

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»

Обґрунтування вибору теми дослідження.

Останніми роками лікарські препарати на основі лікарської рослинної сировини та її похідних набувають все більшої популярності серед населення. Біологічно активні речовини, що містяться у їх складі, забезпечують «м'який» терапевтичний ефект при меншій вірогідності розвитку побічних ефектів. Не менш вагому роль грає економічна складова, оскільки вітчизняні засоби рослинного походження є економічно доступнішими за закордонні аналоги.

Однією з перспективних рослин для розробки нових фітотерапевтичних засобів є калина звичайна (*Viburnum opulus* L.), яка належить до роду калина *Viburnum* L., що входить до родини калинові (*Viburniaceae*) або жимолостевих (*Caprifoliaceae*). Для більшості європейських країн лікарська сировина із калини звичайної тривалий час вважалась неофіційною й майже не застосовувалась в науково-практичній медицині і фармації, однак низка наукових публікацій щодо терапевтичної цінності даної рослини та розробка і впровадження монографії «Калини плоди^N» (*Viburni opuli fructus*) до Державної Фармакопеї України 2.4 відкривають нові можливості щодо використання біологічно активних речовин з плодів калини звичайної для створення фітопрепаратів різної направленості дії.

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

Наукова новизна одержаних результатів. Авторкою дисертації уперше теоретично обґрунтовано та експериментально апробовано промислову технологію виготовлення таблеток під умовної назвою «Вібурнікол». Для отриманих таблеток встановлено термін придатності, доведено терапевтичну ефективність.

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.

На підставі низки експериментальних досліджень та отриманих практичних результатів авторкою дисертації теоретично обґрунтовано та експериментально апробовано промислову технологію одержання рослинної субстанції КЗПЕР, вивчено її властивості і підтверджено ефективність.

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 мембраностабілізуючої дії у формі таблеток» (№ у 2023 05277 від 07.11.2023 р.) та заявкою на отримання патенту на винахід «Фармацевтична композиція кардіопротекторної та мембраностабілізуючої дії у формі таблеток» (№ а 2023 05278 від 07.11.2023 р.).

Практичне значення одержаних результатів. На основі проведених комплексних фізичних, фізико-хімічних, фармако-технологічних, мікробіологічних та доклінічних фармакологічних досліджень розроблено і

запропоновано для практичної фармації ЛЗ у формі таблеток на основі КЗПЕР з кардіопротекторною та мембраностабілізуювальною 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.). 23 Методичні рекомендації «Сучасні вимоги Належної виробничої практики (GMP) до виробництва лікарських засобів» та «Дистрибуція та зберігання лікарських засобів і виробів медичного призначення» впроваджено в науково-педагогічний процес кафедр закладів вищої освіти України медичного (фармацевтичного) профілю: кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського Національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль; кафедри технології ліків Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, м. Запоріжжя; кафедри військової фармації Української військово-медичної академії, м. Київ; кафедри фармації Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці; кафедри аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, м. Київ; кафедри фармації Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова, м. Вінниця; кафедри заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету, м. Харків; кафедри технологій фармацевтичних препаратів Національного фармацевтичного університету, м. Харків; (акти впровадження від 01.11.2023 р.; 03.11.2023 р.; 07.11.2023 р.; 20.11.2023 р.; 23.11.2023 р.; 27.11.2023 р.; 27.11.2023 р.; 29.11.2023 р. відповідно). Основні фрагменти дисертаційної роботи проваджено в науково-педагогічний процес низки профільних кафедр закладів вищої освіти України медичного (фармацевтичного) профілю, а саме: кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського Національного

медичного університету ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль (акт впровадження від 01.11.2023 р.); кафедри технології ліків Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, м. Запоріжжя (акт впровадження від 03.11.2023 р.); кафедри військової фармації Української військово-медичної академії, м. Київ (акт впровадження від 07.11.2023 р.); кафедри фармації Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці (акт впровадження від 20.11.2023 р.); кафедри аптечної та 24 промислової технології ліків Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, м. Київ (акт впровадження від 23.11.2023 р.); кафедри фармації Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова, м. Вінниця (акт впровадження від 27.11.2023 р.); кафедри заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету, м. Харків (акт впровадження від 27.11.2023 р.); кафедри технологій фармацевтичних препаратів Національного фармацевтичного університету, м. Харків (акт впровадження від 29.11.2023 р.).

Повнота викладення матеріалів дослідження в опублікованих роботах, а також їх апробації. За матеріалами дисертаційної 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 відображають суть роботи та одержані результати дисертаційного дослідження.

Аналіз дисертаційної роботи

Дисертаційна робота складається з вступу, огляду літератури, розділу, що містить обґрунтування загальної концепції та методів дослідження, об'єкти та методи досліджень, розділу маркетингових досліджень вітчизняного

фармацевтичного ринку, розділу із результатами експериментальних технологічних досліджень, розділу із результатами експериментальних досліджень ефективності і токсичності, висновків, списку використаних літературних джерел і додатків. Дисертація викладена на 249 сторінках.

Результати експериментальних досліджень проілюстровані 32 таблицями та 24 рисунками. Бібліографія містить 150 джерел літератури, з них 86 кирилицею та 64 латиницею.

Перший розділ «Сучасні аспекти створення та дослідження фітопрепаратів для застосування в кардіології (огляд літератури)» присвячений узагальненню літературних даних 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.

Авторкою проаналізовано та узагальнено дані сучасних наукових літературних джерел щодо перспективи застосування пористих силікагелів із сорбційними властивостями марки Syloid® FP при виробництві таблеток методом прямого пресування. Встановлено, що завдяки значній площі внутрішньої поверхні та внутрішньої пористості, силікагелі марки Syloid® FP проявляють високу сорбційну активність, що дозволяє покращити стабільність чутливих до вологи АФІ, адсорбуючи рідке дисперсійне середовище в кінцевій формі препарату, а двоетапне введення силікагелю до складу таблетованої маси дозволяє покращити хімічну та фізичну стабільність активного фармацевтичного інгредієнту (АФІ), а також його плинність та гомогенність.

У другому розділі «Обґрунтування загальної концепції та методів дослідження» представлено методологічний підхід до створення в сучасних умовах фітопрепаратів, наведено методологію одержання та дослідження рослинної субстанції калини звичайної плодів екстракту рідкого (КЗПЕР) та створення на її основі твердої лікарської форми – таблеток з постадійним

виконанням фармако-технологічних, фізико-хімічних, мікробіологічних та доклінічних фармакологічних випробувань.

У третьому розділі «Маркетингові дослідження вітчизняного фармацевтичного ринку капіляростабілізуювальних лікарських засобів» проаналізовано та узагальнено дані вітчизняного фармацевтичного ринку щодо асортименту, обсягів продажів, аналізу динаміки цін та економічної доступності капіляростабілізуювальних ЛЗ, у тому числі й рослинного походження, за 2020-2022 роки. За результатами проведеного аналізу даних щодо зареєстрованих ЛЗ в Державному експертному центрі Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України встановлено, що на ринку зареєстровано 68 найменувань ЛЗ групи С05С за анатомо-терапевтичною хімічною (АТХ) класифікацією з урахуванням торгових назв, дозування та розміру упаковки.

Четвертий розділ «Розробка складу, технології та дослідження якості таблеток на основі калини звичайної плодів екстракту рідкого» присвячений експериментальним дослідженням складу таблеток кардіопротекторної та мембраностабілізуювальної дії на основі рослинної субстанції КЗПЕР під умовною назвою «Вібурнікор» для лікування захворювань ССС. Проведено дослідження технологічних параметрів плодів калини звичайної (*Viburni opuli* L.), які підтверджують задовільні властивості плинності ЛРС, що в подальшому може бути використано при виготовленні зборів та чаїв на основі висушених та подрібнених плодів.

Розроблено проекти технологічного регламенту та методів контролю якості на лікарський засіб «Вібурнікол», таблетки.

У п'ятому розділі «Обговорення результатів мікробіологічних та фармакологічних досліджень калини звичайної плодів екстракту рідкого та таблеток «Вібурнікор» проаналізовано та узагальнено результати проведених мікробіологічних та доклінічних фармакологічних досліджень рослинної субстанції КЗПЕР та таблеток «Вібурнікор», розроблених на її основі.

Дослідженням параметрів щодо гострої токсичності доведено належність субстанції КЗПЕР до VI класу токсичності – відносно нешкідливих

речовин, що дозволяє застосовувати його як безпечний АФІ у складі нового вітчизняного ЛЗ.

Вперше на моделі експериментальної адреналінової міокардіодистрофії у щурів, викликаної дозами адреналіну, у порівнянні з референс-препаратом – фітокардіопротектором кверцетином, досліджено та доведено мембраностабілізувальні властивості рослинної субстанції КЗПЕР, що підтверджено вивченням кардіопротекторної дії для таблеток «Вібурнікор». На підставі вищезазначеного, таблетки «Вібурнікор», що розроблені на основі фітосубстанції КЗПЕР є перспективними для впровадження в медичну практику та їх застосування як ЛЗ з кардіопротекторними та 9 мембраностабілізувальними властивостями в комплексній терапії серцево-судинних захворювань.

Особистий внесок здобувача. *Ярошенко А. О.* проаналізовано та узагальнено дані сучасних наукових джерел літератури за темою дослідження. Дисертанткою разом із науковим керівником визначено мету, завдання та обґрунтовано загальну методологію досліджень.

Здобувачкою проведено комплексні експериментальні випробування, зокрема досліджено фізико-хімічні властивості АФІ, встановлено критичні показники якості, що є важливим фактором при виробництві таблеток; розроблено та стандартизовано склад та технологію фітосубстанції КЗПЕР та таблеток «Вібурнікол», на який розроблено відповідну НД (проекти ТР та МКЯ).

Експериментально напрацьовано зразки фітосубстанції КЗПЕР та таблеток «Вібурнікол» для аналітичних, мікробіологічних та доклінічних фармакологічних випробувань; проаналізовано, систематизовано та узагальнено результати експериментальних досліджень; напрацьовано зразки для апробації технології їх виробництва в промислових умовах та дослідження їх стабільності.

Дисертанткою опубліковано праці разом зі співавторами: Шпичаком О. С., Хворост О. П., Леонтьєвим Б. С., Міщенко О. Я.

Актуальність даної теми для сучасної практичної медицини, фармації та косметології не викликає сумніву, а наведені результати і висновки проведених досліджень деталізовані та логічно витікають із поставлених завдань. Текст дисертаційної роботи викладений з дотриманням наукового стилю, в якому відсутні порушення академічної доброчесності.

Зауваження і пропозиції.

Оцінюючи дисертаційну роботу **Ярошенко Аліни Олександрівни** в цілому позитивно, відзначаючи її актуальність, наукову та практичну значущість, вважаю за необхідне висловити деякі зауваження і пропозиції:

1. У розділі 1.1 «Роль лікарських засобів ангіопротекторної дії в серцево-судинних захворюваннях» доцільно додати інформацію про роль саме калини звичайної і лікуванні серцево-судинних захворювань. Наприклад, дати оцінку загальновідомим народним засобам.

2. У розділі 3.1 «Дослідження асортименту та обсягів продажів капіляростабілізуювальних ЛЗ за 2020-2022 роки» доцільним є розширити діапазон досліджуваних років до 2023 р. У 2023 р. фармацевтичний ринок також розвивався та змінювався і було цікаво відстежити динаміку розвитку групи, що досліджувалась, також.

3. У розділі 4.1.1 «Дослідження технологічних параметрів плодів калини звичайної (*Viburni opuli L.*)» вказано, що проведені випробування в подальшому можуть бути використані при виготовленні зборів та чаїв на основі висушених та подрібнених калини звичайної плодів. Доцільним є додати, що подрібнені плоди сушені можуть використовуватись для виготовлення деяких екстемпоральних аналогів при забезпеченні індивідуальних потреб окремих груп пацієнтів, які потребують підсилення фармакологічних ефектів калини звичайної додатковими АФІ.

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

1. Чи стандартизований калини звичайної плодів екстракт рідкий (КЗПЕР) та чи включений він до Державної Фармакопеї України?

2. Як проведені дослідження технологічних параметрів плодів калини звичайної у висушеному вигляді були застосовані при отриманні КЗПЕР? Чи впливають ці показники на умови чи процес екстракції при отриманні екстракту рідкого?

Однак, 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 *Ярошенко Аліни Олександрівни* на тему «*Розробка складу та технології таблеток кардіопротекторної та мембраностабілізуючої дії на основі калини звичайної плодів екстракту рідкого*», є самостійною працею та завершеним науковим дослідженням. За актуальністю, обсягом досліджень, рівнем впровадження одержаних результатів, їх новизною та практичним значенням 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, **Ярошенко Аліна Олександрівна**, заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація».

Рецензент:

Професор ЗВО кафедри аптечної технології ліків
Національного фармацевтичного університету,
доктор фармацевтичних наук, професор

 Катерина СЕМЧЕНКО

Підпис д. фарм. н., проф. Катерини СЕМЧЕНКО засвідчую:
Начальник відділу кадрів ІНФаУ

 Орина ПРИСІЧ

