

## **ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА**

доктора хімічних наук, професора

**Гризодуба Олександра Івановича** на дисертаційну роботу

**Бобокало Сергія Вікторовича** на тему «Розробка складу і стандартизація технології рідких оральних та ін'єкційних розчинів на основі дигідрокверцетину», яка подана до спеціалізованої вченої ради ДФ 64.605.018 при Національному фармацевтичному університеті, що утворена наказом МОН № 494 від 30.04.2021 р. для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація»

### **Актуальність теми дисертації**

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) є основною причиною смерті в усьому світі. За оцінками, в 2016 році від ССЗ померло 17,9 мільйона чоловік, що склало 31% всіх випадків смерті в світі. 85% цих смертей сталося в результаті серцевого нападу та інсульту.

У Європі від серцево-судинних патологій щорічно помирає 4,35 млн. осіб. В Україні серцево-судинні захворювання мають 57,5 % (26,4 млн. осіб), з них – 9,6 млн. – працездатного віку. Внаслідок цих хвороб інвалідами щороку стають близько 14-15 осіб на кожні 10 тис. дорослого населення, а питома вага серцево-судинних патологій у загальній структурі смертності становить 65 %:

Тому актуальною є проблема профілактики і лікування цих захворювань. Це в значній мірі залежить від наявності вискоєфективних лікарських засобів вітчизняного виробництва.

В сучасній медицині велику увагу приділяють природним БАР, які мають широкий спектр фармакологічних властивостей. Одним з таких БАР є природний біофлавоноїд дигідрокверцетин (ДГК). Багатогранна фармакологічна дія ДГК поряд із відсутністю шкідливого впливу на організм створює умови для більш широкого застосування його в медицині для лікування та профілактики захворювань.

Багаторічний досвід використання твердих оральних форм ДГК в клінічній практиці показав його недостатню ефективність, що обумовлена низькою

біодоступністю в таких лікарських формах. Одним із шляхів підвищення біодоступності ДГК є створення водорозчинних парентеральних або рідких оральних лікарських форм. Але створення таких форм пов'язано з рядом труднощів – відсутністю стандартизованої субстанції ДГК, поганою розчинністю та хімічною нестабільністю її у воді. Це вимагає проведення комплексних досліджень, спрямованих на стандартизацію субстанції ДГК, вибір допоміжних речовин, технологічних підходів в одержанні водних розчинів та їх стабілізації для парентерального застосування.

Таким чином, стандартизація та впровадження у виробництво нових ЛЗ на основі високоочищеного ДГК у вигляді розчинів, є актуальним для сучасної фармації.

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

Дисертація виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Національного Фармацевтичного Університету (НФаУ) за темами: «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини» (№ державної реєстрації 0114U000945) та «Наукове та експериментальне обґрунтування складу і стандартизація технології рідких лікарських засобів для парентерального та орального застосування» (№ державної реєстрації 0118U000096).

### **Наукова новизна отриманих результатів**

Вперше проведений комплекс досліджень з метою стандартизація субстанції ДГК для парентеральних і рідких розчинів. Вперше запропонована оригінальна технологія створення нових оральних розчинів на основі дигідрокверцетину. Розроблена промислова технологія одержання 10 % та 20 % розчинів ДГК на неводних розчинниках в полімерних флаконах-крапельницях по 15 мл.

Вперше запропонована технологія одержання ін'єкційних розчинів ДГК із лужними агентами: меглумін, L-аргінін, трометамол.

Вперше теоретично та експериментально обґрунтовано склад та раціональну технологію одержання ін'єкційних розчинів ДГК у формі концентрату в ампулах по 5 мл під умовною назвою «ДГК-Arg» та «ДГК-Meg». Підібрано

склад допоміжних речовин, які забезпечують стабільність водних розчинів протягом терміну зберігання.

Розроблені методики ідентифікації, кількісного визначення діючої речовини та супровідних домішок в ін'єкційному розчині «ДГК-Arg». Розроблено проект МКЯ.

Результатами токсикологічних досліджень підтверджена нешкідливість препаратів.

Наукова новизна складу та технології ЛЗ підтверджена 3 патентами України на винаходи: №118076 «Лікарський засіб у формі концентрату для приготування інфузійного розчину», №118075 «Лікарський засіб у формі концентрату для приготування інфузійного розчину», №117389 «Лікарський засіб у формі концентрату для приготування інфузійного розчину».

### **Практичне значення отриманих результатів**

Вперше вирішена проблема створення розчинних форм із важкорозчинної субстанції біофлавоноїда дигідрокверцетина на основі неводних розчинників для оральних розчинів та 1% ін'єкційних водних розчинів.

Вперше в Україні створені та впроваджені у виробництво вітчизняні технології одержання двох потужних антиоксидантів у вигляді оральних розчинів ДГК: 10 % розчин ДГК на гліцерині та 20 % розчин на пропіленгліколі. Технологія виробництва 10 % розчину ДГК під назвою «ДГК G» впроваджена на ТОВ «Здорова їжа», 20 % розчину під назвою «ДГК P» впроваджена на ТОВ «Нутрідем». Розроблені та затверджені технічні умови ТУ У 10.8-36988678-001:2013 на дані розчини.

Вперше розроблені технології виробництва ін'єкційних розчинів на основі ДГК. Розроблено відповідні аналітичну (проекти МКЯ) та технологічну документацію. Технологію виробництва ін'єкційного водного розчину «ДГК-Arg» в ампулах по 5 мл апробовано в умовах промислового виробництва АТ «Біолік», м. Харків, ін'єкційного водного розчину «ДГК-Meg» апробовано в умовах промислового виробництва АТ «Лекхім-Харків».

Окремі фрагменти роботи впроваджено в навчальні програми кафедр ряду вищих навчальних закладів України.

### **Особистий внесок здобувача**

Дисертаційна робота є самостійно завершеною науковою працею. Здобувачем особисто проведено патентно-інформаційний пошук та узагальнення літературних даних за темою дисертаційної роботи.

Дисертантом разом з науковим керівником визначено мету та задачі досліджень, теоретично обґрунтовано склад розчинів ДГК.

Безпосередньо автором здійснено:

- вивчення фізико-хімічних властивостей субстанції ДГК, критичних показників якості;
- розробка складу і технології одержання оральних розчинів ДГК;
- розробка і стандартизація складу та технології одержання ін'єкційних розчинів;
- підготовка проектів МКЯ;
- напрацювання зразків розчинів для аналітичних, мікробіологічних та фармакологічних досліджень;
- узагальнення отриманих даних;
- науковий аналіз та систематизація отриманих результатів;
- розроблені та зареєстровані технічні умови на оральні розчини;
- апробація технологій усіх розчинів в промислових умовах фармацевтичних підприємств.

Наукові роботи опубліковані у співавторстві з Алмакаєвою Л. Г., Староверовим В.М., Доля В.Г, Панфіловою А.Л., Суріковою І. О., Бегуновою Н.В., Снегирьовою Д.В. Співавторами наукових праць є науковий керівник та науковці, спільно з якими проведені дослідження. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, дисертанту належать основний творчий доробок і зазначені у дисертації результати досліджень. Постановка мети і завдань, обговорення результатів проведені разом з науковим керівником. Співавтори наукових праць не захищали дисертацій, які пов'язані з темою цієї дисертаційної роботи.

## **Повнота викладення матеріалів дослідження в опублікованих роботах**

Основні положення роботи обговорювалися на: VIII Національному з'їзді фармацевтів (Харків, 2016); «International Trends in Science and Technology»: International scientific conference «World science» (Warsaw, Poland, 2017); XI науково-практична конференція з міжнародною участю «Управління якістю в фармації» (2017); I міжнародна науково-практична інтернет конференція «Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження» (Харків, 2018); конференція з міжнародною участю, присвяченої 20-й річниці заснування дня фармацевтичного працівника України «Сучасна Фармація: Історія, реалії та перспективи розвитку» (Харків, 2019); міжнародна науково-практична конференція «Науковий підхід до сфери практичної косметології: актуальні питання й тренди (Харків, 2020); Abstracts of the 4th International scientific and practical conference «Innovative development of science and education» (Athens, Greece, 2020).

За темою дисертації опубліковано 16 друкованих наукових праць, з них 6 статей (з них 3 – у фахових виданнях), 3 патенти України, 6 тез доповідей у збірниках матеріалів наукових конференцій. Це відповідає Наказу № 1220 від 23.09.2019 р. Міністерства освіти і науки України «Про опублікування результатів дисертацій на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук». Опубліковані роботи повністю відповідають основним результатам досліджень та змісту роботи.

### **Обсяг і структура дисертації**

Дисертаційна робота викладена на 216 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, 5 розділів, загальних висновків, списку використаних джерел та додатків. Обсяг основного тексту дисертації складає 156 сторінок друкованого тексту. Робота ілюстрована 34 таблицями, 24 рисунками. Список використаних джерел містить 261 найменувань, з них 146 кирилицею та 115 латиницею.

**Вступ** (8 стор.) включає дані щодо актуальності, мети та завдань роботи, методів дослідження, наукової новизни, практичної значимості, особистого внеску здобувача, апробації результатів дисертаційної роботи.

Мета роботи сформульована чітко і є теоретично обґрунтованою. Завдання, які вирішуються для досягнення мети, є чіткими та конкретними.

**Розділ 1** присвячений сучасному стану проблеми створення розчинів для орального та ін'єкційного застосування на основі дигідрокверцетину (ДГК) і є оглядом літератури. Наводиться характеристика антиоксидантів природного походження та їх вплив на організм людини, роль біофлавоноїдів і їх застосування для лікування серцево-судинних захворювань. Показана перспективність розробки антиоксидантних препаратів на основі ДГК.

Розділ закінчується постановкою завдання досліджень.

**Розділ 2** присвячений характеристиці методів і об'єктів досліджень.

У розділі 2.1 дисертант обґрунтовує вибір загальної методології досліджень і пропонує алгоритми розробки складу ЛЗ на основі ДГК (рис. 2.2) і технології ін'єкційного ЛЗ на основі ДГК. (Рис. 2.3).

Розділ 2.2 присвячений характеристиці об'єктів дослідження.

Розділ 2.3 присвячений характеристиці основної сировини, а розділи 2.4-2.8 – методам контролю і забезпечення якості парентеральних розчинів.

**Розділ 3** (18 стор.) присвячений науковому обґрунтуванню необхідності розробки та впровадженню на вітчизняний фармацевтичний ринок оригінального препарату дигідрокверцетину.

**Розділ 4** (29 стор.) присвячений теоретичному та експериментальному обґрунтуванню складу парентерального препарату на основі дигідрокверцетину.

Розділ написаний на доброму науковому рівню і включає дослідження фізико-хімічних властивостей ДГК, обґрунтування вибору допоміжних речовин, зокрема, лужних агентів, для отримання стабільних розчинів ДГК, вибір антиоксидантів тощо.

Розділ 4.7 присвячений теоретичному та експериментальному обґрунтуванню складу оральних розчинів з ДГК.

**Розділ 5** (40 стор.) присвячений розробці і стандартизації технології одержання парентерального розчину ДГК і є головним в дисертації. Він написаний на сучасному науковому рівні і досліджує всі аспекти технології отримання оральних препаратів «ДГК-Р» і «ДГК-С» а також парентерального препарату «ДГК-Arg» і «ДГК-Meg» в ампулах по 5 мл.

**Ступінь обґрунтованості і достовірності наукових положень, висновків і практичних результатів.**

Дослідження виконані на сучасному науковому рівні. Достовірність експериментальних даних підтверджена валідаційними дослідженнями та статистичним аналізом результатів хімічного експерименту, що є сучасним елементом розробки і стандартизації лікарських засобів. Наукові висновки і практичні рекомендації базуються на експериментальному матеріалі та повністю відображають зміст роботи. Висновки теоретично обґрунтовані й експериментально підтверджені. Достовірність отриманих автором результатів не викликає сумніву. Матеріал дисертаційної роботи **БОБОКАЛО СЕРГІЯ ВІКТОРОВИЧА** є новим з наукової точки зору і перспективним з позиції впровадження в практичну фармацію.

**Недоліки дисертації щодо її змісту та оформлення**

Дисертаційна робота виконана на доброму науковому рівні. Однак, слід зазначити деякі зауваження та поставити дискусійні питання:

1. В огляді літератури (розділ 1) наведена структурна формула кверцетину (Рис. 1.2.). Було б доцільно навести тут і структурну формулу дигідрокверцетину.
2. Стор. 68. «Сторонні (супутні) домішки визначають методом ВЕРХ. Вміст одиначної домішки не більше 4.0 %. Сума усіх домішок - не більше 5.0%». Доцільно було б вказати конкретні домішки в субстанції ДГК та їх нормування. Привести методику їх визначення.

Згідно вимог статті «Субстанції для фармацевтичного застосування» (ДФУ 2.3, стор. 213, Табл. 2034.-1), всі домішки з концентрацією більше 0.15 % мають бути ідентифіковані і кваліфіковані, тобто кількісно визна-

чені і нормовані з точки зору їх біологічної безпеки (ДФУ, розділ 5.10. Контроль домішок у субстанціях для фармацевтичного застосування). При цьому контроль кваліфікованих домішок має проводитися з застосуванням стандартів домішок.

3. В дисертаційній роботі не вказано при яких умовах проводили дослідження стабільності парентерального розчину «ДГК-Arg».

Зауваження, що виникли при аналізі дисертації, не стосуються суті роботи та наукових положень, що виносяться на захист, і мають рекомендаційний характер.

### **ВИСНОВОК**

Розглянувши дисертацію **БОБОКАЛО СЕРГІЯ ВІКТОРОВИЧА** на тему «**РОЗРОБКА СКЛАДУ І СТАНДАРТИЗАЦІЯ ТЕХНОЛОГІЇ РІДКИХ ОРАЛЬНИХ ТА ІН'ЄКЦІЙНИХ РОЗЧИНІВ НА ОСНОВІ ДИГІДРОКВЕРЦЕТИНУ**» та наукові публікації, у яких висвітлені основні наукові результати дисертації, вважаю, що робота актуальна, має істотне значення для сучасної фармації, є самостійно виконаною закінченою науковою працею, яка проведена із застосуванням сучасних методів аналізу, має наукову новизну, високу практичну значимість, адекватна поставленій меті та задачам.

Основні результати, нові наукові положення та висновки, сформульовані у дисертації, повністю оприлюднені в наукових публікаціях, зарахованих за темою дисертації, в роботі відсутні порушення академічної доброчесності.

Представлена дисертаційна робота є закінченою науково-дослідною працею, в якій отримані нові науково обґрунтовані теоретичні і експериментальні результати, що в сукупності вирішують важливу практичну задачу створення рідких оральних та ін'єкційних розчинів на основі дигідрокверцетину – одного з найбільш перспективних антиоксидантів.

Таким чином, дисертаційна робота **БОБОКАЛО СЕРГІЯ ВІКТОРОВИЧА** на тему «**РОЗРОБКА СКЛАДУ І СТАНДАРТИЗАЦІЯ ТЕХНОЛОГІЇ РІДКИХ ОРАЛЬНИХ ТА ІН'ЄКЦІЙНИХ РОЗЧИНІВ НА ОСНОВІ ДИГІДРОКВЕРЦЕТИНУ**» за актуальністю теми, новизною, теоре-



тичною та практичною значимістю, а також обсягом досліджень відповідає вимогам пункту 10 «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 167 від 6 березня 2019 року (зі змінами, затвердженими постановою КМУ від 21 жовтня 2020 р. № 979) відносно дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація».

Офіційний опонент:

доктор хімічних наук, професор,  
головний науковий співробітник Відділу Державної Фармакопеї України, директор Державного підприємства «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»



**Гризодуб О.І.**