

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора фармацевтичних наук, професора
ТАРАСЕНКО Вікторії Олександрівни 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. Герпетичне ураження шкіри та слизових оболонок, зумовлене ВПГ-1 та ВПГ-2, наразі є важливою медико-фармацевтичною, косметичною, а отже, і соціальною проблемою. Забезпечення населення ефективними, доступними та безпечними лікарськими засобами є одним з пріоритетних завдань фармації сьогодення, що свідчить про актуальність розробки інноваційних, безпечних і ефективних лікарських препаратів.

Так, за офіційними даними звіту ВООЗ, станом на 2022 рік у світі 3,7 мільярда (67 %) людей у віці до 50 років мають ВПГ-1 і 491 мільйон (13 %) людей у віці 15-49 років мають ВПГ-2. У зв'язку зі зростанням випадків вірусних інфекцій і особливо резистентних вірусних штамів наявні терапевтичні методи потребують вдосконалення, насамперед створенням нових противірусних засобів для боротьби з вірусними інфекціями.

Для лікування інфекцій ВПГ-1 клінічно використовуються противірусні препарати, серед яких ацикловір є препаратом першої лінії. Незважаючи на його ефективність, тривале застосування ацикловіру індукує стійкі до ліків штамів вірусу; що підтверджує актуальність пошуку нових альтернативних противірусних препаратів для фармакотерапії ВПГ-1.

Проведений автором огляд, аналіз і узагальнення літератури щодо джерел і методів отримання, фармакологічних властивостей та використання в

медицині мангіферину та витяжок леспедези двоколірної продемонстрували доступність сировинної бази, широкий спектр фармакологічних властивостей і потенціал для використання в складі дерматологічних засобів, що дозволяє ефективно використовувати їх при вірусних інфекціях, які можуть ускладнюватися бактеріальною інфекцією і супроводжуються запаленням та болем.

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 дисертаційних досліджень. Уперше на підставі результатів фармакотехнологічних, фізичних, фізико-хімічних, реологічних, біофармацевтичних, мікробіологічних та фармакологічних досліджень науково обґрунтовано склад і раціональну технологію отримання водного екстракту леспедези двоколірної та оригінального препарату у формі гелю з мангіферином і ЛЕВР. Уперше з використанням сучасних методів досліджено фізико-хімічні, фармакотехнологічні, біофармацевтичні, мікробіологічні і фармакологічні властивості ЛЕРВ та гелю з мангіферином і ЛЕВР; запропоновано методики стандартизації, в т.ч. кількісного визначення БАС проміжного продукту та розробленого лікарського засобу.

За результатами проведених досліджень автором отримано свідоцтво 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).

Практичне значення отриманих результатів. На підставі проведених досліджень розроблено фітосубстанцію – ЛЕВР та оригінальний лікарський засіб у формі гелю під умовною назвою «Манголеспедин» з мангіферином і ЛЕВР. Експериментальними дослідженнями підтверджено протівірусну, антимікробну і протизапальну дію.

Розроблено проєкти МКЯ, технологічних регламентів і ТІ на виробництво проміжного продукту ЛЕВР і гелю «Манголеспедин», які апробовано в умовах виробничих аптек, про що є відповідні акти, наведені у додатках.

Фрагменти роботи впроваджено у навчальний процес низки закладів вищої освіти: кафедри аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, кафедри технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського національного медичного університету імені І.Я Горбачевського МОЗ України; кафедри промислової технології ліків та косметичних засобів; кафедри аптечної технології ліків Національного фармацевтичного університету, про що є відповідні акти, наведені у додатках дисертаційної роботи.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею. Дисертанткою особисто проведено огляд, аналіз і узагальнення літературних джерел щодо тематики дослідження, обґрунтовано вибір АФІ та здійснено вибір лікарської форми, 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 та показники якості екстракту в процесі зберігання. Автором 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 та проведено статистичне оброблення отриманих результатів.

Аспіранткою проведено біофармацевтичні та фармакологічні дослідження активності ЛЕВР і гелю з мангіферином і ЛЕВР.

У всіх наукових працях, що були опубліковані у фахових наукових виданнях у співавторстві з Половко Н. П., Бевз Н. Ю., Осолодченко Т. П., Юдкевич Т. К., Загородною С. Д., Артюх Л. О., Михайленко О. О., Вишневською Л. І., Марченко Я. С., Ковальовим В. В., Кисельовою К. Є., 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. Високий науковий рівень дисертаційної роботи Яромій Мар'яни Вячеславівни не викликає жодних сумнівів. Виклад матеріалу чіткий та логічний, поставлені завдання відповідають темі дисертації та відповідних наукових положень. Їх вирішення здійснюється через проведення експериментальних досліджень, результати яких узагальнюються в логічних висновках в кінці кожного розділу. 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.

Повнота викладу основних результатів в наукових фахових виданнях. За матеріалами дисертації опубліковано 5 статей, з яких: 4 – у фахових наукових виданнях України, 1 – у виданні, що включене до наукометричної бази Scopus та 11 тез доповідей. Опубліковано 1 свідоцтво про

реєстрацію авторського права та отримано позитивне рішення на видачу патента на корисну модель. Всього 17 наукових праць.

Оцінка змісту, структури та оформлення дисертації. Дисертаційна робота викладена на 218 сторінках машинопису (обсяг основного тексту 168 сторінок), складається з анотації, вступу, 5 розділів експериментальних досліджень, загальних висновків, списку використаних джерел та 3 додатків. Робота ілюстрована 38 таблицями і 42 рисунками. Бібліографія містить 195 джерел літератури.

Аналіз основного змісту роботи.

У першому розділі дисертаційної роботи за результатами аналізу даних літературних джерел автором проаналізовано та узагальнено літературні дані щодо джерел і методів отримання мангіферину й показано, що для отримання і дослідження мангіферину використовують переважно рослини: *Mangifera indica* і *Anemarrhena asphodeloides*, а мангіферин є дослупною АФІ, і може використовуватися у виробництві різноманітних лікарських форм.

Проведений автором бібліосемантичний аналіз наукових джерел літератури показав, 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. Показано, що мангіферин, отриманий з листя *M. indica*, а також із кореневища *A. Asphodeloides*, виявляє протівірусну активність до вірусу простого герпесу 1 типу, антибактеріальну проти *S. aureus*, а також протигрибкову дію відносно *C. albicans*, *A. niger* і *A. flavus*.

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.

На підставі проведеного аналізу асортименту протигерпетичних ЛЗ, представлених на фармацевтичному ринку України, встановлено що серед ЛЗ досліджуваної групи переважна більшість це монопрепарати, які містять синтетичні протівірусні АФІ. Серед досліджуваної групи препаратів лише 5 рослинних препаратів системної дії для лікування герпесвірусної інфекції та лише один препарат для місцевого застосування, що і створило передумови для пошуку й створення нових ефективних протівірусних фітозасобів вітчизняного виробництва для місцевого лікування герпесу та інших інфекційних захворювань шкіри.

У другому розділі дисертаційної роботи 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; наведено характеристику АФІ та допоміжних речовин, які використовували у розробці м'якого лікарського засобу та описано методики досліджень.

У третьому розділі експериментально підтверджено використання триступеневої ремацерації з настоюванням впродовж 60 хв за температури 95 ± 5 °C для отримання проміжного продукту – ЛЕВР, при яких забезпечується максимальне вилучення сполук поліфенольної природи, флавоноїдів і танінів та розроблено технологічну схему і технологічну інструкцію (ТІ) його виробництва. Досліджено фізико-хімічні властивості ЛЕВР, які закладені у специфікацію на проміжний продукт, яку включено в проєкт МКЯ і технологічну інструкцію.

Проведені мікробіологічні дослідження 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 ЛЕВР.

Результати дослідження протизапальної активності на моделі опікової рани, показали, що застосування ЛЕВР сприяє зменшенню ознак запалення порівняно з тваринами контрольної групи.

У четвертому розділі дисертаційної роботи за результатами дослідження органолептичних, фізико-хімічних, фармакотехнологічних, мікробіологічних досліджень, мікроскопічного аналізу, дослідження осмотичної активності основи й динаміки вивільнення мангіферину запропоновано склад гелю з мангіфероном і ЛЕВР.

Розроблено технологічний процес виробництва гелю під умовною назвою «Манголеспедин» в умовах виробничих аптек та фармацевтичних підприємств та визначено критичні параметри технологічного процесу виробництва гелю. Автором розроблено ТІ, технологію препарату апробовано в умовах низки виробничих аптек: аптеки № 8 «Леда», м. Харків, № 5 «Гармонія-2000», м. Чернівці, № 80, м. Слов'янськ.

У п'ятому розділі дисертаційної роботи продемонстровано результати опрацювання методик ідентифікації мангіферину і БАС ЛЕВР у складі гелю.

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 та встановлено, 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 аптек № 5 ПП «Гармонія-2000», м. Чернівці і аптеки № 8 «Леда», м. Харків, аптеки № 80, м. Слов'янськ.

Результати роботи впроваджено 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.

Дисертаційну роботу виконано на сучасному науковому рівні. Використані автором методи досліджень відповідають поставленим завданням і сучасним вимогам, вони є об'єктивними та складають основу наукової інтерпретації результатів, що визначає вагому теоретичну значимість роботи.

Висновки, наведені у дисертаційній роботі, цілком аргументовані та логічно витікають зі змісту роботи.

Зауваження щодо змісту і оформлення дисертації, завершеності дисертації в цілому. Під час рецензування дисертаційної роботи Яромій Мар'яни Вячеславівни виникла низка дискусійних питань та зауважень рекомендаційного характеру, що потребують пояснення:

1. У тексті рукопису зустрічаються запозичення, застарілі фізичні одиниці, не коректне представлення таблиць і рисунків тощо, які не порушують читання написаної наукової праці, і мають редакційний характер.

2. Якого походження мангіферин, який використовували для фармацевтичної розробки противірусного лікарського засобу? Назвіть джерело його отримання.

3. Який лікарський препарат аналогічної дії би міг бути препаратом порівняння при проведенні дослідження противірусної дії?

4. Поясніть чому для кількісного визначення БАС в розробленому гелі ви обрали метод високоефективної хроматографії, а не спектрофотометричний метод, який використовували при проведенні біофармацевтичних досліджень?

5. Чому саме гель як лікарська форма, обрана Вами для дисертаційних досліджень? Адже за рахунок комбінованої основи та допоміжних речовин у складі крему чи мазі можна також досягнути швидкості всмоктування та вивільнення діючих речовин.

Однак, представлені зауваження не впливають на загальну високу оцінку роботи і не зменшують її наукової та практичної цінності.

Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота *Яромії Мар'яни Вячеславівни* на тему «Розробка складу і технології м'якої лікарської форми з мангіферином», є самостійною працею, завершеним науковим дослідженням. 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 авторка, *Яромії Мар'яна Вячеславівна*, заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація».

Офіційний опонент:

професор кафедри військової фармації

Української військово-медичної академії України

доктор філософських наук, професор

 В. О. Тарасенко

