

## 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.** На сьогоднішній день серцево-судинні захворювання є найчастішою причиною смерті населення як у світі, так і в Україні. Вони становлять 61,8 % у структурі смертності, залишивши позаду онкологічні захворювання, туберкульоз, травми тощо. Порушення кровообігу міокарда є основним патогенетичним фактором прогресування ішемічної хвороби серця та розвитку інфаркта міокарда. Нівелювання ішемічного епізоду та відновлення кардіогемодинаміки в умовах гіпоксії залишаються провідними напрямками медикаментозної терапії ішемічних уражень міокарда.

За результатами сучасних клінічних досліджень доведено доцільність застосування антиоксидантів у кардіологічній практиці. Отже, актуальним завданням сучасної фармакології є розробка високоефективних і безпечних лікарських препаратів для профілактики та лікування патологій серцево-судинної системи. Сучасний арсенал засобів лікування ССС включає різноманітні препарати, які переривають або зменшують каскад несприятливих метаболічних реакцій і таким чином захищають міокард, але вони, як правило, мають синтетичне походження. Тому, перспективним напрямом пошуку нових лікарських препаратів є використання лікарської

рослинної сировини. У профілактиці та терапії серцево-судинних захворювань особливе значення мають фенольні сполуки, які проявляють антиоксидантні властивості та гальмують утворення вільних радикалів. Саме рослинна сировина є джерелом цих сполук.

В останні роки все більше уваги приділяють дослідженню культивованих рослин, зокрема овочевих, які вирощуються для потреб харчової промисловості та характеризуються забезпеченою сировинною базою. Однією з таких рослин є пастернак посівний, який культивується як пряно-овочева рослина. З плодів якої одержували препарати «Бероксан» та «Пастинацин» фотосенсибілізуючої та спазмолітичної дії відповідно. Пастернак посівний є джерелом біологічно активних речовин, зокрема фенольної та терпенової природи, які є перспективними активними фармакологічними інгредієнтами для створення лікарських рослинних засобів з репаративною, антиоксидантною, кардіопротекторною та протизапальною дією.

**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.** Авторкою дисертаційної роботи уперше на підставі комплексу досліджень теоретично обґрунтовано та експериментально розроблено промислову технологію одержання пастернаку посівного трави екстракту густого, вивчено показники якості та визначено кардіопротекторну, антиоксидантну та антицитолітичну дію.

Із застосуванням методів математичного планування вперше досліджено вплив допоміжних речовин на фармакотехнологічні властивості таблеткових мас та таблеток з пастернаку посівного трави екстрактом густим, на підставі

означеного вперше обґрунтовано раціональний склад таблеток під умовною назвою «Пастинокард», розроблено та апробовано в умовах промислового виробництва технологію їх одержання.

Фармакологічними дослідженнями встановлено кардіопротекторну активність таблеток «Пастинокард», а мікробіологічними дослідженнями доведено антимікробну дію розроблених таблеток щодо референтних та клінічних штамів мікроорганізмів. Для розробленого лікарського засобу підібрано раціональне пакування та встановлено оптимальні умови зберігання, що забезпечують стабільність препарату протягом терміну зберігання, який становить 2 роки.

Вперше розроблено методики ідентифікації та кількісного визначення пастернаку посівного трави екстракту густого 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 біолейвер на підставі Біофармацевтичної системи класифікації» та «Загальна оцінка ризиків для якості процедури біолейвер».

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

За результатами комплексу досліджень розроблено промислову технологію одержання рослинної субстанції пастернаку посівного трави екстракту густого, проекти технологічного регламенту та методик контролю якості, які апробовані 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», які апробовані на базі ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», м. Харків (акти апробації від 30.06.2021 р.).

Основні фрагменти дисертаційної роботи впроваджено у науково-педагогічний процес восьми 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, 5 розділів, три з яких присвячені експериментальним дослідженням, 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 дані джерел літератури щодо захворюваності і смертності від серцево-судинних патологій в Україні та в світі в цілому; наведено аналіз джерел літератури щодо застосування рослинних лікарських засобів у терапії серцево-судинних захворювань, використання рослинної сировини пастернаку, стандартизованих субстанцій, зокрема «Пастернаку посівного трави екстракту густого» з метою подальшого використання її при розробці складу та технології нового лікарського засобу кардіологічної спрямованості дії; узагальнено інформацію щодо фармакотехнологічних аспектів створення та оптимізації виробництва твердих рослинних лікарських засобів.

У **другому** розділі наведено загальну методологію проведення досліджень щодо створення рослинних препаратів; наведено алгоритм проведення маркетингових досліджень вітчизняного фармацевтичного ринку препаратів для лікування серцево-судинних захворювань та створення таблеток з пастернаку посівного трави екстрактом густим.

У розділі наведено характеристику дослідженого густого екстракту та сучасних допоміжних речовини, що були застосовані при фармацевтичній розробці твердої лікарської форми; методи фармакотехнологічних, фізико-хімічних, фармакологічних та мікробіологічних досліджень та умови їх проведення. Використані методи є сучасними та адекватними щодо поставлених завдань дисертаційного дослідження.

У **третьому** розділі наведено результати маркетингового дослідження фармацевтичного ринку України щодо асортименту лікарських препаратів для

терапії серцево-судинних захворювань, проведено аналіз економічної доступності кардіологічних препаратів в Україні у період за 2016-2020 роки.

**Четвертий** розділ присвячений розробленню оригінального лікарського препарату у формі таблеток на основі пастернаку посівного трави екстракту густого під умовною назвою «Пастинокард» для застосування у терапії кардіологічних захворювань.

Проведено дослідження фізико-хімічних властивостей пастернаку посівного трави екстракту густого, розроблено промислову технологію його одержання. Наведено результати досліджень із ідентифікації та кількісного визначення вмісту фенольних сполук у пастернаку посівного трави екстракті густому. Представлені результати вивчення стабільності.

При обґрунтуванні складу таблеток використано метод математичного планування експерименту із застосуванням греко-латинського квадрату для встановлення впливу допоміжних речовин на фармакотехнологічні властивості таблеткових мас та таблеток на основі пастернаку посівного трави екстракту густого. 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  $25 \pm 2$  °C та відносній вологості  $60 \pm 5$  % в чарунковій упаковці із плівки полівінілхлоридної і фольги алюмінієвої.

У **п'ятому** розділі дисертаційної роботи наведено результати мікробіологічних досліджень та обговорено дані доклінічного

фармакологічного визначення специфічної активності пастернаку посівного трави екстракту густого та таблеток на його основі. Доведено, що таблетки «Пастинокард» мають перспективи 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 технологію пастернаку посівного трави екстракту густого, склад і технологію таблеток на його основі, проведено планування виконання експериментальних досліджень за темою дисертації.

З використанням комплексу експериментальних та математичних методів дослідження обґрунтовано вибір допоміжних речовин у складі таблеток. Розроблено технологію таблеток «Пастинокард», визначено 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 є актуальною для сучасної медицини й фармації, а наведені результати і висновки досліджень деталізовані та логічно витікають із поставлених завдань.

#### **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 розділі 2, при описі методів дослідження «Вивчення форми та розміру часток АФІ» та «Вологосорбційні властивості АФІ» доцільно було б

додати методику визначення щодо даних характеристик або навести посилання на використані автором джерела літератури.

2. На мій погляд у розділі 4, дослідження з розробки складу таблеток доцільно було б почати з проведення фармакотехнологічних досліджень щодо вибору носіїв для пастернаку посівного трави екстракту густого.

3. У розділі 4 також доцільно було б навести дані щодо обґрунтування вибору носіїв для пастернаку посівного трави екстракту густого у складі розробленого грануляту.

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

1. При визначенні кількісного вмісту допоміжних речовин у складі грануляту методом математичного планування наведено відсоткове співвідношення факторів. Чим обґрунтований вибір факторів та їх кількісний вміст?
2. У таблиці 4.24 наведено необхідну кількість носія для одержання порошкової маси. Чим визначена різна кількість кожного носія у зразках?

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

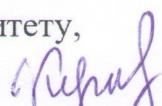
### **Висновок**

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:**

Професор кафедри заводської технології ліків  
Національного фармацевтичного університету,  
доктор фармацевтичних наук, професор  Інна КОВАЛЕВСЬКА

*Підпис д. фарм. н., проф. Ковалевської І.В. засвідчую:*

Начальник відділу кадрів НФаУ

 Орина ПРИСІЧ

