

Відгук

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 при 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.Відомо, щов галузі охорони здоров'я в Україні існують значні проблеми, які чітко проявилися впродовж пандемії COVID-19 через нестачу лікарських засобів вітчизняного виробництва. Зараз, в умовах війни, це відчувається ще більш загострено у зв'язку з проблемами логістики і виробництва необхідних вітчизняних препаратів.І тому, сьогодні особливу увагу викликають роботи, що націлені на практичне зміцнення системи національної безпеки, розробку сучасних фармацевтичних препаратів,які будуть застосовуватися як в умовах мирного часу, так і воєнного стану.

В існуючих умовах все більшу занепокоєність викликають патології серцево-судинної системи, які відіграють провідну роль у формуванні негативних медико-демографічних тенденцій в Україні та істотно впливають на основні показники захворюваності, тривалості і якості життя населення. Так, за останні роки поширеність серцево-судинних захворювань (ССЗ) серед населення зросла більше ніж в 3 рази, а рівень смертності від них збільшився майже на половину і є однією з основних причин тривалої непрацездатності, інвалідності та смертності.

Відповідно до міжнародних рекомендацій та протоколів лікування ССЗ нині використовують значний арсенал лікарських засобів, зокрема нітратів,β-блокаторів, блокаторів кальцієвих каналів та ін., однак більшість з них викликає низку побічних проявів, провокуючи утворення нових патологічних ускладнень та хронічних захворювань.

На сьогодні в медичній практиці все частіше застосовуються лікарські засоби до складу яких входять біологічно активні речовини рослинного походження, які мають меншу низку побічних проявів в порівнянні з синтетичними речовинами. Тому створення лікарських засобів до складу яких входять БАР є одним з перспективних напрямків фармакотерапії більшості захворювань, у тому числі й при застосуванні в кардіологічній практиці. Серед таких рослин значний інтерес представляє пастернак посівний (*Pastinaca Sativa L.*), який широко культивується в Україні і є перспективним джерелом для одержання біологічно активних речовин з потенційною різноплановою фармакологічною активністю для використання у фармацевтичній галузі.

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

Наукова новизна одержаних результатів. Дисертантом удосконалено науково-методичні підходи до вибору рослинних об'єктів при одержанні фітоекстрактів з метою розробки на їх основі твердих лікарських форм для застосування в кардіології. Уперше на підставі одержаних результатів фармако-технологічних, фізико-хімічних, мікробіологічних та доклінічних фармакологічних досліджень теоретично обґрунтовано та експериментально підтверджено технологію одержання в промислових умовах субстанції рослинного походження – пастернаку посівного трави екстракту густого (ППТЕГ), вивчено показники її якості та встановлено специфічну фармакологічну дію.

Із застосуванням методу математичного планування експерименту було обрано оптимальні допоміжні речовини та встановлено їх кількісний вміст з метою обґрунтування складу та розробки промислової технології таблеток

під умовною назвою «Пастинокард», досліджено показники їх якості, встановлено термін придатності та умови їх зберігання, що увійшли до розробленого проєкту МКЯ. Мікробіологічними дослідженнями доведено антимікробну дію розроблених таблеток щодо референтних та клінічних штамів мікроорганізмів. Доклінічними біологічними випробуваннями підтверджено кардіопротекторні, антиоксидантні та антицитолітичні властивості досліджуваного препарату у формі таблеток.

Новизна експериментальних досліджень захищена патентом України на корисну модель № 152131 «Спосіб одержання фармацевтичної композиції кардіопротекторної, протизапальної та спазмолітичної дії у формі таблеток» (№ u202107138 від 02.11.2022 р.) та Повідомленням про встановлення дати подання заявки на отримання патенту України на винахід «Засіб для профілактики та лікування серцево-судинних захворювань у формі таблеток» (№ a202107137 від 10.12.2021 р.).

Практичне значення одержаних результатів. На підставі проведених експериментальних досліджень дисертантом створено і запропоновано для практичної фармації новий оригінальний лікарський засіб у формі таблеток на основі ППТЕГ кардіопротекторної, антиоксидантної та антицитолітичної дії.

Розроблено промислову технологію одержання рослинної субстанції ППТЕГ, проєкттехнологічного регламенту (ТР) та методик контролю якості (МКЯ), що апробовано на базі ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», м. Харків (акт апробації від 25.09.2020 р.). Розроблено проєкти ТР та МКЯ на виробництво таблеток «Пастинокард», апробованих в промислових умовах ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», м. Харків (акти апробації від 30.06.2021 р.).

Окремі фрагменти дисертаційної роботи та видані автором методичні рекомендації «Дослідження біоеквівалентності лікарських засобів за процедурою біовейвер на підставі Біофармацевтичної системи класифікації» та «Загальна оцінка ризиків для якості процедури біовейвер» впроваджено в

навчально-педагогічний процес та наукову роботу низки профільних кафедр закладів вищої освіти України медичного (фармацевтичного) профілю, зокрема: кафедри управління і економіки фармації та фармацевтичної технології Запорізького державного медичного університету (*акт впровадження від 12.04.2020 р.*); кафедри технології ліків, організації та економіки фармації ДЗ «Луганський державний медичний університет» (*акт впровадження від 15.09.2021 р.*); кафедри військової фармації Української військово-медичної академії (*акти впровадження від 23.09.2021 р.; 18.01.2021 р.*); кафедри фармації Буковинського державного медичного університету (*акти впровадження від 23.09.2021 р.*); кафедри фармації Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова (*акти впровадження від 04.10.2021 р.*); кафедри фармації та фармакології Донецького Національного медичного університету (*акт впровадження від 11.10.2021 р.*); кафедри організації та економіки фармації Одеського національного медичного університету (*акт впровадження від 23.12.2021 р.*); кафедри технологій фармацевтичних препаратів Національного фармацевтичного університету (*акт впровадження від 12.01.2022 р.*); кафедри заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету (*акт впровадження від 21.01.2022 р.*).

Повнота викладення матеріалів дослідження в опублікованих роботах, а також їх апробації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 23 наукові праці, з них 8 статей у наукових фахових та іноземних спеціалізованих виданнях, що включені до міжнародних наукометричних баз, з яких 2 опубліковані в наукометричних виданнях Scopus та 1 – у періодичному науковому виданні держави, що входить до Організації економічного співробітництва та розвитку (Естонія), 3 статті у збірниках науково-практичних конференцій, 9 тез доповідей, 2 методичні рекомендації, одержано 1 патент України на корисну модель. Наукові публікації цілком відображають одержані автором результати дисертаційного

дослідження. Матеріали дисертаційної роботи апробовані на 11 міжнародних та всеукраїнських науково-практичних конференціях.

Аналіз дисертаційної роботи. Дисертаційна робота Симоненко Н.А. складається із вступу, огляду літератури, розділу, що містить відомості про обґрунтування загальної концепції та методів дослідження, об'єкти та методи досліджень, 3-х розділів з наведеними результатами проведених експериментальних досліджень, висновків, списку використаних джерел та додатків. Обсяг основного тексту складає 168 сторінок друкованого тексту. Робота ілюстрована 46 таблицями та 21 рисунками. Список використаних джерел містить 196 найменувань.

У *першому розділі* дисертантом проаналізовано дані наукових літературних джерел щодо захворюваності та смертності населення України та світу в цілому від патологій серцево-судинної системи (ССС). Проаналізовано дані щодо ролі фітопрепаратів в лікуванні захворювань ССЗ та представлено результати клінічних досліджень, які свідчать про ефективність застосування лікарської рослинної сировини (ЛРС) та рослинних екстрактів в кардіологічній практиці. Узагальнено сучасні дані наукових джерел літератури щодо хімічного складу та фармакологічної дії видів роду рослин *Pastinaca*, їх використання в медицині, фармації та косметології.

Симоненко Н.А. теоретично доведена доцільність створення нового лікарського засобу (ЛЗ) у формі таблеток на основі екстракту густого пастернаку посівного, як препарату кардіологічного напрямку.

У *другому розділі* дисертантом наведено загальну методологію щодо створення фітопрепаратів, представлено алгоритм проведення фармако-економічних досліджень та методологічні підходи до створення ТЛФ, зокрема таблеток. Визначено комплекс фізико-хімічних, фармако-технологічних, мікробіологічних та біологічних випробувань. Наведено характеристику об'єктів та методів дослідження.

У *третьому розділі* здобувачкою проаналізовано вітчизняний фармацевтичний ринок та економічну доступність кардіологічних препаратів в Україні у період за 2016-2020 рр. Автором розраховані показники, які дозволили визначити динаміку щодопоступового зростання економічної доступності кардіологічних препаратів, у тому числі й групи С01Е Х – Різні комбіновані кардіологічні препарати.

У *четвертому розділі* дисертантом з урахуванням вимог Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика» розроблено промислову технологію одержання рослинної субстанції «Пастернаку посівного трави екстракту густого». В розділі здобувачем наведено блок-схему виробництва з постадійним описом технологічного процесу, визначено основні критичні параметри технологічного процесу виробництва розробленого екстракту густого.

В ході роботи дисертанткою, проведено вивчення макро– та мікроелементного складу та досліджено фізико-хімічні властивості субстанції, які дозволили встановити основні показники якості, що увійшли до проекту МКЯ на розроблену субстанцію. В подальшому Симоненко Н.А., були проведені дослідження, щодо стабільності дослідно-промислових зразків екстракту та встановлено термін придатності субстанції 2 роки при температурі від 2 до 8 °С. Проведено порівняльну характеристику показників якості зразків субстанції ППТЕГ, одержаних в лабораторних і промислових умовах.

Дисертантом розроблено методи контролю якості рослинної субстанції ППТЕГ, які увійшли до специфікації (*Редакція II*) та оновленого проекту МКЯ на досліджуваний екстракт густий.

Особливу увагу дисертантка приділила створенню лікарської форми у вигляді таблеток на основі розробленого їм густого екстракту, для цього вона, провела експериментальні дослідження, щодо обґрунтуванню вмісту субстанції у складі лікарської форми та встановила його умовно ефективну дозу.

В ході проведених комплексних фізико-хімічних, фармако-технологічних, мікробіологічних та доклінічних фармакологічних досліджень теоретично обґрунтовано та експериментально підтверджено оптимальний склад таблеток під умовною назвою «Пастинокард». Обґрунтовано технологію одержання таблеток методом вологої грануляції, розроблено проект ТР, який апробовано в умовах промислового виробництва ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», м. Харків (акт апробації від 30.06.2021 р.).

Дисертанткою розроблено методики ідентифікації суми фенольних сполук та вивчено їх кількісний вміст у перерахунку на кислоту галову в таблетках «Пастинокард», які з фармако-технологічними параметрами закладено до розробленого проекту МКЯ на таблетки «Пастинокард».

Вивчено стабільність таблеток «Пастинокард» у процесі довготривалого зберігання (27 місяців) в чарунковій упаковці із плівки полівінілхлоридної і фольги алюмінієвої. Досліджено рівень мікробіологічної чистоти ЛЗ. В результаті встановлено термін придатності ЛЗ – два роки в оригінальній упаковці при температурі $25 \pm 2^\circ\text{C}$ та вологості $60 \pm 5\%$.

У п'ятому розділі автором проаналізовані результати фармакологічних досліджень, в ході яких встановлено, що ППТЕГ в дозі 5000 мг/кг при одноразовому внутрішньошлунковому введенні щурам і мишам за токсикологічною класифікацією речовин К. К. Сидорова відноситься до V класу токсичності – практично нешкідливих речовин ($\text{LD}_{50} > 5000$ мг/кг) і до IV класу – малотоксичних речовин при внутрішньочеревинному введенні ($\text{LD}_{50} > 1000$ мг/кг) щурам і мишам. Субстанція ППТЕГ не виявляє кумулятивних властивостей, алергізуючої та імунотоксичної дії. За результатами дослідження хронічної токсичності встановлено, що при тривалому застосуванні протягом 1-го року та 3-х місяців субстанція ППТЕГ не виявляє шкідливої дії на внутрішні органи та системи лабораторних тварин, що підтверджено біохімічними та гістологічними

дослідженнями. Встановлено антибактеріальну активність рослинного екстракту.

На моделі гострої адреналінової міокардіодистофії встановлені кардіопротективні властивості досліджуваної субстанції та таблеток ППТЕГ.

Загальні висновки дисертаційної роботи в повній мірі висвітлюють результати експериментальних досліджень і узагальнюють теоретичний матеріал.

Особистий внесок здобувача. Дисертантом особисто проаналізовано та узагальнено дані вітчизняних та закордонних джерел літератури щодо проблеми етіопатогенетичних аспектів лікування захворювань ССС, запропоновано алгоритми пошуку ЛРС-об'єктів, одержання екстрактів густих з ЛРС та створення на їх основі фітопрепаратів.

Здобувачем разом з науковим керівником визначено мету, завдання та обґрунтовано загальну методологію експериментальних досліджень. Проведено фізико-хімічні та фармако-технологічні дослідження ППТЕГ та розроблено промислову технологію його одержання. Розроблено проєкти ТР та МКЯ на «Пастернаку посівного трави екстракт густий», встановлено термін придатності і умови зберігання ППТЕГ, а також масштабовано технологію екстракту густого в промислових умовах ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», м. Харків. Проаналізовано результати мікробіологічних та доклінічних досліджень одержаного екстракту. Обґрунтовано склад та технологію таблеток під умовною назвою «Пастинокард», визначено комплекс оптимальних допоміжних речовин у складі розроблених таблеток з ППТЕГ, вивчено кінетику вологопоглинання досліджуваних зразків ППТЕГ з експериментальними носіями. Досліджено фармако-технологічні та фізико-хімічні характеристики лікарського препарату. Обговорено та статистично оброблено одержані результати щодо вивчення кардіопротекторних, антиоксидантних та антицитолітичних характеристик досліджуваних таблеток «Пастинокард». Розроблено проєкти ТР та МКЯ на таблетки «Пастинокард», які апробовано в

промислових умовах ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», м. Харків. Узагальнено, систематизовано та статистично оброблено результати проведених експериментальних досліджень.

Наукові положення та практичні результати, висновки та рекомендації, що викладені в дисертаційній роботі є обґрунтованими та висвітлені автором самостійно. Здобувачу належать фактичні матеріали та основні творчі доробки, які були опубліковані у фахових наукових публікаціях. Тематика дисертації є актуальною для сучасної медицини й фармації, а наведені результати і висновки логічно витікають з поставлених автором завдань. В роботі відсутні порушення академічної доброчесності.

Зауваження і пропозиції. Оцінюючи дисертаційну роботу Симоненко Наталії Анатоліївни у цілому позитивно, відзначаючи її актуальність, наукову та практичну значимість, необхідно висловити деякі зауваження та пропозиції:

1. У розділі 2, на рис. 2.1 «Загальний методологічний підхід до створення фітопрепаратів» у II-му блоці, присвяченому фармацевтичній розробці лікарського препарату, при виборі АФІ і допоміжних речовин, оцінці їх сумісності та обґрунтуванні вибору ЛФ доцільно було б попередньо приділити увагу одержанню фітосубстанцій з ЛРС у вигляді екстрактів та їх стандартизації.
2. У розділі 3, таблиці 3.2 та 3.3, в яких зазначений розподіл кардіологічних препаратів на фармацевтичному ринку за міжнародними непатентованими назвами та вітчизняними і іноземними компаніями-виробниками за 2016-2020 роки, доцільно було б винести в додатки, щоб не перевантажувати даний розділ.
3. У розділі 4, п. 4.1.4., при дослідженні стабільності субстанції ППТЕГ, крім класичного варіанту контейнеру – банок із скломаси з винтовою горловиною з пластмасовими кришками, доцільно було б паралельно провести випробування з використанням інших видів тари,

дозволено до застосування при проведенні подібних фізико-хімічних та фармако-технологічних досліджень.

4. У розділі 4 в наведених таблицях досліджень стабільності субстанції ППТЕГ та таблеток, доцільно було б для наглядності додати графу з датами проведення випробувань. Також дисертантом вказано, що при температурі 25°C вже через 3 місяці екстракт не відповідає вимогам МКЯ, тому на мій погляд далі було не доцільно проводити подальші дослідження протягом 27 місяців.
5. У роботі іноді зустрічаються посилання на літературні джерела понад 10 років, а також орфографічні помилки та невдалі вирази.

У порядку проведення наукової дискусії вважаю доцільним, щоб дисертантка відповіла на такі запитання:

1. Яким чином вводили ППТЕГ до складу таблеткової маси з різними носіями, зокрема з МКЦ, пласдоном S 630, Neusilin, Fujicalin, Compril O, неосорб-100, клептозою та мікроцелаком, враховуючи високий вміст вологи в ньому?
2. Яке найбільш прийнятне значення тиску пресування для одержання таблеток «Пастинокард», що суттєво впливає на час розпадання, значення стираності та їх подальшу якість?
3. Обґрунтуйте, чому Ви визначали стабільність таблеток при температурі +15-25°C, адже діюча речовина повинна зберігатися при температурі +2-8°C? Чи є у Вас припущення, чому таблетки не псуються при такій температурі.

Висновок. На підставі вище викладеного вважаю, що дисертаційна робота Симоненко Наталії Анатоліївни «Розробка складу та технології таблеток кардіопротекторної дії на основі пастернаку посівного трави екстракту густого» є самостійною працею, завершеним науковим дослідженням, в якому отримано нові науково обґрунтовані експериментальні результати, що відповідають вимогам щодо обґрунтування

складу і розробки технології твердої ЛФ у формі таблеток та мають суттєве значення для розвитку фармацевтичної науки і практики. За актуальністю, обсягом проведених досліджень, рівнем провадження 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».

Опонент:

Завідувач кафедри фармацевтичної,
органічної та біоорганічної хімії
Запорізького державного
медико-фармацевтичного університету,
доктор фармацевтичних наук,
професор



Електронний підпис _____
ПІДТВЕРДЖУЮ
Завідувач кафедри фармацевтичних наук
Медико-фармацевтичного університету
2023 р. Підпис _____

Людмила КУЧЕРЕНКО

Кучеренко Л. І.