

ВІДГУК
офіційного опонента на дисертаційну роботу
КОЛІСНИК ТЕТЯНИ ЄВГЕНІЙВНИ
на тему «РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ТАБЛЕТОК З
ЕКСТРАКТОМ ЛИСТЯ ЧОРНИЦІ ЗВИЧАЙНОЇ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ
ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ»,
яка представлена до спеціалізованої вченої ради Д 64.605.01 при
Національному фармацевтичному університеті для захисту на здобуття
наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю
15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та
судова фармація

Актуальність теми. Робота, що розглядається, присвячена створенню нового фітопрепарату у вигляді таблеток, що буде застосовуватися для лікування діабету 2 типу. На жаль, в Україні практично припинилося створення нових лікарських засобів. Це пов'язано, передусім, з величезним обсягом необхідних наукових досліджень, які зараз практично неможливо виконати.

Згідно з проектом Державної цільової програми «Розвиток імпортозамінних виробництв в Україні та заміщення імпортованих лікарських засобів вітчизняними, у тому числі біотехнологічними препаратами та вакцинами» на 2011-2021 роки, одним із першочергових завдань фармацевтичної галузі є розробка і впровадження у виробництво нових вітчизняних препаратів, що дозволить підвищити ефективність терапії хвороб і стане наступним кроком на шляху до вирішення проблеми імпортозаміщення. Тому, розробка нових лікарських препаратів та їх лікарських форм є дуже актуальною проблемою, як з наукової, так і з практичної точки зору.

Дисертаційна робота Колісник Т.Є. присвячена розробці нового протидіабетичного фітопрепарату на основі біологічно активних речовин (БАР) з листя чорници у формі таблеток для застосування в терапії цукрового діабету 2 типу та метаболічного синдрому зі стійкою інсульнорезистентністю.

Найбільш розповсюдженою ендокринною патологією як відомо є цукровий діабет одним з проявів якого є хронічна гіперглікемія

На сьогодні протидіабетичні препарати, які представлені на фармацевтичному ринку, у своїй більшості є синтетичними. Їх довготривале застосування, прогресуючий перебіг захворювання, потреба в інтенсифікації терапії ведуть до розвитку серйозних побічних ефектів, що обмежує ефективність і безпеку лікування хворих. Тому включення у схему лікування протидіабетичних препаратів рослинного походження, які можуть бути ефективними на початкових стадіях захворювання у якості монотерапії або у комбінації з синтетичними препаратами, є перспективним напрямом сучасної медицини. На території України безліч ефективної ЛРС, але все ж таки основним представником та джерелом для створення фітопрепаратів протидіабетичної дії є листя чорниці.

З усього вище зазначеного можна зробити висновок, що розробка нових фітопрепаратів з вираженою протидіабетичною дією у вигляді таблеток для лікування діабету 2 типу є актуальною задачею сучасної фармації та медицини.

Метою роботи є фармацевтична розробка лікарського препарату із сухим екстрактом листя чорниці у формі таблеток для застосування в терапії цукрового діабету 2 типу та метаболічного синдрому зі стійкою інсульнорезистентністю.

Для досягнення поставленої мети дисертантом було вирішено такі завдання:

- проаналізовані та узагальнені дані літератури щодо етіології та патогенетичних ланок розвитку цукрового діабету 2 типу, можливих механізмів гіпоглікемічної дії субстанцій рослинного походження, а також сучасних технологічних стратегій з підвищення біодоступності природних біологічно активних речовин;
- проведено аналіз ринку препаратів для фармакотерапії цукрового діабету 2 типу з метою визначення маркетингових можливостей для вітчизняного виробника;

- досліджено фізико-хімічні та фармакотехнологічні властивості сухого екстракту листя чорниці, допоміжних речовин та модельних таблеткових мас;
- теоретично та експериментально обґрунтовано якісний і кількісний склад допоміжних речовин та метод одержання таблеток;
- розроблено раціональну технологію таблеток;
- визначені основні показники якості та досліджена стабільність препарату в процесі зберігання, на основі чого встановлений термін його придатності;
- проведена оцінка фармакологічної активності розробленого лікарського препарату;
- розроблений проект методів контролю якості (МКЯ) і технологічний регламент (ТР) на таблетки під умовною назвою «Міртаргін ретард» та проведена апробація їх у промислових умовах.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. 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 отриманих результатів. Дисертантом вперше у якості підходу з покращення біодоступності та терапевтичної ефективності сумарної рослинної субстанції, що являє собою «Міртаргін» (сухий екстракт листя чорниці з додаванням L-аргиніну та міоінозитолу), запропонована

розробка пероральної пролонгованої лікарської форми у вигляді матричних таблеток.

На підставі проведених досліджень Колісник Т. Є. теоретично та експериментально обґрунтовано склад і технологію пролонгованих матричних таблеток «Міртаргін ретард», що містять у якості АФІ сухий екстракт «Міртаргін».

Вперше для вибору речовин-пролонгаторів матричних таблеток з АФІ рослинного походження застосовано метод математичного моделювання за допомогою штучної нейронної мережі; запропоновано методику оцінки ризиків, пов'язаних із допоміжними речовинами, яку застосовано для допоміжних речовин розробленого препарату.

Вперше методами термогравіметричного аналізу та ІЧ-спектроскопії доведено сумісність рослинного екстракту із обрамами полімерними модифікаторами вивільнення. Визначено оптимальні умови зберігання та підібрано раціональну первинну упаковку таблеток. Розроблено сучасні методики ідентифікації, кількісного визначення та тесту «Розчинення», які включено до проекту МКЯ.

Наукова новизна отриманих результатів підтверджена патентом 130743 України на корисну модель «Фармацевтична композиція антидіабетичної дії у формі матричних таблеток».

Практичне значення отриманих результатів. В ході наукових досліджень розроблено новий лікарський препарат під умовною назвою «Міртаргін ретард» у вигляді 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 ТР на таблетки під умовною назвою «Міртаргін ретард».

Результати дисертаційної роботи впроваджено в науково-дослідну роботу та навчальний процес кафедр низки вищих фармацевтичних та медичних закладів України.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота Колісник Т. Є. є

самостійною завершеною науковою працею. Безпосередньо автором проведено інформаційний пошук та узагальнено дані літературних джерел із досліджуваної проблеми, на підставі теоретичних даних та експериментальних досліджень обґрунтовано і розроблено склад, технологію та методики контролю якості таблеток під умовною назвою «Міртаргін ретард». Особисто автором розроблено проекти МКЯ та ТР на даний препарат. Результати експериментальних досліджень та висновки статистично оброблено і систематизовано.

Наукове дослідження Колісник Т. Є. у повному обсязі висвітлене у друкованих роботах співавторами яких є: О. А. Рубан, Ю. В. Підпружников, А. Л. Загайко, О. М. Кошовий, С. А. Куценко, Г. Д. Сліпченко, І. В. Ковалевська, А. Б. Ольховська, Н. Ю. Філь, Д. В. Литкін, О. В. Колісник, О. І. Чумак.

Повнота викладення матеріалів дослідження в опублікованих роботах і авторефераті, а також їх апробації. Основні положення дисертаційної роботи доповідались і обговорювались на: міжнародних науково-практичних конференціях, VIII Національному з'їзді фармацевтів України.

За матеріалами дисертації опубліковано 18 наукових праць, з них 9 статей (5 – у наукових фахових виданнях та 4 – у виданнях, включених до наукометричної бази Scopus), 8 тез доповідей і 1 патент на корисну модель.

Дисертаційна робота викладена на 245 сторінках друкованого тексту, складається зі вступу, огляду літератури, 4 розділів експериментальної частини, загальних висновків, списку використаних джерел і додатків. Обсяг основного тексту – 164 сторінки друкованого тексту. Робота ілюстрована 27 таблицями та 28 рисунками. Список використаних джерел містить 255 найменувань, з них 92 кирилицею та 163 латиницею.

У вступі дисертаційної роботи Колісник Т. Є. обґрунтовано актуальність обраної теми, сформульовано мету й основні завдання досліджень, визначено наукову новизну, практичне значення отриманих

результатів і особистий внесок дисертанта, наведено відомості щодо впровадження та апробації результатів роботи, а також обсяг і структуру дисертації.

У першому розділі «**Перспективи створення лікарських препаратів рослинного походження для лікування цукрового діабету 2 типу (огляд літератури)**» дисертантом проаналізовані й узагальнені дані літератури щодо етіології та патогенетичних ланок розвитку цукрового діабету 2 типу, можливих механізмів гіпоглікемічної дії субстанцій рослинного походження, а також сучасних технологічних стратегій із підвищенню біодоступності природних біологічно активних речовин.

У другому розділі дисертантом обґрунтовано методологію створення протидіабетичного препарату на основі сухого екстракту «Міртаргін» у формі матричних таблеток пролонгованої дії. Подано характеристику об'єктів дослідження – активного фармацевтичного інгредієнту (АФІ) та допоміжних речовин, що використовувались при розробці лікарського препарату. Наведено методи дослідження, які використано у розробці оптимального складу, раціональної технології таблеток і перевірки їх якості.

У третьому розділі Колісник Т. Є. за результатами проведеного аналізу вітчизняного ринку синтетичних пероральних цукрознижувальних засобів та протидіабетичних препаратів на рослинній основі обґрунтувань доцільність розробки нового вітчизняного протидіабетичного препарату на рослинній основі для лікування ЦД 2 типу.

В подальшому дисертантом визначено склад матричних таблеток до складу яких входить «Міртаргін». В ході роботи були досліджені фізико-хімічні та фармакотехнологічні характеристики сухого екстракту листя чорниці «Міртаргін». Проведено мікроскопічний аналіз сухого екстракту.

На підставі проведених фармако-технологічних досліджень дисертантом запропоновано для отримання пролонгованих матричних таблеток із сухим екстрактом листя чорниці використовувати метод вологого гранулювання.

Вибір співвідношення модифікаторів вивільнення у таблетках здійснено

за допомогою побудови штучної нейронної мережі, використовуючи набір експериментальних даних вивільнення БАР екстракту на часових точках 2, 8 та 16 годин тесту «Розчинення».

За допомогою трифакторного дисперсійного аналізу дисертантом були встановлені оптимальні параметри виготовлення таблеток методом вологої грануляції.

В ході роботи був експериментально обґрунтований вибір первинної упаковки, що забезпечує надійний захист таблеток, а саме: стріп-упаковка. Розроблено раціональну промислову технологію виготовлення пролонгованих матричних таблеток під умовою назвою «Міртаргін ретард», згідно з якою складено технологічну схему їх виробництва.

Розроблено метод оцінки ризиків, пов'язаних із допоміжними речовинами, який використано для допоміжних речовин таблеток «Міртаргін ретард».

У четвертому розділі Колісник Т. Є. представлені розроблені методики контролю якості таблеток пролонгованої дії «Міртаргін ретард».

Розроблено проект методик контролю якості. В ході роботи вивчена сумісність АФІ з допоміжними речовинами, визначена стабільність розроблених таблеток, а також термін зберігання розробленого препарату який становить 2 роки при температурі не вище 25°C, при зберіганні у первинній упаковці.

У п'ятому розділі дисертантом були висвітлені результати фармакологічних досліджень сухого екстракту листя чорниці «Міртаргін» та розроблених таблеток «Міртаргін ретард». У дослідженні на моделі експериментального аліментарного ожиріння у сирійських хом'яків встановлено, що сухий екстракт листя чорниці в дозах 25 мг/кг та 35 мг/кг чинить помірну дію проти набору ваги та збільшення маси вісцерального жиру, а також має істотний позитивний вплив на нормалізацію порушень ліпідного обміну. На моделі експериментального метаболічного синдрому зі стійкою інсульнорезистентністю у сирійських хом'яків здійснено

фармакологічну оцінку таблеток «Міртаргін ретард» у якості протидіабетичного засобу в порівнянні з АФІ та референтним препаратом – таблетками воглібози. Визначено, що розроблені таблетки перевершують за ефективністю АФІ та практично не поступаються референтному засобу. Одержані результати доводять, що пролонговані матричні таблетки «Міртаргін ретард» покращують біодоступність та терапевтичну ефективність БАР сухого екстракту листя чорниці.

Опубліковані роботи і автореферат повністю відповідають основним результатам досліджень та змісту роботи.

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

Робота виконана на високому науковому рівні. Достовірність отриманих результатів не викликає сумнівів, підтверджена достатньою кількістю дослідів та їх статистичною обробкою. При вирішенні поставлених у дисертації завдань дисертантом були використані сучасні методи досліджень: органолептичні, фармако-технологічні, фізичні та фізико-хімічні, біологічні та математичні. Матеріал дисертаційної роботи Колісник Тетяни Євгеніївни є новим з наукової точки зору і перспективним з позиції впровадження в практичну фармацію.

Поряд з тим до роботи є декілька зауважень та рекомендацій:

1. На мій погляд до специфікації на таблетки, а також до проекту МКЯ необхідно було б ввести аналіз наповнювачів сухого екстракту L-аргініну та міоінозитолу, які в свою чергу також мають фармакологічну дію.
2. Вважаю, що у подальшому, необхідно провести фармакологічне дослідження допоміжних речовин (L-Аргініну та міоінозитолу).
3. Вважаю не доцільним включення до автореферату та дисертаційної

роботи інформації щодо подання заявки на отримання патенту на винахід, якщо на сьогодні відсутня інформація про рішення на його одержання.

4. До списку використаних літературних джерел внесені видання більш ніж 15 років випуску (№142-1986 р., №166-1999 р., №212-2003 р., №233-1980 р. та ін).

Однак вказані зауваження не зменшують наукової значимості роботи.

Отже, за актуальністю теми, новизною, теоретичною та практичною значимістю, а також обсягом досліджень дисертаційна робота **«Розробка складу та технології таблеток з екстрактом листя чорниці звичайної для лікування цукрового діабету»** відповідає «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 р. та паспорту спеціальності 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація, а її автор Колісник Тетяна Євгеніївна заслуговує присудження наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук.

Офіційний опонент:

Завідувач кафедри фармацевтичної хімії ЗДМУ,
доктор фармацевтичних наук
професор



Підписано вручну
ПІДТВЕРДЖУЮ
Завідувач кафедри фармацевтичної хімії
Закарпатського медичного університету
04.03.2019 р. Підпись

