

РЕЦЕНЗІЯ

на дисертаційну роботу **Кисельової Катерини Євгенівни** на тему «Розробка складу і технології лікарського препарату у формі крему для лікування інфекційно-запальних дерматологічних захворювань»,
представлену до разової спеціалізованої вченої ради PhD 8285
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.

Поширеність інфекційних захворювань шкіри в усьому світі, прогресування резистентності мікроорганізмів до протимікробних засобів, високий ризик виникнення алергічних реакцій і порушення мікробіому шкіри при їх застосуванні, зумовлюють актуальність пошуку ефективних і безпечних лікарських субстанцій природного походження. АФІ рослинного походження володіють низкою переваг, і в першу чергу таких як комплексна фармакотерапевтична дія, менша кількість побічних реакцій у порівнянні з синтетичними лікарськими речовинами. Тому використання фітопрепаратів є дієвим підходом у боротьбі з проблемою антибіотикорезистентності та альтернативою нераціонального застосування антибіотиків при лікуванні дерматологічних захворювань спровокованих, або ускладнених мікроорганізмами.

Отже, перспективним напрямом дослідження є розширення асортименту діючих речовин природного походження з необхідним спектром терапевтичної дії: антибактеріальної, протигрибкової, противірусної, антиоксидантної, протизапальної, репаративної завдяки чому вони можуть використовуватися для розроблення ефективних, безпечних інноваційних препаратів вітчизняного виробництва. З огляду на це потенційним джерелом АФІ для створення дерматологічних засобів є рослини роду Леспедеза, які володіють широким спектром необхідних фармакологічних ефектів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт НФаУ «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини» (№ державної реєстрації НДР 0114U000945) і «Розробка і удосконалення складу та технології екстемпоральних лікарських засобів» (№ державної реєстрації НДР: 0114U000947) і проблемної комісії «Фармація» МОЗ і НАМН України.

Наукова новизна отриманих результатів. Дисертантом уперше було досліджено та обґрунтовано умови комплексного використання надземної частини леспедези двоколірної та отримано спиртовий та олійний екстракти сировини. Експериментально обґрунтовано склад емульсійних основ для МЛФ з перспективними емульгаторами ксильянс, ламекрем. Доведено доцільність введення спиртового і олійного екстрактів леспедези до різних фаз емульсійної основи ЛЗ, завдяки чому розширено спектр терапевтичної дії та модифіковано вивільнення різних за властивостями БАС. Уперше з використанням сучасних методів досліджень вивчено властивості екстрактів та крему, розроблено методики кількісного визначення біологічно активних сполук в їх складі. Наукову новизну підтверджено патентом на корисну модель 157621 «Спосіб одержання засобу для лікування інфекційно-запальних уражень шкіри у формі емульсійного крему» та свідоцтвом про авторське право на твір: 126126 «Аналіз та перспективи використання етерних олій у складі дерматологічних лікарських препаратів».

Практичне значення отриманих результатів. Розроблено та запропоновано для практичної фармації АФІ – ЛЕРС і ЛЕО, які проявляють антимікробну та протизапальну активність; розроблено та обґрунтовано використання для лікування інфекційно-запальних захворювань шкіри крем з екстрактами та олією іланг-ілангу. Розроблено проекти МКЯ, технологічних регламентів і ТІ на виробництво ЛЕРС і ЛЕО та крему «Леспедин», які апробовано в умовах низки виробничих аптек України. Результати роботи

упроваджено в навчальний процес та науково-дослідну роботу кафедр фармацевтичного профілю низки ЗВО та виробничих аптек.

Повнота викладення матеріалів дослідження в опублікованих роботах, а також їх апробації. За матеріалами дисертації опубліковано 23 наукові праці, з них 5 статей у наукових фахових виданнях (в т.ч. 1 в журналі, що індексується базою Scopus), 14 тез доповідей. Дисертаційна робота апробована на 14 науково-практичних конференціях. Публікації в повній мірі відображають результати дисертаційного дослідження.

Аналіз дисертаційної роботи

Дисертаційна робота складається зі вступу, огляду літератури, розділу, який містить відомості про об'єкти, методи досліджень та реактиви, чотирьох розділів із результатами експериментальних досліджень, висновків, додатків і списку використаних літературних джерел. Дисертація викладена на 238 сторінках. Результати експериментальних досліджень проілюстровані 47 таблицями та 49 рисунками. Бібліографія включає 156 джерел літератури.

У першому розділі наведено результати аналізу і систематизації літературних джерел щодо етіопатогенезу та фармакотерапії інфекційних дерматологічних захворювань. Показано, що застосування антибактеріальних дерматологічних препаратів синтетичного походження загострює проблему антибіотикорезистентності і вказує на перспективу створення фітопрепаратів антибактеріальної, антиоксидантної, протизапальної та репаративної дії.

Дисертантом на підставі бібліосемантичного аналізу джерел літератури показано, що леспедеза двоколірна може бути використана для отримання екстрактів і розробки на їх основі дерматологічних засобів необхідної фармакотерапевтичної дії.

Другий розділ містить запропоновану дисертантом методологію проведення досліджень з фармацевтичної розробки дерматологічного засобу у формі емульсійного крему з екстрактами леспедези. Наведено стислу інформацію про об'єкти, методи і методики досліджень, які було використано при виконанні дисертаційної роботи.

У третьому розділі наведено результати експериментальних досліджень з

обґрунтування умов отримання екстрактів леспедези двоколірної. Встановлено залежність виходу біологічно активних сполук із надземної частини леспедези від природи екстрагенту та методу отримання витяжок. Визначено умови отримання леспедези екстракту рідкого спиртового. Експериментально встановлена можливість використання шроту сировини після екстрагування етанолом для отримання олійного екстракту леспедези. Складено технологічні схеми отримання проміжних продуктів – рідких спиртового та олійного екстрактів надземної частини леспедези.

У четвертому розділі наведено результати дослідження властивостей проміжних продуктів – ЛЕРС та ЛЕО; розроблено методики ідентифікації та визначення кількісного вмісту біологічно активних речовин в екстрактах. Складено проєкти методів контролю якості та специфікацію на ЛЕРС та ЛЕО.

Мікробіологічними дослідженнями встановлена наявність антимікробної дії екстрактів до тест-штамів *S.aureus* ATCC 25923, *S. aureus* ATCC 6538-P і *C. albicans* ATCC 885-653 та клінічних ізолятів *S.aureus*. Фармакологічними дослідженнями встановлено протизапальну активність екстрактів на моделі опікової рани. Отримані результати продемонстрували можливість створення дерматологічного ЛЗ з екстрактами леспедези для лікування інфекційно-запальних захворювань шкіри.

У п'ятому розділі описано експериментальні дослідження з розроблення оригінального лікарського препарату у формі крему на емульсійній основі з екстрактами леспедези та етерною олією іланг-ілангу. За допомогою всебічних досліджень теоретично та експериментально обґрунтовано склад емульсійної основи з сучасними емульгаторами ксильянс, проліпід 141 та ламекрем. Теоретично та експериментально на підставі результатів мікробіологічних досліджень обґрунтовано введення до складу крему 10 % ЛЕРС і 5 % ЛЕО та 0,1 % іланг-ілангу олії етерної які, завдяки комплексу БАС, забезпечують виражену антимікробну дію крему відносно тест-штамів мікроорганізмів, що можуть спровокувати, або ускладнити інфекційно-запальні процеси шкіри.

Обґрунтовано технологічні параметри, розроблено технологію виробництва МЛЗ під умовною назвою «Леспедин», визначено критичні

параметри технологічного процесу отримання препарату, складено технологічну схему виробництва. За результатами проведених досліджень отримано патент на корисну модель 157621 «Спосіб одержання засобу для лікування інфекційно-запальних уражень шкіри у формі емульсійного крему».

Шостий розділ містить результати дослідження органолептичних, фізико-хімічних і фармакотехнологічних показників якості крему. Розроблено та провалідовано методики кількісного визначення БАС у розробленому ЛЗ методом рідинної хроматографії. Складено специфікацію на крем. Встановлено стабільність крему у процесі зберігання, визначено термін та умови зберігання ЛЗ. Фармакологічними дослідженнями показано, що розроблений крем за рівнем протизапальної активності перевищує препарат порівняння. Розроблено технологічну інструкцію на виготовлення крему «Леспедин» в умовах виробничої аптеки, а також проєкт технологічного регламенту і методів контролю якості.

Загальний аналіз дисертаційної роботи Кисельової К.Є. свідчить про те, що всі експериментальні дослідження виконані на високому науковому рівні із застосуванням сучасних методик дослідження і методів аналізу. Дослідження ґрунтуються на глибокій теоретичній базі й якісному науковому матеріалі. Тематика дисертаційної роботи є актуальною для сучасної медицини та фармації, а результати й висновки досліджень є логічними, деталізованими, обґрунтованими й відповідають поставленим завданням.

Особистий внесок здобувача. Дисертанткою самостійно проаналізовано, узагальнено дані джерел наукової літератури за темою дисертації, виконано експериментальні дослідження, проведено статистичну обробку одержаних результатів, написано всі розділи дисертаційної роботи, а також сформульовані висновки.

Постановку мети та завдань досліджень, обговорення результатів досліджень проведено спільно з науковим керівником.

У роботі відсутні ознаки порушення академічної доброчесності.

Зауваження і пропозиції.

Оцінюючи дисертаційну роботу Кисельової Катерини Євгенівни у цілому позитивно, відзначаючи її актуальність, наукову та практичну значущість, необхідно висловити деякі зауваження і пропозиції:

1. В переліку літературних джерел зустрічаються джерела, яким більше 10 років.

2. У тексті дисертації зустрічаються невдалі вислови, не коректне оформлення рисунків, однак це зауваження не порушує читання написаної наукової праці, і має редакційний характер.

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

1. На етапі обґрунтування умов екстрагування надземної частини леспедези вами обрано співвідношенні 1:7,5 та 1:10. Потребує пояснення чому саме при цьому співвідношенні проводили екстракцію.

2. З якою метою в дослідженнях використовували ультразвукову екстракцію.

3. При ідентифікації біологічно активних сполук з використанням кольорових реакцій показано однаковий склад водної і спиртової витяжок леспедези. Отримані експериментальні дані потребують роз'яснення.

Висновок

На підставі викладеного вище вважаю, що дисертаційна робота Кисельової Катерини Євгенівни на тему «Розробка складу і технології лікарського препарату у формі крему для лікування інфекційно-запальних дерматологічних захворювань», є самостійною працею, завершеним науковим дослідженням, а отримані нові науково обґрунтовані експериментальні результати, відповідають вимогам фармацевтичної розробки м'яких лікарських засобів з АФІ рослинного походження та мають важливе значення для розвитку фармацевтичної науки і практики. За актуальністю, обсягом досліджень, рівнем упровадження одержаних результатів, їх новизною та практичною значимістю 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, Кисельова Катерина Євгенівна, заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація».

Рецензент:

Доцентка

кафедри аптечної технології ліків

Національного фармацевтичного університету,

кандидат фармацевтичних наук, доцент

Марина БУРЯК