

РЕЦЕНЗІЯ

на дисертаційну роботу Котова Семена Андрійовича «Аналітичне забезпечення фармацевтичної розробки рослинного засобу антиалергічної дії», подану до спеціалізованої вченої ради ДФ 64.605.066 Національного фармацевтичного університету МОЗ України, утворену наказом Національного фармацевтичного університету № 50-Адм. від 05.07.2023 р. для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії із галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація»

Актуальність теми дисертаційної роботи

Щорічне зростання алергопатологій, що спостерігається у всьому світі, в основному викликане несприятливими умовами навколишнього середовища, змінами в імунній реактивності організму, неправильному харчуванні. Понад 20% населення сьогодні страждає різними алергічними захворюваннями. Їх поширення та неухильне зростання підтверджено результатами епідеміологічних досліджень. В той же час доведено, що Н1-блокатори мають деякі побічні ефекти. Препарати першого покоління виявляють седативну дію, а препарати другого покоління не рекомендовані до застосування при захворюваннях серцево-судинної системи. Тому сьогодні актуальним є створення антиалергічних препаратів на основі лікарської рослинної сировини, зокрема комбінованих новогаленових лікарських засобів, як альтернативи і/або доповнення до основного лікування з повним аналітичним супроводженням такої розробки.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами

Дисертаційна робота виконана у відповідності з планом проблемної комісії «Фармація» МОЗ та НАМН України та є фрагментом комплексних науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету

«Фармакогностичне дослідження лікарської рослинної сировини та розробка фітотерапевтичних засобів на її основі» (номер державної реєстрації 0114U000946), «Розробка та валідація методів контролю якості лікарських засобів аптечного та промислового виробництва» (номер державної реєстрації 0114U000949), а також відповідно до плану робіт зі створення Державної Фармакопеї України згідно Указу Президента України № 615/98 від 11.06.1998 р. та на виконання науково-дослідних робіт з розробки та підготовки монографій до Державної Фармакопеї України 2-го видання (Державний реєстраційний номер 0107U012267).

Наукова новизна отриманих результатів

Дисертантом вперше розроблені національні методики контролю якості череди трави для проектів монографій «Череди трава^N» (ДФУ 2.2 і ДФУ 2.5). Вперше виділено та ідентифіковано методами ТШХ і ВЕРХ сполуку флавоноїдної природи кверцитрин, що є діагностичною для череди пониклої, домішки якої контролюють у фармакопейному виді череди у розділі «Інші види череди».

Дисертантом вперше розроблена технологія виробництва комбінованого лікарського рослинного засобу антиалергічної дії на основі череди трави, нагідок квіток і глоду листя і квіток. Новизна досліджень підтверджена патентом України на винахід № 126141 від 17.08.2022 р.

Технологія одержання комбінованого рослинного засобу у різних формах: подрібнена сировина для рослинного чаю у пакетах, рідкий екстракт, густий екстракт, сухий екстракт, дозована форма у вигляді капсул, розроблена і відпрацьована в лабораторних умовах.

Для аналітичного забезпечення якості розробленого комбінованого рослинного засобу «Асенсефіт» фізико-хімічними методами ідентифіковані та кількісно визначені екстрактивні речовини, полісахариди, флавоноїди, гідроксикоричні кислоти, поліфенольні сполуки, терпеноїди.

Розроблено методики контролю якості для різних лікарських форм комбінованого рослинного засобу, які є уніфікованими для будь-якої контрольної точки технологічного процесу, що є важливим етапом фармацевтичної розробки.

Вперше при дослідженні фармакологічної дії розробленого комбінованого сухого рослинного екстракту на моделі анафілактичного шоку з'ясовано, що він виявляє антиалергічну активність на рівні препарату порівняння діазоліну. На моделі активної кожної анафілаксії встановлена здатність «Асенсефіту» зменшувати проникність капілярів шкіри на рівні рослинного протиалергічного препарату «Тесалін». В тесті непрямой дегрануляції опасистих клітин комбінований екстракт не відрізнявся за мембраностабілізуючими властивостями від дії дезлоратадину і значно перевищував препарати порівняння «Діазолін» і «Тесалін».

Практичне значення отриманих результатів

На основі проведених експериментальних досліджень визначено основні показники якості вітчизняних зразків череди трави, які були включені до проекту монографії ДФУ 2.2 «Череди трава» (акти впровадження від ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» №11/320-5, №11/321-5, №11/323-5 від 18.03.2020 р.) та в процесі перегляду національної монографії удосконалені методики ідентифікації за макро- і мікроскопічними ознаками та розроблено методику визначення вмісту полісахаридів в сировині, які були запропоновані до проекту монографії ДФУ 2.5 «Череди трава^N» (акти впровадження №11/131-5, №11/132-5, №11/133-5 від 17.04.2023 р.).

Розроблено технологію виробництва комбінованого лікарського засобу антиалергічної дії у виді екстракту сухого та подрібненого збору лікарської рослинної сировини череди трави, нагідок квіток, глоду листя і квіток для виготовлення у вигляді таблеток, збору лікарських рослин у пачках (пакетах,

фільтр-пакетах), дозованої форми у вигляді капсул (підтверджено патентом України на винахід № 126141 від 17.08.2022 р.).

Розроблено уніфіковані методики контролю якості для поетапного контролю виробництва на розроблені лікарські комбіновані рослинні засоби. Розроблено проекти МКЯ «Асенсефіт чай» на комбінований рослинний збір/рослинний чай у фільтр-пакетах, «Асенсефіт екстракт сухий» на комбінований рослинний сухий екстракт та «Асенсефіт капсули». Методики апробовані в лабораторії фармакопейного аналізу ДП «Фармакопейний центр», яка атестована Державною службою України з лікарських засобів та контролю за наркотиками на право проведення контролю якості та безпеки лікарських засобів.

Фармакологічними дослідженнями встановлено антиалергічну активність розробленого комбінованого рослинного екстракту.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Дослідження виконані на сучасному науковому рівні. Наукові положення, висновки базуються на проведеному експериментальному матеріалі, логічно й стисло завершують одержані результати. Загальні висновки до дисертації повністю відображають результати проведених робіт, їх достовірність не підлягає переоцінці й сумніву. Результати, що наведені у дисертаційній роботі Котова С. А., є перспективними для впровадження у практичну фармацію.

Повнота викладення матеріалів дослідження в опублікованих роботах

Дисертаційна робота Котова С.А. викладена на 235 сторінках машинописного тексту, складається із анотації, вступу, 5 розділів, загальних висновків, списку використаних джерел та 3 додатків. Обсяг основного тексту дисертації складає 168 сторінок друкованого тексту. Робота

ілюстрована 51 таблицями та 38 рисунками. Список використаних джерел містить 178 найменувань, з них 84 кирилицею та 94 латиницею.

У розділі 1 представлений огляд літератури, що містить інформацію щодо поширення алергічних захворювань, а також наведена характеристика лікарських засобів для їх лікування. Встановлено, що рослинного походження всього 8 засобів, які, в основному, представлені дієтичними добавками. Тому основним завданням дослідження була розробка складу ЛРС з біологічно активними речовинами, які підвищують неспецифічну резистентність організму, нормалізують імунний статус. У результаті були обрані лікарські рослини, що найчастіше використовуються для лікування алергії та супровідних захворювань, їх якість регламентується ДФУ, а також вони мають достатню сировинну базу в Україні. Таким чином, для подальшого вивчення були обрані череди трава, нагідок квітки, глоду листя і квітки.

У розділі 2 автор наводить об'єкти, методи та методики досліджень. Наведені методики, які використовувались для проведення хімічних, фармакогностичних, технологічних, фармакологічних досліджень зразків обраної ЛРС. Статистична обробка отриманих результатів проводилася відповідно до вимог ДФУ, 5.3.N.1 «Статистичний аналіз результатів хімічного експериментуN» з використанням програми «SPSS Statistics 26.0».

У розділі 3 наведені результати вхідного контролю лікарської рослинної сировини. Встановлено, що всі проаналізовані зразки нагідок квіток, глоду листя та квіток відповідали за всіма показниками вимогам ДФУ.

В результаті проведених досліджень різних зразків череди трави були сформульовані тексти розділів Ідентифікація А та Ідентифікація В для проєктів національної монографії «Череди трава» для ДФУ 2.2 та ДФУ 2.5. Методами ВЕРХ і ТШХ досліджено компонентний склад флавоноїдних сполук різних видів трави череди. Встановлено подібність компонентного складу для ч. трироздільної та ч. листяної та відмінність для ч. пониклої.

Розроблено та валідовано ТШХ – методики ідентифікації череди трави і контролю домішок інших видів череди в фармакопейному виді, де як стандарти запропоновано використання ФСЗ ДФУ лютеоліна, гіперозида та вперше ФСЗ ДФУ череди пониклої. Методики запропоновані для проекту національної монографії «Череди трава».

Розроблено спектрофотометричну методику визначення глікозидів флавоноїдів та гравіметричну методику визначення полісахаридів.

Розділ 4 дисертаційної роботи присвячено фармацевтичній розробці лікарського рослинного засобу антиалергічної дії та аналітичному забезпеченню його якості. Був проведений фітохімічний і фітофармакологічний дизайну лікарського засобу антиалергічної дії, а також дослідження кореляційної залежності дія - сума БАР. Виявлена сильна, пряма і статистично значуща кореляційна залежність між вмістом оксикоричних кислот, поліфенолів, тритерпенів, білків /амінокислот, полісахаридів і такими фармакологічними діями, як капіляррозміцнювальна, протизапальна, імуностимулююча, гепатопротекторна, седативна, загальнозміцнювальна, десенсибілізуюча, протисвербіжна, репаративна та ін.

Розроблена технологія лікарського засобу та встановлено, що оптимальним є співвідношення сировина : екстрагент 1:20, тривалість екстракції 48 год. і як екстрагент 40% етанол. Технологія відпрацьована в лабораторних умовах. Передбачається одержання засобу в різних формах: подрібненої сировини для виробництва рослинного чаю у пакетах, фільтр-пакетах; рідкого екстракту, густого екстракту, сухого екстракту, а також у вигляді капсул.

Питання стандартизації та фармакологічного вивчення комбінованого лікарського рослинного засобу розглянуті у 5 розділі. Результатом проведених досліджень є розроблений проект МКЯ «Асенсефіт, чай», що містить методи ідентифікації за показниками, які є обов'язковими при вивченні якості рослинних лікарських засобів, а також доведена можливість розпізнання всіх його рослинних компонентів при їх спільній присутності.

Розроблено проєкт МКЯ «Асенсефіт, екстракт сухий» на комбінований рослинний сухий екстракт, для якого розроблено ТШХ-методику ідентифікації та 2 спектрофотометричні методики кількісного визначення.

Розроблено параметри стандартизації капсул комбінованого рослинного засобу відповідно до вимог ДФУ. Досліджені валідаційні характеристики методики кількісного визначення поліфенолів в капсулах відповідно до вимог ДФУ. Проведеним фармакологічним вивченням було встановлено виражену антиалергічну активність, що перевищує препарат порівняння діазолін.

За матеріалами дисертації опубліковано 22 роботи, зокрема 11 статей, з них 8 – у фахових наукових виданнях, з яких 2 – у періодичних наукових виданнях, що індексуються у базах даних Scopus та Web of Science Core Collection), 9 тез доповідей, 1 патент України на корисну модель, 1 патент України на винахід..

Дисертаційна робота апробована на 9 конференціях (вітчизняних та закордонних).

Зауваження і пропозиції щодо змісту і оформлення дисертації

Робота Котова С.А. оформлена відповідно до чинних вимог, містить всі необхідні ознаки актуальності, наукової і практичної значимості отриманих результатів. Результати роботи вірогідні, висновки, зроблені на їх основі, не викликають сумніву, є логічними і повністю висвітлюють результати проведених наукових досліджень за темою дисертаційної роботи. Дисертаційна робота відрізняється значним фактичним матеріалом, сучасними підходами до вирішення поставлених завдань.

Проте, поряд з позитивною характеристикою дисертаційної роботи здобувача є ряд зауважень та пропозицій:

1. Недостатньо аргументовано, чому з великого переліку ЛРС, що застосовуються для лікування алергічних захворювань, були обрані саме череди трава, нагідок квітки, глоду листя та квітки.

2. На території України зустрічаються 5 видів череди. Чому як недопустимі домішки вивчалися тільки череда листяна та череда поникла?

3. При розробці технологічних параметрів процесу екстракції використовуються не визначені поняття: «повільна перколяція», «екстрагується повністю», «одержані майже подібні результати» та ін. Якщо при співвідношенні 1:10 вилучається 80-90% БАР, чи доцільно збільшувати до 1:20 та вважати його оптимальним.

4. Не для всіх представлених результатів наведена статистична обробка.

5. У роботі зустрічаються технічні помилки.

Наведені зауваження та пропозиції не зменшують загальну високу оцінку роботи і мають рекомендаційний характер.

У порядку проведення наукової дискусії вважаю доцільним, щоб дисертант відповів на такі питання:

1. При проведенні технологічних досліджень встановлено, що оптимальними параметрами процесу екстракції є співвідношення сировина – екстрагент 1:20, тривалість 48 годин та як екстрагент 40% етанол. В той же час пропонується застосування лікарського засобу у пакетах або фільтр-пакетах, з яких БАР вилучають водою. Як можна забезпечити визначену кількість БАР?

2. При стандартизації обраної ЛРС як маркери були запропоновані флавоноїди, поліфеноли, полісахариди. При стандартизації комбінованого рослинного засобу - флавоноїди, поліфеноли та терпеноїди. Як Ви можете пояснити таку невідповідність?

Висновок

З вищенаведеного можна зробити висновок, що дисертаційна робота «Аналітичне забезпечення фармацевтичної розробки рослинного засобу антиалергічної дії» є закінченою науковою працею, в якій досягнута основна мета та вирішені завдання дослідження, відсутні порушення академічної

доброчесності, і яка 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, Котов Семен Андрійович, заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація».

Рецензент:

заступник директора закладу
післядипломної освіти ІПКСФ НФаУ,
доктор фармацевтичних наук, професор

Світлана ГАРНА

Підпис проф. Світлани ГАРНОЇ засвідчую:
провідний фахівець з питань
кадрової роботи Національного
фармацевтичного університету



Віра ДВЕРНИЦЬКА