ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу
Сліпченко Галини Дмитрівни
на тему **«Наукове та експериментальне обґрунтування створення лікарських засобів на основі рослинної сировини та екстракту шоломниці байкальської»**, яка представлена 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. Пошук нових лікарських засобів рослинного походження є актуальним в сучасних умовах, коли спостерігається тенденція до застосування препаратів природного походження, які за ефективністю не поступаються синтетичним лікарським засобам, але діють м'якше і є безпечнішими.

Особливо перспективними є такі засоби для профілактики та лікування порушень вищих психічних функцій, зокрема пам'яті, які зустрічаються при багатьох захворюваннях головного мозку, а за останні роки і після захворювання на COVID-19, а також для лікування дерматологічних захворювань, при яких хворим доводиться приймати значну кількість препаратів, зокрема синтетичного походження.

Серед лікарської рослинної сировини для лікування і профілактики даних проблем заслуговує уваги шоломниця байкальська (*Scutellaria baicalensis Georgi*), яка містить багатий комплекс біологічно активних сполук та виявляє різні фармакологічні ефекти, зокрема ноотропний, седативний, протизапальний, протиалергійний та інші.

Тому актуальною на сьогодні проблемою є обґрунтування методології створення лікарських засобів на основі даної рослинної сировини, зокрема таблеток та капсул із ноотропною і седативною дією та емульгелю з антимікробною, протизапальною та репаративною дією.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана у відповідності з планом науково-дослідних робіт

Національного фармацевтичного університету і є фрагментом науково-дослідної теми «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини» (№ державної реєстрації 0114U000945). Тема дисертаційної роботи затверджена на засіданні Вченої ради Національного фармацевтичного університету (протокол № 8 від 19.03.2009 р.; скоригована назва теми – протокол № 10 від 28.11.2019 р.)

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій. У дисертаційній роботі чітко сформульована мета та визначені основні задачі дослідження. Аналіз матеріалів дисертаційної роботи показує, що дослідження виконані на сучасному науковому рівні. Експериментальні дослідження, наведені в роботі, супроводжуються використанням сучасних фізико-хімічних (деривативна термогравіметрія, мікроскопія, високоефективна рідинна хроматографія, спектрофотометрія), фармакотехнологічних (текучість, кристалографічні характеристики, насипна густина, спресованість, сила виштовхування, втрата в масі при висушуванні, визначення середньої маси, часу розпадання, стійкості до роздавлювання, розчинення), біофармацевтичних (визначення біодоступності діючих речовин за допомогою біорелевантних середовищ), мікробіологічних, фармакологічних методів, а також математичним плануванням експерименту та статистичною обробкою результатів досліджень.

Наукові положення, висновки та рекомендації, отримані Г. Д. Сліпченко у дисертаційній роботі, базуються на достатній кількості експериментального матеріалу та логічно витікають з одержаних результатів. Загальні висновки викладені чітко та повністю відображають результати дисертаційної роботи. Тому наукові положення, висновки та наведені рекомендації слід вважати об'єктивними та науково обґрунтованими.

Наукова новизна та теоретичне значення дисертаційних досліджень. У дисертаційній роботі Г. Д. Сліпченко запропоновано науково-методологічні підходи до розробки твердих і м'яких лікарських форм на основі рослинної сировини.

Уперше на основі фізико-хімічних, біофармацевтичних, фармако-

технологічних, мікробіологічних і фармакологічних досліджень, з використанням математичного планування експерименту, теоретично та експериментально обґрунтовано склад і технологію таблеток, капсул та емульгелю з шоломниці байкальської.

З метою підтвердження біодоступності діючої речовини з емульгелю проведено вивчення вивільнення флавоноїдів із використанням біорелевантних середовищ методом спектрофотометрії.

Розроблено методики визначення суми флавоноїдів у перерахунку на байкалін у шоломниці байкальської екстракті сухому та подрібнених коренях шоломниці байкальської та в оригінальних препаратах на їх основі. Встановлено стабільність розроблених препаратів, терміни та умови їх зберігання.

Уперше встановлено залежність фармакологічної активності лікарських форм на основі шоломниці байкальської від виду використаної сировини та підтверджено їх виражену специфічну активність.

Розроблено проєкти технологічних регламентів та методів контролю якості на запропоновані лікарські засоби.

Оригінальність складу та технологію розроблених засобів захищено патентом на винахід № 121534 «Емульгель для лікування II та III фази ранового процесу на основі рослинної сировини» і трьома патентами України на корисну модель (№ 129790 «Фармацевтична композиція ноотропної дії», № 129791 «Фармацевтична композиція для поліпшення інтеграційної діяльності головного мозку у формі таблеток», № 134728 «Спосіб фармакологічної корекції патологічних станів, що ґрунтуються на гіпоксії»).

Наукова новизна результатів дисертаційних досліджень підтверджена також отриманням свідоцтва Державної служби інтелектуальної власності України про реєстрацію авторського права на дві методичні рекомендації: «Технологічні підходи до створення капсул на основі нативної рослинної сировини» і «Технологічні підходи до створення таблеток на основі рослинних екстрактів».

Як нововведення зареєстровано «Технологічні підходи до створення таблеток на основі рослинних екстрактів» (Реєстр галузевих нововведень

№ 440/5/18) і «Технологічні підходи до створення капсул на основі нативної рослинної сировини» (Реєстр галузевих нововведень № 441/5/18).

Практичне значення роботи. Одержані Г. Д. Сліпченко результати мають важливе практичне значення, оскільки дисертантом запропоновано для вітчизняного фармацевтичного виробництва три оригінальні препарати: таблетки під умовною назвою «Скутекс», капсули під умовною назвою «Скутелла» та емульгель на основі рослинної сировини шоломниці байкальської.

Розроблено проєкти нормативної документації на виробництво та контроль якості запропонованих препаратів. Технології виробництва таблеток і твердих желатинових капсул апробовано у промислових умовах ПАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», м. Київ, а технологію емульгелю апробовано в умовах ТОВ «Леда», м. Харків, що підтверджено відповідними актами впровадження.

Розроблено інформаційний лист № 107-2019 «Методики якісного та кількісного визначення сухого екстракту шоломниці байкальської у складі таблеток «Скутекс», який загалом отримали 110 організацій.

Фрагменти дисертаційних досліджень впроваджено у навчальний процес ряду кафедр закладів вищої освіти фармацевтичного спрямування.

Повнота викладу основних результатів в наукових фахових виданнях. Результати дисертаційної роботи добре висвітлені у публікаціях. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 59 наукових праць, з яких 25 статей у наукових виданнях (18 – у вітчизняних фахових виданнях; 7 – у закордонних виданнях, з яких 2 цитуються наукометричною базою даних Scopus), 2 методичні рекомендації, 1 патент України на винахід, 3 патенти України на корисну модель, 2 авторських свідоцтва, 1 інформаційний лист, 5 статей в інших виданнях та 20 тез доповідей.

Структура та зміст дисертації. Дисертація Г. Д. Сліпченко має традиційну структуру, складається з анотації, вступу, семи розділів, загальних висновків, списку використаних джерел літератури і додатків. Список використаних джерел

містить 454 найменування, з них 280 кирилицею та 174 латиницею. Робота ілюстрована таблицями та рисунками.

У вступі обґрунтовано актуальність теми, зв'язок роботи з науковими програмами, сформульовано мету та завдання дослідження, визначено наукову новизну та практичне значення отриманих результатів, наведено відомості про особистий внесок здобувача та апробацію результатів роботи, публікації, а також структуру дисертації.

У першому розділі «Сучасний стан питання щодо створення фітопрепаратів з ноотропною, седативною та репаративною дією» наведено результати аналізу даних літератури щодо сучасних підходів до створення ноотропних, седативних та ранозагоювальних препаратів, а також фітопрепаратів у цілому.

За даними літератури встановлено перспективність створення твердих лікарських форм на основі шоломниці байкальської для розширення асортименту ноотропних препаратів із седативним ефектом та створення засобу для лікування ран у формі емульгелю.

Досліджено асортимент допоміжних речовин, які використовуються у виробництві таблеток на основі рослинних екстрактів, та перспективність використання методів грануляції. Вивчено чинники, які впливають на якість отриманих таблеток.

Другий розділ «Обґрунтування загальної концепції і методів досліджень. Об'єкти та методи досліджень» присвячений обґрунтуванню загальної методології проведення досліджень з розробки лікарських засобів на основі рослинної сировини з урахуванням вимог до конкретної лікарської форми.

У розділі наведено характеристику об'єктів дослідження та описано методи вивчення, зокрема фізико-хімічні, фармакотехнологічні, структурно-механічні, біофармацевтичні, мікробіологічні, фармакологічні та інші.

Третій розділ «Маркетингові дослідження ноотропних препаратів» присвячений дослідженням вітчизняного ринку фармацевтичних препаратів ноотропної дії. Дослідження, проведені за даними Державного реєстру лікарських засобів України, показали, що на фармацевтичному ринку України асортимент

даних препаратів досить широкий, проте це препарати на основі лише 13 активних фармацевтичних інгредієнтів; більшість ноотропних препаратів є синтетичного походження.

Дослідження ноотропних препаратів рослинного походження показало, що більшість препаратів даної групи є іноземного виробництва; вітчизняні засоби рослинного походження переважно виробляються у вигляді рідких лікарських форм – настойок та екстрактів, які мають ряд недоліків, і їх кількість незначна, зокрема з шоломниці байкальської на ринку є лише один препарат у формі рідкого екстракту, який рекомендується як седативний засіб.

За результатами даних досліджень було визначено цей напрямок як перспективний в аспекті поповнення асортименту новими препаратами.

У розділі також наведено визначення конкурентних можливостей препаратів ноотропної дії на основі шоломниці байкальської з використанням методу SWOT-аналізу та представлено розрахунки вартості лікування препаратами із шоломниці байкальської (таблетками і капсулами), що підтвердило доцільність їх впровадження у виробництво.

Четвертий розділ «Розробка складу і технології таблеток на основі шоломниці байкальської екстракту сухого» присвячений дослідженням зі створення твердого лікарського засобу на основі шоломниці байкальської у формі таблеток.

Проведено аналіз фармакотехнологічних властивостей досліджуваної субстанції - шоломниці байкальської екстракту сухого та показано неможливість використання прямого пресування для отримання таблеток, а доцільність застосування методу вологого гранулювання. З допомогою методу математичного планування експерименту, а саме використання латинського квадрата третього порядку, здійснено вибір допоміжних речовин для таблеток.

З метою вибору оптимальної технології таблеток були проведені термогравіметричні дослідження екстракту сухого, таблеткової маси та допоміжних речовин, які дозволили установити відсутність хімічної взаємодії між компонентами у складі таблеток та визначити температуру сушіння гранул. Для

вибору оптимального режиму пресування таблеток було досліджено вплив питомого тиску пресування на основні фармакотехнологічні показники таблеток.

Визначено параметри стандартизації таблеток, розроблено методики якісного та кількісного визначення діючої речовини та проведено валідацію методики кількісного визначення суми флавоноїдів у перерахунку на байкалін спектрофотометричним методом. Встановлено термін придатності, умови зберігання та вид упаковки для таблеток – 2 роки при температурі зберігання 15–25 °С у контурній чарунковій упаковці.

Дослідження, наведені у даному розділі, лягли в основу розробки технологічного промислового регламенту на виробництво таблеток «Скутекс», який апробовано в умовах промислового виробництва НВЦ «Борщагівський ХФЗ», м. Київ.

П'ятий розділ «Обгрунтування складу і технології капсул на основі подрібнених шоломниці байкальської коренів» присвячений дослідженню зі створення капсул з нативною рослинною сировиною – подрібненими коренями шоломниці байкальської.

Досліджено фракційний склад сировини шоломниці байкальської коренів, подрібненої різними методами - методом вальцювання та з допомогою молоткової дробарки. Вивчено кристалографічні властивості подрібненого порошку лікарської рослинної сировини та встановлено відмінність форми та розміру частинок від способу подрібнення. Вивчено основні технологічні показники порошків різних фракцій подрібнених шоломниці байкальської коренів та показано залежність між фракційним складом і фармакотехнологічними показниками.

Проведено визначення біодоступності біологічно активних речовин з лікарської рослинної сировини шоломниці байкальської з використанням біорелевантних середовищ, які максимально наближені до внутрішніх рідин людського організму. Розроблено методики визначення концентрації байкаліну у середовищах спектрофотометричним методом. Даними дослідженнями встановлено, що подрібнення сировини методом вальцювання забезпечує більш

високу біодоступність біологічно активних речовин, та доведено перспективність застосування препаратів з нативним порошком коренів шоломниці байкальської без екстрагування діючих речовин.

Проведено дослідження кінетики вологопоглинання подрібненого порошку коренів та впливу вологи на текучість і насипну густину, які показали, що при розробці капсульованої лікарської форми немає необхідності вводити до складу препарату вологорегулятори, тобто підтвердили можливість створення нового лікарського засобу з нативної рослинної сировини з використанням мінімальної кількісті допоміжних речовин.

Розроблено технологію твердих желатинових капсул із подрібненими коренями шоломниці байкальської та визначено параметри стандартизації капсул, розроблено методики якісного та кількісного визначення діючих речовин. Визначено термін придатності, умови зберігання та вид упаковки для капсул – 2 роки при температурі зберігання не більше 25°С в контурній чарунковій упаковці.

За результатами досліджень, наведених у даному розділі, розроблено технологічний промисловий регламент на виробництво капсул «Скутелла», який апробовано в умовах промислового виробництва НВЦ «Борщагівський ХФЗ», м. Київ.

Шостий розділ «Дослідження з розробки складу і технології емульгелю із шоломниці байкальської екстрактом сухим з протизапальною та репаративною дією» присвячений дослідженням зі створення нового лікарського засобу для місцевого лікування ран на основі шоломниці байкальської екстракту сухого у формі емульгелю.

У розділі також наведено результати дослідження асортименту дерматологічних лікарських засобів з антимікробною, протизапальною та ранозагоювальною дією, якими показано, що препарати з активними інгредієнтами рослинного походження представлені на фармацевтичному ринку України переважно рідкими лікарськими формами (настойками) та гідрофобними мазями, які мають суттєві недоліки, та доведено перспективність створення лікарського засобу у формі емульгелю, який буде забезпечувати пом'якшувальні

властивості завдяки наявності олійної фази, але не буде створювати «парникового» ефекту через менш в'язку консистенцію та більший вміст гідрофільної фази.

З метою обґрунтування способу введення сухого екстракту коренів шоломниці байкальської до складу лікарської форми було вивчено його розчинність у воді очищеній, гліцерині та олії кукурудзяній і доведено доцільність його введення у водну фазу емульгелю.

З метою розробки складу основи емульгелю були досліджені гелеутворювальні речовини, які найчастіше використовуються для розробки засобів місцевої дії - карбомер, натрію альгінат та гідроксіетилцелюлоза. Як олійну фазу досліджено олію кукурудзяну, як емульгатори - полоксамер, емульгатор № 1 та комплексний емульгатор Prolipid 141.

Вибір оптимального складу основи емульгелю проведено на основі аналізу реограм плину зразків емульгелю та їх мікроскопічного дослідження.

Вибір концентрації шоломниці байкальської екстракту сухого проведено з допомогою мікробіологічних досліджень, зокрема вивчення антимікробної активності зразків емульгелю у порівнянні з розчином хлорфіліпту олійного. Мікробіологічними дослідженнями також обґрунтовано вибір консерванта у складі емульгелю та підтверджено його мікробіологічну чистоту.

Термін придатності емульгелю - 2 роки при температурі 25 °С - встановлено шляхом вивчення властивостей препарату протягом 27 місяців при двох температурних режимах - 5 ± 3,0 та 25 ± 2 °С. Як тара для емульгелю обрані туби алюмінієві з мембраною, які забезпечують герметичність у процесі тривалого зберігання.

За результатами досліджень розроблено технологію емульгелю, новизна якого підтверджена патентом України на винахід. Розроблено проєкт методів контролю якості на гель та апробовано технологію емульгелю в умовах промислового виробництва ТОВ «Леда», м. Харків.

Сьомий розділ «Обговорення результатів фармакологічних досліджень порошку шоломниці байкальської подрібнених коренів та екстракту сухого і

препаратів на їх основі» містить результати дослідження залежності фармакологічної активності запропонованих лікарських засобів від виду використаної сировини і лікарської форми.

Встановлено, що таблетки з сухим екстрактом шоломниці байкальської і капсули подрібнених коренів шоломниці байкальської виявляють виражену ноотропну (антиамнестичну) активність на рівні препарату порівняння «Білобіл». Таблетки, на відміну від препарату порівняння «Білобіл та капсул подрібнених коренів шоломниці байкальської, виявляють тенденцію до антидепресивної дії, а капсули подрібнених коренів шоломниці байкальської виявляють виражену протитривожну дію.

Фармакологічні дослідження довели протизапальну і репаративну дію запропонованого препарату у вигляді емульгелю та відсутність токсичного впливу за умов короткотривалої дії при двох шляхах введення (внутрішньошлунковому та нашкірному нанесенні) на двох видах лабораторних тварин (мишах і щурах) і відсутність місцевоподразливої дії. Згідно з класифікацією К. К. Сидорова досліджуваний засіб належить до IV класу токсичності – малотоксичні речовини.

Таким чином, в основу дисертації покладено методологічний підхід до розробки лікарських засобів різної спрямованості дії у формі твердих та м'яких лікарських засобів на основі рослинної сировини та всебічні експериментальні дослідження з обґрунтування складу, опрацювання технології, розробки методів контролю якості та дослідження специфічної активності.

Автореферат повністю відповідає змісту та структурі дисертації.

Дисертаційна робота добре оформлена та структурована. Висновки до розділів та до роботи, в цілому, є чіткими та відображають одержані результати.

Зауваження щодо змісту і оформлення дисертації та автореферату, завершеності в цілому. При рецензуванні дисертаційної роботи виникли деякі запитання, зауваження і побажання:

1. На нашу думку, у розділі 1, доцільно було б вказати, яка доступність заготівлі сировини шоломниці байкальської в Україні, оскільки у нас немає місць природного її зростання, а лише колекції ботанічних садів.
2. У розділі 4 доцільно було б навести інформацію щодо розробника сухого екстракту шоломниці байкальської, та чи виробляється даний екстракт на сьогодні «Борщагівським хіміко-фармацевтичним заводом»?
3. Оскільки біорелевантні середовища, використані для дослідження біодоступності біологічно активних речовин з подрібнених коренів шоломниці байкальської не були готовими розчинами, як вказано у розділі 2, їх готували за рецептурою і технологіями, наведеними в літературі, то доцільно було б подати їх технологію та обґрунтувати призначення компонентів, що вводились до їх складу.
4. У розділі 6, при виборі оптимального гелеуворювача досліджували лише одну їх концентрацію 1,5 %, чи не доцільно було б дослідити інші концентрації гелеутворювачів.
5. Доцільно було б пояснити чим зумовлено вибір препарату порівнянні - розчину хлорфіліпту олійного - при дослідженні антимікробної активності емульгелю, чому як препарат порівняння не застосовували м'який лікарський засіб.

Слід зауважити, що вказані недоліки не мають принципового характеру та не знижують цінності представленого наукового дослідження.

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження. Результати дисертаційної роботи Г. Д. Сліпченко можуть бути корисними для майбутніх розробок зі створення новий твердих та м'яких лікарських засобів на основі рослинної сировини. Проведені дослідження є перспективними щодо їх подальшого впровадження у виробництво.

Висновок про відповідність дисертації вимогам Положення. Дисертаційна робота на тему «Наукове та експериментальне обґрунтування створення лікарських засобів на основі рослинної сировини та екстракту шоломниці байкальської» є завершеною працею і за обсягом виконаних

досліджень, рівнем одержаних результатів, які в сукупності вирішують важливу науково-прикладну проблему, що полягає у розробці методологічного підходу до створення лікарських препаратів різної спрямованості дії на основі рослинної сировини, за науковим і практичним значенням, впровадженням результатів у практику та кількістю публікацій у фахових виданнях відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою КМУ № 567 від 24.07.2013 р. (зі змінами), а її автор Сліпченко Галина Дмитрівнна заслуговує присудження наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація.

Офіційний опонент,
завідувач кафедри технології ліків і біофармації
Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького,
доктор фармацевтичних наук, доцент С. Б. Білоус

Підпис

ЗАСВІДЧУЮ
ВЧЕНИЙ СЕКРЕТАР
ЛЬВІВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОГО
МЕДИЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ
ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО