таблетковій масі методом ВЕРХ, методики стандартизації таблеток «Тіогамк» з фіксованим вмістом ГАМК та тіотриазоліну, проведено валідацію методики кількісного визначення ГАМК та тіотриазоліну в розроблюваних таблетках, запропоновано специфікацію та розроблено проект МКЯ на таблетки «Тіогамк».

#### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами**

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

#### **Наукова новизна дослідження:**

Дисертантом розроблено комбіновані засоби для лікування судинних захворювань головного мозку – «Аргітрил», «Гліцитріл» та «Тіогамк» в таблетках з фіксованим вмістом тіотриазоліну та аліфатичних нейротрансмітерних амінокислот – L-аргініну, гліцину та ГАМК відповідно.

Науково та експериментально обґрунтовано оптимальну лікарську форму (таблетки), склад діючих і допоміжних речовин та розроблено технології одержання таблеток «Аргітрил», «Гліцитріл» та «Тіогамк» та запропоновано технологічну схему їх виробництва. Хромильовою О.В. експериментально обґрунтовано методики стандартизації таблеток «Аргітрил», «Гліцитріл» та «Тіогамк», за результатами проведеної валідації методики кількісного визначення тіотриазоліну та нейротрансмітерних амінокислот в розроблених таблетках доведена її прийнятність для вирішення питань стандартизації.

За результатами фармакологічних досліджень встановлено потенціювання нейропротективних властивостей тіотриазоліну та нейротрансмітерних амінокислот у розроблених комбінованих засобах «Аргітрил», «Гліцитріл» та «Тіогамк».

Наукову новизну дослідженъ захищено 2 патентами України на винахід.

### **Практичне значення одержаних результатів**

Практична значимість рецензованої роботи не визиває сумнівів. Дисертантом розроблено та стандартизовано комбіновані засоби для лікування судинних захворювань головного мозку – «Аргітрил», «Гліцитрил» та «Тіогамк» в таблетках з фіксованим вмістом тіотриазоліну та аліфатичних нейротрансмітерних амінокислот – L-аргініну, гліцину та ГАМК відповідно. Одержані результати дослідженъ можуть бути застосовані при розробці нових лікарських засобів на основі фармацевтичних комбінацій з антіоксидантами та амінокислотами.

Розроблено технологічні схеми одержання таблеток L-аргініну з тіотриазоліном та ГАМК з тіотриазоліном методом вологої грануляції, гліцину з тіотриазоліном – методом прямого пресування, які відпрацьовано в умовах заводу-виробника ДП «ДНЦЛЗ» та впроваджено у технологічний процес лабораторії фітохімії і технології готових лікарських засобів ДП «ДНЦЛЗ»; у систему контролю якості лабораторії таблетованих лікарських форм ПрАП «Лекхім». Для комбінованих засобів «Гліцитрил», «Аргітрил» та «Тіогамк» розроблено методики кількісного визначення діючих речовин в модельній суміші, таблетковій масі та таблетках методом ВЕРХ, які опрацьовано та впроваджено у систему якості ПрАТ «Лекхім-Харків».

Розроблені методики стандартизації комбінованих засобів «Аргітрил», «Гліцитрил» та «Тіогамк» в таблетках з фіксованим вмістом тіотриазоліну та аліфатичних нейротрансмітерних амінокислот – L-аргініну, гліцину та ГАМК відповідно покладено в основу проектів документів «Методи контролю якості на лікарський засіб». Розроблені комбіновані засоби «Аргітрил» та «Гліцитрил» в таблетках включені до перспективного плану розвитку підприємства ПрАТ «Лекхім-Харків».

Базуючись на дослідженнях, що проведені при виконанні дисертаційної роботи, запропоновано комплексну цитопротективну терапію, яка включає в себе комбіноване застосування тіотриазоліну та L-аргініну у вагітних жінок. Даний метод впроваджений у систему охорони здоров'я відповідно Інформаційного листа про нововведення в сфері охорони здоров'я №161-2020: «Спосіб комплексної, цитопротективної терапії вагітних із затримкою росту плода».

Результати наукових дослідженъ впроваджені в науково-педагогічні процеси деяких вищих.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею, усі наукові та практичні результати,

положення, висновки та рекомендації, що викладені у дисертації, отримано автором самостійно.

**Повнота викладення матеріалів дослідження в опублікованих роботах і авторефераті, а також їх апробації.** Основні положення дисертаційної роботи доповідались і обговорювались на чисельних науково-практических конференціях.

Дисертаційна робота викладена на 471 сторінці друкованого тексту, складається зі вступу, огляду літератури, 6 розділів експериментальної частини, загальних висновків, списку використаних джерел і додатків. Обсяг основного тексту – 312 сторінок друкованого тексту. Робота ілюстрована 64 таблицями та 180 рисунками. Список використаних джерел містить 403 найменування, з них 175 кирилицею.

Основний зміст роботи.

Представлена дисертаційна робота складається зі вступу, шести розділів, загальних висновків, списку використаних джерел і додатків.

У вступі Хромильовою О.В. викладено актуальність теми, мету та основні завдання досліджень, наукову новизну і практичне значення отриманих результатів.

Перший розділ «Сучасний стан медичного застосування нейротрансмітерних амінокислот та морфолінію тіазотату і їх комбінацій з іншими лікарськими засобами (*Огляд літератури*)» присвячений аналізу сучасного стану медичного застосування нейротрасмітерних амінокислот та морфолінія тіазотату, методичних підходів до створення таблетованих лікарських засобів, а також перспектив застосування препаратів, розроблених на основі комбінацій антиоксидантів та нейротрансмітерних амінокислот з метою оптимізації лікування хвороб ЦНС. Дисертантом вивчено ринок лікарських засобів України з групи засобів, що впливають на метаболічні процеси, а саме амінокислоти; вивчено асортимент психостимуляторів, які застосовуються при синдромі порушення уваги та гіперактивності, ноотропних засобів.

Розділ 2 «Характеристика матеріалів та методів» представлено характеристику об'єктів і методів дослідження» присвячений характеристиці матеріалів і методів дослідження. Автором наведена характеристика діючих та допоміжних речовин і методів дослідження. В ході виконання роботи дисертантом застосовані фізичні, фізико-хімічні, фармакотехнологічні, фармакологічні, математичні методи дослідження.

В розділах 3, 4 і 5 наведено результати експериментальних досліджень, щодо розробки оптимального складу, технології та стандартизація нових комбінованих лікарських засобів на основі тіотриазоліну з амінокислотами: L-аргініном, гліцином і ГАМК у формі таблеток

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

- По-перше проведені квантово-хімічні розрахунки і дериватографічні дослідження сумішей діючих речовин з метою виявлення можливості утворення стійких комплексів. Результати проведених досліджень вказують на відсутність таких комплексів.

- Далі проведені дослідження з вибору раціональних допоміжних речовин для отримання таблеток. На основі отриманих результатів будується ряди переваг допоміжних речовин для кожного фармако-технологічного показника, на підставі яких потім будується функції бажаності і оптимізується склад таблеток. Розроблено технологічні схеми отримання таблеток.

- Розроблені методи стандартизації діючих речовин, проведена їх валідація згідно вимог ДФУ і розроблені на їх основі специфікації.

- Проведені дослідження стабільності отриманих таблеток.

У 6 розділі «Дослідження фармакологічної активності» наведені результати вивчення кардіопротектівої і ендотеліопротектівої дії, антиоксидантного, енерготропного і NO-модулюючого механізмів дії, нового комбінованого лікарського засобу на основі L-аргініну з тіотриазоліном, вуглеводно-енергетичних процесів та окисного метаболізму в умовах моделювання гострого порушення мозкового кровообігу нового комбінованого лікарського засобу на основі гліцину з тіотриазоліном, корекції когнітивної дисфункції нового комбінованого лікарського засобу на основі гама-аміномасляної кислоти з тіотриазоліном.

Робота добре розpubлікована. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 46 наукових робіт, у тому числі 24 статті (з них 11 - у закордонних виданнях, 3 цитуються наукометричною базою даних Scopus, 3 цитуються наукометричною базою даних Web of Science), 2 патенти України на винаходи, 1 інформаційний лист, 17 тез доповідей.

Ступінь обґрутованості та достовірності наукових положень і практичних рекомендацій. Наукові положення та висновки, які сформульовані у дисертаційній роботі, експериментально обґрутовані та логічно витікають з одержаних результатів.

Достовірність отриманих дисертантом результатів не викликає сумнівів, підтверджена достатньою кількістю дослідів та їх статистичною обробкою. При вирішенні поставлених у дисертації завдань дисертантом були використані сучасні методи дослідження.

Поряд з тим до роботи є декілька зауважень та рекомендацій:

1. Дуже цікава робота по створенню комбінованих лікарських форм. Чи замислювались Ви над тим, щоб провести синтез нових молекул аналогічно Ангіоліну (*(S)* -2,6-діаміногексанова кислота 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетат)?
2. На мій погляд, хроматограми модельних розчинів в розділі валідації можна було б навести в додатках або вигляді таблиці (розділ 3,4,5).
3. При проведенні досліджень нейропротективної дії розроблюваних засобів з гліцином або ГАМК та тіотриазоліном як референс-препарат використовували пірацетам. На мій погляд у цих дослідженнях замість або одночасно бажано було б використовувати для даних цілей тіоцетам (комбінований засіб тіотриазоліну та пірацетаму), який має певні переваги у порівнянні з пірацетамом (розд. 6)?
4. Чому при визначенні стабільності ви досліджували зразки тільки при температурі 25<sup>0</sup>C.
5. В дисертаційній роботі зустрічаються невдалі вирази.
6. В списку використаних джерел дисертантом наведено багато літературних джерел, яким понад 10 років.

**Однак вказані зауваження не зменшують наукової значимості дисертаційної роботи.**

Отже, за актуальністю теми, новизною, теоретичною та практичною значимістю, а також обсягом досліджень дисертаційна робота Хромильової Ольги Володимирівни «Розробка та стандартизація фіксованих комбінованих нейрометаболіторопних церебропротекторів на основі комбінацій похідних 1,2,4-триазолу з аліфатичними трансмітерними амінокислотами», є завершеною науковою працею і за обсягом виконаних досліджень, своюю актуальністю, ступенем обґрунтованості наукових положень, новизною одержаних результатів, теоретичним та практичним значенням, висновками повністю відповідає вимогам п.10 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р., а її автор, Хромильова Ольга Володимирівна, заслуговує присвоєння вченого

ступеня доктора фармацевтических наук за спеціальністю 15.00.03 – стандартизація та організація виробництва лікарських засобів.

**Офіційний опонент:**

Доктор фармацевтических наук, професор, завідувач лабораторії та клінічного відділу молекулярної імунофармакології ДУ «Інститут мікробіології та імунології імені І. І. Мечникова НАМН України»

Мартинов А. В.

