

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора фармацевтичних наук, професора
ДАВТЯН Лени Левонівни на дисертаційну роботу
ЯРОМІЙ Мар'яни Вячеславівни на тему: «Розробка складу і технології м'якої
лікарської форми з мангіферином», представлену до спеціалізованої вченої
ради PhD 8356 у Національному фармацевтичному університеті для розгляду
та проведення офіційного захисту на здобуття наукового ступеня доктора
філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю
226 «Фармація, промислова фармація»

Актуальність дисертації. У зв'язку зі зростанням випадків вірусних інфекцій і особливо резистентних вірусних штамів актуальним завданням залишається вдосконалення наявних терапевтичних методів лікування та створення нових противірусних засобів для боротьби з вірусними інфекціями.

З цієї точки зору низка природних продуктів і, насамперед, рослинних екстрактів, які широко використовуються як в традиційній, так і нетрадиційній медицині, мають високий терапевтичний потенціал. У результаті аналізу літературних джерел автором продемонстровано перспективи використання фітопрепаратів у терапії герпесвірусної інфекції, доступність сировинної бази, широкий спектр фармакологічних властивостей і потенціал для використання в складі дерматологічних засобів мангіферину. Мангіферин має здатність всмоктуватися через шкіру, й за рахунок проникнення через роговий шар транспортується в епідерміс і дерму. Встановлено, що мангіферин та витяжки леспедези володіють противірусною активністю та додатковими фармакологічними ефектами (протизапальним, знеболювальним, антибактеріальним, антимікробним), мають антиоксидантні, мембраностабілізуювальні та десенсибілізуювальні властивості, що дозволяє ефективно використовувати їх при вірусних інфекціях, які можуть ускладнюватися бактеріальною інфекцією і супроводжуються запаленням та болем.

Результати проведених автором досліджень ринку протигерпетичних ЛЗ

продемонстрували що серед ЛЗ досліджуваної групи переважна більшість це монопрепарати, з синтетичними противірусними АФІ, більшість з яких випускається у формі мазей та кремів, що стало підґрунтям для розробки нового ефективного противірусного фітозасобу вітчизняного виробництва для місцевого лікування герпетичної інфекції.

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

Дисертаційна робота виконана згідно з планом 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 дисертаційних досліджень. Уперше з використанням сучасних методів досліджено фізико-хімічні, фармакотехнологічні, біофармацевтичні, мікробіологічні і фармакологічні властивості леспедези екстрактом водним рідким (ЛЕВР) та гелю з мангіферином і ЛЕВР. Уперше на підставі результатів фармакотехнологічних, фізичних, фізико-хімічних, реологічних, біофармацевтичних, мікробіологічних та фармакологічних досліджень науково обґрунтовано склад і раціональну технологію водного екстракту леспедези двоколірної та оригінального препарату у формі гелю з мангіферином і ЛЕВР.

Запропоновано методики стандартизації, в т.ч. ідентифікації та кількісного визначення біологічно-активних сполук проміжного продукту - ЛЕВР та лікарського засобу – гелю «Манголеспедин», проведено валідацію розроблених методик та встановлено основні метрологічні характеристики. 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 u 2024 02039 від 18.04.2024).

Практичне значення отриманих результатів. На підставі проведених досліджень експериментально обґрунтовано умови отримання леспедези екстракту водного рідкого – трьохступенева ремацерація з настоюванням впродовж 60 хв при температурі $95\pm 5^{\circ}\text{C}$, при яких забезпечується максимальне вилучення сполук поліфенольної природи, флавоноїдів і танінів та запропоновано для практичної фармації природну субстанцію – леспедези екстракт водний рідкий.

Методом ТШХ, рідинної хроматографії та з використанням хімічних реакцій досліджено та доведено наявність мангіферину, рутину, кверцетину, хлорогенової та кофейної кислот у складі досліджуваного гелю «Манголеспедин».

Підібрано умови і запропоновано метод рідинної хроматографії для кількісного визначення суми активних речовин препарату – мангіферину і БАС леспедези екстракту водного рідкого (гідроксикоричних кислот в перерахунку на кофейну кислоту та флавоноїдів в перерахунку на рутин).

Розроблено оригінальний лікарський засіб у формі гелю під умовною назвою «Манголеспедин» з мангіферином і ЛЕВР з підтвердженою противірусною, антимікробною і протизапальною дією.

Розроблено проекти МКЯ, технологічних регламентів і ТІ на виробництво ЛЕВР і крему «Манголеспедин», які апробовано в умовах низки виробничих аптек: аптеки № 8 «Леда», м. Харків, аптеки № 5 «Гармонія-2000», м. Чернівці, аптеки № 80, м. Слов'янськ. Окремі фрагменти роботи упроваджені в освітній і науковий процес низки кафедр вищих навчальних закладів, що представлено актами впровадження у додатках дисертаційної роботи.

Особистий внесок здобувача. Дисертація є самостійною завершеною науковою роботою. Дисертантом особисто проведено огляд, аналіз і узагальнення літературних джерел щодо тематики дослідження, обґрунтовано

вибір АФІ та здійснено вибір ЛФ, проведено дослідження фармацевтичного ринку місцевих антигерпетичних засобів, проаналізовано асортимент та властивості потенційних допоміжних речовин, складено алгоритм виконання експериментальних досліджень. Здобувачкою особисто проведено експериментальні дослідження з обґрунтування умов отримання ЛЕВР, досліджено фізико-хімічні, фармакотехнологічні властивості екстракту і показники якості екстракту в процесі зберігання. Проведено фізико-хімічні, фармакотехнологічні та біотехнологічні дослідження з обґрунтування складу гелю з мангіферином і ЛЕВР, опрацьовано технологію виготовлення гелю в лабораторних умовах, досліджено вплив технологічних параметрів на основні показники якості досліджуваного гелю. Проведено статистичне оброблення, проаналізовано та узагальнено отримані результати.

У всіх наукових працях, що були опубліковані у фахових наукових виданнях у співавторстві з іншими науковцями, дисертанту належить фактичний матеріал і основний творчий доробок. Усі наукові узагальнення, положення, результати, висновки, рекомендації, які викладені у дисертації, виконані автором особисто.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій. 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.

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 та отримано позитивне рішення на видачу патенту на корисну модель.

Основні положення дисертаційної роботи доповідались і обговорювались на науково-практичних конференціях.

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

Оцінка змісту, структури та оформлення дисертації. Зміст дисертаційної роботи Яромій 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 джерела, з них: 46 кирилицею та 149 латиницею.

Аналіз основного змісту роботи.

У першому розділі дисертаційної роботи **«Перспективи створення фітопрепарату з мангіферином для зовнішньої фармакотерапії герпесвірусної інфекції»** автором проаналізовано та узагальнено літературні дані щодо джерел і методів отримання мангіферину; перспектив використання в складі дерматологічних засобів *Lespedeza bicolor* та проведено аналіз асортименту протигерпетичних ЛЗ, представлених на фармацевтичному ринку України.

У другому розділі дисертаційної роботи **«Обґрунтування загальної методології дослідження. Об'єкти і методи дослідження»** викладена загальна

методологія досліджень, яка полягає у створенні науково-методичного підходу до розробки складу і технології оригінального лікарського засобу на основі АФІ рослинного походження антивірусної, антибактеріальної, антиоксидантної, протизапальної і репаративної дії, і базується на послідовному проведенні маркетингових, фізико-хімічних, фармакотехнологічних, біологічних (мікробіологічних та фармакологічних) досліджень, що були використані при виконанні експериментальної роботи. Наведено характеристику напівпродукту леспедези екстракту водного рідкого, мангіферину та допоміжних речовин, які використовували у розробці м'якого лікарського засобу. Обрано та описано методики досліджень.

У третьому розділі «Обґрунтування умов отримання і дослідження леспедези екстракту водного» експериментально обґрунтовано умови отримання ЛЕВР при яких забезпечується максимальне вилучення сполук поліфенольної природи, флавоноїдів і танінів та розроблено технологічну схему і технологічну інструкцію виробництва проміжного продукту – ЛЕВР.

Досліджено фізико-хімічні властивості ЛЕВР, які підтверджують якість і закладені у специфікацію на екстракт: опис, ідентифікація (полісахариди (фруктоза), речовини поліфенольної і флавоноїдної природи (кофейна, хлорогенова кислоти, рутин, кверцетин), таніни (пірогалол)), важкі метали, сухий залишок (не менше 18 %), кількісне визначення (флавоноїди у перерахунку на рутин (не менше 0,5 мг/1,0), таніни у перерахунку на пірогалол (не менше 35 мг/1,0)). Складено специфікацію, яку включено в проєкт МКЯ і технологічну інструкцію на екстракт. Проведено мікробіологічні та фармакологічні дослідження, які продемонстрували чутливість тест-штамів *S. aureus* ATCC6538-P та *S. aureus* ATCC 6538-P та клінічних ізолятів *S. aureus* 16 і *S. epidermidis* 14 до екстракту та наявність протизапальної активності ЛЕВР на моделі опікової рани, яка проявлялася у зменшенні ознак запалення при застосуванні ЛЕВР порівняно з тваринами контрольної групи.

У четвертому розділі дисертаційної роботи **«Обґрунтування складу та технології дерматологічного лікарського засобу у формі гелю»** за результатами дослідження органолептичних, фізико-хімічних, фармакотехнологічних, мікробіологічних досліджень, мікроскопічного аналізу, дослідження осмотичної активності основи й динаміки вивільнення мангіферину обґрунтовано склад гелю з мангіферином і ЛЕВР. Мікробіологічними дослідженнями експериментально встановлено, що гель з 5 % мангіферину проявляє значну віруцидну дію відносно ВПГ-1. Встановлено, що у досліджених розведеннях дослідний зразок ефективно пригнічує репродукцію вірусу та розвиток вірусу на клітинах Vero.

Досліджено умови введення мангіферину та оптимальне співвідношення спів розчинників, які сприяють максимальному диспергуванню мангіферину, надають необхідні осмотичні властивості основі та сприяють більш повному вивільненню з ЛФ біологічно активних сполук.

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 біологічно активних сполук 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.

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.

Розроблено та апробовано технологію ЛЕВР та гелю «Манголеспедин» у виробничих відділах аптек № 5 ПП «Гармонія-2000», м. Чернівці і аптеки №8 «Леда», м. Харків, аптеки № 80, м. Слов'янськ. Результати роботи упроваджено до освітнього і наукового процесу низки фармацевтичних кафедр закладів вищої освіти України.

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

Вважаю, що напрацювання дисертанта є суттєвими, за всіма показниками (рівень проведення теоретично-експериментальних досліджень, науково-практичне значення, наукова новизна, практичне значення, публікації в провідних фахових виданнях) заслуговує позитивної оцінки.

Висновки є логічним завершенням проведених досліджень; відображають їх суть і є достатньо обґрунтованими.

Зауваження щодо змісту і оформлення дисертації. Характеризуючи дисертаційну роботу Ярмій Мар'яни Вячеславівни у цілому позитивно, відзначаючи її актуальність, наукову та практичну значимість, необхідно висловити деякі зауваження і пропозиції:

1. Розділ 1 дисертаційної роботи перенасичений аббревіатурами, деякі з яких не наведено у переліку умовних скорочень, що ускладнює сприйняття матеріалу.
2. Рисунки розділу 4 не є однотипними.
3. В переліку літературних джерел зустрічаються джерела, яким більше 10 років (20, 21, 42).

У порядку проведення наукової дискусії вважаю доцільним, щоб

дисертантка відповіла на наступні запитання:

1. Чому обрали гель як лікарську форму для розробки лікарського засобу противірусної дії?
2. Чим обумовлений вибір таро-пакувального матеріалу для гелю.

Виявлені зауваження не є значними та не впливають на цінність наукового дослідження і фактичну ефективність у створенні м'яких лікарських засобів.

Висновок. 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» є логічно завершеною, оригінальною кваліфікаційною науковою працею, в якій отримано нові науково обґрунтовані експериментальні результати, що відповідають вимогам щодо розробки складу, технології і стандартизації лікарських препаратів на основі сировини природного походження та мають важливе суттєве значення для розвитку фармацевтичної науки і практики.

За актуальністю, обсягом досліджень, рівню впровадження 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, Яромій Мар'яни Вячеславівна, заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація».

Офіційний опонент:

Завідувач кафедри фармацевтичної технології і біофармації Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика
доктор фармацевтичних наук, професор

Лена ДАВТЯН

