

ВИСНОВОК

**про наукову новизну, теоретичне та практичне значення
результатів дисертації**

Безрука Івана Володимировича

**«Експериментальне обґрунтування підходів та стандартизація
препаратів плюща звичайного»**

**на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона
здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація»**

Актуальність теми дисертації. Захворювання органів дихання виникають у людей незалежно від віку і соціального статусу та залишаються найбільш розповсюдженою патологією серед населення України. Для цієї групи захворювань основною скаргою є кашель. Лікарські засоби на основі листя плюща мають ряд переваг при лікуванні кашлю та захворювань бронхолегеневої системи в цілому. На фармацевтичному ринку України, найбільшу частку асортименту препаратів плюща займають лікарські засоби іноземного виробництва (71,43 %). Житомирська фармацевтична компанія «Vishpha» розширює свій асортимент препаратів, проводячи розробку лікарських засобів з екстрактом листя плюща звичайного (сіроп «Гедерин+» та капсули «Гедерин»). Тому є необхідність розробки методик для стандартизації як готових лікарських засобів, так і вихідної сировини, що застосовується при виробництві.

Також доцільним є вивчення сировинних баз заготівлі плюща звичайного, оскільки ефективність препаратів рослинного походження безпосередньо залежить від якості рослинного матеріалу.

Оскільки одним з головних етапів фармацевтичної розробки лікарських засобів є вибір методів контролю якості, необхідно визначити критерії за якими буде обиратися найбільш підходящий метод для аналізу.

Все вищенаведене свідчить про безумовну актуальність розробки методів для стандартизації препаратів плюща звичайного та визначення критеріїв до відбору методів аналізу.

Новизна дослідження та одержаних результатів. Напрямок наукових досліджень дисертації є розробка методик контролю якості для модулю 3 «Якість» стандартизації препаратів Житомирської фармацевтичної компанії «Vishpha».

Наукова новизна результатів дисертаційних досліджень полягає у застосуванні різних підходів до оцінки розроблених методик аналізу. Хроматографічні методи оцінювались з точки зору доказової фармації, аналітичної точності, економічної собівартості та впливу на навколишнє середовище і персонал.

Вперше:

- Уперше використані принципи наскрізної стандартизації для визначення речовин-маркерів в рослинній сировині, напівпродуктах та препаратах плюща звичайного.
- Уперше проведений скринінг антиоксидантної активності компонентів в рослинній сировині та препаратів плюща звичайного за допомогою методики ВЕРХ/АВТС.
- Вперше розроблені та валідовані ВЕРХ, УВЕРХ та ВЕТШХ методики визначення якості різних лікарських форм плюща звичайного за вмістом гедеракозиду С.
- Вперше проведено комплексну оцінку розроблених методик за такими показниками: аналітична точність, вартість застосування та відповідності принципам «зеленої хімії».

Новизна досліджень підтверджена патентом України на корисну модель № u201905811 від 27.05.2019 «Спосіб визначення гедеракозиду С методом вискоефективної рідинної хроматографії з попереднім застосуванням твердофазної екстракції в складі комбінованих лікарських форм».

Теоретичне значення отриманих результатів. Вперше проведене дослідження впливу кліматичних умов на накопичення компонентів в рослинній сировині плюща звичайного, запропоновані підходи до оцінки аналітичних методик для стандартизації лікарських засобів, визначені додаткові речовини-маркери для препаратів плюща звичайного. Це створює теоретико-прикладну базу для подальшої стандартизації даної групи препаратів в Україні.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблені методики були включені до модулю 3 «Якість» в реєстраційному досьє для сиropу «Гедерин+» та капсул «Гедерин» виробництва Житомирської фармацевтичної компанії. Вперше запропонована пробопідготовка з використанням твердофазної екстракції для аналізу гедеракозиду С як маркеру лікарських засобів, що містять екстракт листя плюща (патент України на корисну модель № u201905811 від 27.05.2019).

Фрагменти роботи впроваджені у наукову-дослідну роботу споріднених кафедр вищих фармацевтичних та медичних закладів освіти та практичну діяльність фармацевтичних заводів – 5 актів впровадження.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Дисертаційну роботу виконано на сучасному науковому рівні. Використані автором методи досліджень відповідають поставленим завданням і сучасним вимогам. Вони є об'єктивними та складають основу наукової інтерпретації результатів, що визначає вагому теоретичну значимість роботи. Висновки, наведені у дисертаційній роботі, цілком аргументовані і логічно витікають зі змісту роботи.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях. Серед наукових праць, опублікованих у співавторстві, у дисертації наведені лише ті положення, розробки та рекомендації, які є результатом особистих досліджень автора. За матеріалами дисертації опубліковано 21 наукових робіт, у тому числі 4 статей у наукових фахових виданнях, з них 3

індексуються у наукометричній базі Scopus, 16 тез доповідей, 1 патент України на корисну модель.

Список опублікованих автором праць на тему дисертації:

1. Bezruk I., Kotvitska A., Korzh I., Materiienko A., Gubar S., Budanova L., Ivanauskas L., Vyshnevsky I., Georgiyants V. Combined Approach to the Choice of Chromatographic Methods for Routine Determination of Hederacoside C in Ivy Leaf Extracts, Capsules, and Syrup. *Sci. Pharm.* 2020. № 88 (24) <https://doi.org/10.3390/scipharm88020024>.

2. Bezruk I., Georgiyants V., Ivanauskas L. Comparison of components profile in herbal raw material, extract and pharmaceuticals of heder helix. *Scientific Journal «ScienceRise: Pharmaceutical Science»*. 2020. Vol. 4 (26). P. 36-39.

3. Bezruk I. V., Grudko V.O., Georgiyants V.A., Ivanauskas L. Screening of the antioxidant activity of extracts from Heder helix leaves using the HPLC/ABTS method. *Clinical pharmacy*. 2020. Vol. 24 (3). P. 47—52 .

4. Ivan Bezruk, Mindaugas Marksa, Victoriya Georgiyants, Liudas Ivanauskas, Lina Raudone. Phytogeographical profiling of ivy leaf (*Heder helix* L.). *Industrial Crops and Products*. 154, 2020, 10.1016/j.indcrop.2020.112713.

5. Безрук І.В., Матерієнко А.С., Губарь С.М., Георгіянець В.А., Л. Іванаускас. Спосіб визначення гедеракозиду С методом високоефективної рідинної хроматографії з попереднім застосуванням твердофазної екстракції в складі комбінованих лікарських форм: пат. України на корисну модель № u201905811 від 27.05.2019.

6. Bezruk I. Myhal A., Kushniruk V., Georgiyants V. Development of the HPLC method for related impurities determination of active pharmaceutical ingredients in the process of the industrial synthesis. Book of abstracts dedicated to the 80th anniversary of the museum of history of lithuanian medicine and pharmacy «The 8th International Conference on Pharmaceutical Sciences and Pharmacy Practice» December15. – Kaunas, Lithuania, 2017. P. 46-47

7. Безрук І.В., Матерієнко А.С., Георгіянец В.А. Розробка методики кількісного визначення сальбутамолу сульфату методом високоефективної рідинної хроматографії. Всеукраїнський медичний журнал молодих вчених ХИСТ. – 2–6 квітня, 2018, Чернівці .Вип. 20. С. 416.

8. Безрук І.В., . Матерієнко А.С, Губарь С.М., Георгіянец В.А. Обґрунтування використання високоефективної рідинної хроматографії в провесно-аналітичній технології при виробництві субстанції сальбутамолу сульфату. Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 80-річчю з дня народження доктора фармацевтичних наук, професора О. М. Гайдукевича «Синтез і аналіз біологічно активних речовин і лікарських субстанцій»(Харків, 12- 13 квітня 2018р.).НФаУ, 2018. С.318-319.

9. Bezruk I.V., Materiienko A. S., Gubar S. N., Georgiyants V. A. The justification of approaches to related substances control in the pharmaceutical technology of active pharmaceutical ingredients. Abstracts of XXV International Scientific and Practical Conference of young scientists and student «Topical issues of new drugs development»(Kharkiv, 18- 20 april 2018). NUPh, 2018. P.85-86

10. Bezruk I., Myhal A., Kushniruk V., Georgiyants V. Using of the HPLC method for quantitative determination of active pharmaceutical ingredients in the process of the industrial synthesis. Book of abstracts Chemistry Conference for Young Scientists «ChemCys 2018» February 21-23, Blankenberge, Belgium, 2018. P.41

11. Bezruk I., Marksa M., Materienko A., Gubar S.,Georgiyants V., Ivanauskas L. HPLC and HPTLC methods for the hederacoside C determination in leaves of Hedera helix L., dried extract and some dosage forms. Book of abstracts dedicated to the 100th anniversary of independent Lithuania's pharmacy «The 9th International Conference on Pharmaceutical Sciences and Pharmacy Practice» November 9. – Kaunas, Lithuania, 2018. P. 97

12. Straigyte E., Bezruk I., Marksa M. Marksiene R. Evaluation of polyphenol compounds and antioxidant activity in ivy (Hedera Helix L.) leaves.

Topical issues of new medicines development: матеріали XXVI Міжнародної науково-практичної конференції молодих учених та студентів (10-12 квіт. 2019 р., м. Харків). – Харків: НФаУ, 2019. С. 101-102.

13. Bezruk I. V., Materiienko A. S., Gubar S. M., Georgiyants V. A. Development of assay method for simultaneous determination of salbutamol sulfate and potassium sorbate in dosage form. XIII науково-практична конференція з міжнародною участю управління якістю в фармації. – Харків: НФаУ, 2019. С. 15-16.

14. Bezruk I.V., Marksa M., Materiienko A.S., Georgiyants V.A., Ivanauskas L. The investigation of antioxidant activity of heder a helix l. components using hplc post column abts method. Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України у 2 томах (19-20 вересня 2019 р., м. Харків). Харків, 2019. С. 309-311.

15. Bezruk I.V., Georgiyants V.A., Ivanauskas L. Quality control of ivy leaf, its extracts and dosage forms in industrial manufacturing with usage hplc and hptlc methods. Матеріали Науково-практичної конференції «Сучасні проблеми фармакології, косметології та аромології» (2019 р., м. Одеса). Одеса, 2019. С.26–30.

16. Bezruk I., Marksa M., Georgiyants V., Ivanauskas L. Determination of amino acids profile in leaves of Hedera helix L. collected from different European countries using gas chromatography-massspectrometry (GC-MS). Book of abstracts 10th International Pharmaceutical Conference „Science and Practice 2019” November 15th. – Kaunas, Lithuania, 2019. P. 37

17. Безрук І.В., Гриненко В.В., Георгіянц В.А., Іванаускас Л. Визначення впливу кліматичних умов на вміст біологічно активних речовин в листі плюща. «PLANTA+. ДОСЯГНЕННЯ ТА ПЕРСПЕКТИВИ» Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції, присвяченої пам'яті доктора

хімічних наук, професора Ніни Павлівни Максютіної (до 95-річчя від дня народження) (20-21 лютого 2020 р., м. Київ). – Київ, 2020. С.59-60.

18. Безрук І., Котвіцька А., Корж Ю., Грудько В., Іванаускас Л., Георгіянц В. Порівняння аналітичних та економічних характеристик хроматографічних методик для аналізу препаратів, що містять екстракт плюща. Збірник матеріалів XIV науково-практичної конференції «Управління якістю в фармації» 22.05.2020 (22 травня 2020 р. м. Харків). Харків, 2020. С.12.

19. Безрук І.В. Вишневський І. А., Губарь С. М., Штриголь С.Ю., Георгіянц В.А. фармакологічні та хроматографічні дослідження комбінації рослинного екстракту та селективного агоністу β 2- адренорецепторів. Матеріали науково-практичної дистанційної конференції з міжнародною участю «сучасні напрямки удосконалення фармацевтичного забезпечення населення: від розробки до використання лікарських засобів природного і синтетичного походження», присвяченої 75-й річниці Університету та 20-й річниці створення фармацевтичного факультету (19-20 травня 2020 р. м. Івано-Франківськ). – Івано-Франківськ, 2020. С.147.

20. Bezruk I., Kotvitska A., Korzh J., Ivanauskas L., Georgiyants V. Assessment and comparison of chromatographic procedures for hederacoside C determination in dosage form. Book of abstracts international distance conference contemporary pharmacy: issues, challenges and expectation May 8th. – Kaunas, Lithuania, 2020.P. 23.

21. Безрук І.В., Матерієнко А.С., Губарь С.М., Георгіянц В.А. Розробка кількісного визначення гедеракозиду С в складі багатокомпонентного сиропу методом високоефективної рідинної хроматографії. Збірник всеукраїнської науково-практичної конференції «Актуальні питання сучасної медицини і фармації» (до 50-річчя заснування ЗДМУ (18-25 квітня 2018 р., 30 травня 2018 р. м. Запоріжжя). Запоріжжя, 2018. С. 143-144.

Апробація результатів дисертації. Фаховий семінар з попередньої експертизи результатів дисертаційної роботи Безрука І. В. відбувся 13.10.2020 р. на кафедрі фармацевтичної хімії під головуванням професора кафедри, доктора фармацевтичних наук, доцента Сидоренко Л. В. за участю рецензентів доктора фармацевтичних наук, професора Євтіфєєвої О. А. та кандидата фармацевтичних наук, доцента Хохлової К.О. Також на фаховому семінарі з попередньої експертизи дисертації були присутні співробітники кафедр фармацевтичної хімії, хімії природних сполук і нутриціології; фармакогнозії та ботаніки Національного фармацевтичного університету. На всі поставлені питання дисертантом було надано ґрунтовні відповіді.

Ключові науково-методичні принципи та результати дисертаційної роботи були представлені на таких конференціях: «The 8th International Conference on Pharmaceutical Sciences and Pharmacy Practice» (Каунас, 15 грудня, 2017 р.), V Міжнародному медико-фармацевтичному конгресі студентів і молодих учених BIMCO 2018 (Чернівці, 4-6 квітня, 2018 р.), Chemistry Conference for Young Scientists «ChemCys 2018» (Бланкенберге, 21-23 лютого, 2018 р.), Всеукраїнської Науково-практичної конференції «Актуальні питання сучасної медицини і фармації» (до 50-річчя заснування ЗДМУ) (Запоріжжя, 18-25 квітня 2018 р.), Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 80-річчю з дня народження доктора фармацевтичних наук, професора О. М. Гайдукевича «Синтез і аналіз біологічно активних речовин і лікарських субстанцій» (Харків, 12-13 квітня 2018р.), XXV International Scientific and Practical Conference of young scientists and student «Topical issues of new drugs development» (Харків, 18-20 квітня, 2018 р.), The 9th International Conference on Pharmaceutical Sciences and Pharmacy Practice (Каунас, 9 листопада, 2018), XXVI Міжнародної науково-практичної конференції молодих учених та студентів (Харків, 10-12 квітня 2019 р.), XIII науково-практична конференція з міжнародною участю управління якістю в фармації. (Харків, 19-20 вересня, 2019 р.), Науково-практичної конференції «Сучасні проблеми фармакології, косметології та

аромології» (Одеса, 4 жовтня, 2019 р.), 10th International Pharmaceutical Conference „Science and Practice 2019” (Каунас, 15 листопада, 2019 р.), Міжнародна науково-практична конференція «Planta+», присвячена пам'яті доктора хімічних наук, професора Ніни Павлівни Максютіної (до 95-річчя від дня народження) (Київ, 20-21 лютого 2020 р), International distance conference contemporary pharmacy: issues, challenges and expectation (Каунас, 8 травня, 2020), VII Annual scientific and practical conference of Farmak's School of young scientist with international involvement «Science and modern pharmaceutical manufacturing» (Київ, 21 листопад, 2019), Науково-практична дистанційна конференція з міжнародною участю «Сучасні напрямки удосконалення фармацевтичного забезпечення населення: від розробки до використання лікарських засобів природного і синтетичного походження», присвяченої 75-й річниці Університету та 20-й річниці створення фармацевтичного факультету (Івано-Франківськ, 19-20 травня 2020 р.), XIV науково-практична конференція «Управління якістю в фармації» (Харків, 22 травня 2020 р.).

Зауваження щодо змісту дисертації. Принципових зауважень щодо змісту роботи немає, але є такі побажання:

1. Зустрічаються орфографічні і стилістичні помилки, невдалі вирази.
2. Структуризація розділів, наприклад пункт 3.5 «Дослідження хімічного складу листя *N. helix*» можна було б перенести до початку розділу 3.;
3. Не наведено інформації, щодо вибору методів для статистичних досліджень.
4. В пункті 4.3.1.2 «Валідація методики кількісного визначення сальбутамолу сульфату та калію сорбату» не наведені критерії оцінки валідаційних характеристик.

У порядку дискусії вважаємо за доцільне поставити такі питання:

1. Які препарати та дієтичні добавки вітчизняного та закордонного виробництва, до складу яких входить сировина плюща звичайного, існують на фармацевтичному ринку України?

2. Наскільки виробники зможуть використовувати результати ваших порівняльних досліджень щодо екологічності та економічності методів? Чи мають вони можливість використовувати УВЕРХ та ВЕТШХ методи?

3. Чому для вивчення кореляції між речовинами та природними умовами була використана саме кореляція Спірмена?

Не зважаючи на це, представлена робота справила дуже добре враження, вона написана грамотно і є актуальною. Наведені дискусійні моменти та зауваження не впливають на загальну високу оцінку роботи.

Відповідність дисертації вимогам, що пред'являються до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії. Розглянувши дисертацію Безрука Івана Володимировича за темою «Експериментальне обґрунтування підходів та стандартизація препаратів плюща звичайного» (науковий керівник – доктор фармацевтичних наук, професор Георгіянц В. А.) та наукові праці, у яких висвітлені основні наукові результати, визначивши особистий внесок дисертанта та співавторів, а також за результатами попередньої експертизи (фахового семінару), вважаємо, що робота є актуальною та виконана з використанням сучасних методів дослідження, має наукову та практичну значимість отриманих результатів проведених досліджень.

Дисертація Безрука Івана Володимировича за темою «Експериментальне обґрунтування підходів та стандартизація препаратів плюща звичайного» є закінченим науковим дослідженням, у якому отримані нові науково обґрунтовані результати.

Дисертаційна робота повністю відповідає вимогам, передбаченим п.10 «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 167 від 6 березня 2019 року відносно дисертацій на здобуття ступеня доктора

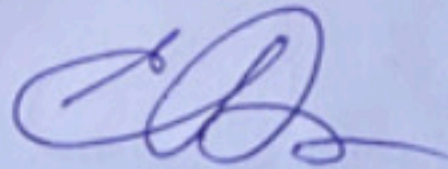
філософії та може бути рекомендована до офіційного захисту у спеціалізованій вченій раді.

Рецензенти:

Професор кафедри

фармацевтичної хімії,

доктор фармацевтичних наук, професор

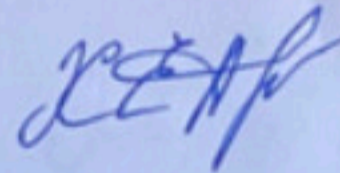


Євтіфеева О. А.

Докторант кафедри

аптечної технології ліків,

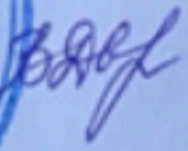
кандидат фармацевтичних наук, доцент



Хохлова К. О.

Підписи проф. Євтіфеевої О. А та доц. Хохлова К. О. засвідчую:

Провідний фахівець з питань кадрової
роботи відділу кадрів



А. У. Дерншевко

17.11.2020 р.