

РЕЦЕНЗІЯ

рецензента, доктора фармацевтичних наук, професора

Зуйкіної Світлани Сергіївни на дисертаційну роботу Яромій Мар'яни
Вячеславівни на тему: «Розробка складу і технології м'якої лікарської форми з
мангіферином», представлену в спеціалізовану вчену раду
PhD 8356 при Національному фармацевтичному університеті
на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона
здоров'я, за спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація (спеціалізація
15.00.01 «Технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова
фармація»)

Актуальність дисертації.

Підвищена зацікавленість до герпетичної інфекції пов'язана з її широкою розповсюдженістю у світі, адже уражено близько 95 % населення, а також з тим, що вірус герпесу здатний уражати практично всі органи й системи організму людини та спричиняти різні форми інфекції – гостру, латентну і хронічну рецидивну. У сучасній медицині не існує засобів і методів лікування, які дозволяють елімінувати вірус простого герпесу з організму людини, а лікування герпетичної інфекції складне і недостатньо ефективне. Герпетична інфекція – не лише тимчасові естетичні проблеми на слизовій оболонці губ. Безпосередньо, чи опосередковано вона сприяє розвитку неопластичних процесів в організмі людини, зокрема, раку шийки матки, передміхурової залози, індукує процеси атеросклерозу, фатально впливає на перебіг вагітності, розвиток плода й новонародженої дитини.

Герпес може протікати безсимптомно або нерозпізнано, проте, може спричиняти хворобливі пухирі або виразки на місці інфекції, від легких до важких. Інфекція триває все життя, і симптоми можуть повторюватися протягом багатьох років.

Кількість засобів для лікування герпетичних уражень обмежена, тому створення нових оригінальних препаратів є доцільним і своєчасним.

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 дослідження та отриманих результатів. Уперше, базуючись на достовірних результатах фармакотехнологічних, фізичних, фізико-хімічних, реологічних, біофармацевтичних, мікробіологічних та фармакологічних досліджень автором науково обґрунтовано умови отримання водного екстракту леспедези двоколірної; обґрунтовано склад і раціональну технологію оригінального препарату у формі гелю з мангіферином і леспедези екстрактом водним рідким.

Уперше аспіранткою досліджено фізико-хімічні, фармакотехнологічні, біофармацевтичні, мікробіологічні і фармакологічні властивості ЛЕРВ та гелю з мангіферином і ЛЕВР із використанням сучасних методів; обґрунтовано та запропоновано методики стандартизації, в т.ч. кількісного визначення БАС проміжного продукту та ЛЗ.

Наукова новизна захищена свідоцтвом про авторське право на твір № 123958 «Аналіз досвіду та перспективи використання мангіферину у медицині та фармації» (опубл. 19.02.2024 р.) та отримано позитивне рішення про реєстрацію патенту України на корисну модель «Спосіб одержання засобу для лікування герпетичних уражень шкіри і слизових оболонок у формі гелю» (заявка у 2024 02039 від 18.04.2024).

Теоретичне та практичне значення отриманих результатів. На підставі проведених досліджень розроблено та запропоновано для практичної фармації АФІ рослинного походження – ЛЕВР; розроблено оригінальний лікарський засіб у формі гелю під умовною назвою «Манголеспедин» з мангіферином і ЛЕВР для якого підтверджено противірусну, антимікробну і

протизапальну дію. Розроблено проєкти МКЯ, технологічних регламентів і ТІ на виробництво ЛЕВР і гелю «Манголеспедин», які апробовано в умовах виробничих аптек, що підтверджено відповідними актами та представлено у додатках дисертаційної роботи.

Окремі фрагменти роботи упроваджені в освітній і науковий процес низки кафедр вищих навчальних закладів, що представлено актами впровадження у додатках до дисертаційної роботи.

Загальні відомості про структуру дисертації та аналіз її змісту

Зміст дисертаційної роботи Ярмій М.В. повністю відповідає меті та поставленим завданням. Загальна структура дисертації цілком логічна і дозволяє послідовно вирішувати сформульовані науково-дослідні завдання, створює можливість для цілісного й об'єктивного сприйняття результатів проведених дисертантом досліджень.

Загальний обсяг представленої дисертаційної роботи складає 218 сторінок машинописного тексту. Структура дисертації є загальноприйнятою і складається зі анотації, вступу, 5 розділів, загальних висновків, списку використаних джерел та 3 додатків. Обсяг основного тексту дисертації складає 168 сторінок друкованого тексту. Наукова робота добре ілюстрована (38 таблиць, 42 рисунка). Бібліографія налічує 195 літературних джерел, з них: 46 кирилицею та 149 латиницею.

У **першому розділі** дисертаційної роботи «Перспективи створення фітопрепарату з мангіферном для зовнішньої фармакотерапії герпесвірусної інфекції» автором на основі бібліосемантичного аналізу наукових джерел літератури показано, що мангіферин є перспективним АФІ для створення дерматологічних засобів завдяки широкому спектру фармакологічних властивостей, якими він володіє, а саме антибактеріальними, протівірусними, протизапальними, знеболювальними, імуномодулювальними і антиоксидантними.

Проаналізовано літературні джерела і показано можливість використання в складі дерматологічних засобів *Lespedeza bicolor*. Встановлено, що екстракти

рослин роду *Lespedeza* проявляють антиоксидантну, протизапальну, репаративну, естрогенну, антимікробну, протигрибкову, антитирозиназну активність і запобігають карієсу.

Дані асортиментного аналізу протигерпетичних ЛЗ, наявних на вітчизняному фармацевтичному ринку свідчать, що серед препаратів досліджуваної групи переважають монопрепарати, що містять синтетичні АФІ. Щодо форми випуску – лідерами є мазі та креми. Фітопрепарати для лікування герпесвірусної інфекції представлені 5 препаратами системної дії та лише одним – для місцевого застосування. Отримані результати стали основою та відправною точкою для пошуку й створення оригінальних ефективних вітчизняних противірусних фітозасобів для місцевого лікування герпесу та інших інфекційних захворювань шкіри.

У **другому розділі** дисертаційної роботи «Обґрунтування загальної методології дослідження. Об'єкти і методи дослідження» викладена загальна методологія досліджень. Наведено характеристику напівпродукту леспедези екстракту водного рідкого, мангіферину та допоміжних речовин, які використовували у розробці лікарського засобу. Обрано та описано методики досліджень.

У **третьому розділі** «Обґрунтування умов отримання і дослідження екстракту леспедези двоколірної водного» експериментально обґрунтовано умови отримання ЛЕВР – трьохступенева ремацерація з настоюванням за температури 95 ± 5 °C впродовж 60 хв, які сприяють максимальному вилученню флавоноїдів, сполук поліфенольної природи і танінів та розроблено технологічну схему і технологічну інструкцію виробництва ЛЕВР. Досліджено фізико-хімічні властивості, які підтвердили якість екстракту. Складено специфікацію та проєкт МКЯ на екстракт. Мікробіологічними дослідженнями показана чутливість тест-штамів *S. aureus* ATCC6538-Р та *S. aureus* ATCC 6538-Р по відношенню до ЛЕВР. Фармакологічними дослідженнями показано, що розроблений екстракт володіє протизапальною активністю.

У четвертому розділі дисертаційної роботи «Обґрунтування складу та технології дерматологічного лікарського засобу у формі гелю» за результатами дослідження властивостей гелевих основ й динаміки вивільнення мангіферину обґрунтовано склад гелю з мангіферином і ЛЕВР.

Мікробіологічними дослідженнями встановлено, що гель з 5 % мангіферину проявляє значну віруцидну дію відносно ВПГ-1. Визначено що дослідний зразок ефективно пригнічує репродукцію вірусу та розвиток ЦПД ВПГ-1 на клітинах Vero, а із збільшенням розведення протівірусна активність збільшується.

За результатами фармакотехнологічних досліджень обґрунтовано використання гідрофільних розчинників ПЕО-400, 96 % етанолу та твін-80, сумісне застосування яких значно покращує змочування мангіферину розчинником і сприяє утворенню однорідних дисперсій з розміром часток менше 0,1 мкм, не схильних до агломерації. Експериментально доведено, що введення до складу гелевої основи 20 % ПЕО-400, 10 % етанолу 96 % та 1 % твін-80 забезпечує її абсорбційну здатність та підвищує швидкість вивільнення мангіферину.

Визначено, що введення для складу основи гелю ПЕО-400 оптимізує показник її осмотичної активності: основи, що містять 20 % ПЕО-400 здатні впродовж 8 годин абсорбувати близько 40 % води. Експериментально обґрунтована можливість застосування методу абсорбційної спектрофотометрії для кількісного визначення мангіферину при проведенні біофармацевтичних досліджень. Запропоновано акцепторне середовище і доведено здатність мангіферину вивільнятися в фосфатний буферний розчин з рН 6. Біофармацевтичними дослідженнями встановлено, що одночасне введення до складу гелевої основи 96 % етанолу і ПЕО-400 підвищує інтенсивність вивільнення мангіферину майже на 20 %, а використання полісорбату-80 сприяє підвищенню інтенсивності і повноти вивільнення АФІ.

За результатами мікробіологічних досліджень визначена ефективність обраних антимікробних консервантів та обґрунтовано використання консерванту – 0,3 % калію сорбату.

Розроблено технологічний процес виробництва гелю під умовною назвою «Манголеспедин» в умовах виробничих аптек та фармацевтичних підприємств. Визначено критичні параметри технологічного процесу виробництва гелю. Розроблено ТП, технологію препарату апробовано в умовах низки виробничих аптек.

У п'ятому розділі дисертаційної роботи «Дослідження та стандартизація гелю» продемонстровано результати опрацювання методик ідентифікації мангіферину і БАС ЛЕВР у складі гелю з використанням хімічних реакцій, методу тонкошарової хроматографії і рідинної хроматографії та запропоновано для ідентифікації мангіферину і БАС ЛЕВР у складі гелю використовувати метод ТШХ.

Підібрано умови і запропоновано метод рідинної хроматографії для кількісного визначення суми активних речовин препарату – мангіферину і БАС ЛЕВР (гідроксикоричних кислот в перерахунку на кофейну кислоту та флавоноїдів в перерахунку на рутин). Визначено норми вмісту зазначених БАС. За результатами дослідження показників якості розробленого гелю в процесі зберігання, обрано термін зберігання препарату – 2 роки за температури, що не перевищує 25 °С, в захищеному від світла місці у полімерних контейнерах. Складено специфікацію до проєкту МКЯ на лікарський препарат «Манголеспедин».

Мікробіологічними дослідженнями встановлена наявність вираженої антимікробної дії гелю відносно тест-штамів *S. aureus* ATCC 25923, *S. aureus* ATCC 6538-P і *C. albicans* ATCC 885-653 та доведено, що за рівнем активності досліджуваний гель перевищує активність референтного препарату по відношенню до дослідних тест-штамів та клінічних ізолятів більшості мікроорганізмів.

Розроблено та апробовано технологію ЛЕВР та гелю «Манголеспедин» у виробничих відділах низки аптек.

Загальні висновки дисертаційної роботи узагальнюють результати виконаних досліджень. Обсяг матеріалу проведених наукових досліджень є достатнім для формування обґрунтованих та достовірних висновків і рекомендацій. Зроблені автором висновки є об'єктивними, чіткими.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій. Аналіз матеріалів дисертаційної роботи в цілому засвідчив, що вона ґрунтується на достатній кількості експериментальних досліджень, виконаних на високому науковому рівні.

Дисертант кваліфіковано розкриває актуальність, аргументовано визначає мету, завдання, об'єкти і предмет дослідження.

Наукові положення і висновки, які наведені в роботі, базуються на експериментальних результатах і отримані шляхом проведення фармако-технологічних, фізико-хімічних, реологічних, мікробіологічних, фармакологічних і статистичних досліджень.

Обрані методи дослідження охоплюють широкий спектр від органолептичних до математичних, що ідеально відповідає цілям та завданням дослідження.

Структура роботи характеризується грамотним і логічним викладом всебічно обґрунтованого наукового матеріалу. Сформульовані у дисертації теоретичні і практичні рекомендації та висновки є науково обґрунтованими, послідовними та повною мірою відповідають поставленим завданням. Обґрунтованість наукових положень та висновків, що містяться у дисертації, є цілком аргументованою, та підтверджується вагомих теоретичним підґрунтям, яке включає методологію та фундаментальні положення концепції фармацевтичної розробки.

З огляду на вищезазначене, достовірність даних, одержаних протягом досліджень, рекомендацій та висновків, які сформульовано дисертантом, не викликають сумнівів.

Повнота викладу основних результатів в наукових фахових виданнях.

За матеріалами дисертації опубліковано 17 наукових праць, у тому числі: 5 статей, з яких: 4 – у фахових наукових виданнях України, 1 – у виданні, що включене до наукометричної бази Scopus, 1 свідоцтво про реєстрацію авторського права, 11 тез доповідей.

Порушень академічної доброчесності у тексті дисертаційної роботи Яромій Мар'яни Вячеславівни, а також наукових публікаціях, на яких базується ця робота, не виявлено.

Зауваження щодо змісту і оформлення дисертації, завершеності дисертації в цілому. Характеризуючи дисертаційну роботу Яромій Мар'яни Вячеславівни слід зазначити, що вона присвячена актуальній проблемі, безперечно, має наукову та практичну значимість. При загальній позитивній оцінці дисертаційної роботи Яромій Мар'яни Вячеславівни, необхідно відмітити декілька дискусійних питань та зауважень рекомендаційного характеру:

1. В експериментальних розділах дисертаційної роботи зустрічається матеріал описового характеру, доцільно його перенести до відповідної частини першого розділу.

2. Потрібно надати більш ґрунтовне пояснення комплексного використання мангіферину та ЛЕВР у складі лікарського засобу.

3. Потребує роз'яснення тези щодо низької токсичності, яка може вона обумовлена дією співрозчинника ПЕО-400 при визначенні протівірусної активності гелю з 5% мангіферину.

4. Поясніть, чим обумовлене підвищення осмотичних властивостей досліджуваних зразків гелевих основ з олією, ПАР і ПЕО-400?

5. За текстом дисертації зустрічаються орфографічні, граматичні та стилістичні помилки.

Усі зауваження не є принциповими і не знижують цінність та значимість виконаної роботи, а також одержаних результатів. Окреслені автором мета та задачі дисертаційного дослідження виконано повною мірою.

Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам. З огляду на викладене вище, можна зробити висновок, що дисертаційна робота Яромій Мар'яни Вячеславівни на тему «Розробка складу і технології м'якої лікарської форми з мангіферином», яка представлена на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук галузі знань 22 «Охорона здоров'я», за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація», за обсягом проведених досліджень, актуальністю, науковою новизною, практичною значимістю, ступенем обґрунтованості наукових положень та висновків повністю відповідає вимогам наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» (з наступними змінами) та «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 44 від 12 січня 2022 року, а її автор – Яромій Мар'яна Вячеславівна заслуговує присудження наукового ступеня доктора філософії у галузі 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація».

Рецензент:

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

Світлана ЗУЙКІНА