

## **ВІДГУК**

**офіційного опонента на дисертаційну роботу**

**Сліпченко Галини Дмитрівни «Наукове та експериментальне обґрунтування створення лікарських засобів на основі рослинної сировини та екстракту шоломниці байкальської», 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.**

Серед головних проблем сучасного суспільства слід зазначити стрес і постійне нервово напруження, марно нервову та психічну патологію відносять до провідних причин захворюваності як чоловіків, так і жінок у світі. Провокує нервові розлади різних форм у населення сучасний ритм життя, перенавантаження, а також негативні впливи зовнішнього середовища, які потребують вжиття заходів щодо посилення адаптаційних можливостей організму.

Актуальною проблемою сьогодення є створення ефективних та безпечних психотропних препаратів. Профілактика та лікування порушень вищих психічних функцій зокрема, пам'яті, є однією із актуальних та пріоритетних медичних та соціальних проблем. Зараз когнітивні прояви, пов'язані з новою коронавірусною інфекцією (COVID-19), яка викликає розлади пам'яті.

Ще однією важливою проблемою сучасного суспільства є травматизм, понад 60% якого становлять поверхневі ушкодження та рани, що як і гнійно-запальні процеси м'яких тканин потребують комплексної терапії, у тому числі місцевої, ранозагоювальними та антимікробними ЛЗ.

Перспективним об'єктом для створення нових препаратів є шоломниця байкальська, яка містить багатий комплекс біологічно активних сполук.

### **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). Тема дисертаційної роботи затверджена на засіданні Вченої ради НФаУ (протокол № 8 від 19.03.2009 р.). Назву теми було скориговано – протокол № 10 від 28.11.2019.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Уперше автором запропоновано методологічні підходи до створення твердих лікарських форм на основі рослинної сировини ноотропної і седативної дії та м'якої лікарської форми – емульгелю репаративної дії.

На підставі фізико-хімічних, фармакотехнологічних, біофармацевтичних, мікробіологічних і фармакологічних досліджень теоретично та експериментально обґрунтовано склад і технологію нових оригінальних твердих лікарських препаратів у формі капсул і таблеток та емульгелю із сировини підземної частини шоломниці байкальської.

Використовуючи методи математичного планування експерименту науково обґрунтовано склад і технологію таблеток з шоломниці байкальської сухим екстрактом. За допомогою планів дисперсійного аналізу встановлено взаємозв'язок між фізичними і технологічними характеристиками активних та допоміжних речовин і властивостями таблеток.

Розроблено склад твердих желатинових капсул з подрібненими шоломниці байкальської коренями та для підтвердження біодоступності діючої речовини проведено вивчення вивільнення суми флавоноїдів із використанням біорелевантних середовищ методом спектрофотометрії. Вивчено вплив способу подрібнення сировини на біодоступність отриманого препарату у формі капсул з нативним порошком та встановлено критичні параметри при виробництві препарату.

Уперше розроблено склад емульгелю із вмістом шоломниці байкальської екстрактом сухим на емульсійній основі з антимікробною, протизапальною та репаративною дією.

Розроблено методики визначення суми флавоноїдів у перерахунку на байкалін у шоломниці байкальської екстракті сухому і подрібненій сировині та в оригінальних препаратах на їх основі та встановлено стабільність розроблених препаратів, терміни та умови їх зберігання. Розроблено проекти технологічного регламенту та МКЯ на оригінальні препарати. Як нововведення зареєстровано «Технологічні підходи до створення таблеток на основі рослинних екстрактів» (Реєстр галузевих нововведень № 440/5/18) та «Технологічні підходи до створення капсул на основі нативної рослинної сировини» (Реєстр галузевих нововведень № 441/5/18).

Установлено залежність фармакологічної активності від виду використаної сировини (екстракту сухого та подрібненої нативної сировини шоломниці байкальської коренів) та доведено виражену антиамнестичну дію таблеток (на основі шоломниці екстракту сухого) та капсул (подрібнені шоломниці байкальської корені), а також антидепресивну, анксиолітичну та седативну дію таблеток, протитривожну та антигіпоксичну дію капсул. Фармакологічними дослідженнями уперше доведено репаративну та протизапальну дію одержаного емульгелю на основі сухого екстракту шоломниці байкальської.

Новизна досліджень захищена патентом на винахід та трьома патентами України на корисну модель та підтверджена отриманням свідоцтва Державної служби інтелектуальної власності України про реєстрацію авторського права на твір на методичні рекомендації: «Технологічні підходи до створення капсул на основі нативної рослинної сировини» і «Технологічні підходи до створення таблеток на основі рослинних екстрактів» (№ 83776 від 18.12.2018 р.; № 86845 від 15.03.2019 р.).

#### **Практичне значення одержаних результатів.**

Уперше на підставі проведених фізико-хімічних,

фармакотехнологічних, біофармацевтичних, фармакологічних та мікробіологічних досліджень створено і запропоновано для практичної медицини нові оригінальні препарати: таблетки та емульгель на основі шоломниці байкальської екстракту сухого та капсули на основі нативної сировини (подрібнених шоломниці байкальської коренів).

Розроблено проекти нормативної документації на виробництво та контроль якості препаратів. Запропоновано вид упаковки й встановлено термін придатності та умови зберігання.

Розроблено технології виробництва таблеток СЕШБ і твердих желатинових капсул ПКШБ, які апробовано у промислових умовах ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», м. Київ, акт упровадження від 21.11.19 р. та виробництво емульгелю в умовах промислового виробництва ТОВ «Леда», м. Харків, акт упровадження від 18.06.20 р.

Розроблено інформаційний лист № 107-2019, який ухвалено ЕПК «Фармація» МОЗ та НАМН України (протокол № 106 від 26.03.2019 р.) та видано МОЗ України «Методики якісного та кількісного визначення сухого екстракту шоломниці байкальської у складі таблеток «Скутекс».

Окремі фрагменти роботи упроваджено у освітній процес: кафедри технології лікарських форм Ташкентського фармацевтичного університету (акт впровадження від 26.12.2013 р.), кафедри технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (акт впровадження від 11.01.2018 р.), кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка» (акт впровадження від 17.05.2018 р.), кафедри організації та економіки фармації Івано-Франківського національного медичного університету (акт впровадження від 18.10.2018 р.), Одеського національного медичного університету кафедри технології ліків (акт впровадження від 25.10.2018 р.), кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського (акт впровадження від 15.11.2018 р.), кафедри аптечної та

промислової технології ліків Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (акт впровадження від 19.03.2018 р.).

За результатами проведених досліджень розроблено методичні рекомендації:

1) «Технологічні підходи до створення капсул на основі нативної рослинної сировини», ухвалені ЕПК «Фармація» МОЗ і НАМН України (протокол № 104 від 24.10.2018 р.), які знайшли застосування у освітньому процесі кафедри технології ліків Одеського національного медичного університету (акт впровадження від 24.10.2019 р.), у роботі науково-дослідної лабораторії ТОВ «Науково-виробнича фармацевтична компанія «ЕЙМ»» (акт впровадження від 19.12.2019 р.), а також використані при розробці капсул на основі нативної рослинної сировини в ДП «ДНЦЛЗ» (акт впровадження від 12.12.2019 р.).

2) «Технологічні підходи до створення таблеток на основі рослинних екстрактів» ухвалені ПК «Фармація» МОЗ і НАМН України (протокол № 104 від 24.10.2018 р.), які знайшли застосування у освітньому процесі кафедри технології ліків Одеського національного медичного університету (акт впровадження від 18.12.2019 р.), у роботі науково-дослідної лабораторії ТОВ «Науково-виробнича фармацевтична компанія «ЕЙМ»» (акт впровадження від 19.12.2019 р.), а також використані при розробці таблеток на основі рослинних екстрактів у ДП «ДНЦЛЗ» (акт впровадження від 11.12.2019 р.).

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею. Безпосередньо дисертантом здійснено інформаційний пошук, проаналізовано й узагальнено дані літератури за обраним напрямком.

Особисто дисертантом сформульовано напрямок та методологію досліджень з отримання й упровадження в медичну практику твердих лікарських препаратів на основі шоломниці байкальської екстракту сухого та подрібнених коренів. Авторкою теоретично обґрунтовано та експериментально розроблено склад і технологію нових оригінальних

препаратів у формі таблеток і капсул з ноотропною дією та м'якої лікарської форми — емульгелю. Проведено дослідження з вивчення фізико-хімічних, біофармацевтичних, фармакотехнологічних властивостей зразків препаратів. Вивчено стабільність препаратів під час зберігання й установлено термін їх придатності. Розроблено нормативну документацію на виробництво таблеток, капсул, емульгелю та на контроль їх якості. Результати отриманих досліджень статистично оброблені, систематизовані й опрацьовані.

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, що сформульовані у дисертаційній роботі та їх достовірність.**

Дисертаційна робота Сліпченко Г.Д. виконана на високому науковому рівні. Розроблена методологія з урахуванням проблематики мети досліджень передбачала проведення комплексних досліджень, які дисертантка здійснювала послідовно, використовуючи сучасні методи досліджень. Аналіз та узагальнення даних спеціалізованих інформаційних джерел літератури підтвердили актуальність обраної теми за напрямком дисертаційної роботи. Наукові положення, висновки і рекомендації, що викладені у дисертації, ґрунтуються на використанні достатнього інформаційного й експериментального матеріалу. Висновки, які сформульовані у роботі аргументовані і підтверджені результатами досліджень.

Отже, високий ступінь обґрунтованості та достовірності результатів і висновків, описаних у науково-експериментальній роботі Сліпченко Г.Д., не викликає сумніву.

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

За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 59 наукових праць, а саме: 25 статей у наукових виданнях (з них 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, 20 тез доповідей.

Обсяг дисертаційної роботи складає 454 сторінки машинописного тексту, а структура дисертації складається зі вступу, огляду літератури і 6 розділів експериментальної частини, загальних висновків, списку використаних джерел та додатків. Обсяг основного тексту дисертації складає 302 сторінки друкованого тексту. Робота містить 88 таблиць і 73 рисунків. Список використаних джерел містить 454 найменування, з них 280 кирилицею та 174 латиницею.

У **першому розділі** дисертантом наведені результати аналізу літературних джерел стосовно підстав для створення вітчизняних ЛЗ з ноотропною та седативною дією, висвітлено необхідність розробки ЛЗ репаративної дії на основі рослинної сировини для лікування ранового процесу II та III стадії, проаналізовано питання сучасного стану створення ЛЗ рослинного походження та розкрито технологічні аспекти їх виготовлення. Автором акцентовано на перспективності розробки ЛЗ у твердих та м'яких лікарських формах на основі шоломниці байкальської як ноотропних ЛЗ із седативним ефектом та м'яких ЛЗ репаративної дії. Розглянуто ролі допоміжних речовин у виробництві таблеток та капсул (наповнювачів, пластифікаторів, барвників, консервантів, зв'язувальних, розпушувальних та антифрикційних речовин), обговорено перспективи використання різних методів грануляції при отриманні таблеток на основі рослинних екстрактів та чинники, що впливають на якість ЛЗ у формі таблеток.

У **другому розділі** запропоновано методологічний підхід до створення препаратів на основі рослинної сировини шоломниці байкальської (підземної частини) у формі таблеток та капсул на основі ЛРС. Також наведено властивості обраних діючих і допоміжних речовин; методи і умови проведення досліджень, які були використані при розробці складу, технології і визначенні показників якості розроблених препаратів.

У третьому розділі проведено маркетингові дослідження ринку ноотропних препаратів, за результатами яких показано перспективи поповнення асортименту новими препаратами зазначеної дії на основі шоломниці байкальської. Методом SWOT-аналізу показані конкурентні можливості та загрози при виведенні препаратів на ринок розраховано вартість курсу лікування, доведено доцільність виробництва розроблених препаратів та їх застосування в медичній практиці.

У четвертому розділі досліджено фізико-хімічні та фармакотехнологічні властивості СЕШБ за результатами яких спрогнозовано необхідність уведення зв'язувальних речовин. Методом математичного планування експерименту з використанням латинського квадрату третього порядку обрано допоміжні речовини. За допомогою методу випадкового балансу запропоновано склад 16-ти серій таблеток із різним вмістом допоміжних речовин і середньою масою, що виступали кількісними факторами з метою визначення оптимального складу таблетованої лікарської форми. На основі симетричного композиційного ротатабельного плану 2-го порядку та вивчення 3-х кількісних факторів на п'яти рівнях теоретично обґрунтовано та експериментально підтверджено склад таблеток з сухим екстрактом шоломниці байкальської.

Проведеним термогравіметричним аналізом сухого екстракту шоломниці байкальської, таблеткової маси та допоміжних речовин встановлено відсутність хімічної взаємодії між компонентами у складі лікарської форми, а також встановлено температуру сушіння  $55 \pm 5^\circ\text{C}$ .

Проведені дослідження з вивчення кінетики сушіння грануляту при застосуванні різних типів сушарок та впливу режимів сушіння на розмір гранул, у підсумку яких доведено відсутність впливу на якість кінцевого продукту. Вивчено вплив питомого тиску пресування на фармакотехнологічні показники якості таблеток на підставі яких обрано питомий тиск пресування від 120 до 250 МПа.

Поетапно представлено промислову технологію таблеток із сухим

екстрактом шоломниці байкальської.

Розроблено методики ідентифікації суми флавоноїдів у препараті методом тонкошарової хроматографії у перерахунку на байкалін та за УФ-спектром поглинання, а також кількісного визначення суми флавоноїдів у таблетках із сухим екстрактом шоломниці байкальської спектрофотометричним методом у перерахунку на байкалін, що валідовано.

Визначено стабільність ЛЗ у формі таблеток протягом 24 міс при зберіганні 2 роки при температурі 15-25°C у контурній чарунковій упаковці.

**У п'ятому розділі наведено** розробці капсул з подрібненим корінням та кореневищем шоломниці байкальської. Визначено кристалографічні характеристики подрібненої ЛРС, встановлено відмінність форми та розміру часток від способу подрібнення. Розроблено методику визначення концентрації байкаліну в розчині хлористоводневої кислоти і різних біорелевантних середовищах при визначенні біодоступності БАС з ЛРС.

Визначено основні технологічні властивості порошку ШБ; обрано вид та концентрацію ковзної речовини; розроблено технологію твердих желатинових капсул. Визначено параметри стандартизації капсул. Розроблено методики ідентифікації та кількісного визначення БАС; встановлено термін придатності, умови зберігання та вид пакування капсул. Визначено критичні параметри виробництва капсул при проведенні їх валідації.

**У шостому розділі наведено** результати досліджень з розробки складу емульгелевої основи, обґрунтування концентрації олійної фази, гелеутворювача, емульгатора та консерванта. Розроблено технологію, методики ідентифікації та кількісного визначення БАС; встановлено термін придатності, умови зберігання та вид пакування емульгелю.

**У сьомому розділі** наводяться результати фармакологічних досліджень, як АФІ так і препаратів на їх основі. Встановлено, що препарати на основі шоломниці байкальської екстракту сухого та подрібнених коренів виявляють виражену ноотропну (антиамнестичну) активність та

екстрактом шоломниці байкальської.

Розроблено методики ідентифікації суми флавоноїдів у препараті методом тонкошарової хроматографії у перерахунку на байкалін та за УФ-спектром поглинання, а також кількісного визначення суми флавоноїдів у таблетках із сухим екстрактом шоломниці байкальської спектрофотометричним методом у перерахунку на байкалін, що валідовано.

Визначено стабільність ЛЗ у формі таблеток протягом 24 міс при зберіганні 2 роки при температурі 15-25°C у контурній чарунковій упаковці.

**У п'ятому розділі наведено** розробці капсул з подрібненим корінням та кореневищем шоломниці байкальської. Визначено кристалографічні характеристики подрібненої ЛРС, встановлено відмінність форми та розміру часток від способу подрібнення. Розроблено методику визначення концентрації байкаліну в розчині хлористоводневої кислоти і різних біорелевантних середовищах при визначенні біодоступності БАС з ЛРС.

Визначено основні технологічні властивості порошку ШБ; обрано вид та концентрацію ковзної речовини; розроблено технологію твердих желатинових капсул. Визначено параметри стандартизації капсул. Розроблено методики ідентифікації та кількісного визначення БАС; встановлено термін придатності, умови зберігання та вид пакування капсул. Визначено критичні параметри виробництва капсул при проведенні їх валідації.

**У шостому розділі наведено** результати досліджень з розробки складу емульгелевої основи, обґрунтування концентрації олійної фази, гелеутворювача, емульгатора та консерванта. Розроблено технологію, методики ідентифікації та кількісного визначення БАС; встановлено термін придатності, умови зберігання та вид пакування емульгелю.

**У сьомому розділі** наводяться результати фармакологічних досліджень, як АФІ так і препаратів на їх основі. Встановлено, що препарати на основі шоломниці байкальської екстракту сухого та подрібнених коренів виявляють виражену ноотропну (антиамнестичну) активність та

анксиолитичну дію. Спектр фармакологічної активності таблеток ще включає антидепресивну дію, а капсул виражену протитривожну дію. Емульгель на основі шоломниці байкальської екстракту сухого має протизапальну та репаративну дію.

Висновки дисертаційної роботи відображають результати поставленої мети і вирішення завдань, містять результати науково-практичних досліджень, обґрунтувань та рекомендацій.

**Зауваження щодо змісту і оформлення дисертації, завершеність дисертації в цілому.** Характеризуючи дисертаційну роботу Сліпченко Галини Дмитрівни в цілому, слід зазначити, що вона має актуальність, наукову і практичну значимість. Дослідження виконані на сучасному науковому рівні. Основні положення дисертації повністю викладені в матеріалах публікацій. У процесі рецензування роботи виникли деякі зауваження рекомендаційного характеру:

1. В Огляді літератури п. 1.2 «Сучасний стан створення фітопрепаратів і технологія їх виробництва» доцільно було б надати більш розширену інформацію щодо сучасної технології екстрагування при отриманні екстракційних фітопрепаратів.
2. У розділі 2 не наведено посилання на нормативні документи при описанні деяких допоміжних речовин (наприклад, ПВП та триетаноламін).
3. У розділі 4 п. 4.2 слід було навести переваги методу вологої грануляції при отриманні таблеток з СЕШБ.
4. Стор. 187, склад таблеток слід було наводити з урахуванням ранжування маси допоміжних речовин у таблетці у бік зменшення.
5. Чому у специфікації на таблетки з СЕШБ регламентовано визначення розпадання та розчинення таблеток? Відповідно до вимог ДФУ можливо було визначати лише розпадання.
6. В роботі мають місце поодинокі синтаксичні та орфографічні помилки.

Але наведені зауваження не є принциповими та суттєвими та не

знижують загальної цінності роботи.

**Відповідність дисертації вимогам «Порядку присудження наукових ступенів».** Дисертаційна робота Сліпченко Г. Д. «Наукове та експериментальне обґрунтування створення лікарських засобів на основі рослинної сировини та екстракту шоломниці байкальської», 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 авторка заслуговує присудження наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація.

**Офіційний опонент:**

**Професор кафедри фармацевтичної технології і біофармації**

**Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, докторка фармацевтичних наук, професор**

**А. О. Дроздова**



Підпис А. О. Дроздової засвідчує

Учений секретар

**В. В. Горачук**

