

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу
Мацюк Оксани Дмитрівни на тему «Дослідження з розробки складу та технології лікарських препаратів на основі екстрактів в умовах аптек»
представлену до спеціалізованої вченої ради ДФ 64.605.070
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. Лікарські засоби, які містять як активні фармацевтичні інгредієнти рослинні екстракти, мають широке застосування в Україні та світі при лікуванні багатьох захворювань, завдяки високій ефективності, низькій токсичності, м'якій дії та можливості тривалого застосування.

Враховуючи поширеність захворювань ротової порожнини, зокрема хейлітів, галітозу та інших, які можуть впливати на різні аспекти життя людини, їх мультисимптомність та хронічний перебіг, опрацювання складу і технології багатокомпонентних екстрактів з лікарської рослинної сировини в умовах аптеки та розробка безпечних препаратів комплексної дії на їх основі, є актуальною та обґрунтованою.

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. Тема дисертаційної роботи затверджена на засіданні ученої ради НФаУ.

Наукова новизна одержаних результатів. Автором уперше на підставі комплексних досліджень науково обґрунтовано склад і раціональну технологію багатокомпонентних рослинних екстрактів та на їх основі розроблено препарати у формі емульсійної мазі й ополіскувача порожнини рота.

Уперше з використанням сучасних методів досліджень вивчено фізико-хімічні, структурно-механічні, біофармацевтичні, мікробіологічні властивості

отриманих екстрактів і розроблених препаратів та запропоновано методики їх стандартизації.

Досліджено стабільність розроблених препаратів, встановлено умови і термін їх зберігання.

За результатами проведених досліджень подано заявку на одержання патенту України на винахід «Мазь емульсійна на основі фітокомплексу для терапії хейлітів різної етіології».

Наукова новизна підтверджена свідоцтвом № 113338 про реєстрацію авторського права на твір «Теоретико-експериментальне обґрунтування складу ополіскувача порожнини рота».

Практичне значення одержаних результатів. На підставі проведених досліджень розроблено та запропоновано для застосування у практичній медицині оригінальний склад композиції лікарської рослинної сировини, раціональну технологію екстрактів та препаратів на їх основі у формі емульсійної мазі й ополіскувача порожнини рота.

Розроблено проекти технологічних регламентів та методів контролю якості на емульсійну мазь та ополіскувач порожнини рота.

Розроблено технологічні інструкції на виготовлення емульсійної мазі та ополіскувача порожнини рота в умовах виробничих аптек.

Результати фармакотехнологічних, фізико-хімічних, реологічних та біологічних досліджень вказують на можливість розширення вітчизняної номенклатури лікарських препаратів рослинного походження.

Результати досліджень упроваджено в навчальний процес низки профільних кафедр ЗВО України.

Повнота викладення матеріалів дослідження в опублікованих роботах, а також їх апробації. За матеріалами дисертації опубліковано 23 наукові праці, з них 8 статей і 15 тез доповідей. Публікації повною мірою відображають результати дисертаційного дослідження.

Аналіз дисертаційної роботи. Дисертаційна робота складається з вступу, 5 розділів, висновків, списку використаних джерел літератури і додатків.

Дисертація є досить обширною, обсяг основного тексту дисертації складає 168 сторінок друкованого тексту.

У першому розділі дисертанткою наведено узагальнені дані джерел літератури про розповсюдженість та сучасні підходи до лікування хейліту і галітозу, можливості фітотерапії у їх лікуванні. Зокрема, визначено доцільність використання сировини лопуха великого для розроблення оригінальних лікарських препаратів завдяки наявності в ній активних речовин широкого спектру дії, які володіють протизапальною, спазмолітичною, полівітамінною, загальнозміцнювальною, антибактеріальною, імуностимулювальною, антифунгіальною активністю та здатністю покращувати обмінні процеси в організмі. Подано результати маркетингового аналізу фармацевтичного ринку України щодо наявності лікарських препаратів, дієтичних добавок та косметичних засобів на основі коренів лопуха великого. На основі проведеного аналізу джерел літератури проведено попередній вибір лікарської рослинної сировини для розроблення на її основі ополіскувача порожнини рота.

У другому розділі обґрунтовано загальну концепцію досліджень, наведено інформацію про об'єкти досліджень та методи, які використовувались при проведенні експериментальних досліджень.

У третьому розділі представлено загальний огляд використання екстрактів лікарських у сучасній фармації, зокрема наведено інформацію про екстракти, внесені до ДФУ (25 екстрактів), спосіб їх отримання та екстрагент, фармакотерапевтичну дію і застосування, а також наведено результати аналізу асортименту екстрактів та лікарських препаратів, які містять екстракти, на фармацевтичному ринку України.

У даному розділі також представлено експериментальні дослідження з обґрунтування складу та розробки технології екстракту для лікування хейліту. До складу фітокомпозиції для розробки екстракту вибрано: лопуха великого корені : дуба кора : нагідок лікарських квітки у співвідношенні 5 : 1 : 1,5. Оскільки рослинна сировина, яка входить до складу фітокомпозиції, містить більшість гідрофільних водорозчинних БАР, то як екстрагент для отримання густого екстракту обґрунтовано використовувати воду очищену. Досліджено

фармакотехнологічні властивості отриманої фітокомпозиції та визначено оптимальні умови екстракції водою: температура – 95–100 °С; метод триступеневої ремацерації; співвідношенням сировина – готовий продукт 1 : 10. Розроблено технологічну схему процесу отримання проміжного продукту – сумарного водного екстракту густого під умовною назвою «Фітол». Проведено дослідження фізико-хімічних властивостей проміжного продукту, які закладені у специфікацію на продукт.

У четвертому розділі наведено експериментальні дослідження з розробки складу та раціональної технології мазі для лікування хейліту на основі попередньо розробленого сумарного водного екстракту густого під умовною назвою «Фітол» в умовах виробничих аптек та промислових підприємств.

За результатами дослідження антимікробної активності експериментальних зразків мазі було встановлено, що оптимальною основою мазі для терапії хейліту є емульсія, яка забезпечує кращі показники вивільнення АФІ порівняно з абсорбційними основами.

За сукупністю мікробіологічних, фармакотехнологічних, структурно-механічних та текстурних показників досліджуваних зразків мазі було обрано концентрації АФІ та домоміжних речовин у складі мазі (фітокомплекс «Фітол» 7,5%, вазелін 20%, емульгатори гліцеролу моностеарат 5,5% і полісорбат-80 3,5%, гідроксіетилцелюлоза 3%, натрію бензоат 0,1% та ефірні олії чайного дерева 1,0% і журавця рожевого 1,5%, вода очищена до 100%).

На підставі проведених досліджень обґрунтовано технологічний процес виготовлення емульсійної мазі під умовною назвою «Фітолунг» в умовах аптеки і промислового виробництва та розроблено методики ідентифікації та кількісного визначення основних біологічно активних речовин мазі.

У п'ятому розділі представлено експериментальні дослідження з розробки складу та технології ополіскувача порожнини рота для лікування галітозу. Теоретично та експериментально за допомогою мікробіологічного скринінгу, обґрунтовано фітокомпозицію: лопуха корені, шавлії лікарської листя, омани високого кореневища і корені, хвоща польового стебла, нагідок лікарських квітки, подорожника великого листя, цикорію дикого корені зі співвідношенням

компонентів 4,5 : 1,5 : 1,5 : 1 : 0,5 : 0,5 : 0,5 для ополіскувача порожнини рота. Досліджено фармакотехнологічні властивості отриманої фітокомпозиції. Визначено оптимальні умови екстракції фітокомпозиції водою за температури 100 °С у співвідношенні сировина : екстрагент 1 : 5 методом бісмацерації. Розроблено технологічну схему отримання проміжного продукту – сумарного водного екстракту рідкого та розроблено методики визначення основних БАР у його складі.

У даному розділі також представлено експериментальні дослідження з обґрунтування складу та розробки технології ополіскувача порожнини рота для застосування у терапії галітозу. Розроблено технологічну інструкцію виготовлення ополіскувача порожнини рота в умовах аптеки та проєкт технологічного регламенту виробництва ополіскувача порожнини рота в умовах промислового виробництва.

Шостий розділ присвячений обговоренню результатів біологічних випробувань та дослідженню стабільності мазі «Фітолунг» та ополіскувача порожнини рота «Фітогал». Зокрема проведено дослідження розроблених лікарських засобів за показником «мікробіологічна чистота», які засвідчили їх відповідність вимогам ДФУ, та дослідження нешкідливості розроблених препаратів шляхом біотестування на тест-культурі *Paramecium caudatum*.

Досліджено стабільність розроблених препаратів – мазі емульсійної «Фітолунг» та ополіскувача порожнини рота «Фітогал» у процесі зберігання та встановлено термін й умови їх зберігання – 24 місяці у пластикових та скляних контейнерах при температурі не вище 25 °С.

Особистий внесок здобувача. Здобувачем самостійно вивчено, проаналізовано та узагальнено дані наукових літературних джерел за темою дисертації, виконано експериментальну частину дисертаційної роботи, проведено обробку одержаних результатів, написано всі розділи дисертаційної роботи та сформульовані висновки. Постановку мети та завдань, обговорення результатів досліджень проведено з науковим керівником.

У роботі відсутні порушення академічної доброчесності.

Зауваження і пропозиції. Оцінюючи позитивно дисертаційну роботу в цілому, відзначаючи її безперечну актуальність, наукову та практичну значимість, необхідно висловити деякі зауваження і пропозиції:

1. Робота є дуже об'ємною, проведених досліджень з розробки проміжного продукту – сумарного водного екстракту густого під умовною назвою «Фітол» та емульсійної мазі на його основі було б достатньо для дисертаційної роботи.
2. У розділі 2, п.2.3, який присвячений методам дослідження, доцільно було б лише зробити посилання на відповідні джерела наукової літератури або нормативну документацію, а не описувати методики повністю, зокрема методики біологічних досліджень.
3. У розділі 3, п.3.2 *Аналіз асортименту екстрактів на фармацевтичному ринку України* є посилання на таблиці 3.2 та 3.3 (Додаток А), проте такі таблиці у даному розділі і в додатках відсутні.
4. У розділі 4 необхідно було б детальніше пояснити, чим зумовлена відмінність у приготуванні водної фази мазі в умовах аптек і промислових підприємств, зокрема послідовність введення компонентів : вода очищена > натрію бензоат > густий екстракт «Фітол» > гідроксіетилцелюлоза та вода очищена > натрію бензоат > гідроксіетилцелюлоза > густий екстракт «Фітол» відповідно.

Проте, вказані недоліки та зауваження не мають принципового характеру і не впливають на загальну позитивну оцінку дисертації.

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

1. Чому при виготовленні мазі полісорбат-80 не розчиняли у воді очищеній, а вводили в олійну фазу шляхом сплавлення з гліцеролу моностеаратом та вазеліном?
2. У Додаток 6 до ДФУ включено статтю «Екстракти водні, виготовлені в аптеках». Чи мали Ви можливість ознайомитись з даною статтею, оскільки у переліку літератури ви наводите Додатки 2 і 4 до ДФУ, і чи передбачає вона зміни до виготовлення водних витяжок (екстрактів), які регламентуються

Настановою СТ-Н МОЗУ 42 – 4.5 : 2015 «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек».

Висновок. На підставі вищевикладеного вважаю, що дисертаційна робота Мацюк Оксани Дмитрівни на тему «Дослідження з розробки складу та технології лікарських препаратів на основі екстрактів в умовах аптек», є завершеним науковим дослідженням, в якому отримано нові науково обґрунтовані експериментальні результати, що у сукупності вирішують конкретні завдання у галузі створення і стандартизації препаратів рослинного походження та мають важливе значення для розвитку фармацевтичної науки та практики. За своєю новизною, об'ємом проведених досліджень, рівнем виконання і впровадження, повнотою публікацій, представлена дисертація 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, Мацюк Оксана Дмитрівна, заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація».

Опонент:

Завідувач кафедри технології ліків і біофармації
Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького,
д. фарм. н., професор



Світлана БІЛОУС