

ВІДГУК

офіційного опонента, завідувача 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 **Андрюшаєва Олексія Віталійовича** на тему: **«Розробка складу та технології таблеток на основі листя Аїру звичайного»**, подану до спеціалізованої Вченої ради PhD 8405 у Національному фармацевтичному університеті, що утворена наказом Національного фармацевтичного університету від 28.03.2025 р. № 48-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».

Актуальність теми дисертації.

Фітопрепарати займають вагоме місце у лікуванні захворювань шлунково-кишкового тракту, сприяючи зменшенню запалення та ерозивно-виразкових уражень при гострих і хронічних формах. Фітопрепарати, отримані з лікарської рослини Аїру звичайного (*Ascorus calamus* L.), широко відомі своїми протизапальними, антибактеріальними, антиоксидантними та іншими фармакологічними властивостями. Для виготовлення лікарських засобів переважно використовують підземні органи рослини. Проте схожість якісного складу біологічно активних речовин (БАР) кореневищ і листя Аїру підкреслює доцільність використання у виробництві фітопрепаратів також і листя цієї лікарської рослини.

Основними БАР у листі Аїру звичайного, релевантними для лікування запальних захворювань ШКТ, є флавоноїди. Їх чутливість до температури, вологості, світла та рН середовища ускладнює виділення й стабільне включення в лікарські форми. Фізико-хімічні характеристики, зокрема розчинність, впливають на вибір технологій екстракції та обробки. Окрім флавоноїдів, до

складу сировини входять ефірні олії, дубильні речовини, органічні кислоти, гіркоти та полісахариди, що розширює терапевтичний потенціал препарату.

Для підсилення терапевтичного ефекту сухого екстракту із листя Аїру звичайного раціонально його поєднувати з кверцетином, який проявляє гастропротекторні, протизапальні, антиоксидантні та імуномодулювальні властивості. Однак низька біодоступність кверцетину при пероральному прийомі не дозволяє досягти необхідної концентрації препарату в крові для повноцінного прояву фармацевтичної активності. Для покращення біофармацевтичних характеристик кверцетину доцільним є його введення у формі твердої дисперсії у склад лікарських форм. Враховуючи високу технологічність твердої дисперсії кверцетину та терапевтичний потенціал її поєднання з сухим екстрактом листя аїру, розробка технології та дослідження комбінованих таблеток на їх 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 за темою «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини» (номер державної реєстрації № 0114U000945).

Структура і зміст основних положень дисертаційної роботи.

Дисертаційна робота Андрюшаєва О.В. 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, загальних висновків, списку використаних літературних джерел і додатків. Дисертація викладена на 169 сторінках машинопису (125 сторінок основного тексту).

Результати експериментальних досліджень проілюстровані 18 таблицями та 48 рисунками. Бібліографія містить 158 джерел літератури, з них 93 - іноземні.

У вступі дисертант обґрунтовує актуальність теми дослідження, зв'язок

роботи з науковими програмами, 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* дисертантом наведено аналіз наукових джерел літератури щодо особливостей фармакотерапії запальних захворювань шлунково-кишкового тракту. Опрацьовано дані щодо фармакологічної активності Аїру звичайного та витягів з нього в сучасній медицині та фармації. Проведено огляд літератури щодо фармакологічної дії кверцетину, включаючи протизапальні, антиоксидантні, регенеративні та імуномодулювальні властивості. Розглянуто аспекти створення таблетованих лікарських форм на основі лікарської рослинної сировини, сучасні методи екстракції, як ультразвукове або вакуумне випарювання, які дозволяють зберігати активність термолабільних компонентів. Дисертантом теоретично доведена доцільність створення нової комбінованої таблетованої лікарської форми з сухим екстрактом листя Аїру звичайного та кверцетину.

У *другому розділі* наведено методологічний підхід до фармацевтичної розробки комбінованих таблеток із фітоекстрактом. Представлено детальну характеристику активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) та сучасних допоміжних речовин (ДР), що використовувалися у процесі фармацевтичної розробки таблеток. Запропоновано методи дослідження фізико-хімічних та фармако-технологічних властивостей АФІ, ДР, рідких витягів, сухих екстрактів, таблеток, мікробіологічні та фармакологічні методи дослідження рослинної субстанції та таблеток. Визначено основні параметри, що впливають на якість кінцевого продукту, і наведено обґрунтування вибору оптимальних умов для досягнення стабільності препарату.

У *третьому розділі* наведено результати експериментальних досліджень з розробки оптимальної технології отримання сухого екстракту із листя Аїру звичайного. На початковому етапі експерименту було визначено оптимальний метод екстракції БАР із листя Аїру звичайного – ремацерація з використанням ультразвуку. Експериментальним шляхом встановлено раціональні

технологічні параметри процесу екстракції: оптимальний екстрагент – спирт етиловий 70 %; оптимальний ступінь подрібнення сировини – 1-2 мм; співвідношення сировини до екстрагента – 1:15; температура – 70°C; тривалість – 45 хвилин; збір готової продукції – 3 кратний злив витяжки, а також встановлено, що попереднє введення до екстрагента 0,1 % твіну 80, сприяє більш повному вилученню загальної кількості БАР та суми флавоноїдів з листя Аїру.

Для одержання сухого екстракту листя Аїру звичайного проведено дослідження з вибору ДР як потенційних носіїв, які додаються до рідкої витяжки перед упарюванням та сушінням екстракту. Цей підхід дозволяє значно скоротити час, зменшити температуру процесу, а також підвищити вихід кінцевого продукту. Результати досліджень технологічних властивостей екстракту з носієм дозволили встановити раціональне співвідношення компонентів носія - суміш Microcel 200 та Kollidon CL відносно маси зневодненого екстракту.

У четвертому розділі встановлено доцільність комбінації сухого екстракту листя Аїру звичайного та кверцетину у формі твердої дисперсії для підвищення терапевтичного ефекту препарату. Визначено мікроелементний склад композиції сухого екстракту листя Аїру звичайного та твердої дисперсії кверцетину. Дисертантом проведено дослідження щодо вибору ДР, обґрунтовано використання натрій кроскармелльози марки Ac-Di-Sol як розпушувача, натрій стеарилфумарату марки Lubripharm SSF як лубриканта у розробленому складі таблеток. На основі експериментальних досліджень визначено оптимальний склад і розроблено раціональну технологію виробництва таблеток комбінованого складу. Для масштабування технології у промислове виробництво визначені критичні параметри процесу, які забезпечують виробництво продукції належної якості, відповідно до нормативних документів.

У п'ятому розділі описано фармакологічні дослідження, які показали, що суміш сухого екстракту з листя Аїру звичайного та твердої дисперсії кверцетину виявляє цитотоксичну та цитостатичну активність щодо клітин лінії

Nela. Морфологічний аналіз і дослідження ядерно-цитоплазматичного співвідношення підтвердили, що виявлена активність свідчить про протизапальні та протипухлинні властивості таблеток комбінованого складу. За результатами проведених фармакологічних досліджень встановлено умовно-терапевтичну дозу сухого екстракту з листя Аїру звичайного.

Запропоновано методики ідентифікації та кількісного визначення вмісту флавоноїдів в розробленому препараті, які разом із встановленими показниками фармако-технологічних випробувань закладено до специфікації та проекту МКЯ на таблетки. Встановлено стабільність таблеток протягом 24 місяців в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

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

Ступінь обґрунтованості і достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертаційній роботі.

Розроблена методологія дослідження та обрані методики, є сучасними та відповідають концепції фармацевтичної розробки таблеток, що дозволило повною мірою виконати поставлені завдання. Всі етапи досліджень виконані послідовно, з використанням загальнонаукових та спеціальних методів дослідження. Висновки, наведені в роботі обґрунтовані отриманими результатами, а їх достовірність підтверджена статистичною обробкою отриманих результатів.

Наукова новизна одержаних результатів.

У дисертаційній роботі обґрунтовано науково-методичний підхід до фармацевтичної розробки таблеток з фітоекстрактом, який передбачає послідовне проведення комплексу досліджень: інформаційних, фізико-хімічних, фармако-технологічних та фармакологічних.

Дисертантом експериментально обґрунтовано доцільність застосування методу отримання рідкого екстракту з листя Аїру звичайного шляхом ремацерації з використанням ультразвуку, з додавання поверхнево-активної

речовини до екстрагента, що сприяє ефективнішому вилученню БАР із листя Аїру звичайного.

Визначено раціональний метод уведення носія в рідкий витяг з листя Аїру звичайного, що дозволило підвищити ефективність процесу сушіння та сприяло зниженню втрат активних компонентів. Встановлено оптимальні умови для упарювання та висушування екстракту з носієм.

Уперше обґрунтовано раціональність комбінації сухого екстракту листя Аїру звичайного з твердою дисперсією кверцетину. Фармакологічними дослідженнями підтверджено протизапальна активність таблеток комбінованого складу.

На основі результатів досліджень отримано патент України на корисну модель № 153794 «Спосіб отримання фармацевтичної композиції у формі таблеток з сухим екстрактом листя Аїру та твердою дисперсією кверцетину».

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 сухого екстракту листя Аїру звичайного та твердої дисперсії кверцетину. Розроблено та захищено свідоцтвами авторського права (№ 126027, № 126028) методики інтенсифікації екстракції та підбору носія для сухого екстракту. Окремі фрагменти роботи 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 - в спеціалізованих наукових виданнях, що включені до міжнародної наукометричної бази Scopus, 1 патент на корисну модель, 2 свідоцтва про реєстрацію авторського права на твір, 11 тез доповідей, опублікованих в збірниках науково-практичних конференцій різного рівня. Публікації дисертанта в повній мірі відображають суть роботи та одержані результати дисертаційного дослідження.

Академічна доброчесність.

Дисертаційна робота **Андрюшаєва Олексія Віталійовича** є самостійною завершеною працею. Під час аналізу роботи ознак академічної недоброчесності не зафіксовано. Автор дисертації дотримувався норм законодавства щодо авторських прав. Ідеї та інформація інших авторів мають належні посилання на відповідні джерела літератури.

Дискусійні положення та зауваження до змісту дисертаційної роботи.

Оцінюючи дисертаційну роботу **Андрюшаєва Олексія Віталійовича** у цілому позитивно, відзначаючи її актуальність, наукову та практичну значимість, необхідно висловити деякі зауваження та пропозиції:

1. На мою думку, інформацію про сучасні підходи до одержання сухих екстрактів та введення носія з метою отримання сухих екстрактів із розділу 3, п. 3.2. варто перенести у розділ 1, п.1.4.

2. У п. 4.2 Вивчення фізико-хімічних та фармако-технологічних властивостей активних фармацевтичних інгредієнтів, також подано фармако-технологічні показники таблеток. На мою думку, слід конкретизувати у тексті склад таблеток, умови пресування і їх розміри (діаметр, висота).

3. Дані літературного пошуку стосовно характеристик лубрикантів, що наведено у п. 4.3 доцільно було б подати у розділі 2, п.2.2. «Об'єкти дослідження».

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 дисертанту, зокрема:

1. У розділі 2 «Обґрунтування підходів до створення твердої лікарської форми, об'єктів та методів дослідження» Вами розглянуто використання

діаграми Ісікави як інструменту для ідентифікації потенційних ризиків у процесі розробки таблеток комбінованого складу. Які, на Вашу думку, технологічні чинники є критичними для забезпечення якості кінцевого продукту?"

2. Для отримання сухого екстракту листя Аїру звичайного Ви обрали метод введення носія до рідкої витяжки з подальшим упарюванням та висушуванням під вакуумом. Які ключові фактори зумовили вибір саме цього методу?

3. Чи проводили дослідження показників вологопоглинання таблеток з оптимальним складом, а також чи не розглядали доцільність покриття таблеток оболонкою?

Загальний висновок.

Отже, дисертаційна робота **Андрюшаєва Олексія Віталійовича** на тему: **«Розробка складу та технології таблеток на основі листя Аїру звичайного»**, 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 **Андрюшаєв Олексій Віталійович**, заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація» галузі знань 22 «Охорона здоров'я».

Офіційний опонент

Завідувачка 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