

## **ВІДГУК**

офіційного опонента доктора фармацевтичних наук,  
професора Калинюка Тимофія Григоровича на дисертаційну роботу **Гордієнко  
Ольги Іванівни на тему «Розробка складу, технології і дослідження  
таблеток на рослинній основі для місцевого застосування у ротовій  
порожнині»**, подану 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 державними чи  
галузевими науковими програмами, пріоритетними напрямками розвитку  
науки і техніки.**

За даними Департаменту фармаконагляду Державного експертного центру  
МОЗ України, частота ускладнень терапії в разі використання антибактеріальних  
засобів для системного застосування за 2020 рік становить 25,7 %. Це друга  
позиція у зведеній таблиці фармакотерапевтичних груп лікарських засобів (ЛЗ),  
при застосуванні яких були отримані повідомлення про побічну реакцію. Тому  
пошук ефективних та безпечних місцевих антибактеріальних лікарських  
препаратів є як ніколи актуальним, особливо при захворюваннях слизової  
оболонки порожнини рота (СОПР) і ротоглотки.

Завдяки наявності ряду переваг, а саме: мала токсичність, відсутність, як  
правило, побічних ефектів, можливість тривалого застосування та доступність  
сировини, ЛЗ рослинного походження є доцільними у даному випадку. Тому  
вважаю, що вибір теми дисертаційної роботи О. І. Гордієнко, яка полягає у  
розробці складу і технології, а також дослідження таблеток на основі екстрактів  
трави герані криваво-червоної і герані сибірської з ефірною олією шавлії  
мускатної є важливим та забезпечить появу нового лікарського препарату для  
місцевого застосування у ротовій порожнині.

Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт  
кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського  
національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України:

«Дослідження зі створення лікарських засобів направленої дії, їхньої стандартизації, маркетингового і фармакоекономічного аналізу, фармакологічної та клінічної активності» (номер державної реєстрації 01115U001530).

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

Дизайн дисертаційного дослідження є обґрунтованим і включає розв'язання важливої науково-прикладної проблеми – розробки складу, оптимальної технології і дослідження таблеток на основі сухих екстрактів герані криваво-червоної та герані сибірської з ефірною олією шавлії мускатної для місцевого застосування в ротовій порожнині. Опрацьовані методи стандартизації та встановлений термін придатності, проведений комплекс мікробіологічних досліджень з метою підтвердження специфічної активності створених таблеток.

При проведенні дисертаційного дослідження використано методи оцінки фізичних та фармако-технологічних властивостей лікарської рослинної сировини (ЛРС), сухих екстрактів, мас для таблетування, до складу яких входили рослинні екстракти з ефірною олією та допоміжні речовини (ДР), а також методи оцінки показників якості мас для таблетування. При проведенні експериментальних досліджень використано сучасну концепцію математичного планування експерименту і обробки результатів дослідження, в тому числі з використання програми ANOVA. Для ідентифікації та кількісного визначення біологічно активних речовин (БАР) використані сучасні фізико-хімічні методи та аналітичні прилади – тонкошарова хроматографія, абсорбційна спектрофотометрія та газова хроматографія.

Гордієнко О. І. кваліфіковано обґрунтовує сутність наукової проблеми та робить висновки про практичне значення виконаних досліджень, чітко формує мету, завдання, об'єкт і предмет дослідження. Список використаної літератури містить 190 джерел, з них 87 кирилицею і 103 латиницею. Є співавтором оглядових статей з сучасних проблем створення та дослідження таблетованих лікарських препаратів.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Підтверджую наукову новизну дисертаційної роботи. Дисертантом досліджено оптимальні умови одержання екстракту трави герані криваво-червоної, вивчено ступінь вилучення БАР у залежності від типу екстрагента та умов екстрагування. Вперше розроблено технологію одержання сухих екстрактів трави герані криваво-червоної і трави герані сибірської.

За допомогою математичного планування експерименту теоретично та експериментально обґрунтовано оптимальний якісний та кількісний склад таблеток на основі сухих екстрактів трави герані криваво-червоної та герані сибірської з ефірною олією шавлії мускатної, для місцевого лікування захворювань СОПР та горла. Розроблено методики ідентифікації і кількісного визначення діючих речовин, на основі досліджень стабільності встановлено умови та термін зберігання запропонованих таблеток. Встановлено антимікробну і протигрибкову активність таблеток, до складу яких входять сухі екстракти трави герані криваво-червоної та герані сибірської з ефірною олією шавлії мускатної.

Наукова новизна досліджень підтверджена деклараційним патентом України на корисну модель «Фармацевтична композиція з антимікробною, протигрибковою і протизапальною дією на основі рослинних екстрактів та ефірної олії» № 131363 від 10.01.2019 р.

**Теоретичне значення виконаної дисертаційної роботи** полягає у науковому обґрунтуванні дизайну із створення оптимального складу і технології комбінованих таблеток, що містять екстракти герані сибірської, герані криваво-червоної та ефірну олію шавлії мускатної.

**Практичне значення отриманих результатів.** Розроблено та запропоновано для практичної фармації антимікробний, протигрибковий ЛЗ у формі таблеток на основі сухих екстрактів трави герані криваво-червоної та герані сибірської з ефірною олією шавлії мускатної для місцевого лікування захворювань СОПР та горла.

Матеріали проведених досліджень: проект технологічного регламенту (ТР) і методи контролю якості (МКЯ) на сухі екстракти герані криваво-червоної (акти

апробації від 21.04.2021 р.) та герані сибірської (акти апробації від 14.04.2021 р.), а також на таблетки з екстрактами герані криваво-червоної, герані сибірської та ефірною олією шавлії мускатної (акти апробації від 06.05.2021 р.) було апробовано в умовах виробництва АТ «Галичфарм» корпорації «Артеріум».

Окремі фрагменти наукових досліджень впроваджено у навчальний процес вищих навчальних закладів України.

### **Повнота викладу основних результатів дисертації в опублікованих працях.**

За матеріалами дисертації опубліковано 34 наукових праць, в тому числі 13 статей у фахових журналах, з них 2 статті в іноземних виданнях, 1 патент на корисну модель, 20 тез доповідей.

Зміст автореферату повністю ідентичний основним положенням дисертаційної роботи та відображає суть, обсяг, новизну, теоретичне і практичне значення проведених дисертанткою досліджень та висновків.

### **Оцінка змісту та оформлення дисертації, її завершення в цілому.**

Дисертація оформлена відповідно до чинних вимог. Поставлені за мету завдання та висновки збігаються. Дисертаційна робота відповідає паспорту спеціальності 15.00.01 за всіма установленими вимогами. Дисертаційна робота викладена на 245 сторінках друкованого тексту і складається зі вступу, п'яти розділів, загальних висновків, списку використаних літературних джерел та 19 додатків (56 с.). Робота ілюстрована 25 таблицями та 50 рисунками.

*У вступі* викладено актуальність теми, мету, основні завдання досліджень, наукову новизну, практичне значення отриманих результатів, особистий внесок здобувача й апробацію результатів дисертації.

*В першому розділі «Перспективи створення твердих лікарських форм з рослинної сировини для місцевого лікування захворювань слизової оболонки порожнини рота і горла (огляд літератури)»* на підставі літературних та патентних джерел розглянуто особливості лікування захворювань СОПР та горла. Проведений аналіз асортименту ЛЗ, які використовуються для лікування вказаних захворювань. Наведено асортимент сучасних препаратів, у тому числі на рослинній основі, що використовуються у терапії даних хвороб. Встановлено,

що на усіх етапах лікування необхідно використовувати препарати з протизапальною та антисептичною дією.

*У другому розділі «Обґрунтування загальної методології, об'єктів та методів дослідження»* обґрунтовано методологічні підходи при проведенні комплексних маркетингових, фізико-хімічних, фармако-технологічних, фітохімічних, мікробіологічних та фармакологічних досліджень. Наведена характеристика активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), ДР, методів дослідження та планування експерименту і обробки результатів досліджень.

*В третьому розділі «Маркетингове дослідження фармацевтичного ринку лікарських засобів для місцевого застосування в стоматології та ЛОР-практиці. Розробка технології сухих екстрактів трави герані криваво-червоної і герані сибірської та дослідження фармакологічної активності отриманих фітосубстанцій»* наведені результати маркетингового аналізу фармацевтичного ринку України ЛЗ для місцевого застосування в стоматології та ЛОР-практиці. Зроблено заключення про доцільність розробки складу і технології нового комбінованого фітопрепарату у формі таблеток. Наведені результати фармако-технологічних досліджень подрібненої трави герані криваво-червоної і герані сибірської та опрацьовані оптимальні умови екстрагування з вказаних рослин. Розроблено фармацевтичну композицію на основі сухих екстрактів трави герані сибірської та герані криваво-червоної з ефірною олією шавлії мускатної, встановлені оптимальні умови екстрагування БАР з лікарської рослинної сировини.

Опрацьовано технологію сухих екстрактів трави герані криваво-червоної та герані сибірської, досліджено фармако-технологічні властивості сухих екстрактів трави герані криваво-червоної та герані сибірської. На основі одержаних результатів здійснено вибір методу одержання таблеток прямим пресуванням. Доведено антимікробну, протигрибкову та протизапальну активність фармацевтичної композиції на основі сухих екстрактів герані сибірської та герані криваво-червоної з ефірною олією шавлії мускатної.

*У четвертому розділі «Експериментальне обґрунтування складу та розробка технології таблеток для місцевого застосування в ротовій*

*порожнині»* наведено створення комбінованих таблеток методом прямого пресування. Дослідження проведені в три етапи. На першому етапі за допомогою 5x5 гіпер-греко-латинського квадрату четвертого порядку встановлено вплив 30 ДР на основні фармако-технологічні показники порошкових мас і таблеток із сухими екстрактами трави герані сибірської, трави герані криваво-червоної та ефірної олії шавлії мускатної. Результати фармако-технологічних досліджень вказують на можливість отримання таблеток методом прямого пресування. За допомогою функції бажаності відібрані кращі ДР для подальших досліджень.

На другому етапі досліджень за допомогою методу випадкового балансу вивчено вплив 10-ти кількісних факторів на фармако-технологічні показники порошкових мас і таблеток з рослинними екстрактами герані сибірської, герані криваво-червоної та ефірною олією шавлії мускатної. Для подальших досліджень відібрано 3 кількісних фактори.

На третьому етапі досліджень за допомогою симетричного композиційного ротатабельний план другого порядку встановлено взаємозв'язок між кількостями вивчених ДР і якістю одержаних таблеток із рослинними екстрактами герані сибірської та герані криваво-червоної з ефірною олією шавлії мускатної. Розроблено оптимальний склад та технологію вказаних таблеток.

На основі проведених досліджень розроблена технологічна схема виробництва та проекти ТР на таблетки екстрактів трави герані криваво-червоної та герані сибірської з ефірною олією шавлії мускатної, які апробовано в промислових умовах АТ «Галичфарм» корпорації «Артеріум».

**У 5 розділі** *«Дослідження і розробка методів контролю якості таблеток з екстрактами герані криваво-червоної і герані сибірської та ефірною олією шавлії мускатної. Вивчення специфічної активності, стабільності та встановлення термінів придатності таблеток»* наведені результати дослідження якісного і кількісного складу АФІ таблеток з екстрактами герані криваво-червоної, герані сибірської та ефірною олією шавлії мускатної, запропоновано критерії їхньої якості.

Гордієнко О. І. запропоновано ідентифікацію екстрактів гераней у розроблених таблетках здійснювати шляхом порівняння профілю тонкошарової

хроматографії випробовуваного розчину таблеток із схемою хроматограми, яка містить спільні для обох екстрактів речовини-маркери.

Розроблено МКЯ на таблетки, що містять сухі екстракти трави герані криваво-червоної та герані сибірської з ефірною олією шавлії мускатної. Їх апробовано в умовах виробництва АТ «Галичфарм» корпорації «Артеріум».

Досліджено стабільність та умови зберігання розроблених таблеток. Запропоновано встановити термін придатності таблеток 2 роки.

Мікробіологічними дослідженнями доведено антимікробну та протигрибкову дію таблеток з екстрактами герані криваво-червоної та герані сибірської з ефірною олією шавлії мускатної.

Зауважу, що результати проведених досліджень за кожним розділом дисертації широко представлено на конференціях, опубліковано наукові статті і тези доповідей.

#### **Зауваження щодо змісту і оформлення дисертації та автореферату.**

Дисертаційна робота оформлена відповідно до чинних вимог. У результаті рецензування до змісту та оформлення дисертації виникли такі зауваження та пропозиції:

1. Формули для розрахунків концентрації БАР у ЛРС, АФІ і таблетках необхідно було спростити.

2. Надто великий крок зміни концентрації етанолу при вивченні його впливу на повноту екстракції БАР.

3. Не розглянута можливість одержання комплексного сухого екстракту трави герані криваво-червоної і сибірської.

4. Розділ 4 переобтяжений діаграмами, які відображають вплив різноманітних факторів на показники якості порошкових мас і таблеток, а також їх обговоренням.

5. Результати ідентифікації і кількісного визначення БАР у сухих екстрактах доцільно було навести у розділі 3.

Проте наведені зауваження не мають принципового характеру і не впливають на якість проведених досліджень, теоретичне й практичне значення проведених досліджень.

## **Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці.**

Результати проведених досліджень можуть бути використані з метою впровадження комбінованого лікарського засобу на рослинній основі у промислове виробництво.

## **Висновки про відповідність дисертаційної роботи вимогам Положення.**

Зважаючи на актуальність теми, обсяг проведених експериментальних досліджень, наукову новизну, дизайн досліджень, практичну значущість для фармації та медицини, кількість публікацій та впроваджень дисертаційна робота **на тему «Розробка складу, технології і дослідження таблеток на рослинній основі для місцевого застосування у ротовій порожнині»**, за актуальністю, новизною, практичною значимістю, отриманими результатами, рівнем впровадження відповідає вимогам Постанови Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. № 567 «Про затвердження Порядку присудження наукових ступенів», а її автор **Гордієнко Ольга Іванівна**, заслуговує присудження наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація.

### **Офіційний опонент:**

професор кафедри технології ліків і біофармації  
Львівського національного медичного університету  
імені Данила Галицького,  
доктор фармацевтичних наук

Т. Г. Калинюк