

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу

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

Актуальність теми. Клімактеричний синдром виникає у більшості жінок і його адекватна і безпечна фармакологічна корекція є одним із важливих завдань сучасної медицини і фармації. Перспективним варіантом терапії клімактеричного синдрому є застосування природних хімічних сполук – поліфенолів, які мають афінитет до β -естрогенних рецепторів та здатні відтворювати ефекти ендогенних естрогенів. З усіх поліфенольних молекул найбільшою доведеною ефективністю володіють пренілфлавоноїди, а одним із природних джерел є хміль. Хміль звичайний широко культивується в Україні, що забезпечує необмежену сировинну базу для виробництва лікарських засобів на його основі.

В літературі описано декілька способів одержання АФІ із шишок хмелю, які потім використовуються для створення різних лікарських форм. Проте, технологія рідкого екстракту шишок хмелю не була розроблена.

В зв'язку з цим є актуальною науково-практична розробка технології одержання рідкого екстракту хмелю з послідовним дослідженням по створенню на його основі комбінованої м'якої лікарської форми у вигляді гелю.

В зв'язку з цим актуальність дослідження очевидна.

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 похо-

дження» (номер державної реєстрації 0103U000477) і проблемної комісії «Фармація» МОЗ і АМН України.

Наукова новизна роботи.

На підставі результатів фармакотехнологічних, фізико-хімічних і біофармацевтичних досліджень науково обґрунтовано і розроблено технологію рідкого екстракту шишок хмелю, для використання в якості активного фармацевтичного інгредієнту у складі лікарських засобів.

За результатами фармакотехнологічних, біофармацевтичних і біологічних досліджень розроблено раціональну технологію лікарського препарату у формі комбінованого гелю, що містить рідкий екстракт шишок хмелю та олію розторопші. Технологію апробовано в умовах промислового виробництва.

Розроблені та відпрацьовані методики ідентифікації та кількісного визначення діючих речовин рідкого екстракту шишок хмелю та гелю «Естрогенорм», досліджено їх стабільність та встановлено термін придатності протягом 2 років.

На основі проведених досліджень отримано патент України на корисну модель «Гель комбінованого складу для лікування та профілактики при гіпоестрогенних станах у гінекології» № 103042 від 25.11.2015 р.

Практична значимість роботи.

Практичним результатом дисертаційної роботи стало створення нової стандартизованої субстанції природного походження з визначеною фармакологічною активністю рідкий екстракт шишок хмелю (РЕШХ). Отримана субстанція запропонована для застосування у практичній медицині в складі нового комбінованого лікарського препарату – гелю «Естрогенорм», що призначений для профілактики та лікування гіпоестрогенних розладів у жінок.

За результатами експериментальних досліджень дисертантом розроблено проекти МКЯ і промислового технологічного регламенту на виробництво РЕШХ та гелю «Естрогенорм». Технологія виробництва та методики аналізу РЕШХ та гелю «Естрогенорм» апробовані в промислових умовах ТОВ

«ДКП «Фармацевтична фабрика» (м. Житомир) (акт апробації від 20.08.2015 р.). Доведено стабільність розроблених препаратів при зберіганні протягом двох років. За результатами проведені доклінічних досліджень визначена токсичність та специфічна активність гелю «Естрогенорм» та РЕШХ.

Фрагменти дисертаційної роботи Бавикіної М.Л. упроваджені у навчальний процес кафедр фармакогнозії, заводської технології ліків та промислової фармації Національного фармацевтичного університету (акти впровадження від 01.09.2015 р. та 01.03.2016 р.), кафедри технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету (акт впровадження від 01.09.2016 р.), кафедри промислової технології з курсом факультету підвищення кваліфікації і перепідготовки кадрів Вітебського державного медичного університету (акт впровадження від 01.02.2016 р.).

Ступінь обґрунтованості і достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, що сформульовані у дисертаційній роботі. Наукові положення, висновки і рекомендації дисертаційної роботи Бавикіної М.Л. базуються на достатньому статистичному та експериментальному матеріалі. Мета і завдання досліджень сформульовані після детального вивчення та аналізу періодичної й монографічної наукової літератури, нормативно-правової бази України та зарубіжних країн у сфері виробництва лікарських засобів.

Структура та оформлення дисертаційної роботи в цілому відповідає діючим вимогам. Дисертація викладена на 165 сторінках машинопису, складається із вступу, огляду літератури (розділ 1), експериментальної частини - власних досліджень (розділи 2-5), загальних висновків, списку використаних джерел літератури і додатків. Робота ілюстрована 35 таблицями і 29 рисунками. Список використаної літератури містить 179 джерел. З них іноземних 65 джерел.

У першому розділі описано аналіз етіологічних та патогенетичних факторів гіпоестрогенових станів у жінок та методів їх лікування, який засвідчив потребу створення нових лікарських засобів, що містять фітоестрогени і

здатні доповнити або стати адекватною заміною гормональній терапії. На фармацевтичному ринку України препарати для лікування гіпоестрогенових станів представлені обмеженим асортиментом, переважну більшість складають препарати іноземного виробництва, а у вигляді вагінальних лікарських формах взагалі відсутні.

Представлений автором аналіз літературних джерел показав, що хімічний склад, біологічна активність, фармакологічні властивості та досвід практичної медицини свідчать про перспективність використання шишок хмелю, як джерела фітоестрогенів.

У другому розділі дисертаційної роботи автором обґрунтована загальна концепція і представлено методологію проведення досліджень. Наведено характеристику допоміжних речовин та активних фармацевтичних інгредієнтів. Обґрунтовано вибір методик для проведення фізичних, фізико-хімічних, мікробіологічних та фармакологічних досліджень, які дозволяють об'єктивно оцінювати якість дослідних зразків на підставі одержаних та статистично оброблених результатів.

Третій розділ присвячено розробці технології рідкого екстракту шишок хмелю, дослідженню якісного складу і кількісного вмісту БАР отриманого екстракту, визначенню показників його якості та стандартизації.

Спочатку дисертантом було досліджено технологічні параметри лікарської рослинної сировини, які впливають на процес екстрагування, вибір методу та обладнання. В подальшому були проведені дослідження з визначення оптимальних параметрів екстракції БАР шишок хмелю, за результатами яких встановлено, що найбільший вміст діючих речовин забезпечує використання як екстрагенту – етанолу 70 %, метод екстрагування – реперколяцію з модулем екстракції 1 : 2 та часом настоювання 24 год. Автором розроблено технологію та технологічний регламент виробництва рідкого екстракту шишок хмелю (1:2), який апробовано в промислових умовах на ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика», м. Житомир.

Подальші дослідження стосувалися вивчення якісного складу отрима-

ного екстракту. Методом хромато-мас-спектроскопії у рідкому екстракті встановлено наявність біологічно активних речовин – 43 летких сполуки з широким спектром хімічної природи. Методом тонкошарової хроматографії ідентифіковані декілька груп БАР: хумулони, лупулони та ксантогумол, флавоноїди, гідроксикоричні кислоти.

Спектрофотометричним методом визначено кількісний вміст флавоноїдів та гідроксикоричних кислот, розроблені методики включені до проекту МКЯ на РЕШХ.

На підставі проведених фізико-хімічних досліджень встановлено комплекс показників якості рідкого екстракту шишок хмелю (опис, ідентифікація, сухий залишок, мікробіологічна чистота, кількісний вміст суми флавоноїдів та суми гідроксикоричних кислот), розроблено специфікацію та проект МКЯ. Автором було досліджено стабільність розробленого препарату та встановлено термін придатності – 2 роки при температурі не вище 25°C.

Четвертий розділ присвячений теоретичному та експериментальному обґрунтуванню складу та розробці технології гелю з рідким екстрактом шишок хмелю.

На основі проведених фармакотехнологічних, фізико-хімічних, біофармацевтичних та мікробіологічних досліджень дисертантом визначено склад та вміст допоміжних речовин, які забезпечують оптимальні технологічні та споживчі властивості вагінального гелю з рідким екстрактом шишок хмелю. Експериментально доведено, що уведення молочної кислоти у концентрації 0,1 % забезпечує оптимальне значення рН в інтервалі 4,0-4,5; оптимальним солюбілізатором є ПЕГ-40 гідрогенізована рицинова олія у концентрації 1 %; найкращу вологоутримувальну здатність і осмотичні властивості забезпечує введення до складу гелю 5 % пропіленгліколю; найбільш прийнятним є консервант еуксил РЕ 9010 у концентрації 0,05 %. Реологічними дослідженнями встановлено, що найбільш стабільними є гелеві основи, що містять 2 % гідроксіетилцелюлози.

Фізико-хімічними дослідженнями автор обґрунтував і розробив раціо-

нальну технологію гелю, яка передбачає певний температурний режим, порядок уведення інгредієнтів, а також режими перемішування та динаміки охолодження. Встановлено відсутність взаємодії між діючими та допоміжними речовинами у складі гелю. Дисертантом визначені критичні стадії та параметри технологічного процесу розробленого гелю «Естрогенорм».

Розроблено та апробовано проект технологічного промислового регламенту на виробництво гелю в умовах цеху м'яких і рідких лікарських засобів ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика» (м. Житомир) (акт апробації від 13.01.2015 р.).

П'ятий розділ присвячений розробці методик якісного та кількісного аналізу гелю «Естрогенорм», вивченню його стабільності та доклінічним фармакологічним дослідженням з визначення специфічної активності нового лікарського засобу.

Відповідно до вимог ДФУ та результатів власних досліджень до показників якості гелю «Естрогенорм» дисертантом віднесено його органолептичні (зовнішній вигляд, колір, запах) і фізико-хімічні (колоїдна і термостабільність, рН водного середовища, дисперсність, однорідність) властивості.

Для ідентифікації діючих речовин РЕШХ флавоноїдів (ксантагумолу, лупулонів і хумулонів) та гідроксикоричних кислот (кофейної і хлорогенової) у складі гелю використовується метод ТШХ. Наявність БАР олії розторопші (токоферолі) підтверджується методом ВЕРХ. Дисертантом розроблено методики спектрофотометричного визначення кількісного вмісту суми флавоноїдів (у перерахунку на рутин) та суми гідроксикоричних кислот (у перерахунку на хлорогенову кислоту).

На основі результатів досліджень автором обґрунтовані показники та критерії прийнятності специфікації на комбінований гель «Естрогенорм»: опис, ідентифікація, рН, об'єм вмісту упаковки, мікробіологічна чистота, кількісне визначення, які увійшли до проекту розробленого МКЯ.

Гель «Естрогенорм» є стабільним при зберіганні у тубах алюмінієвих із внутрішнім лаковим покриттям при температурі 25 ± 2 °С та відповідає вимогам специфікації протягом всього терміну спостереження (2 років і 3 міс).

Представлені наприкінці 5 розділу дисертації результати фармакологічних доклінічних досліджень свідчать про виражену місцеву лікувальну дію та наявність позитивних системних естрогеноподібних ефектів, що спостерігаються у кастрованих самок щурів після лікування гелем «Естрогенорм».

Додатки містять акти впровадження у навчальний процес у вищих навчальних закладах України та Білорусі, проекти МКЯ та промислового регламенту на розроблений лікарський препарат «Естрогенорм».

Повнота викладу основних результатів роботи в опублікованих працях.

Результати дисертаційних досліджень представлено в 17 наукових роботах, серед яких 7 статей у фахових виданнях, в тому числі 2 у закордонних журналах. Окремі результати роботи були представлені на науково-практичних вітчизняних і міжнародних конференціях і конгресах та опубліковані у вигляді 10 тез доповідей. Публікації та автореферат відображають основний зміст дисертаційної роботи.

Дослідження виконані на сучасному науковому рівні, мають практичну значимість, що свідчить про високий рівень знань, теоретичної та практичної підготовки дисертанта. Новизна, достовірність наукових теоретичних і практичних результатів не викликають сумнівів. У цілому робота написана грамотно і добре ілюстрована схемами, таблицями, рисунками.

При загальній позитивній оцінці дисертації Бавикиної Марини Лазарівни варто висловити деякі зауваження та побажання:

- у першому розділі не варто було вказувати етапи розвитку кандидозного вульвовагініту, оскільки далі відносно них не проводилось ніяких досліджень;

- у третьому розділі не наведено конкретні параметри стадії реперколяції;

- у розділі 3, підрозділі 3.1 у результаті проведених досліджень вказується, що оптимальний розмір шишок хмелю 1-3 мм. Виникає запитання, чи

можливо витримати такий параметр в умовах промислового виробництва, також враховуючи, що фракція менше 1 мм буде значною;

- у четвертому розділі треба було б більш детально обґрунтувати вибір зразку гелю, який проводився на основі досліджень мікроскопією: чому далі досліджували зразок під № 4, а не № 8;

- у тексті не досить обґрунтовано такий технологічний фактор, як об'єм, час та швидкість перемішування гелевої основи;

- при визначенні строків зберігання наведено тільки таблиці і не обговорено динаміку зміни параметрів якості АФІ (навіть якщо вони вкладаються у норми відхилення);

- у роботі зустрічаються невдалі вирази та друкарські помилки.

Проте, означені зауваження не є суттєвими і не зменшують цінності роботи.

Таким чином, робота Бавикиної Марини Лазарівни «Розробка складу та технології комбінованого гелю для фармакотерапії ускладнень при гіпоестрогенових станах у гінекології» по актуальності теми, об'єму, глибині достовірних досліджень, науковій новизні і теоретичній цінності, а також по практичній значимості повністю відповідає вимогам п. 9, 11 «Порядок присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. № 567, а її автор Бавикина М. Л. заслуговує присудження наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація.

Офіційний опонент:

Професор, доктор фармацевтичних наук,

професор кафедри фармацевтичної технології і біофармації

НМАПО імені П. Л. Шупика



Р. С. Коритнюк