

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу

Буткевич Тетяни Анатоліївни на тему «Розробка складу, технології та дослідження таблеток з сухим порошком біомаси *Flammulina velutipes*», яка представлена до 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 дисертації та її зв'язок з науковими програмами, планами, темами. Одним із актуальних завдань вітчизняної фармацевтичної технології є створення нових лікарських засобів (ЛЗ) з високим терапевтичним ефектом та низьким рівнем токсичності. У даному аспекті препарати природного походження викликають значний науковий інтерес.

На сьогоднішній день лікарські гриби (ЛГ) є майже не використовуваними у традиційній вітчизняній медичній науці у якості джерел біологічно активних речовин (БАР). Кількість дієтичних добавок та ЛЗ на основі ЛГ на українському ринку є не значна, зареєстрованими є лише 3 комплексні гомеопатичні препарати.

Враховуючи потреби вітчизняного фармацевтичного ринку у засобах на основі фізіологічно активних сполук природного походження, актуальною є науково обґрунтована розробка ЛЗ із рослинними джерелами БАР, зокрема біомаси ЛГ, як активного фармацевтичного інгредієнту, що призначені для використання у якості препаратів супроводу при захворюваннях, які характеризуються зниженням функціонування імунної системи.

Дисертаційну роботу виконано згідно плану науково-дослідної роботи кафедри аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету імені О. О. Богомольця МОЗ України «Організаційно-технологічні дослідження лікарських та косметичних засобів» (номер державної реєстрації

0114U001826). Тему дисертації затверджено вченовою радою фармацевтичного факультету Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (протокол № 7 від 24 лютого 2015 року), коригування теми затверджено вченовою радою фармацевтичного факультету Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (протокол № 14 від 10 травня 2019 року).

Повнота викладу в наукових працях результатів дисертаційної роботи. Зміст дисертації висвітлено у 24 наукових публікаціях, з яких 13 статей (11 опубліковано у вітчизняних фахових виданнях, 2 – у закордонному фаховому виданні). Отримано 1 патент України на корисну модель.

Основні положення дисертаційного дослідження викладені на 8 науково практичних вітчизняних та зарубіжних конференціях різного рівня, VIII Національному з'їзді фармацевтів України, XIX Міжнародному медичному конгресі.

Наукова новизна одержаних результатів. На підставі комплексних досліджень уперше теоретично обґрунтовано та експериментально розроблено склад та технологію таблеток з сухим порошком біомаси (СПБ) *Flammulina (F.) velutipes*. Запропоновано методику біотехнологічного культивування біомаси *F. velutipes*. На підставі результатів фармакологічних досліджень доведено біологічну нешкідливість біомаси *F. velutipes*. Вивчено фізико-хімічні та фармако-технологічні властивості СПБ *F. velutipes*. Розроблено склад та опрацьовано технологію промислового виробництва таблеток з СПБ *F. velutipes* методом пресування з попередньою вологою грануляцією. Визначено показники якості таблеток з СПБ *F. velutipes*, встановлено їх стабільність при зберіганні за температури (2-8) °C та (15-25) °C у полімерній первинній упаковці за час спостереження – 15 місяців. Розроблено проекти технічних умов, технологічної інструкції та методів контролю якості таблеток з СПБ *F. velutipes*.

Наукова новизна результатів досліджень підтверджена патентом України на корисну модель № 117165 від 26 червня 2017 року.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблено склад та технологію твердої лікарської форми – таблеток з СПБ *F. velutipes*. Розроблено проекти технологічної та нормативної документації (технічні умови, технологічна інструкція, методи контролю якості таблеток з СПБ *F. velutipes*). Технологію одержання ЛЗ апробовано в умовах промислового виробництва на базі НВТОВ «ЕКОМЕД», м. Київ.

Фрагменти дисертаційної роботи впроваджено дисертантом до науково-педагогічного процесу ряду вищих навчальних закладів України: кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка», кафедри заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету, кафедри технології ліків Запорізького державного медичного університету, кафедри фармації Вишого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», кафедри фармацевтичної технології і біофармації Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків Державного вищого навчального закладу «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського», кафедри аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету імені О. О. Богомольця.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація має традиційну структуру. Робота складається із анотацій, списку публікацій здобувача, змісту, переліку умовних позначень, вступу, 5 розділів та висновків до них, загальних висновків, списку використаних джерел і додатків. Обсяг основного тексту складає 128 сторінок. Дисертація проілюстрована 32 таблицями і 25 рисунками. Список використаних джерел включає 185 найменувань, з яких 89 є іноземними.

У **вступі** наведено обґрунтування вибору теми дослідження, вказано зв'язок роботи з науковими програмами, планами та темами, мету, завдання та методи дослідження, наукову новизну та практичне значення одержаних

результатів, особистий внесок дисертанта, подано відомості щодо впровадження та апробації матеріалів дисертації, публікацій, обсягу та структури роботи.

Перший розділ. Дисертантом узагальнено дані джерел інформації, щодо використання засобів на основі лікарських грибів з лікувальною та профілактичною метою. Наведено характеристику морфологічних особливостей, хімічного складу та фармакологічних властивостей плодових тіл та біомаси гриба *F. velutipes*. Розглянуто сучасний стан зареєстрованих на фармацевтичному ринку засобів на основі ЛГ та встановлено, що частка цих препаратів є низькою. Дисертантом обґрунтовано вибір теми та об'єкту дослідження, відмічено доцільність та перспективність подальшого напрямку роботи.

Другий розділ. Автором наведено алгоритм проведення експериментів, представлено характеристики об'єктів дослідження. У розділі описано методики фізико-хімічних, фармакологічних, фармако-технологічних та мікробіологічних досліджень, використовуваних під час розробки складу та технології таблеток з СПБ *F. velutipes* та контролю їх якості. Усі використані дисертантом методи дослідження подано з викладенням формул для розрахунків. Статистичну обробку результатів експериментів здійснено відповідно до вимог Державної фармакопеї України.

Третій розділ. Дисертантом проведено вивчення процесів культивування штаму гриба *F. velutipes* за допомогою методів біотехнологічного вирощування. Визначено оптимальне середовище та умови для синтезу біомаси, а також проведено порівняльне визначення вмісту БАР у вихідних продуктах для вибору методу вирощування. На основі даних експерименту обрано метод поверхневого культивування як той, що дозволяє одержати біомасу із високим виходом діючих речовин (поживне середовище – водна суспензія із CO₂-шротом амаранту, 60 г/л, температура – 26 ± 2 °C; pH середовища – 6,0; тривалість вирощування – 14 діб).

Автором вивчено показники гострої токсичності одержаної субстанції – біомаси досліджуваного ЛГ. Встановлено, що СПБ *F. velutipes* належить до малотоксичних речовин. Під час дослідження периферійної крові піддослідних тварин за умов введення субстанції виявлено зростання загальної кількості лейкоцитів та нейтрофілів.

Четвертий розділ. Дисертантом вказано результати фізичних та фармако-технологічних досліджень по розробці складу та технології таблеток з СПБ *F. velutipes*. Подано кристалографічну характеристику, результати визначення фракційного складу, фармако-технологічних параметрів СПБ *F. velutipes*. Встановлено, що під час подрібнення біомаси протягом 30 с (оптимальний час здрібнення) можна отримати порошок, який володіє задовільним значенням плинності. З використанням методу математичного планування вивчено вплив 4 груп допоміжних речовин (наповнювачі, розпушуючі, змащувальні та ковзні, зв'язуючі) на фармако-технологічні властивості таблеток з СПБ *F. velutipes*. На основі результатів експериментів опрацьовано склад таблеток, що містить 80 % СПБ *F. velutipes* та 20 % допоміжних речовин (до складу таблеткової маси введено: цукор білий (крупка цукрова), глину білу (каолін), кислоту стеаринову, 2 % крохмальний клейстер).

П'ятий розділ. Автором досліджено показники якості розроблених таблеток з СПБ *F. velutipes*. Проведено визначення придатності використання наведених у Державній фармакопеї України методик по контролю показнику мікробіологічної чистоти для таблеток з СПБ *F. velutipes*, встановлено значення вмісту амінокислот в розроблених таблетках. Дисертантом здійснено та описано дослідження по вивченю стабільності таблеток з СПБ *F. velutipes* при зберіганні.

Додатки. Зазначено список опублікованих за темою дисертації наукових робіт, наведено копії патенту України на корисну модель, проектів технічних умов, технологічної інструкції, методів контролю якості на виробництво таблеток з СПБ *F. velutipes*, акту апробації технології та методів контролю

якості в промислових умовах НВТОВ «ЕКОМЕД» (м. Київ), актив впровадження у науково-педагогічний процес кафедр ряду вищих освітніх закладів України.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій. Наукові положення та висновки, що наведено у дисертації достатньо обґрунтовані, базуються на результатах експериментальних досліджень, достовірно опрацьовані методами математичної статистики. Задачі відповідають меті дисертаційної роботи та виконані у повному обсязі. В опублікованих працях викладено основні положення дисертаційної роботи. Автореферат оформлено відповідно до вимог, відображає сутність дисертаційного дослідження.

Загальна оцінка дисертаційної роботи Буткевич Тетяни Анатоліївни є позитивною, проте, слід висловити деякі **зауваження та пропозиції**:

1. Доцільним було б провести маркетинговий аналіз імуностимулюючих ЛЗ у розділі 1 (огляд літератури).
2. У розділі 2 доречно було би подати алгоритм фармацевтичної розробки ЛЗ у вигляді схеми з коротким описом кожної стадії.
3. При інтерпретації результатів експериментального вивчення вмісту БАР у біомасі *F. velutipes* у розділі 3 варто було б навести рисунки одержаних відповідних хроматограм та спектрів поглинання для підвищення продуктивності сприйняття викладеного матеріалу.
4. Для більшої доказовості та аргументації кількісного вмісту у лікарській формі бажано було би провести вивчення фармакологічної активності перспективної субстанції – біомаси лікарського гриба (розділ 3).
5. У розділі 4 при складанні математичного плану проведення експерименту доречно було б обґрунтувати кількісний вміст кожної з груп допоміжних речовин у таблетковій масі.

6. Доцільним було би пояснити вибір первинної упаковки для розроблених таблеток, а також вивчити їх стабільність при зберіганні у контурній чарунковій упаковці (розділ 5).

7. У списку використаних джерел літератури наявні застарілі посилання.

8. У тексті зустрічаються деякі невдалі вирази, стилістичні неузгодженості та технічні помилки.

Наведені зауваження не знижують наукової та практичної значущості дисертації.

Висновок. Враховуючи викладене вище, вважаю дисертаційну роботу Буткевич Тетяни Анатоліївни «Розробка складу, технології та дослідження таблеток з сухим порошком біомаси *Flammulina velutipes*» завершеною науковою працею, оформленою згідно вимог, що висуваються до кандидатських дисертаційних робіт. Зокрема за науковою новизною, практичним значенням, обсягом та рівнем проведених досліджень, одержаних результатів дисертація відповідає вимогам пункту 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року № 567 зі змінами, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук зі спеціальності 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація.

Офіційний опонент

Професор кафедри військової фармації
Української військово- медичної академії
доктор фармацевтичних наук, професор

В. В. Руденко

