

## Відгук

офіційного опонента на дисертаційну роботу **Колісник Тетяни Євгеніївни** на тему «**Розробка складу та технології таблеток з екстрактом листя чорниці звичайної для лікування цукрового діабету**» на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю **15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармакія**

**Актуальність теми.** Цукровий діабет (ЦД) – це одне з найбільш поширених ендокринних захворювань, що є провідною причиною смертності та інвалідизації у багатьох країнах світу. Найнебезпечнішими наслідками діабету є спричинені хронічною гіперглікемією судинні ускладнення – нефропатія, ретинопатія, ураження магістральних судин серця, головного мозку, периферичних судин нижніх кінцівок. До 90–95 % випадків діабету припадає на ЦД 2 типу.

Гострота проблеми ЦД 2 типу обумовлена невпинними темпами зростання захворюваності та важкістю досягнення цільових показників глікемії. В Україні ситуацію з ЦД експерти описують як «правило половин»: із 100 % осіб, хворих на дану патологію, лише 50 % мають встановлений діагноз, 25 % від усієї кількості хворих отримує належне лікування і лише 12,5 % досягають мети лікування. Сучасні цукрознижуvalльні засоби не дозволяють нормалізувати всі види обміну речовин у хворих на ЦД 2 типу, а крім того, викликають серйозні побічні ефекти та можуть втрачати свою терапевтичну ефективність унаслідок прогресування захворювання.

В даний час є чимало відомостей про можливість використання для профілактики та лікування ЦД 2 типу ряду засобів рослинного походження. Багато з цих рослинних засобів визнано науковою медициною як такі, що мають позитивний вплив на вуглеводний та ліпідний обмін при ЦД. Зокрема, сировиною для отримання протидіабетичних препаратів, ефективність яких

підтверджена не тільки багатовіковим досвідом народної медицини, але й науковими дослідженнями, є листя чорниці звичайної.

На підставі зазначеного, вважаю, що дисертаційна робота **Колісник Тетяни Євгеніївни**, присвячена важливому, своєчасному та актуальному науковому завданню – розробці складу та технології таблеток з екстрактом листя чорниці звичайної для лікування цукрового діабету.

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

Дисертаційна робота виконана у відповідності з планом проблемної комісії «Фармація» МОЗ та НАМН України (протокол № 89 від 18.02.2015 р.) і є фрагментом науково-дослідної роботи Національного фармацевтичного університету (НФаУ) за темами «Створення нових оригінальних і комбінованих лікарських засобів для терапії цукрового діабету другого типу» (номер держреєстрації 0114U000957) та «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини» (номер державної реєстрації 0114U000945). Тема дисертаційної роботи затверджена на засіданні Вченої ради НФаУ (протокол № 6 від 27.02.2015 р.).

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше запропоновано розробку матричних таблеток пролонгованої дії як підхід до покращення біодоступності та терапевтичної ефективності сумарної рослинної субстанції – сухого екстракту листя чорниці. Теоретично та експериментально обґрунтовано склад і технологію нового препарату «Міртаргін ретард» у вигляді пролонгованих матричних таблеток з сухим екстрактом листя чорниці.

Вперше для таблеток з активним фармацевтичним інгредієнтом (АФІ) рослинного походження здійснено вибір допоміжних речовин пролонгаторів із застосуванням методу математичного моделювання штучної нейронної мережі (ШНМ). Розроблено методику оцінки ризиків, пов’язаних із допоміжними речовинами, яку застосовано для визначеного складу таблеток «Міртаргін ретард».

Вперше методами термогравіметричного аналізу та ІЧ-спектроскопії доведено сумісність рослинного екстракту із обраними полімерними модифікаторами вивільнення. Визначено оптимальні умови зберігання та підібрано раціональну первинну упаковку таблеток, що забезпечує стабільність препарату протягом двох років. Розроблено сучасні методики ідентифікації, кількісного визначення та тесту «Розчинення», які включені до проекту Методик контролю якості (МКЯ). Встановлено основні показники якості розробленого препарату.

За результатами проведених досліджень подано заявку на одержання патенту України на винахід від 06.06.2018 № а201806330 та одержано патент України на корисну модель № 130743 від 26.12.2018 «Фармацевтична композиція антidiабетичної дії у формі матричних таблеток».

**Практичне значення одержаних результатів.** Розроблено новий лікарський препарат під умовною назвою «Міртаргін ретард» у формі матричних таблеток пролонгованої дії. Технологію розробленого препарату апробовано у промислових умовах на базі ПАТ «ХФЗ «Червона зірка» (акт від 18.09.2018 р.). Розроблено проект МКЯ і технологічний регламент (ТР) на таблетки під умовною назвою «Міртаргін ретард». Результати дисертаційної роботи впроваджено у науково-дослідну роботу та навчальний процес низки вищих фармацевтичних та медичних закладів України.

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, що сформульовані у дисертаційній роботі та їх достовірність.** Наукові положення та висновки, що сформульовані у дисертаційній роботі є експериментально обґрунтованими, мають об'єктивний характер та логічно витікають із отриманих результатів.

Дисертаційна робота виконана на відповідному методичному та науковому рівні, базується на достатньому фактичному матеріалі і за результатами досліджень повністю відповідає поставленій меті дослідження.

Достовірність результатів підтверджена достатньою кількістю статистично оброблених дослідів, отримані дані не викликають сумнівів. Дисертаційна робота має логічну структуру та добре оформлення.

**Апробація результатів дослідження.** Основні положення дисертаційної роботи викладені та обговорені на 7-ми міжнародних наукових та науково-практичних конференціях, а також на VIII Національному з'їзді фармацевтів України.

Дисертаційна робота викладена на 245 сторінках друкованого тексту і складається зі вступу, 5 розділів, висновків, списку літературних джерел і додатків. Робота ілюстрована 27 таблицями і 28 рисунками. Список джерел літератури містить 255 найменувань, з яких 163 латиницею та 92 кирилицею.

**У вступі** дисертаційної роботи наведено обґрунтування вибору теми дослідження, сформульовано мету і завдання, указані об'єкт, предмет та використані методи дослідження; виокремлено наукову новизну і практичну значимість отриманих результатів.

**У першому розділі «Перспективи створення лікарських препаратів рослинного походження для лікування цукрового діабету 2 типу (огляд літератури)»** висвітлені питання медико-соціальної значущості ЦД 2 типу, етіології, патогенетичних ланок розвитку та фармакотерапії даного захворювання; з позицій аспектів фармакодинаміки та фармакокінетики продемонстровано перспективність створення протидіабетичних препаратів на основі рослинних субстанцій, багатих на поліфеноли; наведено сучасні відомості про поліфенольний склад та фармакологічну активність листя чорниці звичайної та його екстрактів; представлено описані у наукових джерелах технологічні підходи з покращенням біодоступності лікарських засобів рослинного походження.

**У другому розділі «Обґрунтування загальної методології досліджень. Об'єкти та методи дослідження»** обґрунтовано вибір лікарської форми розроблюваного препарату – таблетки матричного типу з пролонгованим вивільненням, представлено загальну методологію досліджень; наведено технологію одержання АФІ – екстракту листя чорниці сухого «Міртаргін» з додаванням допоміжних речовин L-аргініну і міоінозитолу та подано його кількісні характеристики: втрату в масі при висушуванні, вміст суми поліфенолів і суми флавоноїдів, вміст L-аргініну і

міоінозитолу. Охарактеризовано допоміжні речовини, які використовувались при розробці матричних таблеток «Міртаргін ретард». Представлено сучасні методи та методики проведення фармакотехнологічних, біофармацевтичних, аналітичних та фармакологічних досліджень.

**У третьому розділі «Теоретичне та експериментальне обґрунтування складу та технології матричних таблеток пролонгованої дії з сухим екстрактом листя чорниці»** представлено результати маркетингових досліджень, на підставі яких обґрунтовано доцільність створення нового протидіабетичного лікарського препарату у формі таблеток з АФІ рослинного походження. Вивчено фізико-хімічні та фармакотехнологічні властивості субстанції сухого екстракту «Міртаргін», модифікаторів вивільнення – гідроксипропілметилцелюлози (ГПМЦ) марок Methocel K4M та Methocel K100LV та метакрилового полімеру марки Eudragit L100 та їх бінарних сумішей (1:1) з АФІ. На підставі отриманих даних обґрунтовано необхідність застосування вологої грануляції при виготовленні таблеток з сухим екстрактом листя чорниці. Для вибору співвідношення модифікаторів вивільнення проведено експериментальні дослідження для 15 модельних складів матричних таблеток, результати яких використано для конструювання ШНМ за допомогою програмного забезпечення Matlab. Користуючись функцією симулювання ШНМ, методом повного перебору обрано оптимальне співвідношення модифікаторів-вивільнення, що задовольняє таким критеріям вивільнення: за 2 год тесту «Розчинення» – не більше 30 %; за 8 год – від 60 % до 85 %; за 16 год – не менше 90 %. Із застосуванням математичних моделей, що слугують для опису матричних систем, визначено домінуючий механізм вивільнення з таблеток з обраним складом модифікаторів-вивільнення. На основі методу математичного планування експерименту здійснено оптимізацію складу і технологічних параметрів одержання матричних таблеток з сухим екстрактом листя чорниці за такими факторами: тип зв'язувальної речовини у складі зволожувача для проведення вологої грануляції; залишковий вологовміст маси для таблетування; фракційний склад таблеткової маси.

Враховуючи отримані результати проведених досліджень, розроблено склад матричних таблеток сухого екстракту листя чорниці під умовною назвою «Міртаргін ретард» для лікування ЦД 2 типу. Експериментально обґрунтовано вибір первинної упаковки, що забезпечує надійний захист таблеток від дії водяних парів навколошнього середовища – стрип-упаковка з матеріалу комбінованого на основі паперу, фольги алюмінієвої та поліетилену (буфлену). Розроблено раціональну промислову технологію виготовлення пролонгованих матричних таблеток під умовною назвою «Міртаргін ретард», згідно з якою складено технологічну схему їх виробництва.

Розроблено методику для проведення оцінки ризиків, пов'язаних з допоміжними речовинами у складі фармацевтичних препаратів, згідно Настанови «Лікарські засоби. Формалізоване загальне оцінювання ризиків з метою встановлення відповідної належної виробничої практики для допоміжних речовин, використовуваних в лікарських препаратах для людини. СТ-Н МОЗУ 42-4.8:2016». Запропоновану методику оцінки ризиків, пов'язаних із допоміжними речовинами, використано для складу таблеток «Міртаргін ретард».

**У четвертому розділі «Розробка методик контролю якості таблеток “Міртаргін ретард” та вивчення стабільності препарату»** наведено розроблені методики контролю якості таблеток «Міртаргін ретард», а саме: ідентифікації, кількісного визначення БАР екстракту листя чорниці у препараті «Міртаргін ретард», а також тесту «Розчинення». Ідентифікацію препарату «Міртаргін ретард» запропоновано проводити методом тонкошарової хроматографії з використанням як речовин-свідків фармакопейних стандартних зразків рутину, гіперозиду та хлорогенової кислоти. Кількісне визначення запропоновано проводити за допомогою спектрофотометричних методик встановлення сумарного вмісту флавоноїдів (у перерахунку на рутин) та поліфенолів (у перерахунку на пірогалол). Кількісне визначення основних груп БАР, що вивільнилися у тесті

«Розчинення», запропоновано проводити на основі спектрофотометричного методу визначення поліфенолів.

Методами термогравіметричного аналізу та інфрачервоної спектроскопії доведено сумісність сухого екстракту листя чорниці «Міртаргін» з допоміжними речовинами: Methocel K4M та Methocel K100LV, Eudragit L100, коповідоном марки Plasdone S-630 та мікрокристалічною целюлозою марки Avicel PH-101. Також показано, що у бінарній суміші (1:1) АФІ з магнієм стеаратом має місце твердофазна взаємодія, вірогідно зумовлена присутністю у складі АФІ носія L-аргиніну (молекула містить аміногрупу). Втім, оскільки така взаємодія встановлена при високому вмісті магнію стеарату у суміші (1:1), а у таблетках «Міртаргін ретард» вміст магнію стеарату значно менший (1,0 %), тому, враховуючи, що не було виявлено ніяких ознак деградації АФІ в присутності магнію стеарату, зроблено висновок про можливість використання даного лубриканту у складі розробленого препарату за умови підтвердження його стабільності при зберіганні.

Вивчено стабільність таблеток «Міртаргін ретард» у первинному пакуванні при зберіганні, на підставі чого встановлено рекомендований термін зберігання – 2 роки при температурі не вище 25°C.

**У п'ятому розділі «Обговорення результатів фармакологічних досліджень сухого екстракту листя чорниці “Міртаргін” та розроблених таблеток “Міртаргін ретард”» наведено результати фармакологічних досліджень сухого екстракту листя чорниці «Міртаргін» та таблеток «Міртаргін ретард». На моделі експериментального аліментарного ожиріння у сирійських хом’яків встановлено, що сухий екстракт листя чорниці в дозах 25 мг/кг та 35 мг/кг виявляє помірну дію проти набирання ваги та збільшення маси вісцерального жиру, а також сприяє нормалізації порушень ліпідного обміну. На моделі експериментального метаболічного синдрому зі стійкою інсулінорезистентністю у сирійських хом’яків проведено фармакологічну оцінку таблеток «Міртаргін ретард» як протидіабетичного засобу у порівнянні з АФІ та референтним препаратом, що є конкурентним інгібітором інтестинальних α-глюкозидаз – таблетками voglібози. За**

одержаними результатами таблетки «Міртаргін ретард» перевершували за ефективністю АФІ та практично не поступалися референтному препарату. Отже, доведено, що пролонговані матричні таблетки «Міртаргін ретард» покращують біодоступність та терапевтичну ефективність БАР сухого екстракту листя чорниці.

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 18 наукових робіт, у тому числі 9 статей, з них 5 – у наукових фахових виданнях та 4 – у виданнях, включених до наукометричної бази Scopus, 8 тез доповідей і 1 патент.

Високо оцінюючи експериментальний рівень дисертаційної роботи, слід проте, відмітити деякі зауваження та запитання:

1. У роботі доцільно було б привести сертифікат (або специфікацію) вхідного контролю на АФІ – сухий екстракт листя чорниці «Міртаргін».

2. З якою метою у даній роботі, присвяченій створенню таблеток гіпоглікемічної дії, проведено вивчення ефективності сухого екстракту «Міртаргін» проти ожиріння? Чи проводилось дане дослідження з використанням розроблених таблеток «Міртаргін ретард»?

3. Вимагає пояснення, на підставі чого були обрані кількості магнію стеарату та мікрокристалічної целюлози у складі розроблених таблеток.

4. Якими експериментальними дослідженнями підтверджена пролонгована (ретардна) дія розробленого препарату?

5. Чи роблять внесок у фармакологічну активність L-аргінін та міоінозитол, що входять до складу АФІ як носії сухого екстракту?

Втім, викладені зауваження не є принциповими та не впливають на загальну позитивну оцінку роботи.

**Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці.** Результати дисертаційного дослідження Колісник Т. Є., що включають науково-методичні підходи, методики дослідження, підходи до інтерпретації експериментальних даних та ін., можуть бути використані науково-дослідними лабораторіями НДІ та фармацевтичних підприємств при фармацевтичній розробці оригінальних та генеричних лікарських препаратів в аналогічних лікарських формах, а також

у науково-педагогічному процесі медичних навчальних закладів всіх рівнів акредитації при викладанні дисциплін технологія ліків, фармацевтична хімія та фармакологія.

**Висновок.** Дисертаційна робота Колісник Тетяни Євгеніївни на тему «Розробка складу та технології таблеток з екстрактом листя чорници звичайної для лікування цукрового діабету» є самостійною завершеною кваліфікаційною науковою працею, яка за своєю актуальністю, ступенем обґрунтованості наукових положень, висновків, новизною одержаних результатів, об'ємом виконаних досліджень, теоретичним і практичним значенням та впровадженням повністю відповідає вимогам п. 11 положення «Порядку присудження наукових ступенів», що висуваються до кандидатських дисертацій, а її автор – Колісник Тетяна Євгеніївна заслуговує присудження наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація.

Офіційний опонент,  
професор кафедри біотехнології,  
біофізики та аналітичної хімії  
НТУ «ХПІ»,  
д.фарм. н., доц.

Ю.М. Краснопольський

*Підпис проф. Ю.М. Краснопольського  
засвідчує*

*Засій - науковий  
аудитор  
ННГХПІ*



*Краснопольський Ю.О.*