

ВІДГУК

офіційного опонента

доктора фармацевтичних наук, професора Грошового Тараса Андрійовича на дисертаційну роботу Фітьо Ірини Валеріївни на тему «Розробка складів та технологій спреїв для лікування захворювань дихальних шляхів на основі екстрактів моху ісландського та евкаліпту», подану на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 226 – «Фармація, промислова фармація» з галузі знань 22 – «Охорона здоров'я» на разовій спеціалізованій вченій раді ДФ 35.052.079 Національного університету «Львівська політехніка», що утворена наказом МОН України від 19.07.2021 р. № 828

Актуальність теми дисертації та її зв'язок з державними чи галузевими науковими програмами.

Серед сезонних захворювань хвороби верхніх дихальних шляхів займають провідне місце. Для їх лікування використовують широкий спектр лікарських засобів синтетичного та рослинного походження. Створено цілий ряд лікарських форм для місцевого використання при захворюваннях верхніх дихальних шляхів (таблетки, пастилки, спреї тощо). Цікавість дослідників для вказаної паталогії визивають активні фармацевтичні інгредієнти (АФІ) рослинного походження, які володіють широким спектром терапевтичної активності.

Перспективними для дослідження є АФІ на основі екстрактів з листя евкаліпта кулястого та моху ісландського. Різні лікарські форми на основі вказаних рослин широко представлені на світовому фармацевтичному ринку. Вважаю, що вибір теми дисертаційної роботи Фітьо І. В., яка полягає в розробці оптимальних складів та технології спреїв на основі моху ісландського та евкаліпту кулястого, а також методів їх стандартизації для лікування захворювань верхніх дихальних шляхів є актуальною як з теоретичної, так і практичної точки зору.

Дисертаційна робота виконана згідно плану науково-дослідних робіт Національного університету «Львівська політехніка» і включає теми: «Дослідження хімічного складу та вивчення фармакологічних властивостей рослин Карпатського регіону» (№ держреєстрації 0107U009425); «Розробка та вдосконалення технології одержання рослинних екстрактів та фітопрепаратів» (№ держреєстрації 0119U102132); «Біотехнологічні та фітохімічні аспекти дослідження процесу одержання біологічно активних сполук з лікарських рослин» (№0119U101965); «Створення нових лікарських засобів, фіто- та біопрепаратів» (№0119U101957); державної науково-технічної програми 03.06. «Нові екологічно безпечні лікувальні засоби».

Ступінь обґрунтованості та достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Методологія дисертаційного дослідження є обґрунтованою і включає розв'язання важливої науково-прикладної проблеми – теоретичне та експериментальне обґрунтування складів, розробка технологій та дослідження препаратів «Хлорофіліпт-спрей» та «Фітолор-спрей» на основі густих екстрактів евкаліпту кулястого та моху ісландського для лікування захворювань верхніх дихальних шляхів. Дисертантом виконаний необхідний обсяг експериментальних дослідів, дизайн дослідження та отримані результати є коректними.

При виконанні дисертаційного дослідження проведений аналіз асортименту лікарських препаратів з використанням Державного реєстру ЛЗ України за анатомо-терапевтичною класифікацією. Для встановлення оптимального складу і технології створених спреїв використані сучасні аналітичні методи: тонкошарова хроматографія, газова та високоефективна рідинна хроматографія, спектрофотометрія у видимій ділянці спектру, гравіметричні методи. Результати експериментальних досліджень опрацьовані з використанням статистичного, логічного і графічного методів. Фізико-хімічні дослідження об'єктів та готових лікарських засобів виконано на базі Національного університету «Львівська політехніка», також в аналітичній лабораторії ПАТ «Галичфарм» на сучасних аналітичних приладах.

Фітьо І.В. кваліфіковано виявляє і формулює сутність наукової проблеми, логічно визначає мету, завдання, об'єкт і предмет дослідження.

Наукова новизна одержаних результатів.

Дисертантом науково обгрунтовано та експериментально підтверджено можливість використання сировини евкаліпту кулястого листа для одержання густого екстракту та опрацьовані оптимальні режими його отримання. Розроблений оптимальний склад та технологія лікарської форми «Хлорофіліпт-спрей» для лікування захворювань верхніх дихальних шляхів на основі густого екстракту евкаліпту кулястого. Запропоновано використати етилацетат для очищення органічного шару.

Фітьо І.В. опрацьовано оптимальні режими технології водного екстракту моху ісландського слані, який рекомендовано застосовувати сумісно із екстрактом евкаліпту кулястого в складі лікарської форми. Проведений комплекс технологічних та аналітичних досліджень з отримання комбінованої лікарської форми спрею «Фітолор-спрей».

При проведенні наукових досліджень використано математичне планування експерименту. За допомогою планів дисперсійного аналізу відібрано раціональне поєднання допоміжних речовин (ДР) в складі спреїв. За допомогою планів регресійного аналізу встановлені математичні моделі, які показують взаємозв'язок між вивченими кількісними факторами та досліджуваними відгуками. Результати експерименту ілюстровані графічними рисунками, що дає можливість розглядати різні поєднання досліджуваних факторів. Встановлений оптимальний склад та розроблена технологія лікарських форм.

Опрацьовані методики ідентифікації та кількісного визначення діючих речовин в отриманих екстрактах та готових лікарських формах, а також вивчена стабільність та встановлені терміни придатності створених лікарських форм. Окремо проведені фармакологічні дослідження, які підтверджують специфічну антиоксидантну та антимікробну активність отриманих АФІ та відсутність подразнюючої дії створених лікарських форм «Хлорофіліпт-спрей» та «Фітолор-спрей».

Практичне значення отриманих результатів. Підтверджую практичне значення проведених досліджень, яке полягає в розробці АФІ на основі евкаліпту кулястого та моху ісландського, а також оптимальних складів та технології лікарських форм «Хлорофіліпт-спрей» та «Фітолор-спрей». Розроблено проекти методів контролю якості (МКЯ) на густі екстракти та готові лікарські форми, а також проекти технологічних регламентів їх одержання. Технологію густих екстрактів, проекти технологічних регламентів та МКЯ на розроблені екстракти та готові лікарські форми, які було апробовано в умовах промислового виробництва та передано для подальшого впровадження у виробництво на ПАТ «Галичфарм». Окремі фрагменти наукових досліджень впроваджено у навчальний процес вищих навчальних закладів.

Апробація результатів дисертації, повнота викладу основних положень, висновків і рекомендацій.

За матеріалами дисертації опубліковано 26 наукових праць, з них 7 статей (із них 2 у наукових фахових виданнях України та 2 в іноземному виданні, що входить до наукометричних баз), розділ у монографії та 18 тез доповідей.

Оцінка змісту та оформлення дисертації, її завершення в цілому.

Дисертація оформлена відповідно до чинних вимог. Поставлені за мету завдання та висновки збігаються. Дисертаційна робота викладена на 273 сторінках машинопису. Складається зі вступу, огляду літератури (розділ 1), об'єктів та методів дослідження (розділ 2), експериментальної частини (розділи 3-6), загальних висновків, списку використаних джерел і додатків. У дисертації наведено 50 таблиць та 80 рисунків.

За структурою дисертаційна робота Фітьо І.В. повністю відповідає вимогам МОН України. Порушень академічної доброчесності у дисертаційній роботі не було виявлено.

Вважаю, що всі розділи за своєю суттю, повнотою викладеного матеріалу, науково-методичним підходом, об'ємом і методами статистичного аналізу, інтерпретацією отриманих даних, висновками і практичними рекомендаціями

відображають повноцінно викладену дисертаційну роботу. Кожний розділ завершується узагальненим викладенням матеріалу.

В першому розділі «Загальний стан проблеми лікування захворювань верхніх дихальних шляхів та сучасний стан досліджень Eucalyptus globulus та Cetraria Islandica» наведено класифікація, види та особливості захворювань верхніх дихальних шляхів та препаратів для їх лікування, а також загальний стан проблеми лікування захворювань горла. Описана ботанічна характеристика, хімічний склад та застосування в медицині евкаліпту кулястого та моху ісландського. Окремо розглядаються форми випуску та системи упаковки лікарських засобів, які застосовуються при лікуванні захворювань верхніх дихальних шляхів на прикладі спреїв та доцільність проведення власних досліджень.

У другому розділі «Обґрунтування загальної концепції методів дослідження» сформовано цільовий профіль створюваних спреїв «Хлорофіліпт-спрей» та «Фітолор-спрей». Наведена характеристика АФІ та ДР, як об'єктів дослідження. Обґрунтовано використання математичного планування експерименту при проведенні наукових досліджень.

У третьому розділі «Аналіз ринку лікарських засобів для лікування захворювань верхніх дихальних шляхів» наведено результати аналізу вітчизняного фармацевтичного ринку лікарських засобів для лікування захворювань верхніх дихальних шляхів. Проведений аналіз ЛЗ, що застосовуються при захворюваннях порожнини носа, захворюваннях горла, захворювань дихальних шляхів. Окремо розглядаються відхаркувальні лікарські засоби. Проведені також дослідження світового ринку щодо наявності препаратів на основі моху та евкаліпту. Зроблено висновок про перспективність проведення досліджень на основі евкаліпта кулястого та моху ісландського.

В четвертому розділі «Розробка оптимальних складів та технології засобів на основі екстрактів моху ісландського та евкаліпту» розглядаються питання отримання АФІ на основі евкаліпту кулястого і моху ісландського та створення раціональних лікарських форм на їх основі. При розробці технології густого екстракту евкаліпту кулястого вивчали методи екстракції ,

концентрацію екстрагенту (спирт етиловий), ступінь подрібнення сировини, час екстракції та співвідношення сировина-екстрагент. Після отримання рідкого екстракту евкаліпта кулястого досліджували раціональні режими упарювання, а також був проведений вибір органічного розчинника, часу відстоювання тощо.

Дисертантом проведені дослідження з розробки оптимального складу та технології спрею «Хлорофіліпт-спрей». На першому етапі досліджень вивчали вплив 4-х якісних факторів на антимікробну активність, прозорість, смак та однорідність маси «Хлорофіліпт-спрей». На другому етапі досліджень встановлювали оптимальне співвідношення ДР в спреї. Використання уніфікованого ротатабельного плану другого порядку дозволило встановити взаємозв'язок між двома кількісними факторами та показниками якості отриманого спрею.

В цьому розділі описується технологія густого екстракту моху ісландського та комбінованого спрею на основі екстрактів моху та евкаліпту. При цьому проведений вибір екстрагенту та його концентрації на вихід діючих речовин, вибір раціонального методу екстракції, ступеня подрібнення сировини, розміру подрібненої сировини та режимів упарювання.

Проведені дослідження Фітьо І.В. із вивчення 4-х якісних факторів на фармако-технологічні властивості комбінованого спрею: однорідність дозування, кількісний вміст полісахаридів, смак та густина. Для відібраних на основі дисперсійного аналізу експериментальних даних ДР вивчалось вплив їх кількісного співвідношення в складі спрею. З використання математичного планування експерименту отримали моделі другого порядку. Запропоновано склад та технологію комбінованого спрею «Фітолор-спрей».

В п'ятому розділі «Якісне та кількісне визначення основних груп біологічно активних речовин сировини, екстрактів та готових засобів. Встановлення специфікацій якості для сировини, екстрактів та готових засобів. Вибір раціонального пакування та вивчення стабільності готових засобів» наведені результати дослідження та стандартизація АФІ та лікарських форм на їх основі. Запропоновано речовини для сертифікації моху ісландського та евкаліпту кулястого. Досліджено якісний та кількісний вміст діючих

речовин в АФІ. З врахуванням фармако-технологічних та фізико-хімічних показників (опис, ідентифікація, густина, обсяг вмісту упаковки, однорідність маси тощо) розроблено специфікацію на «Хлорофіліпт-спрей». Для розробленого спрею «Фітолор-спрей» встановлені специфічні показники якості (опис, ідентифікація, кількісне визначення полісахаридів тощо). В якості оптимальної упаковки для створених спреїв рекомендовано використовувати пластиковий флакон та механічний розпилувач. Вивчена стабільність та встановлені терміни придатності спреїв «Хлорофіліпт-спрей» та «Фітолор-спрей».

В шостому розділі «Фармакологічні та токсикологічні дослідження засобів «Хлорофіліпт-спрей» та «Фітолор-спрей» наведені результати доклінічних досліджень спреїв «Хлорофіліпт-спрей» та «Фітолор-спрей». При цьому були проведені дослідження цитотоксичності, гострої системної токсичності та інші. Проведені дослідження вказують на безпечність створених лікарських форм на основі евкаліпту кулястого та моху ісландського.

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці.

Проведені дослідження є завершеними з позиції створення оптимальних лікарських форм та розробки методів контролю якості. Значний обсяг досліджень виконаний в умовах технологічної та аналітичної лабораторій дослідного центру ПАТ «Галичфарм». Результати досліджень апробовані в промислових умовах. Рекомендую продовжити дослідження щодо впровадження створених лікарських форм у виробництво.

Відзначу, що результати проведених досліджень за кожним розділом дисертації широко представлено на конференціях, опубліковані наукові статті та тези доповідей.

Дисертантом сформовано висновки, які є чіткі та належним чином аргументовані. Висновки обґрунтовані результатами дослідження та відповідають поставленим завданням.

У додатках до дисертації розміщені акти апробації результатів дослідження у промислових умовах та навчальному процесі, технологічні

схеми виробництва АФІ та лікарських форм, специфікації якості на рослинну сировину, екстракти та лікарські форми, дисперсійний аналіз експериментальних даних при вивченні якісних факторів.

Принципових зауважень щодо змісту та оформлення дисертаційної роботи не виникло. Подекуди зустрічаються граматичні та стилістичні помилки та невдалі вирази, які не впливають на виконану роботу. Опубліковані праці повністю відповідають змісту дисертації.

Для продовження наукової дискусії хотілося б задати дисертанту такі запитання:

1. У розділі 1, де розглядається стан дослідження евкаліпту кулястого надто детально описується їх використання в медицині та сільському господарстві. Ботанічні, фармакогностичні та фіто-хімічні властивості рослин добре відомі. Наскільки раціонально при проведенні наукових досліджень аналізувати рослини в сільському господарстві ?

2. При оцінці АФІ на основі евкаліпту кулястого та моху ісландського визначали органолептичні показники (смак). Яким чином оцінювали смак специфічної лікарської форми – спрею ?

3. При виборі методу отримання витяжки з листя евкаліпту кулястого в якості раціонального методу використано метод ремацерації з перемішуванням на протязі 20 год. Чи не раціонально було використовувати динамічні методи екстракції з використання ультразвуку, швидкісних блендерів тощо?

4. При дослідженні оптимальних умов екстракції з листя евкаліпту кулястого та моху ісландського дисертантка крок за кроком досліджує вплив різних факторів. При створенні раціональних лікарських форм використовує математичні методи планування експерименту. Чи не раціонально було на всіх етапах використовувати методологію математичного планування експерименту?

5. При контролі екстрактів з евкаліпту кулястого та моху ісландського використовували різні фармако-технологічні показники. Чим обґрунтований такий підхід ?

Висновок щодо відповідності дисертації вимогам, які представляються до дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

Дисертаційна робота Фітьо Ірини Валеріївни «Розробка складів та технологій спреїв для лікування захворювань дихальних шляхів на основі екстрактів моху ісландського та евкаліпту», виконана під керівництвом доцента Н.Є. Стадницької у Національному університеті «Львівська політехніка», є самостійно завершеною науково-дослідною роботою, в якій розроблено та представлено для практичної фармації спреї «Хлорофіліпт-спрей» та спреї «Фітолор-спрей».

За актуальністю, науково-методичними підходами, науковою новизною, практичним значенням, результатами дослідження та висновками, дисертаційна робота відповідає вимогам, передбаченим пунктом 10 Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 167 від 6 березня 2019 року, на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 226 – «Фармація, промислова фармація» в галузі знань 22 – «Охорона здоров'я», а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора філософії.

Офіційний опонент:

Завідувач кафедри управління та економіки
фармації з технологією ліків Тернопільського
Національного медичного університету
ім. І.Я. Горбачевського
д.фарм.н., професор

Грошовий Тарас Андрійович

Особистий підпис

Заступник ректора з кадрових питань
Тернопільського національного медичного університету

