

РЕЦЕНЗІЯ

на дисертаційну роботу

Симоненко Наталії Анатоліївни

на тему «*Розробка складу та технології таблеток кардіопротекторної дії на основі пастернаку посівного трави екстракту густого*»,

представлену до спеціалізованої вченої ради ДФ 64.605.052

у Національному фармацевтичному університеті

для розгляду та проведення офіційного захисту на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю

226 «Фармація, промислова фармація»

Обґрунтування вибору теми дослідження. Розроблення нових вітчизняних і високоефективних лікарських засобів (ЛЗ), зокрема створених на основі стандартизованих фітосубстанцій, набуває важливого глобального значення для фармацевтичної науки і практики в системі охорони здоров'я. Розширення спектру терапевтичної активності та мінімальні ризики щодо проявів їхньої побічної дії створюють сприятливі передумови щодо суттєвого розвитку та удосконалення промислового сектора фітохімічної продукції з подальшим впровадженням у виробництво та просуванням на фармацевтичний ринок фітопрепаратів вітчизняної флори.

Особливу увагу в цьому аспекті привертають лікарські рослини зі значними ресурсами вітчизняної сировинної бази та неоціненним досвідом щодо їхнього застосування і в народній, і в традиційній медицині. До таких представників рослинної флори належить пастернак посівний (*Pastinaca sativa L.*) із родини Селерові (*Ariaceae*).

Відзначимо, що з плодів пастернаку посівного раніше одержували препарати Бероксан і Пастинацин, що мають фотосенсибілізувальну та спазмолітичну дію відповідно, але в умовах сьогодення на вітчизняному фармацевтичному ринку ці фітопрепарати, як і інші ЛЗ, розроблені на основі цієї рослини,

– не зареєстровані, що, беззаперечно, підкреслює актуальність розроблення нових ефективних і безпечних ЛЗ із цього виду рослинної сировини.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини» (№ державної реєстрації НДР 0114U000945) і проблемної комісії «Фармація» МОЗ і НАМН України.

Наукова новизна одержаних результатів. Автором дисертації уперше на підставі фізико-хімічних, фармако-технологічних, мікробіологічних та доклінічних фармакологічних досліджень теоретично обґрунтовано та експериментально розроблено промислову технологію одержання ППТЕГ, вивчено показники якості та визначено кардіопротекторну, антиоксидантну та антици-толітичну дію.

Уперше із застосуванням методів математичного планування досліджено вплив допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості порошкових мас та таблеток з ППТЕГ, на підставі означеного вперше обґрунтовано раціональний склад таблеток під умовною назвою «Пастинокард», розроблено та апробовано в умовах промислового виробництва технологію їх одержання.

Фармакологічними дослідженнями підтверджено кардіопротекторну активність таблеток «Пастинокард», а мікробіологічними дослідженнями доведено антимікробну дію розроблених таблеток щодо референтних та клінічних штамів мікроорганізмів.

Для розробленого препарату підібрано раціональне пакування та встановлено оптимальні умови зберігання, що забезпечують стабільність препарату протягом терміну зберігання. Вперше розроблено методики ідентифікації та кількісного визначення активних фармацевтичних інгредієнтів у складі таблеток «Пастинокард».

За результатами дисертаційного дослідження отримано патент України на корисну модель № 152131 «Спосіб одержання фармацевтичної композиції кардіопротекторної, протизапальної та спазмолітичної дії у формі таблеток» (№ u202107138 від 02.11.2022 р).

Розроблено наукові методичні рекомендації «Дослідження біоеквівалентності лікарських засобів за процедурою біовейвер на підставі Біофармацевтичної системи класифікації» та «Загальна оцінка ризиків для якості процедури біовейвер».

Практичне значення одержаних результатів. На основі експериментальних досліджень розроблено новий оригінальний лікарський засіб у формі таблеток на основі ППТЕГ з кардіопротекторною, антиоксидантною та антицитолітичною дією під умовною назвою «Пастинокард».

За результатами проведених досліджень розроблено промислову технологію одержання рослинної субстанції ППТЕГ, проекти ТР та МКЯ, що апробовано на базі ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», м. Харків (акт апробації від 25.09.2020 р.).

Розроблено проекти ТР та МКЯ на виробництво таблеток «Пастинокард», що апробовано на базі ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», м. Харків (акти апробації від 30.06.2021 р.).

Основні фрагменти дисертаційної роботи впроваджено в науково-педагогічний процес низки профільних кафедр закладів вищої освіти України медичного (фармацевтичного) профілю, а саме: кафедри технології ліків, організації та економіки фармації ДЗ «Луганський державний медичний університет»; кафедри військової фармації Української військово-медичної академії; кафедри фармації Буковинського державного медичного університету; кафедри фармації Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова; кафедри фармації та фармакології Донецького Національного медичного університету; кафедри організації та економіки фармації Одеського національного медичного університету;

кафедри технологій фармацевтичних препаратів та кафедри заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету.

Повнота викладення матеріалів дослідження в опублікованих роботах, а також їх апробації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 23 наукових праці: 2 статті у виданнях, що індексуються у наукометричній базі *Scopus*, 1 стаття – у науковому виданні держави, що входить до Організації економічного співробітництва та розвитку (Естонія)), 5 статей у наукових фахових виданнях України, 1 патент України на корисну модель, 2 наукових методичних рекомендації та 9 тез доповідей. Подано заявку на одержання патенту України на винахід. Публікації повною мірою відображають результати дисертаційного дослідження.

Аналіз дисертаційної роботи

Дисертаційна робота складається з вступу, огляду літератури, розділу, який містить відомості про прилади, матеріали, методи і реактиви, трьох розділів із результатами експериментальних досліджень, висновків, додатків і списку використаних літературних джерел. Дисертація викладена на 279 сторінках.

Результати експериментальних досліджень проілюстровані 46 таблицями та 21 рисунком. Бібліографія містить 196 джерел літератури, з них 61 іноземних.

Перший розділ присвячений узагальненню літературних даних щодо сучасних аспектів створення та дослідження лікарських засобів рослинного походження для застосування в кардіології; проаналізовано та узагальнено літературні дані щодо захворюваності і смертності від серцево-судинних патологій в Україні та в світі в цілому; наведено інформацію про місце та роль рослинних лікарських засобів (РЛЗ) у лікуванні серцево-судинних захворювань, проведено аналіз та узагальнено дані літературних джерел щодо використання рослинної сировини пастернаку посівного (*Pastinaca sativa L.*) у лікуванні серцево-судинних захворювань, а також стандартизованих субстанцій, зокрема

«Пастернаку посівного трави екстракту густого» (ППТЕГ) з метою його подальшого використання при розробці складу та технології нового лікарського засобу (ЛЗ) кардіологічної спрямованості дії; узагальнено інформацію щодо фармако-технологічних аспектів створення та оптимізації виробництва твердих лікарських засобів з фітоекстрактами.

У другому розділі наведено загальну методологію проведення досліджень щодо створення фітопрепаратів; представлено алгоритм проведення маркетингових досліджень вітчизняного фармацевтичного ринку ЛЗ для лікування ССЗ та методологію створення таблеток з рослинною субстанцією.

У розділі наведено характеристику рослинної субстанції ППТЕГ та сучасні допоміжні речовини, що були застосовані у фармацевтичній розробці твердої лікарської форми; методики фармако-технологічних, фізико-хімічних, фармакологічних та мікробіологічних досліджень та умови їх проведення. Використані методи є адекватними поставленим меті та завданням дисертаційного дослідження та відповідають високому науковому рівню роботи..

У третьому розділі наведено маркетингові дослідження фармацевтичного ринку України щодо асортименту лікарських препаратів для лікування серцево-судинних захворювань, проведено аналіз економічної доступності кардіологічних препаратів в Україні у період за 2016-2020 роки.

Четвертий розділ присвячений експериментальним дослідженням із розроблення оригінального лікарського препарату у формі таблеток на основі рослинної субстанції ППТЕГ під умовною назвою «Пастинокард» для застосування в терапії кардіологічних захворювань.

Проведено дослідження фізико-хімічних властивостей рослинної субстанції ППТЕГ, розроблено промислову технологію її одержання. Наведено результати досліджень із ідентифікації та кількісного визначення вмісту фенольних сполук у ППТЕГ. Представлені дані щодо вивчення стабільності субстанції. При обґрунтуванні складу таблеток наведено результати дослідження методом математичного планування експерименту (греко-латинський квадрат)

впливу 16 допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості порошкових мас та таблеток на основі ППТЕГ.

Представлено опис технологічного процесу виробництва таблеток під умовною назвою «Пастинокард» методом вологого гранулювання. Описано критичні параметри процесу.

Розроблено проєкт технологічного регламенту виробництва таблеток під умовною назвою «Пастинокард» та методів контролю якості.

Наведено результати досліджень із ідентифікації суми фенольних сполук та вивчено їх кількісний вміст у перерахунку на кислоту галову в таблетках «Пастинокард». Наведено результати вивчення стабільності таблеток у процесі довгострокового зберігання (27 місяців) та встановлено термін придатності таблеток «Пастинокард» протягом 2-х років при температурі 25 ± 2 °C та відносній вологості 60 ± 5 % в чарунковій упаковці із плівки полівінілхлоридної і фольги алюмінієвої.

У п'ятому розділі дисертаційної роботи викладено результати аналізу та узагальнення результатів мікробіологічних та доклінічних фармакологічних та досліджень рослинної субстанції ППТЕГ та таблеток «Пастинокард». Доведено, що таблетки «Пастинокард» мають перспективи впровадження та застосування як засобу з кардіопротекторними, протизапальними та спазмолітичними властивостями у комплексній терапії кардіологічних захворювань.

Особистий внесок здобувача. Симоненко Наталія Анатоліївна провела аналіз та узагальнення літературних джерел даних за темою дослідження. Дисертантом разом із науковим керівником визначено мету, завдання та обґрунтовано загальну методологію досліджень. Теоретично обґрунтовано та розроблено промислову технологія рослинної субстанції ППРЕГ, склад і технологію отримання таблеток на її основі, проведено планування експериментальних досліджень, а також проведено експериментальну роботу за темою дисертації.

З використанням фізико-хімічних, фармако-технологічних, біофармацевтичних методів досліджень, а методу математичного планування

експерименту обґрунтовано вибір допоміжних речовин у складі таблеток. Розроблено технологію таблеток «Пастинокард», визначено їх показники якості, розроблено та валідовано методики ідентифікації та кількісного визначення суми фенольних сполук, встановлено стабільність препарату та умови зберігання.

Усі наукові та практичні результати, положення, висновки та рекомендації, що викладені в дисертації, отримано автором самостійно.

Тематика роботи актуальна для сучасної медицини й фармації, а наведені результати і висновки досліджень деталізовані та логічно витікають із поставлених завдань. Текст дисертаційної роботи викладений з дотриманням наукового стилю, в якому відсутні порушення академічної доброчесності.

Зауваження і пропозиції.

Оцінюючи дисертаційну роботу **Симоненко Наталії Анатоліївни** у цілому позитивно, відзначаючи її актуальність, наукову та практичну значущість, вважаю за необхідне висловити деякі зауваження і пропозиції:

1. У процесі планування дизайну експериментальних досліджень доцільно було б визначити цільовий профіль якості (Quality target product profile – QTPP) таблеток кардіопротекторної дії.

2. У розділі 2 при описі допоміжних речовин, що були використані у дослідженнях, доцільно було б навести посилання на нормативні документи.

3. У розділі 4 при розробці технологічного процесу отримання таблеток доцільно було б більш детально обґрунтувати критичні параметри технологічного процесу та їх значення.

У порядку проведення наукової дискусії вважаю доцільним, щоб дисертант відповів на наступні запитання:

1. Чим обґрунтований вибір екстрагента та параметрів екстракції (температури, ступеню подрібнення) при отриманні екстракту?

2. Чому препаратом порівняння при проведенні фармакологічних досліджень розроблених таблеток «Пастинокард» було обрано лікарський препарат «Трикардин» у формі крапель?

Відмічені вище зауваження та пропозиції не мають значного впливу на загальну високу оцінку виконаної роботи і не принижують її наукової та практичної цінності.

Висновок.

Дисертаційна робота **Симоненко Наталії Анатоліївни** на тему **«Розробка складу та технології таблеток кардіопротекторної дії на основі пастернаку посівного трави екстракту густого»**, є самостійною працею, завершеним науковим дослідженням. За актуальністю, обсягом досліджень, рівнем упровадження одержаних результатів, їх новизною та практичною значимістю дисертаційна робота відповідає вимогам «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою КМУ від 12 січня 2022 року № 44, а її автор, **Симоненко Наталія Анатоліївна**, заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація».

Рецензент:

Завідувачка кафедри біотехнології

Національного фармацевтичного університету,

доктор фармацевтичних наук, професор

Наталя ХОХЛЕНКОВА

Підпис д. фарм. н., проф. Хохленкової Н. В. засвідчую:

Начальник відділу кадрів НФаУ



 Орина ПРИСІЧ