

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу

Бобокало Сергія Вікторовича

на тему "Розробка складу і стандартизація технології рідких оральних та ін'єкційних розчинів на основі дигідрокверцетину" 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»

На сьогодні надання швидкої, якісної допомоги населенню України залежить від наявності високоефективних конкурентноспроможних лікарських засобів вітчизняного виробництва. Це, в першу чергу, стосується препаратів для превентивної медицини та екстреної допомоги при лікуванні хронічної венозної недостатності, гострої серцевої недостатності, ішемічного інсульту та інфаркту міокарда.

За даними Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я серцево-судинні захворювання є основною причиною смерті в усьому світі.

Тільки 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. Тому, актуальним завданням сучасної медицини та фармації є розробка заходів профілактики та лікування таких захворювань.

На сьогодні велику увагу у розвинених країнах приділяють лікарським засобам до складу яких входять природнібіологічно активні речовини, які мають широкий спектр фармакологічних властивостей. Саме до таких БАР належить природний біофлавоноїд дигідрокверцетин, який має багатогранну фармакологічну дію поряд із відсутністю шкідливого впливу на організм що створює умови для більш широкого застосування його в медицині для лікування та профілактики захворювань.

Широко використовують тверді оральні форми та краплі дигідрокверцетину, але на жаль всі вони відносяться до харчових добавок та

незарєєстровані в Україні як лікарський засіб. Цікавим та своєчасним для підвищення біодоступності дигідрокверцетину є створення водорозчинних парентеральних або рідких оральних лікарських форм. Тому актуальними для вітчизняної фармацевтичної науки і практики є проведення комплексних досліджень, спрямованих на стандартизацію субстанції дигідрокверцетину, вибір і з'ясування ролі допоміжних речовин і технологічних підходів в одержанні водних розчинів та їх стабілізації для парентерального застосування, що дозволить поповнити асортимент препаратів ангіо- та кардіопротекторної дії. Це є дуже кошовною та складною задачею, в зв'язку з тим, що Державна фармакопея пред'являє дуже жорсткі вимоги до субстанцій, які використовуються для виготовлення лікарських засобів, особливо для парентеральних.

Основною метою роботи була розробка та стандартизація складу та промислової технології ін'єкційних та рідких оральних засобів з високоочищеним природним біофлавоноїдом дигідрокверцетином.

Для досягнення цієї мети дисертантом були вирішені наступні завдання:

- проаналізовано та узагальнено дані наукової літератури щодо сучасного стану проблеми створення ін'єкційних та рідких оральних засобів з природним біофлавоноїдом дигідрокверцетином;
- проведено аналіз продажів ЛЗ групи C05 - ангіопротектори та інших капіляростабілізуючих засобів;
- розроблено методологічний підхід до створення ін'єкційних та рідких оральних засобів з ДГК;
- вивчено фізико-хімічні та фармако-технологічні властивості субстанції (ДГК) та допоміжних речовин;
- розроблено методи стандартизації субстанції ДГК, дослідити її аналітичну якість;
- вивчено фізико-хімічні властивості ДР та обґрунтувати якісний і кількісний склад для ін'єкційних та рідких оральних засобів з ДГК;

- розроблено та стандартизовано технологію одержання ін'єкційних та рідких оральних засобів з ДГК, вивчити та обґрунтувати стабільність в процесі зберігання з метою встановлення терміну придатності;

- узагальнено результати фармакологічних досліджень;

- розроблено відповідну нормативну документацію та проведено апробацію технології в промислових умовах.

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 одержаних результатів. Дисертантом запропонована оригінальна технологія створення нових оральних та ін'єкційних розчинів на основі дигідрокверцетину. Розроблена промислова технологія одержання 10 % та 20 % розчинів дигідрокверцетину на неводних розчинниках в полімерних флаконах-крапельницях по 15 мл.

Бобокало С.В. 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».

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

Проведені токсикологічні дослідження підтверджують нешкідливість отриманих лікарських засобів.

Наукова новизна складу та технології ЛЗ підтверджена 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

Дисертантом в результаті проведених досліджень 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.

Бобокало С.В. вперше в Україні створені технології виробництва ін'єкційних розчинів на основі ДГК. Розроблено та стандартизовано аналітичну (проекти МКЯ) та технологічну документацію на розчини. 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.

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.

Основний зміст роботи.

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

У розділі 1 «Сучасний стан проблеми створення розчинів для орального та ін'єкційного застосування на основі дигідрокверцетину (Огляд літератури)». Дисертантом проведено аналіз даних наукової літератури, який показав, що на сучасному рівні велику увагу приділяють природним біологічно активним речовинам, особливо тим, які мають широкий спектр фармакологічної дії та антиоксидантні властивості. Важливою властивістю біофлавоноїдів є відсутність токсичної дії, тому навіть у великих дозах вони зазвичай не викликають будь-яких негативних реакцій. Крім того, відзначається позитивний ефект від застосування цих сполук у вигляді дієтичних добавок при різних серцево-судинних та нейродегенеративних захворюваннях.

У розділі 2 «Об'єкти та методи досліджень» дисертантом обґрунтовано загальну концепцію досліджень. Представлено науково-методичний підхід до розробки оригінального ін'єкційного лікарського засобу з дигідрокверцетином, розроблено алгоритм досліджень з розробки складу та технології. Наведено характеристику допоміжних речовин, проаналізовано вимоги до створення ін'єкційних та оральних рідких розчинів. Згідно вимог ДФУ здійснено вибір методів дослідження для оцінки якості розроблюваних препаратів та фармацевтичної розробки.

У розділі 3 «Наукове обґрунтування необхідності розробки та впровадження на вітчизняний фармацевтичний ринок оригінального препарату дигідрокверцетину» Бобокало С.В. проаналізовано асортимент лікарських засобів на основі біофлавоноїдів та проведено маркетингове дослідження фармацевтичного ринку щодо споживання таких препаратів. Встановлено, що на фармацевтичному ринку України відсутні розчинні форми дигідрокверцетину для орального та парентерального застосування. Але маючи унікальні біологічні властивості, дигідрокверцетин має один недолік - це погана

розчинність у воді, що є перешкодою при приготуванні ін'єкційної або рідкої оральної форми.

У четвертому розділі «Теоретичне та експериментальне обґрунтування складу парентерального розчину на основі дигідрокверцетину» дисертантом наведено результати експериментальних досліджень з обґрунтування складу парентеральних розчинів. По-першу було вивчено розчинність субстанції дигідрокверцетину у воді та неводних розчинниках. Для підвищення розчинності дигідрокверцетину були проведені дослідження направлені на вибір системи модифікаторів розчинності, стабілізаторів, здатних забезпечити фізико-хімічну і мікробіологічну стабільність отриманих розчинів.

В ході проведених досліджень дисертантом розроблена та стандартизовано оригінальний ін'єкційний розчин «ДГК-Arg» в ампулах по 5 мл та краплі для сублінгвального прийому в полімерних флаконах на 15 мл. Визначено фізико-хімічні, мікробіологічні характеристики розчинів, встановлено термін придатності 2 роки. На дані розчини розроблена та затверджено технічні умови ТУ У 10.8-36988678-001:2013.

Дисертантом обґрунтовано та розроблено оптимальну промислову технологію одержання сублінгвальних розчинів дигідрокверцетину на неводних розчинниках, які зареєстровані в Україні як дієтичні добавки і випускаються фармацевтичними фірмами під назвами «ДГК-Р» та «ДГК-Г».

У розділі 5 «Розробка і стандартизація технології одержання ін'єкційних розчинів ДГК» представлені дослідження із фармацевтичної розробки технологічного процесу одержання лікарських засобів у вигляді водних розчинів ДГК та їх стандартизації. На основі теоретичних та експериментальних досліджень дисертантом встановлені температурні та часові режими приготування, порядок заправки інгредієнтів, визначені межі рН та доведено придатність всіх видів досліджуваного первинного пакування, а саме: ампул по 5 мл зі світлозахисного скла типу ІП-5С1 та USP 1. Бобокало С.В. вивчено стабільність досліджуваних розчинів протягом 27 місяців та

встановлено, що показники якості обох розчинів у досліджуваних видах первинного пакування не виходили за межі проектів МКЯ.

Крім того, дисертантом проведені дослідження різних режимів стерилізації розчину «ДГК-Arg» в ампулах по 5 мл. Рекомендовано два режими стерилізації: 100 °С протягом 30 хвилин та «стерилізуюча фільтрація», які гарантують досягнення стерильності препарату, у той же час не викликають зміни фізико-хімічних властивостей розчину.

Вперше стандартизовані показники якості препарату «ДГК-Arg» в ампулах по 5 мл і розроблені методики їх аналізу. За результатами валідаційних досліджень доведена коректність методик ідентифікації, визначення супровідних домішок та розробленої оригінальної методики кількісного визначення. Методики були апробовані при контролі якості препарату, виготовленого в умовах промислового виробництва АТ «Лекхім-Харків».

Проведено вивчення стабільності зразків препарату «ДГК-Arg» в ампулах по 5 мл одержаних в умовах дослідно-промислового виробництва. Рекомендовано зберігати при кімнатній температурі в захищеному від світла місці. Термін придатності 2 роки.

Визначена гостра токсичність препарату «ДГК-Arg», що дозволяє віднести препарат «ДГК-Arg» за ступенем небезпечності до відносно нешкідливих препаратів (VI клас).

Робота, яка представлена для опонування, є досить цікавою з позиції отримання парентеральних лікарських форм з ДГК.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Дисертаційну роботу виконано на сучасному науковому рівні, також робота базується на достатньому фактичному матеріалі. Структура дисертаційної роботи повністю логічна.

Використані автором сучасні методи досліджень відповідають поставленим завданням та вимогам до розробки лікарських засобів. Вони є об'єктивними та складають основу наукової інтерпретації результатів, що

визначає вагому науково-практичну значимість роботи.

Висновки, наведені у дисертаційній роботі, експериментально обґрунтовані та свідчать про достовірність отриманих результатів.

На підставі вище зазначеного, слід вважати, що сформульовані наукові положення, висновки та рекомендації є достовірними, цілком обґрунтованими та мають об'єктивний характер. Дисертаційна робота Бобокало Сергія Вікторовича цілком і повністю відповідає паспорту спеціальності.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях. Робота добре розпублікована. Опубліковані результати достатньо відображають зміст дисертації. За матеріалами дисертації опубліковано 3 статі у наукових фахових виданнях, 3 статі у інших виданнях, 3 патенти України, 7 тез доповідей на науково-практичних конференціях.

В роботі можна відзначити такі недоліки і дискусійні моменти:

1. Вважаю за необхідне для поліпшення сприйняття інформації в другому розділі додати інформацію про стандартний зразок ДГК, а також навести його параметри стандартизації виробника та інше.
2. В другому розділі доцільно було б додати інформацію про супутні домішки які визначаються в субстанції ДГК, а також навести стандартні зразки на них.
3. На рис. 2.6. наведено ІЧ субстанції ДГК чи її стандартного зразку?
4. На мій погляд висновки до розділу 2 можна біло представити більш чіткіше та конкретніше.
5. Розділ 5.9 на мій погляд потрібно було б розширити і представити більш розгорнуто результати досліджень: вказати які тварини використовувались при проведенні фармакологічних досліджень, який референс препарат використовували та інше.
6. В дисертаційній роботі наведено велику кількість посилань на літературні джерела, які видані понад двадцять років тому (67, 88, 128, 167, 195 та інші).

При ознайомленні з дисертаційною роботою виникло декілька запитань:

1. На сторінці 63 приведені показники якості ДГК при цьому вказано, що кількісний вміст субстанції повинен бути від 97% до 102% в перерахунку на суху речовину – виникає питання не сильно великі межі розбігу?
2. Ви вказали кількість кожної окремої сторонньої домішки не більше 4%, а сума всіх домішок не більше п'яти відсотків, чи не забагато це? Назвіть будь ласка ці супутні домішки.

Вказані недоліки не впливають на загальну високу оцінку роботи, яка виконана на сучасному науковому рівні і розвиває актуальний науковий напрямок – щодорозробки алгоритмів для тестування лабораторій.

Відповідність дисертації вимогам «Порядку присудження наукових ступенів. У цілому дисертаційна робота Бобокало Сергія Вікторовича за темою «Розробка складу і стандартизація технології рідких оральних та ін'єкційних розчинів на основі дигідрокверцетину», на здобуття наукового ступеня доктора філософії є завершеною науковою працею, що має наукове та практичне значення для фармації та медицини. За актуальністю обраної теми, науковою новизною, якістю виконаних досліджень, кількістю наукових публікацій у фахових виданнях повністю відповідає вимогам п.10 «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 167 від 6 березня 2019 року, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 226 – Фармація.

Офіційний опонент:

Завідувач кафедри фармацевтичної хімії,
Запорізького державного медичного університету
доктор фармацевтичних наук,
професор



Власноручний підпис Л.І. Кучеренко

ПІДТВЕРДЖУЮ

Нач. відділу кадрів Запорізького
державного медичного університету

«01» 06 2021 р. Підпис Гудур

Г.М. Гудур-Голова