

## ВІДГУК

офіційного опонента, доцента кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, кандидата фармацевтичних наук, доцента Демчук Мар'яни Богданівни на дисертаційну роботу **Ярошенко Аліни Олександрівни** на тему: «Розробка складу та технології таблеток кардіопротекторної та мембраностабілізуювальної дії на основі калини звичайної плодів екстракту рідкого», подану до спеціалізованої Вченої ради ДФ 64.605.083 у Національному фармацевтичному університеті, що утворена наказом Національного фармацевтичного університету від 22.12.2023 р. № 116-Адм. для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація».

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** Захворювання серцево-судинної системи - одна із актуальних медичних та соціальних проблем сьогодення. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, серцево-судинні захворювання є причиною третини всіх летальних випадків у світі. Різні чинники, такі як, постійні стреси, куріння, надмірне вживання алкоголю, відсутність регулярної фізичної активності, ожиріння, підвищення артеріального тиску можуть спричинити швидкий розвиток ішемії міокарда. Тому, з метою профілактики та у лікуванні серцево-судинної патології активно застосовують кардіопротектори, які запобігають або зменшують ступінь пошкодження клітин міокарда в умовах гіпоксії.

Перспективними для застосування у кардіологічній практиці є фітокардіопротектори. Однією із таких субстанцій рослинного походження, що може використовуватись у складі фітопрепаратів з метою профілактики та лікування серцево-судинних захворювань є калини звичайної плодів екстракт рідкий (*Viburni opuli fructus extractum solutum*), одержаний під керівництвом науковців Національного фармацевтичного університету.

Фітосубстанція з плодів калини звичайної за рахунок вмісту біологічно активних речовин (БАР), зокрема флавоноїдів, проціанідинів, органічних кислот, амінокислот, мікроелементів та ін. проявляє широку фармакологічну активність. Враховуючи також обмежений асортимент лікарських засобів (ЛЗ) із

рослинними екстрактами, що проявляли б кардіопротекторну та мембраностабілізуючу дії, у зручній для споживача таблетованій лікарській формі, розробка технології та дослідження калини звичайної плодів екстракту рідкого (КЗПЕР) та таблеток на його основі набуває актуального наукового та практичного значення.

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

Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету (НФаУ) за темою «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини» (номер державної реєстрації № 0114U000945).

#### **Наукова новизна одержаних результатів.**

У дисертаційній роботі представлено науково-методичний підхід до вибору об'єктів з лікарської рослинної сировини при одержанні рослинних рідких екстрактів та розробки на їх основі таблетованих ЛЗ.

Дисертантом теоретично обґрунтовано та експериментально розроблено промислову технологію одержання рослинної субстанції КЗПЕР та встановлено його кардіопротекторні властивості, що підтверджується результатами проведених фізико-хімічних, фармако-технологічних, мікробіологічних та доклінічних фармакологічних досліджень.

Вперше обґрунтовано раціональний склад ЛЗ у формі таблеток під умовною назвою «Вібурнікор», розроблено та апробовано в промислових умовах технологію їх одержання. Досліджено показники якості розроблених таблеток, встановлено умови їх зберігання та термін придатності.

За результатами доклінічних фармакологічних випробувань підтверджено кардіопротекторну та мембраностабілізуючу активність таблеток «Вібурнікор», а мікробіологічними дослідженнями встановлено антимікробну активність розроблених таблеток щодо референтних та клінічних штамів мікроорганізмів.

Наукова новизна запропонованого здобувачкою складу та технології отримання фармацевтичної композиції на основі рослинної субстанції КЗПЕР захищена патентом України на корисну модель № 150941 «Спосіб одержання

засобу з антимікробною та антиоксидантною активністю» (№ у 202106958 від 11.05.2022 р.), а також Повідомленням про встановлення дати подання заявки 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 Повідомленням про встановлення дати подання заявки 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 фізико-хімічних, фармако-технологічних та фармакологічних досліджень розроблено та запропоновано для практичної фармації ЛЗ у формі таблеток на основі КЗПЕР з кардіопротекторною та мембраностабілізуючою дією. Розроблено проекти технологічних регламентів (ТР), методів контролю якості (МКЯ) для рослинної субстанції КЗПЕР та таблеток на її основі, апробацію яких проведено в умовах промислового виробництва ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», м. Харків.

Окремі фрагменти дисертаційної роботи та видані у співавторстві методичні рекомендації «Сучасні вимоги Належної виробничої практики (GMP) до виробництва лікарських засобів» та «Дистрибуція та зберігання лікарських засобів і виробів медичного призначення» впроваджено у науково-дослідну роботу та навчально-педагогічний процес низки профільних кафедр закладів вищої освіти України медичного (фармацевтичного) профілю.

**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 іноземному спеціалізованому науковому виданні, що включене до міжнародної наукометричної бази Scopus, 4 статті – у збірниках науково-практичних конференцій, 1 патент на корисну модель, 6 тез доповідей, опублікованих в збірниках науково-практичних конференцій різного рівня, у тому числі й з міжнародною участю, 2 методичні рекомендації до практичних

(семінарських) занять та самостійної роботи.

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

**Аналіз дисертаційної роботи.** Дисертаційна робота Ярошенко А. О. складається з вступу, огляду літератури, розділу, що містить відомості про вибір загальної методології досліджень, об'єкти та методи досліджень, трьох розділів із результатами експериментальних досліджень, висновків, додатків і списку використаних літературних джерел. Дисертація викладена на 161 сторінці.

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

У *вступі* дисертантка обґрунтовує вибір теми дослідження, формулює мету та завдання дослідження, наводить методи дослідження, зазначає наукову новизну та практичне значення одержаних результатів, вказує особистий внесок здобувача, апробацію матеріалів дисертації, її обсяг та структуру.

У *першому розділі* дисертанткою наведено аналіз наукових джерел літератури щодо сучасного стану використання ангіопротекторних ЛЗ у комплексній фармакотерапії серцево-судинних захворювань. Авторкою опрацьовано відомості наукової літератури щодо вмісту БАР у плодах калини звичайної, описано широкий спектр їх застосування в сучасній медицині, фармації, косметології та харчовій промисловості. Дисертанткою висвітлено особливості застосування пористих силікагелів із сорбційними властивостями, при виробництві твердих лікарських форм, а також можливості створення на їх основі таблеток з активними фармацевтичними інгредієнтами (АФІ), які знаходяться у рідкому дисперсійному стані, зокрема рідкими фітоекстрактами.

Ярошенко А.О. теоретично доведена доцільність створення нового ЛЗ у формі таблеток на основі КЗПЕР, як фітокардіопротектора.

У *другому розділі* наведено методологічний підхід до фармацевтичної розробки рідких лікарських форм, а також таблеток із фітоекстрактів. Представлено інформацію про об'єкти дослідження: Калини звичайної плоди (*Viburnum opulus L.*), Калини звичайної плодів екстракт рідкий (*Viburni opuli*

*fructus extractum solutum*) та сучасні допоміжні речовини (ДР), що були використані при розробці таблеток. Запропоновано методи дослідження фізико-хімічних та фармако-технологічних властивостей АФІ, ДР, мас для таблетування, таблеток на основі КЗПЕР, мікробіологічні та фармакологічні методи дослідження рослинної субстанції КЗПЕР та таблеток «Вібурнікор».

У *третьому розділі* представлено результати дослідження асортименту капіляростабілізуючих ЛЗ (C05C групи – за АТХ-класифікацією) за період 2020-2022 рр. у розрізі фармакотерапевтичних груп, компаній-виробників, лікарських форм. Встановлено домінування таких лікарських форм, як таблетки, гелі та капсули, що представлені фірмами-виробниками із 11 країн світу. Результати сегментації ринку свідчать про переважання ЛЗ, що належать до групи C05CX10-Різні препарати та C05CA04-Троксерутин. Узагальнено дані щодо показників продажів досліджуваних груп ЛЗ (у натуральному та грошовому показнику) за 2020-2022 рр. Дисертанткою проведено аналіз економічної доступності капіляростабілізуючих препаратів. Розраховані показники свідчать про достатньо високу цінову доступність препаратів ангіопротекторної дії впродовж проаналізованого періоду 2020-2022 рр.

У *четвертому розділі* наведено результати експериментальних досліджень з розробки оптимального складу, технології та дослідження показників якості таблеток на основі КЗПЕР.

Дисертанткою було досліджено технологічні параметри плодів калини звичайної (*Viburni opuli L.*), антимікробну активність водно-етанольних зразків з плодів калини звичайної з метою одержання субстанції на їх основі. Доведено доцільність використання як екстрагенту водно-етанольної суміші у концентрації етанолу – 50 % для отримання рослинної субстанції КЗПЕР. Запропоновано раціональну технологію виробництва рослинної субстанції КЗПЕР в промислових умовах, досліджено стабільність дослідно-промислових зразків КЗПЕР у процесі зберігання.

Авторкою проведено дослідження щодо вибору носія для КЗПЕР із зразків аморфних силікагелів, проведено вибір ДР, експериментально обґрунтовано оптимальний склад та раціональну технологію одержання таблеток на основі

рослинної субстанції КЗПЕР, встановлено умови зберігання та термін їх придатності; розроблено проекти ТР та МКЯ на таблетки «Вібурнікор».

Дисертанткою проведено дослідження впливу тиску пресування на показники якості таблеток «Вібурнікор» та доведено, що зусилля тиску пресування 200–220 МПа є оптимальним і дозволяє отримати таблетки з показниками, які відповідають вимогам ДФУ.

Проведено вивчення здатності таблеток з КЗПЕР до вологопоглинання при різній відносній вологості повітря. Встановлено, що досліджувані таблетки не є гігроскопічним та в умовах нормальної вологості практично не змінюється показник вологовмісту, оскільки при 75 % вологості повітря приріст вологи складає 1 % за 72 години.

Запропоновано методики ідентифікації та кількісного визначення вмісту проціанідинів та суми органічних кислот в розробленому препараті, які разом із встановленими показниками фармако-технологічних випробувань закладено до специфікації та проекту МКЯ на таблетки «Вібурнікор». Встановлено стабільність таблеток протягом 24 місяців в оригінальній упаковці при температурі  $25 \pm 2$  °C та відносній вологості  $60 \pm 5$  %.

У *п'ятому розділі* дисертанткою представлено результати дослідження параметрів гострої токсичності рослинної субстанції КЗПЕР; встановлено, що за токсикологічною класифікацією речовин К. К. Сидорова розроблена субстанція КЗПЕР відноситься до VI класу токсичності – відносно нешкідливих речовин.

На моделі адреналінової міокардіодистрофії з референс-препаратом – фітокардіопротектором кверцетином, доведено, що найбільш виражену мембраностабілізуювальну 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.

Загальні висновки дисертаційної роботи повністю висвітлюють результати експериментальних досліджень та узагальнюють теоретичний матеріал.

**Особистий внесок здобувача.** Автором самостійно проведено опрацювання та узагальнення літературних джерел щодо сучасного стану

використання плодів калини звичайної та інших ангіопротекторів в сучасній медицині та фармації. Дисертанткою разом з науковим керівником визначено мету, завдання дослідження, а також обговорено результати та узагальнено висновки роботи.

Запропоновано алгоритм проведення пошуку об'єктів з ЛРС для одержання екстрактів рідких та розробки на їх основі твердих ЛФ. Проведено фізико-хімічні та фармако-технологічні дослідження рослинної субстанції КЗПЕР та таблеток на її основі. Розроблено проекти ТР та МКЯ на «Калини звичайної плодів екстракт рідкий», «Таблетки з калини звичайної плодів екстракту рідкого», що апробовано в умовах промислового виробництва на базі ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», м. Харків. Встановлено терміни придатності і умови зберігання КЗПЕР та таблеток на їх основі. Проаналізовано результати доклінічних мікробіологічних та фармакологічних досліджень одержаного екстракту рідкого. Обговорено результати кардіопротекторної та мембраностабілізуючої дії таблеток «Вібурнікор».

Наукові положення та практичні результати, висновки та рекомендації, що висвітлені у дисертаційній роботі є обґрунтованими та висвітлені автором самостійно. Дисертанту належить основна частина проведених експериментальних досліджень, що відображають суть і характер дисертаційної роботи в опублікованих автором наукових публікаціях. Тематика дисертації є актуальною для сучасної медицини та фармації, а наведені результати і висновки логічно витікають з поставлених автором завдань. В роботі відсутні порушення академічної доброчесності.

**Зауваження та пропозиції.** Оцінюючи дисертаційну роботу Ярошенко Аліни Олександрівни у цілому позитивно, відзначаючи її актуальність, наукову та практичну значимість, необхідно висловити деякі зауваження та пропозиції:

1. У розділі 3, п. 3.1. подано дані щодо обсягів продажів ЛЗ (у натуральних та грошових показниках) за 2020-2022 рр. за групами С05СА – Біофлавоноїди та С05СХ - Інші капіляростабілізуючі засоби, що наведені в таблицях 3.1 та 3.2. Доцільно було б розрахувати та встановити

- показники конкурентоспроможності проаналізованих препаратів, що дозволило більш чітко та структуровано подати результати аналізу ринку.
2. На мою думку, таблицю 4.12 «Загальна характеристика індексів Карра та Гауснера» доцільно перенести у розділ 2, п.2.3.1, оскільки ця таблиця містить загальновідому інформацію, а не результати власних досліджень.
  3. Доцільним було б доповнити табл. 4.13 результатами інших фармако-технологічних випробувань розроблених зразків маси для таблетування з фітосубстанцією КЗПЕР та таблеток на їх основі, зокрема значеннями насипної густини, густини після усадки маси для таблетування, індексів Карра, Хауснера, однорідності маси таблеток, стираності таблеток.
  4. В тексті дисертації трапляються поодинокі граматичні та стилістичні помилки, що не впливає на значущість роботи.

Проте недоліки та зауваження не зменшують загальної позитивної оцінки і значення дисертаційної роботи, яка є закінченим дослідженням з достатньою науковою новизною та практичним значенням одержаних результатів.

Під час ознайомлення із дисертацією виникли деякі дискусійні питання, які б хотілось задати дисертантці, зокрема:

1. Чи на перших етапах планування експерименту не розглядали можливість отримання гранул або капсул на основі каліни звичайної плодів екстракту рідкого? Чому остаточно зупинилися на розробці саме таблетованої лікарської форми?
2. Чи проводили дослідження щодо згущування та/або висушування рідкого екстракту? Які переваги введення до складу таблеток саме екстракту рідкого?
3. Для отримання таблеток із рослинної субстанції КЗПЕР методом прямого пресування Ви обрали пористі силікагелі марок Syloid та Aeroperl як носії рідких АФІ. Які технологічні властивості цих ДР забезпечують їм перевагу при розробці таблеток з рідкими фітоекстрактами у порівнянні з іншими аналогами, наприклад Neusilin?



**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».

**Опонент:**

Доцент кафедри  
управління та економіки фармації  
з технологією ліків  
Тернопільського національного  
медичного університету  
ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України  
кандидат фармацевтичних наук, доцент

Мар'яна ДЕМЧУК

