

ВІДГУК
офіційного опонента на дисертаційну роботу
Буткевич Тетяни Анатоліївни
«Розробка складу, технології та дослідження таблеток з сухим порошком
біомаси *Flammulina velutipes*»,
подану до офіційного захисту у спеціалізовану вчену раду Д 26.613.04 при
Національній 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. Розробка засобів імуномодулюючої дії залишається одним із пріоритетних завдань сучасної медицини та фармації з огляду на те, що зниження функціональної активності основних компонентів імунної системи спричинює порушення захисту організму від патогенних чинників та супроводжується підвищеною захворюваністю населення. Досить високий інтерес до застосування препаратів природного походження, які є відносно доступними та при правильному дозуванні практично нетоксичними, нешкідливими та ефективними зумовлює пошук по реалізації вивчення потенціалу використання їх сировинної бази як об'єктів дослідження. Багатовіковий досвід країн Сходу, десятки років досліджень американських та європейських вчених дозволяють будувати висновки про значний потенціал базидіальних лікарських грибів (ЛГ), які є джерелами цінних біологічно активних речовин (БАР) для отримання нових лікарських засобів (ЛЗ).

Перспективним напрямком розвитку фармацевтичної технології також є застосування методів біотехнологій, а саме культивування на рідких поживних середовищах, зокрема продуктах вторинної переробки лікарської рослинної сировини, що дозволяє отримувати стабільний вихід біомаси міцелію із високим вмістом БАР у короткий період вирощування.

З огляду на зазначене вище, актуальними є аспекти розробки ЛЗ на основі продукту біотехнологічного культивування, а саме біомаси ЛГ, чому і присвячена дисертаційна робота Т. А. Буткевич.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами та темами.
Дисертацію виконано відповідно до плану науково-дослідної роботи кафедри

аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету імені О. О. Богомольця «Організаційно-технологічні дослідження лікарських та косметичних засобів» (№ державної реєстрації – 0114U001826). Дисертант є співвиконавцем зазначеної теми. Тему дисертаційної роботи затверджено на засіданні вченої ради фармацевтичного факультету Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (протокол № 7 від 24.02.2015 р.), коригування теми затверджено на засіданні вченої ради фармацевтичного факультету Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (протокол № 14 від 10.05.2019 р.).

Наукова новизна одержаних результатів дисертаційної роботи полягає у тому, що дисертантом на основі результатів експериментальних досліджень уперше обґрунтовано склад та розроблено технологію одержання таблеток з сухим порошком біомаси (СПБ) ЛГ *Flammulina (F.) velutipes*.

Уперше проведено порівняльне вивчення продуктів біотехнологічного культивування міцелію гриба *F. velutipes* за вмістом амінокислот, полісахаридів, жирних кислот та вітамінів В₂, В₉, РР, запропоновано методику одержання біомаси, фармакологічними дослідженнями встановлено її нешкідливість.

Уперше, враховуючи фізичні та фармако-технологічні властивості СПБ ЛГ, використовуючи метод математичного планування експерименту (дисперсійний аналіз) для вибору допоміжних речовин, необхідних для їх коректування, обґрунтовано склад і опрацьовано технологію таблеток з СПБ *F. velutipes*.

Уперше проведено валідацію методики випробування на мікробіологічну чистоту таблеток з СПБ *F. velutipes* відповідно до вимог Державної фармакопеї України.

Уперше вивчено показники якості, стабільність під час зберігання та запропоновано термін придатності таблеток з СПБ *F. velutipes*.

Уперше розроблено проекти технічних умов, технологічної інструкції та методів контролю якості на таблетки з СПБ *F. velutipes*.

Наукова новизна результатів досліджень захищена 1 патентом України на корисну модель.

Практичне значення одержаних результатів. Дисертантом розроблено та запропоновано склад і технологію одержання таблеток з СПБ *F. velutipes*. Розроблено проекти технічних умов, технологічної інструкції та методів контролю якості на виробництво таблеток з СПБ *F. velutipes*, які впроваджено та апробовано в умовах промислового виробництва на базі Науково-виробничого товариства з обмеженою відповідальністю «ЕКОМЕД» (м. Київ).

Окремі фрагменти результатів дисертації впроваджено до науково-педагогічного процесу низки вищих закладів України фармацевтичного та медичного профілю, а саме: Національного фармацевтичного університету, м. Харків (кафедра заводської технології ліків); Запорізького державного медичного університету, м. Запоріжжя (кафедра технології ліків,); Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ (кафедра фармацевтичної технології і біофармації); ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського», м. Тернопіль (кафедра управління та економіки фармації з технологією ліків); Національного університету «Львівська політехніка», м. Львів (кафедра технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології); Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці (кафедра фармації); Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, м. Київ (кафедра аптечної та промислової технології ліків). Акти впровадження наведено у додатках дисертаційної роботи.

Апробація результатів дослідження. Основні положення дисертації викладено та обговорено на 10 міжнародних вітчизняних та зарубіжних з'їздах, конгресах та науково-практичних конференціях.

Публікації. Зміст дисертаційного дослідження розкрито у 24 наукових працях, зокрема опубліковано 11 статей у наукових фахових виданнях України, 2 – у іноземних виданнях, 1 патент України на корисну модель та 10 тез доповідей.

Ступінь обґрутованості наукових положень, висновків і рекомендацій, що сформульовані у дисертаційній роботі та їх достовірність. Наукові положення, висновки і рекомендації дисертаційної роботи Буткевич Т. А. ґрунтуються на достатньому об'ємі експериментальних досліджень. Розділи роботи виконано та викладено на високому науковому рівні і побудовано на результатах проведених сучасних методів досліджень: біотехнологічних, фармакологічних; фізичних, фізико-хімічних, фармакотехнологічних, мікробіологічних. Сформульовані в дисертації наукові положення і висновки логічно співпадають з одержаними експериментальними і статистичними даними, викладено систематизовано, чітко, коректно та лаконічно.

Аналіз основного змісту роботи

Дисертацію викладено на 189 сторінках машинопису (обсяг основного тексту – 128 сторінок), складається з анотацій українською та англійською мовами, вступу, огляду літературних джерел (розділ 1), розділу загальної методології досліджень (розділ 2), 3 розділів експериментальної частини (розділи 3–5), висновків до розділів, загальних висновків, списку використаних джерел та додатків. Дисертаційну роботу проілюстровано 32 таблицями і 25 рисунками. Бібліографія складає 185 джерел літератури, з яких 89 латиною та 96 кирилицею.

У *вступі* дисертант висвітлює сучасний стан проблеми, що вивчається, і обґрутує необхідність та актуальність проведених досліджень. Наведено чітко сформульовані мета та задачі дослідження, наукова новизна та практичне значення одержаних результатів. Подано інформацію про публікації та апробацію результатів дисертаційної роботи, її обсяг та структуру.

Перший розділ «Аспекти використання лікарських грибів та створення засобів на їх основі (огляд літератури)» є оглядом джерел інформації та містить дані щодо історичних та сучасних аспектів використання ЛГ при терапії різних захворювань. Вказано на їх здатність проявляти

імуностимулюючі властивості завдяки вмісту специфічних протеїн-полісахаридних, білкових комплексів, терпенів, стеролів тощо.

Подано ботанічну характеристику гриба *F. velutipes*, проаналізовано хімічний склад плодових тіл, біомаси міцелію та окремо виділених БАР, із посиланнями на механізми їх терапевтичної активності. Наведено пояснення механізмів імуномодулюючої дії білкових та протеїн-полісахаридних комплексів *F. velutipes*.

Розділ містить аналіз зареєстрованих на українському ринку ЛЗ і харчових продуктів спеціального дієтичного споживання, функціональних харчових продуктів та дієтичних добавок вітчизняного виробництва на основі ЛГ. Виявлено, що дані засоби займають досить низьку частку, а зареєстровані ЛЗ на основі ЛГ не представлені на українському фармацевтичному ринку.

Дисертантом теоретично обґрунтовано доцільність наукового напрямку фармако-технологічних досліджень з використанням біомаси гриба *F. velutipes* як перспективного об'єкту вивчення для фармацевтичної розробки ЛЗ на його основі.

У другому розділі «Загальна методологія дослідження. об'єкти і методи» дисертант наводить методологію та алгоритм проведення експериментальних досліджень по розробці таблеток з СПБ *F. velutipes*. Подано характеристику об'єктів дослідження (біомаси ЛГ, СПБ, лікарської форми (ЛФ), допоміжних речовин, поживних середовищ), методик культивування біооб'єкту, фізичних та фізико-хімічних, фармакологічних, мікробіологічних, фармако-технологічних досліджень з наведенням відомостей про обладнання та реактиви, що використовувалися.

Третій розділ дисертаційної роботи «*Особливості технологічного процесу мікробіологічного культивування міцеліальної біомаси *Flammulina velutipes* та її дослідження*» присвячено вивченю умов культивування ЛГ *F. velutipes* за допомогою методів поверхневого та глибинного вирощування біооб'єктів. У якості поживних середовищ дисертант використовував відходи харчової та олійно-екстракційної промисловостей. Для визначення

оптимальних умов культивування з метою забезпечення максимального виходу біомаси із високим вмістом діючих речовин досліджуваного гриба дисертантом проведено порівняльне вивчення якісного та кількісного вмісту амінокислот, полісахаридної фракції, жирних кислот, вітамінів В₂ (рибофлавін), В₉ (фолієва кислота) та РР (ніацин) у біомасі *F. velutipes*, отриманої під час процесів поверхневого та глибинного біотехнологічного культивування на поживному середовищі суспензії СО₂-шроту амаранту.

Також автором наведено відомості щодо вивчення біологічної нешкідливості (гострої токсичності та аналізу показників периферійної крові) біомаси *F. velutipes* за умов внутрішньошлункового введення піддослідним тваринам.

У четвертому розділі дисертації «*Обґрунтування складу та розробка технології таблеток з сухим порошком біомаси Flammulina velutipes*» представлено результати з фармацевтичної розробки таблеток з СПБ *F. velutipes*. Першим етапом експериментальних досліджень було вивчення фізико-хімічних та фармако-технологічних властивостей вихідних речовин, а саме подрібненої біомаси гриба, яка є діючою субстанцією. Дисертантом досліджено кристалографічні характеристики порошку, проведено порівняльний ситовий аналіз, вивчено фармако-технологічні показники СПБ *F. velutipes*, отриманих під час здрібнення протягом 30 та 35 с (візуально однорідна порошкоподібна маса) та визначено оптимальний час подрібнення – 30 с для одержання середньо-дрібного порошку із задовільним значенням плинності відповідно до класифікації Карра. Результати зумовили подальший напрямок експериментів щодо вибору допоміжних речовин при створенні таблеток методом пресування з попередньою вологою грануляцією.

Дисертантом вивчено вплив 4 груп допоміжних речовин на такі показники як зовнішній вигляд, однорідність маси, стійкість до роздавлювання, стираність та розпадання таблеток з СПБ *F. velutipes*. Для проведення експерименту використано метод математичного планування. За результатами досліджень запропоновано склад таблеткової маси (грануляту). Визначено

фармако-технологічні параметри грануляту та розроблених таблеток з СПБ *F. velutipes*.

Таким чином, на підставі проведених експериментальних досліджень дисертантом розроблено та опрацьовано склад, а також обґрунтовано технологію одержання таблеток з СПБ *F. velutipes*.

У п'ятому розділі «Дослідження показників якості таблеток з сухим порошком біомаси *Flammulina velutipes*» наведено результати вивчення показників якості, а саме валідації методики випробування на мікробіологічну чистоту таблеток з СПБ *F. velutipes* відповідно до вимог Державної фармакопеї України 2.0, якісного складу та кількісного вмісту БАР (амінокислот) в розробленій ЛФ. Дисертантом проведено і описано вивчення стабільності розроблюваного ЛЗ, що відповідають рекомендаціям Настанови з якості СТ-Н МОЗ України 42-3.3:2004 «Випробування стабільності».

Відмічаючи актуальність, наукову і практичну значущість дисертаційної роботи Т. А. Буткевич, необхідно висловити наступні **зауваження та рекомендації** щодо її змісту та оформлення:

1. У розділі 3 при вивченні вмісту БАР у біомасі *F. velutipes* необхідним було б провести порівняльне дослідження показників також у залежності від способу сушіння (ліофільне та у сушильній шафі при температурі не вище 40 °C).

2. У зв'язку із достатньо високим вмістом суми полісахаридів у біомасі лікарського гриба (табл. 3.3) доречним є введення цього показника до проекту методів контролю якості на розроблені таблетки.

3. Доцільним вважаю додаткове встановлення показнику вологопоглинання СПБ *F. velutipes* або таблеток як готової ЛФ.

4. Проведення подальшого вивчення стабільності таблеток при зберіганні протягом 2 років є необхідним, також доречним було б визначення показників якості розробленого ЛЗ за умов прискорених випробувань.

5. В дисертаційній роботі мають місце орфографічні та стилістичні помилки.

Виявлені зауваження не є суттєвими і не зменшують наукової цінності дисертаційного дослідження. Дисертант повністю вирішив визначені задачі для досягнення поставленої мети роботи.

Висновок

Дисертаційна робота **Буткевич Тетяни Анатоліївни «Розробка складу, технології та дослідження таблеток з сухим порошком біомаси *Flammulina velutipes*»** є завершеною науково-дослідною працею. За актуальністю, науковим рівнем, обсягом проведених експериментальних досліджень, теоретичної і науково-практичної значущості отриманих результатів дисертація відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів» Постанови Кабінету міністрів України № 567 від 24.07.2013 р. зі змінами, а її автор Буткевич Тетяна Анатоліївна заслуговує присудження наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація.

Офіційний опонент

**Професор кафедри біотехнології
Національного фармацевтичного університету
доктор фармацевтичних наук, професор**

О. П. Стрілець

Підпис проф. Стрілець О.П. за свідчую

Провідний фахівець з питань
кадрової роботи



В.І. Дверницька