

## ВІДГУК

офіційного опонента, доктора хімічних наук, професора Свечнікової Олени Миколаївни на дисертаційну роботу Смелової Наталії Миколаївни на тему: «Розробка методик контролю якості інуліну у субстанціях рослинного походження та сировині *Inula helenium* L.», представлену до офіційного захисту в спеціалізовану вчену раду Д 64.605.01 при Національному фармацевтичному університеті МОЗ України на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук зі спеціальності 15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія

**Актуальність теми дисертаційної роботи та її зв'язок з державними і галузевими програмами, пріоритетними напрямками розвитку науки та техніки.** Поліфруктозан інулін – широко розповсюджений компонент ЛЗ та дієтичних добавок, що виконує роль допоміжної речовини, активного фармакологічного компоненту та еталонної речовини для визначенні швидкості клубочкової фільтрації при захворюваннях нирок.

Одним із поширених джерел одержання інуліну в Україні є сировина омону високого (*Inula helenium* L.), яка здавна використовується у народній та в офіційній медицині.

Однак як і для субстанцій інуліну, так і для омону високого кореневищ та коренів відсутня сучасна національна нормативна документація, що може бути використана для вхідного контролю якості.

Тому дослідження, що присвячені розробці сучасних методик контролю якості субстанцій інуліну рослинного походження та ЛРС омону високого вважаю актуальними для фармацевтичної науки.

Дисертаційна робота Смелової Н. М. є фрагментом комплексних науково-дослідних робіт НФаУ «Розробка та валідація методів контролю якості лікарських засобів аптечного та промислового виробництва» (№ державної реєстрації 0114U000949), «Фармакогностичне дослідження лікарської рослинної сировини та розробка фітотерапевтичних засобів на її основі» (№ державної реєстрації 0114U000946). Дисертантом особисто виконані дослідження щодо розробки методик контролю якості інуліну у субстанціях рослинного походження та сировині *Inula helenium* L.

### **Основний зміст роботи.**

У вступі Смеловою Н. М. обґрунтовано вибір теми дослідження та її актуальність; охарактеризовано зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами; сформульовано мету та завдання дослідження, запропоновано методи для вирішення поставлених завдань; зазначено особистий внесок здобувача, а також наукова і практична цінність отриманих результатів.

**Розділ 1. «Інулін – представник фруктанів – перспективне джерело створення нових ЛЗ (Огляд літератури)».** Розділ присвячений аналізу літературних джерел щодо загальної характеристики інуліну:

синтезу у рослинах, хімічній структурі, фізико-хімічних властивостей, існуючих джерел одержання.

Також у розділі 1 автором надана ботанічна характеристика та хімічний склад *Inula helenium* L. – одного із джерел одержання інуліну, який широко поширений на території України.

Смеловою Н. М. приведені основні напрямки застосування поліфруктану інуліну та наголошено на домінуючих фармакологічних властивостях, перспективності його використання у медицині.

**Розділ 2. «Сучасні підходи до контролю якості субстанцій інуліну рослинного походження та ЛРС оману високого».** Даний розділ присвячено аналітичному огляду сучасних ЛЗ, ДД з інуліном та з сировиною оману високого на сучасному фармацевтичному ринку України. Показано, що більшість із наведених засобів вітчизняного виробництва і представляють собою комбінації інуліну з іншими активними компонентами. Автором охарактеризовано існуючу нормативну документацію, що на сьогоднішній день використовується для контролю якості субстанцій інуліну рослинного походження, так і ЛРС оману високого. Також у даному розділі охарактеризовано об'єкти та методи дослідження, які використовувалися при виконанні експериментальної частини роботи.

**Розділ 3. «Розробка сучасних критеріїв якості субстанції інуліну рослинного походження».** У даному розділі приведено результати комплексного дослідження субстанцій інуліну рослинного походження з використання фізико-хімічних та хімічних методів аналізу.

Визначено молекулярні маси аналізованих активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) методом ексклюзійної хроматографії, вивчено властивості субстанцій (опис, ступінь гігроскопічності, розчинність у воді *P*, гарячій воді *P*, органічних розчинниках), проведено ідентифікацію структурних компонентів інуліну у аналізованих серіях субстанцій хімічними реакціями ідентифікації.

Вивчено чистоту серій АФІ інуліну за показниками: «Прозорість і ступінь каламутності рідин», «Ступінь забарвлення рідин», «рН», «Кислотність», «Питоме оптичне обертання», «Хлориди», «Сульфати», «Оксалати», «Кальцій», «Залізо», «Арсен», «Важкі метали», «Сульфатна зола», «Втрата в масі при висушуванні», «Цукри, що відновлюються»; автором запропоновано критерії для їх нормування при впровадженні до ДФУ.

Розроблено методику ідентифікації та визначення чистоти субстанцій інуліну рослинного походження методом ТШХ, вивчено валідаційні характеристики методики. Підбрано умови для використання методики методом ВЕТШХ.

Розроблено методику кількісного визначення інуліну у субстанціях рослинного походження методом ВЕРХ із випарним детектором світлорозсіювання, вивчені валідаційні характеристики методики.

Оптимізована методика кількісного визначення інуліну у субстанціях методом спектрофотометрії у варіанті питомого показника поглинання, проведена ревалідація методики.

Розроблені проекти національних монографій ДФУ «Інулін<sup>N</sup>», «Інулін для виготовлення дієтичних добавок<sup>N</sup>».

**Розділ 4. «Стандартизація вітчизняної ЛРС оману високого за вмістом інуліну».** Четвертий розділ присвячений питанню стандартизації вітчизняної лікарської рослинної сировини оману високого за вмістом інуліну.

Для ЛРС оману високого автором було проведено макро- і мікроскопічне дослідження, а також доведена наявність інуліну та відсутність крохмалю гістохімічними реакціями ідентифікації.

Підібрані умови для ідентифікації інуліну у оману високому кореневищах та коренях методом ТШХ, вивчені валідаційні характеристики розробленої методики. Методику адаптовано для її використання методом ВЕТШХ.

Проведені дослідження щодо верифікації методики кількісного визначення інуліну у ЛРС оману високого методом ВЕРХ з випарним детектором світлорозсіювання, вивчені ревалідаційні характеристики методики.

Досліджено кількісний вміст інуліну та інших водорозчинних полісахаридів методом гравіметрії, підібрані оптимальні умови екстрагування з використанням попередньої ультразвукової обробки сировини.

Розроблений проект національної монографій ДФУ «Оману кореневища та корені<sup>N</sup>».

**Наукова новизна отриманих результатів.** Дисертаційна робота виконана на сучасному науковому рівні і характеризується значимою науковою новизною.

Вперше проведено аналітичний огляд ЛЗ та дієтичних добавок з інуліном та ЛРС оману високого, які присутні на сучасному фармацевтичному ринку України, та аналіз існуючих фармакопейних підходів до контролю їх якості.

Автором здійснено визначення фізико-хімічних показників якості субстанцій інуліну, а також показників якості вітчизняної сировини оману високого за вимогами існуючої нормативної документації.

Вперше розроблено методику ідентифікації та визначення чистоти субстанцій інуліну рослинного походження, а також методику ідентифікації інуліну у сировині *Inula helenium* L. методом ТШХ, визначено валідаційні характеристики методик; підібрано умови для використання методик при аналізі методом ВЕТШХ.

Вперше розроблено методику кількісного визначення інуліну у субстанціях та інуліну у сировині оману високого методом ВЕРХ з

випарним детектором світлорозсіювання, визначено валідаційні характеристики методик.

Автором оптимізовано методики кількісного визначення інуліну в субстанціях рослинного походження методом абсорбційної спектрофотометрії в УФ- та видимій областях, визначено її валідаційні характеристики, та визначення водорозчинних полісахаридів (в перерахунку на інулін) методом гравіметрії.

Вперше розроблено проекти національних монографій на субстанцію інуліну рослинного походження, інуліну для виготовлення дієтичних добавок та сировину оману високого для їх впровадження до Державної фармакопеї України.

**Практичне значення отриманих результатів.** На підставі комплексних експериментальних досліджень автором розроблено проекти національних монографій «Інулін<sup>N</sup>», «Інулін для виготовлення дієтичних добавок<sup>N</sup>» та «Оману кореневища та корені<sup>N</sup>» для їх впровадження до ДФУ.

Розроблену методику ідентифікації та визначення чистоти субстанцій інуліну рослинного походження, що пропонується автором для здійснення вхідного контролю якості субстанції, впроваджено в роботу ряду лабораторій фармацевтичних підприємств та лабораторій з контролю якості ЛЗ.

Представлені у дисертаційній роботі методики визначення якості субстанцій інуліну та сировини оману високого впроваджено в педагогічний процес кафедр провідних галузевих університетів.

Зміст автореферату відповідає основному змісту дисертаційної роботи.

**Повнота викладення матеріалів дослідження в опублікованих роботах і авторефераті, а також їх апробації.**

Дисертаційна робота викладена на 276 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, 4 розділів, загальних висновків, списку використаних джерел літератури та 6 додатків. Обсяг основного тексту дисертації складає 168 сторінок друкованого тексту. Робота ілюстрована 65 таблицями та 64 рисунками. Список використаних джерел містить 255 найменувань, з них 175 кирилицею та 80 латиницею.

**Публікації.** За матеріалами дисертації опублікована 21 наукова робота: 6 статей у фахових виданнях України та світу, з яких 1 стаття, що індексується у наукометричній базі Scopus, 1 інформаційний лист про нововведення у сфері охорони здоров'я, 15 тез доповідей на науково-практичних конференціях, отримано 1 патент України на корисну модель.

**Апробація.** Матеріали дисертаційної роботи обговорювалися на 15 наукових конференціях і знайомі науковій спільноті.

**Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень і практичних рекомендацій.** Наукові положення та висновки, які сформульовано у дисертаційній роботі, експериментально обґрунтовані та

логічно витікають з одержаних результатів. Робота виконана за допомогою сучасного аналітичного обладнання та із застосуванням актуальних методів дослідження.

Використані у дисертації статистичні методи обробки даних та проведена валідація методик підтверджують достовірність отриманих результатів. Висновки після розділів та загальні висновки чітко обґрунтовані та відображають зміст дисертаційного дослідження.

Поряд з тим до роботи є декілька **зауважень**:

1. Нечітко обґрунтовано вибір об'єктів дослідження (11 зразків), за яким принципом їх відбирали?
2. Незрозуміло, чому у таблиці 3.18 у серії 01 довірчий інтервал складає  $\approx 50\%$  від середнього значення на відміну від інших серій, де він приблизно однаковий, та значно менше середнього значення
3. В тексті роботи присутні граматичні та орфографічні помилки.

Зроблені зауваження мають редакційний характер і не впливають на загальну високу оцінку дисертаційної роботи, яка написана професійною науковою мовою і характеризує автора як кваліфікованого спеціаліста з питань фармацевтичного аналізу.

Отже, за актуальністю теми, новизною, теоретичною та практичною значимістю, а також обсягом досліджень дисертаційна робота **СМЕЛОВОЇ Наталії Миколаївни** на тему: *«Розробка методик контролю якості інуліну у субстанціях рослинного походження та сировині *Inula helenium L.*»* відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 р., та паспорту спеціальності 15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія, а її автор **СМЕЛОВА Наталія Миколаївна** заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук.

**Офіційний опонент:**

Завідувач кафедри хімії Харківського національного педагогічного університету імені Г.С. Сковороди, доктор хімічних наук, професор

О.М. Свечнікова

