

ВІДГУК
офіційного опонента на дисертаційну роботу
Андрійчука Ярослава Ростиславовича
„Розробка складу та технології таблеток жувальних на основі сухого
екстракту вівса та кверцетину”,
представлену до спеціалізованої вченої ради
Д 26.613.04 при Національній медичній академії
післядипломної освіти імені П.Л. Шупика
на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук
за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків,
організація фармацевтичної справи та судова фармація

Актуальність теми дисертації.

Фармацевтична наука та практика – це потужне поєднання двох аспектів діяльності, яке дає можливість рятувати людські життя та зберігати здоров'я населення нашої планети. Багатий інтелектуальний потенціал вчених взагалі світу та зокрема України, надає ресурси у вигляді нових синтезованих або виділених з рослин субстанцій та нових допоміжних речовин, що дає змогу створювати якісні ліки, і, таким чином, розширювати можливості для лікування, профілактики та діагностування все більшого числа захворювань. Можна зазначити, що однією з основних проблем фармацевтичної технології є вдосконалення існуючих та створення і впровадження в медичну практику нових лікарських засобів (ЛЗ) з максимальним терапевтичним ефектом і мінімальною побічною дією.

Метою представленої до розгляду дисертаційної роботи була розробка і обґрунтування складу нового ЛЗ у вигляді жувальних таблеток, які б у своєму складі мали речовини природного походження, а саме: сухий екстракт вівса та кверцетин. Передбачуване застосування розроблюваного ЛЗ є лікування та профілактика захворювань, пов'язаних із зниженням загального тонусу організму та погіршенням здатності до адаптації в несприятливих умовах оточуючого середовища. Фармацевтичний ринок України має в своєму арсеналі велику кількість різноманітних ЛЗ, здатних впливати на будь-які системи та органи людини, але в переважній кількості препарати мають активні фармацевтичні інгредієнти синтетичного походження.

Досвід останніх років показує, що більшим попитом користуються препарати природного походження у зв'язку з їхньою нижчою токсичністю та негативним впливом на організм у порівнянні з препаратами хімічного походження. Тому, актуальним є розробка нових природних ЛЗ, що і висвітлено дисертантом у його роботі.

З огляду на проблематику, висвітлену в роботі, слід зазначити, що розроблювана тверда лікарська форма у даному складі має бути більш затребуваною споживачем, аніж існуюча на ринку настоянка вівса посівного (*Avena sativa* tincture), яка теж відноситься до загальнотонізуючих ЛЗ та адаптогенів. Це пов'язано з тим, що така лікарська форма, як настойка, не може бути застосована у деяких вікових груп людей та при наявності деяких патологій через вміст спирту. І також важливо те, що один із активних фармацевтичний інгредієнт(АФІ), кверцетин, володіє антиоксидантною, капіляростабілізуючою та іншими фармакологічними властивостями, і його наявність в новому лікарському препараті забезпечує більш широкий спектр фармакологічної активності, ніж має настойка вівса. Дане передбачення в ході досліджень підтвердилося проведеними фармакологічними дослідженнями.

Одним з важливих завдань, пов'язаних з досягненням поставленої мети, був вибір оптимальних допоміжних речовин, які б при мінімальній концентрації діючих речовин забезпечували їх максимальну ефективність і виявлення всього спектру фармакологічної дії. Відповідно до концепції біофармації ефективний ЛЗ можна отримати тільки при оптимальному поєднанні АФІ із допоміжними речовинами.

Далі наведені результати аналізу змісту дисертаційної роботи.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота складається зі вступу, 5 розділів, загальних висновків, списку використаних літературних джерел та додатків. Обсяг основного тексту дисертації складає 170 сторінок. Рукопис супроводжується достатньою для відображення результатів наукової роботи кількістю рисунків та таблиць.

За матеріалами дисертації опубліковано 17 наукових робіт. Наявний патент України на корисну модель, що підтверджує оригінальність досліджень.

Розділ перший. Основні напрями розробки лікарського засобу на природній основі з адаптогенною та загальнотонізуючою активністю (Огляд літератури). Даний розділ дуже важливий для оцінки того, наскільки дисертант заглибився в досліджувану тематику. Наведена у першому розділі інформація свідчить про розуміння молодим науковцем значення фармацевтичної науки, як невід'ємної складової у забезпеченні здоров'я суспільства.

Дисертантом було висвітлено основні віхи розвитку сучасної фармацевтичної науки та практики, обмальовані перспективи розробки нових ЛЗ, та, що дуже важливо, вдосконалення складів та технологій вже існуючих і добре відомих препаратів з метою розширення їхнього спектру фармакологічної дії та, шляхом вдосконалення технологічного процесу, покращити біодоступність та стабільність.

В роботі чітко сформовані цілі наукових досліджень, задачі та шляхи їх вирішення для досягнення мети.

Розділ другий. Обґрунтування загальної методології дослідження. Об'єкти та методи.

Даний розділ демонструє розуміння дисертантом суті методології наукових досліджень, а саме визначені підходи до фармацевтичної розробки, що базуються на вивченні фізико-хімічних, фармако-технологічних та біофармацевтичних властивостей активних фармацевтичних інгредієнтів та допоміжних речовин. Детально описані об'єкти та методи досліджень, тобто наведено детальні характеристики субстанцій, які входять в досліджуваний ЛЗ та допоміжних речовин. Методи дослідження відповідають вимогам ДФУ. Наведена у розділі інформація може гарантувати отримання прийнятних результатів після проведення науково-дослідної роботи.

Розділ третій. Маркетингові дослідження фармацевтичного ринку України щодо препаратів з адаптогенною та загальнотонізуючою активністю.

В наведеному розділі дисертантом було висвітлено підходи до проведення маркетингових досліджень, що виражаються певною послідовністю етапів, які в сукупності забезпечують їхню належну ефективність.

Проведені науковцем маркетингові дослідження є важливими, тому що сьогодні на фармацевтичному ринку України вже сформовано конкурентне середовище та досягнуто певне насичення ЛЗ. Тому, метою проведених маркетингових досліджень було виявлення можливості пошуку вільної ніші на конкретному ринку та зниження рівня невизначеності.

Так, був проведений АТС-класифікаційний аналіз ЛЗ, які мають безпосередню або непрямую загальнотонізуючу та адаптогенну дію. Представлено розподіл препаратів за різними категоріями, а саме країною-виробником, формами випуску та ін. Таким чином, ґрунтуючись на отриманих результатах, дисертантом був зроблений висновок, що існує доцільність, та в деякій мірі, необхідність у створенні препарату з загальнотонізуючою та адаптогенною фармакологічною активністю рослинного походження в твердій лікарській формі.

Розділ четвертий. Експериментальне обґрунтування складу та розробка технології таблеток жувальних.

Дослідження, викладені у четвертому розділі, є яскравим відображенням класичного технологічного експериментального напрацювання з метою створення твердої лікарської форми.

Шлях дослідження з фармацевтичної розробки описаний дисертантом послідовно і ґрунтовно, і має в собі такі віхи. Першою з них є вивчення фізико-хімічних, технологічних та біофармацевтичних властивостей сухого екстракту вівса та кверцетину, які є діючими речовинами розроблюваної лікарської форми.

Наступним кроком було обґрунтування використання методу пресування з попередньою структурною грануляцією для одержання жувальних таблеток. Далі вивчався вплив лубрикантів на технологічний процес і показники якості таблеток та обґрунтовано умови проведення процесу грануляції у псевдозрідженому шарі.

З метою отримання достовірного результату порівняльні дослідження проводилися із застосуванням трьох серій гранулятів, щоб визначити оптимальний склад для отримання якісних таблеток.

Важливим було дослідити вплив умов проведення процесу пресування на якість отриманих таблеток.

Також, були проведені і описані дослідження стабільності розроблюваного ЛЗ, що відповідає рекомендаціям Настанови МОЗу з якості лікарських засобів 42-3.3:2004 Дослідження стабільності.

Як результат, на підставі проведених експериментальних досліджень розроблена технологія одержання жувальних таблеток з екстрактом вівса та кверцетином. Дослідження були проведені на базі дослідно-впроваджувальної лабораторії ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», м. Київ.

Розділ п'ятий. Біологічні дослідження.

Для досягнення поставленої мети, а саме впровадження розробленого ЛЗ на фармацевтичний ринок, окрім технологічних досліджень, мають бути проведені до клінічні та клінічні дослідження нового препарату.

В даному розділі викладені результати доклінічних досліджень таблеток жувальних на основі сухого екстракту вівса та кверцетину. Слід зазначити, що всі дослідження в цій науковій роботі були зроблені у відповідності до законодавчої бази України без порушень морально-етичних принципів та у відповідності до міжнародних стандартів, а саме до європейського керівництва ЕМА/СРМР/ІСН/286/1995 (ІСН М3(Р2)).

В ході досліджень встановлено, що незалежно від характеру впливу на первинну пухлину, досліджуваний препарат не стимулював метастазування; введення ЛЗ призводило до антиметастатичної дії. Такий результат свідчить про перспективу подальшого вивчення та застосування препарату з екстрактом вівса та кверцетином. Експериментальна частина є обґрунтованою, з чітко викладеною структурою дослідження. В ній наведено детальний опис проведення досліджень, результати яких викладені у таблицях з коментарями. Розділ супроводжується достатньою кількістю теоретичного матеріалу.

Важливою характеристикою твердих лікарських форм є мікробіологічна чистота, тому у цьому розділі наведені результати відповідних досліджень. Отримані результати є задовільними та повністю відповідають вимогам Державної фармакопеї України.

Після рецензування представленої до захисту дисертаційної роботи слід зробити висновок, що всі представлені дослідження є оригінальними та виконаними на високому науковому рівні. Перед дисертантом були поставлені задачі для досягнення визначеної мети, які він повністю вирішив, що може вважатися успішним завершенням даного етапу наукової роботи. Висновки, зроблені автором, логічно випливають із представлених результатів експериментальних досліджень.

Наукова та практична значущість отриманих результатів. Вперше запропоновано науково-методичний принцип розробки складу і технології таблеток жувальних на основі сухого екстракту вівса та кверцетину.

Обґрунтовано склад таблеток жувальних на основі сухого екстракту вівса та кверцетину та запропоновано і розроблено методи стандартизації лікарського засобу.

Вперше розроблена технологія промислового виробництва таблеток жувальних на основі сухого екстракту вівса та кверцетину із застосуванням методу попередньої структурної грануляції у псевдозрідженому шарі.

Проведено дослідження зі стабільності ЛЗ, що дозволило визначити умови та терміни зберігання готового ЛЗ.

Проведені біологічні дослідження, які засвідчили високий потенціал розробленого ЛЗ щодо наявності протипухлинної активності.

Новизна досліджень захищена патентом України на корисну модель. Фрагменти дисертаційних досліджень впроваджено до навчального процесу ряду ВНЗ України.

Наукові положення, висновки і рекомендації, викладені в дисертації, достатньо обґрунтовані. Дослідження виконані на сучасному науковому рівні та у відповідності до національних та міжнародних стандартів. Достовірність та оригінальність наукових висновків і положень не викликають сумнівів. Основні

положення дисертації викладені в матеріалах публікацій.

Зауваження щодо змісту і оформлення дисертації та автореферату, завершеності дисертації в цілому.

Дисертаційна робота *Андрійчука Я. Р.* є завершеною науковою працею, викладена чітко і логічно, що забезпечує легкість і доступність сприйняття матеріалу, оформлена на сучасному рівні. Автореферат повністю відображає основний зміст дисертації.

Проте, при загальній позитивній оцінці дисертації, необхідно зробити декілька зауважень:

1. Вами було використано концентрацію сухого екстракту вівса – 100 мг на одну таблетку жувальну. На наш погляд доцільно було обґрунтувати кількість сухого екстракту вівса методом *in vivo*.
2. Чим обумовлено вибір методу грануляції - грануляція у псевдозрідженому шарі.
3. Доцільним було би обґрунтування первинної упаковки для таблеток жувальних.
4. На наш погляд дослідження щодо стабільності слід проводити при трьох температурних режимах. Вами наведено результати вивчення стабільності ЛЗ при температурі (25 ± 2) °С, вологості (60 ± 5) %. Чому?
5. За текстом дисертації зустрічаються технічні помилки.

Але наведені зауваження не знижують наукової та практичної цінності дисертаційних досліджень.

Висновки. На основі всього вищезазначеного можна зробити висновок, що дисертаційна робота **Андрійчука Ярослава Ростиславовича „Розробка складу та технології таблеток жувальних на основі сухого екстракту вівса та кверцетину”** за науковим рівнем, обсягом проведених досліджень, теоретичної і практичної значущості отриманих результатів відповідає встановленим вимогам п. 9, 11 „Порядок присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника”, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. № 567, а її автор *Андрійчук Ярослав Ростиславович* заслуговує присудження наукового ступеня

кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків,
організація фармацевтичної справи та судова фармація.

Рецензент: