

ВІДГУК

**офіційного опонента
на дисертаційну роботу Бавикіної Марини Лазарівни
«Розробка складу та технології комбінованого гелю для фармакотерапії
ускладнень при гіпоестрогенових станах у гінекології»,
представлену до спеціалізованої вченої ради Д 64.605.02 при
Національному фармацевтичному університеті
на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за
спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної
справи та судова фармація**

Актуальність теми. Клімактеричний синдром, як патологічний симптомокомплекс, різко знижує якість життя пацієнток через вегетативні й психоемоційні порушення, наслідком чого є підвищення ризику виникнення серцево-судинних захворювань, погіршення реологічних властивостей крові, ліпідного обміну й ендотеліальної функції. Прогноз демографічної ситуації в світі (за даними ВООЗ) свідчить, що на кінець 2015 року майже половина жінок населення планети буде у віці старше 45 років і знаходитися у фізіологічному періоді перед- та постменопаузи.

Гормональна замісна терапія (ГЗТ) є основним способом терапії клімактеричного синдрому. Довготривале застосування гормональних препаратів є причиною серйозних побічних ефектів, але відмова від ГЗТ у жінок з естрогенною недостатністю неможлива, оскільки значно підвищується ризик виникнення тромбозів, ішемічної хвороби серця, інсультів та раку молочної залози. Така ситуація потребує пошуку нових засобів лікування зі збалансованим співвідношенням ефективності та безпечності лікарського засобу.

Використання природних хімічних сполук, рослинних фітоестрогенів є перспективним варіантом терапії клімактеричного синдрому та трендом останніх 10-15 років. Одним з джерел поліфенолів, що мають естрогенну активність, є хміль звичайний (*Humulus lupulus L.*). Ізопренілові флавоноїди, які він містить, здатні відтворювати ефекти ендогенних естрогенів та

нівелювати симптоми гіпоестрогенемії. Нестача естрогенів викликає не тільки системні порушення, він може провокувати місцеві запальні процеси жіночої полові сфери. Це потребує розробки лікарських засобів з естрогенною активністю, які є альтернативою гормональним засобам місцевої дії.

Таким чином, актуальність питання створення вітчизняних лікарських засобів природного походження для фармакотерапії ускладнень при гіпоестрогенних станах у жінок на основі лікарської рослинної сировини, зокрема шишок хмелю, не викликає сумнівів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету «Створення складу і технології одержання біологічно активних речовин та лікарських засобів природного походження» (номер державної реєстрації 0103U000477) і проблемної комісії «Фармація» МОЗ і АМН України.

Наукова новизна дисертаційної роботи. Уперше розроблено два нових оригінальних лікарських засоби: рідкий екстракт шишок хмелю та комбінований лікарський засіб гель «Естрогенорм».

Проведено фармакотехнологічні, фізико-хімічні, біофармацевтичні і біологічні дослідження за результатами яких науково обґрунтовано склад і раціональну технологію вагінального гелю «Естрогенорм» з рідким екстрактом шишок хмелю та олією розторопші. Отримано патент України на корисну модель № 103042 «Гель комбінованого складу для лікування та профілактики при гіпоестрогенних станах у гінекології».

Уперше дисертантом запропоновано методики якісного та кількісного аналізу діючих речовин, готового лікарського засобу та розроблено проект МКЯ на гель «Естрогенорм». Визначені умови зберігання та вид пакування рідкого екстракту шишок хмелю та гелю «Естрогенорм»; доведено їх стабільність протягом 2 років і 3 місяців. Досліджено і доведено біологічну

безпеку та визначено специфічну активність нового лікарського засобу вагінального гелю «Естрогенорм».

Практичне значення отриманих результатів. На підставі експериментальних досліджень розроблено і запропоновано для практичної медицини новий комбінований лікарський препарат – гель «Естрогенорм», призначений для профілактики та лікування гіпоестрогенних розладів у жінок. Отримано новий рослинний лікарський засіб з шишок хмелю у вигляді рідкого екстракту для застосування в якості активного фармацевтичного інгредієнту.

Визначені основні показники якості нових лікарських засобів, розроблено специфікації, проекти МКЯ і промислового технологічного регламенту на виробництво рідкого екстракту шишок хмелю та гелю «Естрогенорм». Технологія та методики контролю якості розроблених лікарських засобів були апробовані в умовах промислового виробництва на ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика» (м. Житомир) (акти апробації від 15.02.2014 р. та 20.08.2015 р.).

Окремі фрагменти роботи в 2015-2016 роках були впроваджені у навчальний процес Національного фармацевтичного університету на кафедрах фармакогнозії, заводської технології ліків та промислової фармації, Львівського національного медичного університету - кафедра технології ліків і біофармації та Вітебського державного медичного університету на кафедрі промислової технології з курсом факультету підвищення кваліфікації і перепідготовки кадрів

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота має традиційну структуру та логічну послідовність у викладенні матеріалу, складається зі вступу, п'яти розділів, загальних висновків, списку використаних джерел і додатків. Робота ілюстрована 29 рисунками і 35 таблицями. Обсяг основного тексту дисертації становить 165 сторінок. Список використаної літератури містить 179 джерел, з яких 65 іноземних авторів.

Розділ перший присвячено питанню етіології, патогенезу і фармакотерапії гіпоестрогенових станів у жінок в клімактеричному періоді та вивчено номенклатуру препаратів для лікування даної патології, присутніх на фармацевтичному ринку України. На основі узагальнених даних літератури, результатів експериментальних досліджень науковців та власних спостережень, доведено, що фітоестрогени (детально описано хміль звичайний та його біологічно активні речовини) є адекватною заміною замісної гормональної терапії, яка має низку протипоказань: естрогенозалежні пухлини статевих органів, венозна тромбоемболія, захворювання нирок і печінки, кровотеча із статевих органів нез'ясованого характеру тощо.

Наявність в Україні достатньої кількості дикорослої та культивованої сировини хмелю звичайного і відсутність м'яких лікарських форм, зокрема гелів вітчизняного виробництва вказує на доцільність створення комбінованого лікарського засобу комплексної дії у формі гелю для лікування гіпоестрогенових станів у жінок.

У другому розділі дисертаційної роботи традиційно для технологічних робіт обґрунтована загальна концепція дослідження, дана характеристика об'єктів та методів дослідження. Подані характеристики розробленого препарату, рослинної сировини та допоміжних речовин. Описані методики досліджень показників якості сировини хмелю та гелю на його основі, мають посилання на відповідні розділи ДФУ або детально викладені в роботі. Наведені також методики ідентифікації та кількісного визначення АФІ розробленого вагінального гелю «Естрогенорм».

Третій розділ присвячений технології отримання та дослідження рідкого екстракту з шишок хмелю. З метою розробки технології екстракту, автором досліджено технологічні параметри шишок хмелю, враховуючи фізико-хімічні властивості фітоестрогенів, вивчено вплив концентрації етанолу на їх кількісний вихід із сировини та визначено оптимальну концентрацію етанолу як екстрагенту, яка становить 70%.

Експериментальними дослідженнями визначено метод (реперколяція) та тривалість екстракції (24 год).

Дисертантом розроблено методики ідентифікації суми флавоноїдів та суми гідроксикоричних кислот методом тонкошарової хроматографії; а також кількісного визначення вмісту суми флавоноїдів – у перерахунку на рутин (не менше 420 мг/%), суми гідроксикоричних кислот – у перерахунку на хлорогенову кислоту (не менше 300 мг/%) методом спектрофотометрії. Також вивчено та доведено стабільність екстракту у процесі зберігання протягом 27 місяців у контейнерах із скла брунатного кольору по 100 мл при температурі 25 ± 2 °С.

Автором на підставі проведених досліджень розроблено проект МКЯ на рідкий екстракт шишок хмелю. На підставі проведених досліджень з вивчення технологічних параметрів сировини, вибору екстрагенту та методу екстракції було розроблено оптимальну технологію рідкого екстракту шишок хмелю, яку апробовано в умовах виробництва фармацевтичної фабрики ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика», м. Житомир. Результати дослідження були використані при розробленні проекту технологічного регламенту на РЕШХ.

Четвертий розділ присвячений фармацевтичній розробці вагінального гелю для терапії захворювань гіпоестрогенових станів у жінок. При розробці складу комбінованого вагінального гелю дисертантом послідовно були вирішені наступні завдання: проведено комплекс фізико-хімічних, фармакотехнологічних, біологічних досліджень; розроблено склад гелю; обґрунтовано та розроблено раціональну технологію препарату; проведено дослідження зі встановлення основних показників якості розробленого гелю; обґрунтовано умови зберігання та термін придатності гелю; технологію гелю «Естрогенорм» апробовано в мазевому цеху ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика» (м. Житомир). На основі розробленої технології створено лабораторний та проект промислового регламенту виробництва гелю «Естрогенорм».

У п'ятому розділі дисертаційної роботи наведені результати дослідження з розробки методів стандартизації запропонованого лікарського препарату, що є важливим фрагментом фармацевтичної розробки завдяки якому на будь-якому етапі виробництва чи зберігання можна оцінити якість лікарського засобу. З метою оцінки якості вагінального гелю «Естрогенорм» вивчено його органолептичні (зовнішній вигляд, колір, запах) і фізико-хімічні (колоїдна і термостабільність, рН водного розчину, дисперсність, однорідність) властивості.

Опрацьовано методики якісного і кількісного аналізу діючих речовин гелю «Естрогенорм»: тонкошаровою хроматографією проведено ідентифікацію АФІ, абсорбційною спектрофотометрією їх кількісне визначення. Доведено стабільність препарату при зберіганні у тубах алюмінієвих із внутрішнім лаковим покриттям з носиком та нагвинчуваним бушоном при кімнатній температурі протягом 2 років спостереження. На основі проведених досліджень розроблено та апробовано проект МКЯ на гель.

Також у дисертаційній роботі фармакологічними дослідженнями доведено специфічну активність та нешкідливість розробленого препарату за умов вагінального введення запропонованого гелю. Результати досліджень дозволяють зробити висновок про виражену місцеву лікувальну дію, а також наявність позитивних системних естрогеноподібних ефектів, що спостерігаються у кастрованих самок щурів після лікування «Естрогенормом».

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків, сформульованих у дисертаційній роботі та їх достовірність. Наукові положення та висновки, що сформульовані у дисертаційній роботі, експериментально обґрунтовані, носять об'єктивний характер та логічно витікають з одержаних результатів. Достовірність отриманих експериментальних результатів підтверджена достатньою кількістю

статистично оброблених дослідів, які не викликають сумнівів. Висновки, зроблені автором, логічно випливають із представлених результатів експериментальних досліджень.

Поряд з позитивними характеристиками роботи необхідно відмітити деякі зауваження та пропозиції:

- при виборі загусника для гелю потрібно було б конкретизувати, чому із подальших досліджень вилучена ксантанова камедь;

- у роботі наведено дослідження з вибору гідрофільних неводних розчинників, але вибір відбувався тільки з двох – гліцерину та пропіленгліколю. На нашу думку потрібно було б розширити кількість об'єктів (гідрофільних неводних розчинників) для дослідження.

- у третьому розділі в табл. 3.4 наведено виявлені хромато-мас-спектрометричним методом 43 сполуки, але далі у роботі про їх вплив на фармакологічну дію розробленого гелю не згадується;

- враховуючи, що автором проведена велика робота з апробації рідкого екстракту шишок хмелю і вагінального гелю у промислових умовах, тобто валідація технологічного процесу проводилась, доцільно було б навести в дисертації ці дослідження;

- у роботі зустрічаються невдалі вирази.

Наведені зауваження не є принциповими та не знижують наукової та практичної цінності дисертаційних досліджень.

Відповідність дисертації вимогам «Порядку присудження наукових ступенів та присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника». Дисертаційна робота Бавикіної Марини Лазарівни «Розробка складу та технології комбінованого гелю для фармакотерапії ускладнень при гіпоестрогенових станах у гінекології» на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук є завершеною науковою працею. За актуальністю обраної теми, об'ємом виконаних досліджень, новизною, методичним рівнем та науково-практичним значенням отриманих

результатів, кількістю публікацій дисертаційна робота відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України №567 від 24.07.2013 р., а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація.

Офіційний опонент:

кандидат фармацевтичних наук,
доцент кафедри аптечної
і промислової технології ліків
НМУ ім. О. О. Богомольця

Підпис  Ж. М. Полова



Підпис Полової Ж. М. засвідчую

