

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу
Ковалевської Інни В'ячеславівни «Теоретичне та експериментальне
обґрунтування створення твердих дисперсій при розробці комплексних
препаратів для лікування цукрового діабету II типу», представлену до
захисту в спеціалізовану вчену раду Д 64.605.02 при Національному
фармацевтичному університеті на здобуття наукового ступеня доктора
фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків,
організація фармацевтичної справи та судова фармація

Актуальність теми. Цукровий діабет є найпоширенішим хронічним захворюванням та однією з провідних проблем охорони здоров'я усіх країн світу, незалежно від географічного положення, особливостей популяцій та їх економічного рівня. У зв'язку зі стрімким зростанням захворюваності, високою частотою і важкістю ускладнень, великим відсотком інвалідності та летальності цукровий діабет набув статусу неінфекційної епідемії XXI століття.

Цукровий діабет є гетерогенною патологією, яка передбачає, що контроль перебігу цього хронічного прогресуючого захворювання не може бути забезпечений лише яким-небудь одним класом препаратів. Ця патологія провокує серйозні ускладнення з боку різних органів та систем організму, з яких найчастішими є ураження серцево-судинної системи, нижніх кінцівок, очей, нирок та нервової системи. Перспективним напрямком у підтриманні глікемічного контролю та попередженні розвитку діабетичних ускладнень є включення до схем лікування не тільки АФІ з гіпоглікемічною дією, але і антиоксидантів, які покращують стан антиоксидантного захисту, нормалізують рівень глюкози та ліпідів у крові, сприяють поліпшенню функції β -клітин підшлункової залози.

Одним із напрямків фармацевтичної науки в останні роки є тенденція до розробки нових лікарських форм вже відомих активних фармацевтичних інгредієнтів шляхом підвищення біодоступності, створення препаратів адресної доставки тощо. Біодоступність АФІ суттєво залежить від його розчинності в біологічних рідинах. Для підвищення розчинності найбільш часто використовуваний підхід полягає в отриманні композитної субстанції, що

складається з погано розчинного АФІ і додаткового біосумісного компонента, який має гарну розчинність у воді. Для вирішення цієї проблеми доцільно отримання твердих дисперсій, які за рахунок збільшення гідрофільності речовини краще вивільняють АФІ з лікарської форми.

Таким чином, дисертаційна робота Ковалевської Інни В'ячеславівни присвячена актуальній проблемі фармації – теоретичному та експериментальному обґрунтуванню створення твердих дисперсій при розробці комплексних препаратів для лікування цукрового діабету II типу.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана відповідно плану експертної проблемної комісії «Фармація» МОЗ та НАМН України і є фрагментом науково-дослідної роботи Національного фармацевтичного університету (НФаУ) «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини» (№ державної реєстрації 0114U000945).

Наукова новизна одержаних результатів. Дисертантом встановлено актуальність та розроблено методологічний підхід до створення твердих дисперсій малорозчинних активних фармацевтичних інгредієнтів, визначено спосіб їх уведення до складу твердої лікарської форми та обґрунтовано умови проведення технологічного процесу.

Авторкою уперше теоретично та експериментально обґрунтовано оптимальний склад, раціональну технологію та методики контролю якості лікарських препаратів у формі таблеток під умовною назвою «Глікверин» та «Тіокверин».

Уперше за допомогою рентгеноструктурного аналізу та ІЧ-спектроскопії встановлено природу взаємодії АФІ – кверцетину та кислоти тіоктової з допоміжною речовиною ПЕО-6000, що грає роль полімерного носія у твердих дисперсіях. Досліджено основні фізико-хімічні, фармакотехнологічні, структурно-механічні та біофармацевтичні властивості твердих дисперсій фармацевтичної композиції АФІ та одержаних таблеток.

Окреслено показники якості готових лікарських засобів, які внесені до проєкту МКЯ.

За результатами проведених досліджень отримано патент України на винахід № 119632. та 2 патенти України на корисну модель: № 120549, № 139205.

Практичне значення отриманих результатів полягає у розробці нових оригінальних лікарських препаратів під умовною назвою «Глікверин» та «Тіокверин» у вигляді таблеток для лікування цукрового діабету II типу.

Технологію розроблених лікарських засобів апробовано у лабораторних і дослідно-промислових умовах на базі ПАТ «ХФЗ «Червона зірка», яку включено до перспективного плану розвитку ПАТ ХФЗ «Червона зірка» на 2022– 2023 рр. Розроблено проєкти МКЯ і ТР на виробництво таблеток «Глікверин» і «Тіокверин».

За результатами дослідження видано 2 інформаційних листа про нововведення у системі охорони здоров'я, 3 наукових повідомлення, які включені до переліку наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я.

Розроблено методичні рекомендації для створення лікарських препаратів на основі твердих дисперсій для лікування цукрового діабету II типу, на які отримані свідоцтва Державної служби інтелектуальної власності України: «Сучасні напрямки підвищення біодоступності активних фармацевтичних інгредієнтів», «Тверді дисперсії у технології лікарських засобів» та «Методика визначення оптимальних параметрів технологічного процесу». Методичні рекомендації впроваджено у роботу ДП «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції» (2 акти впровадження від 23.05.2019 р.) та навчальний процес кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України» (2 акти впровадження від 20.02.2019 р.), кафедри аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (2 акти впровадження від 02.04.2019 р.),

кафедри технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (2 акти впровадження від 18.03.2019 р.).

Окремі фрагменти наукових досліджень упроваджено у науково-дослідну роботу та навчальний процес низки фармацевтичних та медичних закладів вищої освіти України, а саме: кафедри технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (акти впровадження від 05.09.2018 р., 18.03.2019 р.), кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України» (акт впровадження від 26.09.2018 р.), кафедри аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (акт впровадження від 19.03.2018 р.), кафедри технології ліків Одеського національного медичного університету (акт впровадження від 12.06.2018 р.), кафедри організації та економіки фармації і технології ліків Івано-Франківського національного медичного університету (акт впровадження від 14.11.2018 р.), кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка» (акт впровадження від 05.06.2018 р.).

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, що сформульовані у дисертаційній роботі та їх достовірність. Наукові положення, рекомендації і висновки, які викладені у дисертації Ковалевської І.В., базуються на достатньому представленому експериментальному матеріалі, який було коректно статистично оброблено. Усі розділи дисертаційної роботи виконані та викладені на високому науковому рівні із використанням сучасних фізико-хімічних, фармакотехнологічних, структурно-механічних, біофармацевтичних, мікробіологічних і фармакологічних методів. Висновки експериментально обґрунтовані, чітко та коректно викладені, що переконливо свідчить про достовірність отриманих результатів та не викликає їх сумнівів.

Повнота викладення матеріалів дослідження в опублікованих роботах і авторефераті, а також їх апробації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 60 наукових праць, а саме: 27 статей у наукових фахових, 1 патент України на винахід, 2 патенти України на корисну модель, 3 методичні рекомендації, 3 авторських свідоцтва, 2 інформаційних листа і 20 тез доповідей. Опубліковані результати досліджень достатньо повно відображають зміст дисертаційної роботи. Автореферат дисертації як за структурою, так і за змістом, відповідає основним положенням роботи.

Обсяг та структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 423 сторінках друкованого тексту (обсяг основного тексту – 278 сторінок), складається зі вступу, огляду літератури, 6 розділів експериментальної частини, загальних висновків, списку використаних джерел і додатків. Робота ілюстрована 62 таблицями та 158 рисунками. Список використаних джерел містить 315 найменувань, з них 150 кирилицею та 165 латиницею.

У **першому розділі** дисертації наведений огляд літератури, який присвячений аналізу сучасних літературних джерел з питань епідеміології, етіології та патогенезу цукрового діабету II типу. Узагальнено наукові дані щодо напрямків лікування цього захворювання. Визначено актуальність створення твердих дисперсій малорозчинних АФІ з метою підвищення їх біодоступності та охарактеризовано найбільш перспективні способи отримання твердих дисперсій як у лабораторних, так і промислових умовах. Розглянуто технологічні аспекти їх виробництва із зазначенням основних чинників і видів допоміжних речовин, які впливають на стабільність твердих дисперсій.

У **другому розділі** висвітлено методологію створення гіпоглікемічних лікарських препаратів у формі таблеток на основі твердих дисперсій для лікування цукрового діабету II типу. Представлені маркетингові дослідження сучасного стану вітчизняного ринку антідіабетичних засобів в Україні. Наведено характеристику активних фармацевтичних інгредієнтів та допоміжних речовин, що були використані у процесі дослідження. Обґрунтовано вибір методик для проведення фізико-хімічних,

фармакотехнологічних, структурно-механічних, біофармацевтичних, мікробіологічних та біологічних досліджень, що дають змогу об'єктивно оцінювати якість дослідних зразків та готової лікарської форми на підставі одержаних результатів.

Третій розділ дисертації присвячений фізико-хімічним та фармакотехнологічним дослідженням властивостей кверцетину та вибору методу отримання його твердих дисперсій із використанням досліду *in silico*. З урахуванням фізико-хімічних властивостей кверцетину, різними методами створено зразки його твердих дисперсій із такими носіями, як ПВП, ПЕО-6000, МКЦ, β -ЦД (у співвідношенні 1:1). Рентгенофазним аналізом встановлено стабільність кверцетину у його фізичних сумішах і відсутність взаємодії між цим АФІ та носієм у твердих дисперсіях. Встановлено кращу розчинність твердих дисперсій кверцетину у порівнянні із самою субстанцією при застосуванні рідкофазного способу.

У **четвертому розділі** наведено результати експериментальних досліджень з вивчення фізико-хімічних і фармакотехнологічних властивостей кислоти тіоктової та її твердих дисперсій. Визначено незадовільні значення розчинності кислоти тіоктової за БСК у середовищах із різним рН. Шляхом моделювання зміни геометрії поверхні тіоктової кислоти встановлено можливість збільшення розчинності її молекули при зміні умов проведення розчинення. За допомогою *in silico* розраховано структурно-молекулярні дескриптори, що дозволяють зробити висновок про доцільність поєднання кислоти тіоктової з високомолекулярним носієм для забезпечення її стабільності.

За допомогою твердофазного та рідкофазного методів виготовлено зразки твердих дисперсій кислоти тіоктової з різними високомолекулярними носіями (ПЕО-6000, ПЕО-4000, ПЕО-1500, ГПМЦ, МКЦ, ПВП, карбопол, шелак, β -ЦД) у співвідношенні 1:1. Досліджено фізико-хімічні властивості та розчинність отриманих твердих дисперсій. Шляхом рентгенофазного аналізу зразків

встановлено більш високий ступінь розчинності тіоктової кислоти та перевагу рідиннофазного способу при одержанні її твердих дисперсій.

П'ятий розділ дисертаційної роботи присвячений математичному плануванню експерименту, з розробки якісного та кількісного складу твердих дисперсій АФІ – кверцетину та кислоти тіоктової. На підставі проведення фармакологічних досліджень встановлено разові дози воглібозу, кверцетину та кислоти тіоктової. У результаті визначення якісного і кількісного складу за ступенем їх впливу на показники якості (відгуки) та фармакотехнологічні показники (критерії оптимізації) розроблено оптимальний склад твердих дисперсій та встановлено оптимальний вміст допоміжних речовин у їх складі. Методом ІЧ-спектроскопії доведено відсутність хімічної взаємодії АФІ у твердих дисперсіях.

Досліджено біофармацевтичну розчинність зразків твердих дисперсій кверцетину та кислоти тіоктової, розраховано $\log D$ та встановлено покращення цього показника та класу (до I) за БСК.

Вивчено фізико-хімічні та фармакотехнологічні властивості воглібозу. Досліджено вплив вмісту допоміжних речовин на технологічні характеристики таблеток.

На підставі проведених досліджень, запропоновано склад таблеток «Глікверин» і «Тіокверин» та встановлено доцільність використання методу прямого пресування при їх отриманні.

У **розділі шість** наведено результати вивчення технологічних і біологічних параметрів та якісних характеристик препаратів «Глікверин» та «Тіокверин». Розглянуто технологічні аспекти створення твердих дисперсій при використанні різних способів їх отримання та використовуване обладнання. Установлено раціональну температуру та в'язкість суміші АФІ– ПЕО-6000 для змішування з абсорбентами, що забезпечує отримання стабільної системи. На підставі проведених досліджень запропоновано технологію одержання твердих дисперсій і таблеток на їх основі прямим пресуванням,

новизна якої підтверджена патентом України № 119632 на винахід. Розроблено проекти технологічних регламентів.

Досліджено мікробіологічну чистоту препаратів «Глікверин» і «Тіокверин» та встановлено їх відповідність вимогам ДФУ за цим показником.

Автором розроблено методику кількісного і якісного визначення АФІ методом високоефективної рідинної хроматографії з градієнтним режимом елюювання та доведено її відтворюваність. Проведена валідація розробленої методики та встановлена її придатність для одночасного кількісного визначення воглібоза і кверцетину у таблетках.

На основі комплексу досліджень вивчено основні показники таблеток з твердими дисперсіями для лікування цукрового діабету II типу, що включені до проекту методик контролю якості досліджуваних препаратів. Досліджена їх стабільність при двох температурних режимах та встановлено рекомендований термін зберігання – 2 роки.

У **сьомому розділі** наведені фармакологічні дослідження розроблених лікарських засобів. Встановлено відсутність токсичної дії препаратів при внутрішньошлунковому шляху введення щурам. Згідно класифікації речовин за токсичністю таблетки «Глікверин» та «Тіокверин» відносяться до IV класу – малотоксичні.

Показано, що використання ТД кверцетину підвищує антигіперглікемічну дію та протизапальну активність кверцетину у 2,6 рази порівняно з нативною субстанцією кверцетину, що опосередковано свідчить про збільшення його розчинності та біодоступності.

Визначено на моделі інсулінорезистентності, викликаній дексаметазоном виражена антигіперглікемічна дія таблеток «Глікверин», за умов метаболічного синдрому, індукованого високоцукровою дієтою доведено його гіполіпідемічна, гіпохолестеринемічна активність. На моделі інсулінорезистентності у щурів, індукованої дексаметазоном, обґрунтовано вміст твердої дисперсії кислоти тіоктової у складі таблеток «Тіокверин».

Зауваження щодо змісту і оформлення дисертації, завершеність дисертації в цілому. Дисертаційна робота оформлена згідно до вимог «Порядку присудження наукових степенів». Оцінюючи значимість та важливість дисертаційної роботи Ковалевської Інни В'ячеславівни в цілому, слід зазначити, що вона безперечно має актуальність, наукову і практичну значимість.

При рецензуванні роботи виникли деякі зауваження та пропозиції:

1. При дослідженні відсутності хімічної взаємодії складових твердих дисперсій було застосовано метод ІЧ-спектроскопії. Кверцетин дає в УФ-області гарний спектр. Кислота тіоктова також за рахунок -S-S- зв'язків має смугу поглинання. Чи доцільно використання ІЧ-спектроскопії при можливості застосування УФ-спектроскопії.

2. У другому розділі доцільно було б вказати де найбільш застосовується діпагліфлозин (Форксіга) – яка для нього ринкова ніша?

3. Бажано зробити графіки 3.40, 3.41, 3.42, 4.36, 4.37 двомірними та додати відхилення від середнього значення.

4. На мою думку, у першому розділі доцільно зосередитись на технологічних властивостях обраних активних фармацевтичних інгредієнтів і скоротити подану інформацію

5. У дисертаційній роботі зустрічаються невдалі вирази.

Аналізуючи роботу загалом, слід відзначити, що експериментальні дослідження виконано на високому науковому рівні із застосуванням сучасних методів досліджень із теоретичним обґрунтуванням і обговоренням отриманих результатів. Робота викладена грамотно і добре ілюстрована рисунками та таблицями. Дисертант добре володіє матеріалом, проведені в рамках роботи дослідження систематизовані, висновки науково обґрунтовані й логічно впливають із наведених експериментальних даних. Вказані недоліки не мають принципового характеру і не зменшують теоретичної та практичної цінності дисертаційної роботи.

Відповідність дисертації вимогам «Порядку присудження наукових ступенів». Дисертаційна робота Ковалевської Інни В'ячеславівни «Теоретичне та експериментальне обґрунтування створення твердих дисперсій при розробці комплексних препаратів для лікування цукрового діабету II типу», на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук є завершеною науковою працею. За актуальністю обраної теми, науковою новизною, обсягом виконаних досліджень, достовірністю отриманих результатів, їх теоретичною та практичною значимістю, публікаціями у фахових виданнях дисертаційна робота відповідає вимогам п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів», які пред'являються до докторських дисертацій, а її автор, Ковалевська Інна В'ячеславівна, заслуговує присудження наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація

Офіційний опонент:

Завідувач
лабораторії та клінічного відділу
молекулярної імунофармакології
Державної установи «Інститут
мікробіології та імунології
ім. І. І. Мечникова НАМН України»
доктор фармацевтичних наук, професор



Мартинов А. В.



Н.А.Белякова