

## РЕЦЕНЗІЯ

на дисертаційну роботу  
**Ярошенко Аліни Олександрівни**  
на тему «*Розробка складу та технології таблеток кардіопротекторної та мембраностабілізуючої дії на основі калини звичайної плодів екстракту рідкого*»,

представлену до спеціалізованої вченої ради ДФ 64.605.083  
у Національному фармацевтичному університеті  
для розгляду та проведення офіційного захисту на здобуття ступеня  
доктора філософії з галузі знань 22 – «Охорона здоров'я»  
за спеціальністю 226 – «Фармація, промислова фармація»

### **Актуальність обраної теми дисертації.**

Пошук і використання нових біологічно активних речовин рослинного походження важливий етап у питаннях розробки нових лікарських засобів (ЛЗ) та удосконалення підходів до захисту здоров'я населення. Рослинна сировина часто слугує джерелом цих біологічно активних речовин. В свою чергу, розробка та виробництво лікарських засобів на основі рослинної сировини вимагає досконалого вивчення всіх показників вихідної рослинної субстанції, стандартизації як процесів виробництва так і якісного складу лікарського засобу.

Так, калина звичайна (*Viburnum opulus*) давно використовується в традиційній медицині через свої корисні властивості. Калина містить антиоксиданти, такі як вітамін С та флавоноїди, які можуть допомагати боротися зі стресом вільних радикалів в організмі та захищати клітини від пошкоджень; деякі дослідження показують, що екстракти з калини можуть мати благотворний вплив на серце та судини, сприяючи зниженню рівня холестерину та зменшенню артеріального тиску; крім вітаміну С, калина містить вітаміни групи В, каротиноїди, мінерали, фітонциди та інші корисні речовини. Інтеграція цих складових в рослинні лікарські засоби може сприяти їхній ефективності у покращенні серцево-судинного здоров'я. Однак важливо проводити детальні фармако-технологічні, фізико-хімічні та медико-біологічні дослідження для обґрунтування ефективності та безпеки

застосування препаратів з вмістом біологічно-активних речовин калини звичайної.

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

Дисертаційна робота є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи Національного фармацевтичного університету МОЗ України «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини», номер державної реєстрації 0114U000945, та проблемної комісії «Фармація» МОЗ і НАМН України.

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність.**

Положення дисертаційної роботи ґрунтуються на результатах експериментів, виконаних на сучасному науковому рівні. У процесі роботи здобувачем застосовано сучасні фармакотехнологічні, фізико-хімічні, біохімічні та статистичні методи дослідження. Цифрові дані оброблені методами варіаційної статистики, що дозволяють вважати наукові положення і висновки обґрунтованими. Отримані дисертантом результати достатньо оприлюднені в матеріалах наукових форумів та наукових виданнях.

**Наукова новизна одержаних результатів.**

У дисертаційній роботі уперше розроблено склад та обґрунтовано технологію таблеток під умовної назвою «Вібурнікол» із вмістом рослинної субстанції калини звичайної плодів екстракту рідкого (КЗПЕР).

Дисертанткою узагальнено науково-методичний підхід до вибору об'єктів з ЛРС при одержанні рослинних рідких екстрактів та розробки на їх основі таблетованих ЛЗ для застосування в кардіологічній практиці.

В роботі вперше обґрунтовано раціональний склад лікарського засобу у формі таблеток під умовною назвою «Вібурнікор», розроблено та апробовано в промислових умовах технологію їх одержання. Досліджено показники якості таблеток «Вібурнікор», встановлено умови їх зберігання та термін придатності, що включено до розробленого проекту МКЯ. Медико-

біологічними дослідженнями підтверджено кардіопротекторну та мембраностабілізувальну активність таблеток «Вібурнікор», встановлено антимікробну активність розроблених таблеток на основі КЗПЕР щодо референтних та клінічних штамів мікроорганізмів.

Новизна досліджень захищена патентом України на корисну модель № 150941 «Спосіб одержання засобу з антимікробною та антиоксидантною активністю» (№ у 202106958 від 11.05.2022 р.), заявкою на отримання патенту України на корисну модель «Спосіб одержання фармацевтичної композиції кардіопротекторної та мембраностабілізувальної дії у формі таблеток» (№ у 2023 05277 від 07.11.2023 р.) та заявкою на отримання патенту на винахід «Фармацевтична композиція кардіопротекторної та мембраностабілізувальної дії у формі таблеток» (№ а 2023 05278 від 07.11.2023 р.).

**Практичне значення одержаних результатів.** Грунтуючись на результатах фізичних, фізико-хімічних, фармако-технологічних, мікробіологічних та фармакологічних досліджень розроблено і запропоновано для практичної фармації лікарський засіб у формі таблеток на основі КЗПЕР з кардіопротекторною та мембраностабілізувальною дією.

За результатами проведених досліджень розроблено промислову технологію одержання рослинної субстанції КЗПЕР, проєкти ТР та МКЯ, що апробовано на базі ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», м. Харків (акт апробації від 20.05.2021 р.). Розроблено проєкти ТР та МКЯ на виробництво таблеток «Вібурнікор», що апробовані на базі ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», м. Харків (акти апробації від 07.02.2022 р.), підготовлені Методичні рекомендації «Сучасні вимоги Належної виробничої практики (GMP) до виробництва лікарських засобів» та «Дистрибуція та зберігання лікарських засобів і виробів медичного призначення», які впроваджено в науково-педагогічний процес низки кафедр закладів вищої освіти України медичного (фармацевтичного) профілю. Результати дослідження впроваджено в науково-педагогічний процес восьми профільних кафедр ВНЗ України.

**Повнота викладення матеріалів дослідження в опублікованих роботах, а також їх апробації.** Основні положення дисертаційної роботи

викладено та обговорено на науково-практичних заходах республіканського та міжнародного рівня.

За матеріалами роботи опубліковано 17 наукових праць, з яких: 3 статті – у вітчизняних наукових фахових виданнях, що відносяться до категорії «Б» низки Наказів МОН України, 1 стаття – в іноземних спеціалізованих наукових виданнях, що включені до міжнародних наукометричних баз, 4 статті – в інших виданнях, 1 патент України на корисну модель, 2 методичних рекомендацій та 6 тез доповідей, опублікованих в збірниках науково-практичних конференцій різного рівня, у тому числі й з міжнародною участю.

Публікації здобувачки в повній мірі висвітлюють суть роботи та одержані результати дисертаційного дослідження.

#### **Основний зміст дисертації та його оцінка.**

Дисертаційна робота складається з анотації, вступу, огляду літератури за темою роботи, розділу, що містить відомості про обґрунтування загальної концепції, об'єкти та методи дослідження, 3 розділів експериментальних досліджень, загальних висновків, списку використаних джерел та додатків. Робота ілюстрована 32 таблицями та 24 рисунками та викладена на 249 сторінках. Робота добре ілюстрована, що полегшує сприйняття викладеного матеріалу.

Бібліографія налічує 150 найменувань, з яких 64 іноземних.

*У першому розділі «Сучасні аспекти створення та дослідження фітопрепаратів для застосування в кардіології (огляд літератури)»* дисертанткою, на підставі ретельного аналізу літературних джерел наводиться інформація щодо ролі ЛЗ ангіопротекторної дії в терапії захворювань серцево-судинної системи (ССС), представлено характеристику ангіопатій та відомості про препарати, здатні покращувати кровообіг та зміцнювати капіляри.

В роботі наводиться характеристика, відомості щодо хімічного складу та фармакологічної дії плодів калини звичайної (*Viburnum Opulus L.*), визначено перспективи їх застосування в медицині та фармації, а також актуальність створення на їх основі рослинних ЛЗ з широким спектром фармакологічної активності, що проявляють кардіопротекторні та

мембраностабілізувальні властивості. Автором опрацьовано та узагальнено дані наукових джерел літератури щодо сучасного стану застосування пористих силікагелів із сорбційними властивостями, зокрема марки Syloid®, при виробництві таблеток методом прямого пресування та можливості створення на їх основі твердих ЛЗ, зокрема у формі таблеток з використанням як АФІ, ЛФ з рідким дисперсійним середовищем, зокрема рідкими фітоекстрактами. Було доведено актуальність проведення двоетапного введення кремнеземів до АФІ методом прямого пресування, завдяки пористій структурі, що охоплює велику площу внутрішньої поверхні діючої речовини, покращує плинність, гомогенність та стабільність АФІ за рахунок адсорбції вологи.

*У другому розділі «Обґрунтування загальної концепції та методів дослідження»* наведено об'єкти, методи та методики дослідження, які використовувались при проведенні досліджень. Розділ дає уяву про об'єм, структуру та послідовність досліджень. Дисертанткою наведені підходи до визначення об'єктів з ЛРС запланованого дослідження, зокрема одержання екстракту рідкого та створення на його основі РЛЗ у формі таблеток.

*Третій розділ дисертаційної роботи «Маркетингові дослідження вітчизняного фармацевтичного ринку капіляростабілізувальних лікарських засобів»* включає в себе дослідження асортименту та обсягів продажів капіляростабілізувальних лікарських засобів та аналіз динаміки цін та економічної доступності ЛЗ ангіопротекторної дії в Україні за 2020-2022 роки. Встановлено, що за більшістю асортиментних позицій у 2022 році спостерігається суттєве зниження, порівняно з попередніми періодами, показників обсягів реалізації препаратів ангіопротекторної дії. Результати проведених маркетингових досліджень засвідчили достатньо високу цінову доступність препаратів-ангіопротекторів впродовж проаналізованого періоду. Було визначено, що протягом 2020-2022 років намітилась тенденція до зростання кількості вітчизняних препаратів на фармацевтичному ринку.

Матеріали *четвертого розділу «Розробка складу, технології та дослідження якості таблеток на основі калини звичайної плодів екстракту*

*рідкого»* включають в себе результати проведених досліджень щодо розробки технології одержання субстанції КЗПЕР в промислових умовах та розробки складу та технології таблеток із вмістом рослинного компоненту - субстанції КЗПЕР.

За допомогою мікробіологічних досліджень було визначено спектр антимікробної активності КЗПЕР та обґрунтовано доцільність використання як екстрагенту при отриманні екстракту з калини звичайної плодів – водно-етанольної суміші у концентрації етанолу 50 %. Автором досліджено фізико-хімічні властивості субстанції КЗПЕР, проведено ідентифікацію, випробування на мікробіологічну чистоту та кількісне визначення, що дало можливість розробити проєкт МКЯ на субстанцію КЗПЕР. Було вивчено показники стабільності дослідно-промислових зразків субстанції КЗПЕР, визначено термін її придатності та умови зберігання при двох температурних режимах. На підставі проведених комплексних фармако-технологічних, фізико-хімічних, мікробіологічних та доклінічних біологічних досліджень теоретично обґрунтовано та експериментально підтверджено оптимальний склад таблеток під умовною назвою «Вібурнікор», обґрунтовано їх технологію одержання методом прямого пресування з двоетапним введенням пористого кремнезему Syloid XDP 3050, розроблено проєкт ТР. Було застосовано методики ідентифікації та кількісного визначення вмісту проціанідинів, що в подальшому було закладено до специфікації та проєкту МКЯ на таблетки «Вібурнікор». Визначено стабільність таблеток «Вібурнікор» у процесі зберігання та рівень мікробіологічної чистоти розробленого препарату.

*У п'ятому розділі «Обговорення результатів мікробіологічних та фармакологічних досліджень калини звичайної плодів екстракту рідкого та таблеток «Вібурнікор»* було досліджено параметри гострої токсичності рослинної субстанції КЗПЕР та встановлено, що за токсикологічною класифікацією речовин розроблена субстанція КЗПЕР відноситься до VI класу токсичності – відносно нешкідливих речовин. За результатами фармакологічних досліджень доведено, що найбільш виражену мембраностабілізуючу дію досліджувана субстанція КЗПЕР виявляє у дозах

100 і 150 мг/кг. На моделі катехоламінової міокардіодистрофії встановлені кардіопротекторні властивості таблеток «Вібурнікор», які реалізуються шляхом виявлення антицитолічної та антиоксидантної дії. За виразністю мембраностабілізуючої та кардіопротекторної активності досліджувані засоби: субстанція КЗПЕР та таблетки «Вібурнікор» відповідно, не поступалися препаратам порівняння – Кверцетину та Аевіту® (Вітаміну Е).

Автором експериментально обґрунтовано вміст КЗПЕР у складі таблетованої лікарської форми та встановлено його умовноефективну терапевтичну дозу на одну таблетку (0,0380 мг) за кардіопротекторною активністю на моделі ураження серця щурів підвищеними дозами адреналіну.

#### **Особистий внесок здобувача.**

Дисертаційна робота є самостійно завершеною науковою працею. Разом із науковим керівником здобувачкою визначено мету і обґрунтовано загальну концепцію проведення досліджень. Розроблено планування експерименту, проведено аналіз літературних джерел, обґрунтовано вибір лікарської форми, здійснені фармако-технологічні, фізико-хімічні, статистичні дослідження.

Аліною Олександрівною проаналізовано результати доклінічних мікробіологічних та фармакологічних досліджень одержаного екстракту рідкого. Експериментально визначено оптимальний склад та обґрунтовано технологію одержання таблеток під умовною назвою «Вібурнікор», здійснено вибір ДР як складових для отримання таблеток на основі КЗПЕР. Проведено вивчення фізико-хімічних та фармако-технологічних властивостей розробленого ЛЗ. Обговорено результати кардіопротекторної та мембраностабілізуючої дії таблеток «Вібурнікор» та розроблено ряд нормативних документів (проект ТР та МКЯ на «Калини звичайної плодів екстракт рідкий», проекти ТР та МКЯ на «Таблетки з калини звичайної плодів екстракту рідкого», патент України на корисну модель тощо).

Усі наукові і практичні результати, висновки, положення та рекомендації отримано авторкою самостійно.

Робота не містить ознак порушення академічної доброчесності.

### **Зауваження і пропозиції.**

У цілому, позитивно оцінюючи дисертаційну роботу Ярошенко Аліни Олександрівни, відзначаючи її актуальність, наукову і практичну значущість, вважаю за необхідне висловити деякі зауваження і пропозиції:

1. У розділі 2 наведена схема «Алгоритм дій щодо одержання та дослідження калини звичайної плодів екстракту рідкого (КЗПЕР)». В даній схемі «Визначення методу екстрагування ЛРС» та «Визначення оптимальних параметрів екстрагування ЛРС» більш доцільно поєднати в один блок.

2. Як в першому, так і в третьому розділі більш доцільно було зазначити застосування лікарських засобів та дієтичних добавок із вмістом калини звичайної для лікування та профілактики серцево-судинних захворювань.

3. У розділі 4 при описі підрозділу «Розробка промислової технології рослинної субстанції КЗПЕР» наведена технологія отримання рідкого екстракту плодів калини звичайної. В той же час не наводиться детальної інформації щодо обґрунтування використання 50% етанолу для вивільнення БАР, часу та умов екстрагування.

4. При описі технології (стор. 104) вихід екстракту становив 100 мл. Доцільно було навести дані щодо кількості вихідної сировини.

5. В таблицях 4.4 та 4.5 статистичне відхилення показників щодо кількісного визначення проціанідинів виходять за допустимі межі.

6. В роботі зустрічаються технічні (наприклад стор. 104 - температура процесу екстракції) та граматичні помилки, невдалі формулювання (стор. 111), не розписані скорочення (ППТЕГ на стор. 177).

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

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

1. Під час отримання таблеток вводиться 0,4 мл рідкого екстракту плодів калини в одну таблетку. У той же час Ви записуєте введення лише 0,038 г діючої речовини у таблиці 4.13. При розрахунку маси таблетки Ви не



враховуєте маси введеного рідкого екстракту. При цьому процес сушіння не відбувається. Як Ви це поясните?

2. Згідно з даними літератури, в якій концентрації в таблетках можна використовувати Syloid XDP 3050 і чи використання даної речовини згідно з літературою співвідноситься із Вашими розрахунками?

#### **Висновок.**

Дисертаційна робота *Ярошенко Аліни Олександрівни* на тему «Розробка складу та технології таблеток кардіопротекторної та мембраностабілізуючої дії на основі калини звичайної плодів екстракту рідкого», є завершеним науковим дослідженням і за актуальністю, новизною, практичною значущістю отриманих результатів, ступенем обґрунтованості висновків 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, **Ярошенко Аліна Олександрівна**, заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація».

#### **Рецензент:**

Завідувач кафедри технологій фармацевтичних препаратів  
Національного фармацевтичного університету,  
доктор фармацевтичних наук, професор

 Олександр КУХТЕНКО

Підпис д. фарм. н., проф. Олександр КУХТЕНКО засвідчую:

Начальник відділу кадрів НФаУ

 Орина ПРИСІЧ

