

## **ВІДГУК**

офіційного опонента на дисертаційну роботу  
**Зуйкіної Світлани Сергіївни**  
на тему «**Теоретичне обґрунтування та розробка комбінованих лікарських препаратів для лікування мастопатії на основі лікарської рослинної сировини**», яка представлена до захисту в спеціалізовану вчену раду Д 64.605.02 при Національному фармацевтичному університеті на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація

**Актуальність теми.** Пошук нових засобів для профілактики та лікування онкологічних захворювань, зокрема злюкісних пухлин молочних залоз, які найчастіше розвиваються на фоні мастопатії, зумовлений зростанням даної патології як в Україні, так і у всьому світі. Важливої уваги в напрямку профілактики і лікування мастопатії заслуговують комбіновані препарати рослинного походження на основі фітоестрогенів, які порівняно з монокомпонентними препаратами будуть забезпечувати комплексну дію на різні ланки патологічного процесу, а також будуть виявляти нижчий токсичний вплив на організм в цілому, ніж синтетичні засоби.

Тому обґрунтування методології створення комбінованих лікарських засобів рослинного походження для профілактики та лікування мастопатії та розробка нових засобів даного напрямку дії є актуальною і важливою.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**  
Дисертаційна робота виконана у відповідності з планом науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини, номер державної реєстрації 0114U000945.

**Ступінь обґрутованості наукових положень, висновків і рекомендацій.**  
У дисертаційній роботі чітко сформульована мета та визначені основні завдання, які необхідно було виконати для досягнення мети. Аналіз матеріалів дисертаційної роботи показує, що дослідження виконані на сучасному науковому рівні. Експериментальні дослідження, наведені в роботі, супроводжуються

---

використанням сучасних фізико-хімічних, фармакотехнологічних, мікробіологічних, фармакологічних методів та статистичною обробкою одержаних результатів. Наукові положення, висновки та рекомендації, отримані С. С. Зуйкіною у дисертаційній роботі, базуються на достатній кількості експериментального матеріалу та логічно витікають з одержаних результатів. Загальні висновки та висновки до розділів повністю відображають результати проведеної роботи. Зважаючи на вищепередне, наукові положення, висновки та наведені рекомендації слід вважати об'єктивними та науково обґрунтованими.

**Наукова новизна та теоретичне значення дисертаційних досліджень.** У дисертаційній роботі С. С. Зуйкіної вперше запропоновано методологічний підхід до створення комбінованих лікарських засобів на основі лікарської рослинної сировини для лікування мастопатії.

Вперше за результатами комплексних досліджень теоретично та експериментально обґрунтовано склад та розроблено технологію трьох препаратів - бігелю комплексної дії «Мастонорм», мазі на основі фітоолій «Фітолан» та багатокомпонентного збору «Маммофіт». Для розроблених препаратів запропоновано методики якісного та кількісного аналізу активних фармацевтичних інгредієнтів із використанням сучасних методів дослідження.

Розроблено проекти монографій «Ланолін» та «Ланолін водний», введення яких до ДФУ дозволить контролювати не лише якість розробленої мазі, але і екстемпоральних мазей у цілому.

Уперше розроблено склад і технологію екстемпорального лікарського засобу «Екстемпоральна суспензія для лікування мастопатії», для якого проведено валідацію технологічного процесу та аналітичних методик на базі аптеки № 6 «Леда», м. Харків.

Оригінальність складу та технологію розроблених засобів захищено патентом України на винахід № 117292 «Фітозбір для лікування і профілактики мастопатії» та двома патентами України на корисну модель: № 116141 «Фітозбір для лікування та профілактики мастопатії» та № 141404 «Мазь «Фітолан» проти тріщин сосків та для профілактики мастопатії». Отримано свідоцтво про

реєстрацію авторського права на твір № 71034 «Фармакотерапія мастопатії. Екстемпоральні прописи. Фітопрепарати та гомеопатичні лікарські засоби: методичні рекомендації».

**Практичне значення роботи.** Одержані С. С. Зуйкіною результати мають важливе практичне значення, оскільки розроблені дисертантом лікарські засоби апробовані як у промислових умовах, зокрема ПАТ ХФЗ «Червона зірка» (технологія промислового виробництва мазі «Фітолан»), так і в умовах аптечного виробництва, зокрема на базі аптек № 195 та № 6 ТОВ «Леда» м. Харкова, навчально-виробничої аптеки № 1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького та аптеки ТОВ «Центорія» м. Івано-Франківська (технологічні інструкції на бігель комплексної дії «Мастонорм», мазь на основі фітоолій «Фітолан» та багатокомпонентний збір «Маммофіт»), що засвідчено актами апробації.

Методологічні принципи щодо розробки екстемпоральних лікарських засобів для лікування мастопатії викладено у методичних рекомендаціях «Фармакотерапія мастопатії. Екстемпоральні прописи. Фітопрепарати та гомеопатичні лікарські засоби».

Фрагменти дисертаційних досліджень впроваджено у навчальний процес низки кафедр закладів вищої освіти фармацевтичного спрямування.

**Повнота викладу основних результатів в наукових фахових виданнях.** Результати дисертаційної роботи добре висвітлені у публікаціях. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 67 наукових праць, з них 24 статті у наукових фахових виданнях (з них 8 у закордонних виданнях), 15 статей в інших виданнях, патент України на винахід, 2 патенти України на корисну модель, методичні рекомендації, свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір та 23 тези доповідей.

**Структура та зміст дисертації.** Дисертація С. С. Зуйкіної має традиційну структуру, складається з анотації, вступу, восьми розділів, загальних висновків, списку використаних джерел літератури і додатків. Список використаних джерел

містить 333 найменування, серед яких 189 кирилицею та 144 латиницею. Робота ілюстрована таблицями та рисунками.

У вступі обґрунтовано актуальність теми, зв'язок роботи з науковими програмами, сформульовано мету та завдання дослідження, визначено наукову новизну та практичне значення отриманих результатів, наведено відомості про особистий внесок здобувача та апробацію результатів роботи, публікації, а також структуру дисертації.

У першому розділі «Сучасні аспекти створення лікарських препаратів на основі рослинної сировини. Сучасні підходи до фармакокорекції мастопатії» наведено результати аналізу даних літератури щодо етіології, патогенезу, розповсюдженості мастопатії, її діагностики та фармакокорекції.

Показано роль фітогормонів, вітамінів, рослинних олій при лікуванні різних форм мастопатій.

Обґрунтовано переваги розробки нового лікарського засобу для лікування місцевих та системних захворювань, зокрема і мастопатії, у формі бігелю.

Другий розділ «Обґрунтування загальної концепції створення комбінованих лікарських засобів на основі лікарської рослинної сировини для терапії мастопатії. Об'єкти і методи дослідження» присвячений обґрунтуванню загальної методології проведення досліджень зі створення комбінованих лікарських засобів для лікування мастопатії, яка складається з трьох блоків: інформаційно-пошукового, дослідницького та біологічного. На основі проведених інформаційно-пошукових досліджень сформовано цільовий профіль якості лікарських засобів для комплексної фармакокорекції мастопатії.

У розділі надано характеристику активних фармацевтичних інгредієнтів, допоміжних речовин та наведено методи досліджень, зокрема маркетингові, фізико-хімічні, мікробіологічні, біофармацевтичні та інші.

Третій розділ «Обґрунтування перспективності розробки та виведення на ринок вітчизняного комплексного фітопрепарату для лікування мастопатії» присвячений маркетинговим дослідженням вітчизняного ринку засобів для лікування мастопатії. Встановлено, що схема терапії мастопатії включає

застосування як гормональних, так і негормональних засобів. На основі аналізу зареєстрованих препаратів встановлено, що препарати даного напрямку дії у переважній більшості є закордонного виробництва, мають досить високу вартість, тому не завжди є доступними для пацієнтів.

Показано, що важливим доповненням у схемі комплексної терапії мастопатії є гомеопатичні препарати та препарати екстемпорального виготовлення. Проведено аналіз екстемпоральної рецептури виробничих аптек та відібрано прописи екстемпоральних алопатичних та гомеопатичних лікарських засобів, які лікарі найчастіше прописують для терапії мастопатії різних видів.

Також у даному розділі наведено етапи, які розробнику доцільно опрацювати з метою наукового обґрунтування доцільності створення та виведення на ринок фітопрепарату для лікування мастопатії – це і визначення ринкових характеристик препаратів-конкурентів і проведення експертного опитування фармацевтичних і медичних спеціалістів та інші.

Четвертий розділ «Фармацевтична розробка бігелю комплексної дії на основі індометацину та лікарської рослинної сировини для застосування в терапії мастопатії» присвячений розробці бігелю комбінованої дії під умовою назвою «Мастонорм». Обґрунтовано вибір активних фармацевтичних інгредієнтів у складі бігелю - індометацину – нестероїдного протизапального засобу, екстракту хмелю шишок рідкого (1:2) та жирної олії плодів петрушки, як гормоновмісних субстанцій природного походження, калію йодиду та магнію сульфату – як речовин, що мають добру розсмоктувальну дію. Розробку та дослідження фракцій бігелю (гідро- та олеогелю) проводили окремо. При проведенні дослідження особливу увагу було зосереджено на розробці гідрофільної фракції бігелю, у яку вводились більшість активних фармацевтичних інгредієнтів, зокрема вибору гелеутворювача, гідрофільного неводного розчинника для забезпечення кращої біодоступності активних фармацевтичних інгредієнтів.

Оптимальне співвідношення гідро- та олеогелю у препараті (70 : 30) було встановлено за результатами дослідження структурно-механічних показників модельних зразків бігелю.

Важливим етапом досліджень був вибір консервантів, які забезпечили б мікробіологічну чистоту лікарського засобу і стабільність упродовж терміну використання та зберігання. У дослідженнях використовували фармакопейну методику оцінки ефективності антимікробних консервантів.

З урахуванням фізико-хімічних і фармакотехнологічних властивостей інгредієнтів розроблено проект технологічного регламенту на комбінований бігель комплексної дії «Мастонорм» та технологічну інструкцію на його виготовлення в умовах аптечного виробництва.

Розроблено специфікацію на запропонований бігель та проект методів контролю якості. Досліджено стабільність розробленого бігелю під умовною назвою «Мастонорм» та встановлено рекомендований термін й умови зберігання – 2 роки при температурі не вище 25 °C.

П'ятий розділ «Фармацевтична розробка мазі на основі фітоолій» присвячений розробці складу і технології мазі під умовною назвою «Фітолан» на основі жирних олій насіння петрушки, насіння амаранту, плодів обліпихи та ефірної олії чайного дерева. Вибір компонентів мазі проведено на основі текстурного аналізу та мікроскопічних досліджень. Як основу для мазі використали ланолін безводний, який добре всмоктується в шкіру і має пом'якшувальну дію та за властивостями близький до шкірного сала людини.

Результати проведених експериментальних досліджень були використані для розроблення проекту технологічного регламенту на мазь під умовною назвою «Фітолан», який апробовано в умовах ПАТ ХФЗ «Червона зірка».

Опрацьовано методики визначення активних фармацевтичних інгредієнтів у складі розробленої мазі та розроблено проект методів контролю якості на мазь. Мікробіологічними дослідженнями підтверджено відповідність мазі вимогам ДФУ за показником «мікробіологічна чистота нестерильних лікарських засобів». Досліджено стабільність мазі протягом 2 років зберігання при температурі не вище 25 °C.

Розроблено технологічну інструкцію на мазь «Фітолан», яку апробовано в умовах аптечного виготовлення низки виробничих аптек.

Шостий розділ «Дослідження з розробки багатокомпонентного лікарського рослинного збору для комплексної терапії мастопатії» присвячений розробці складу і технології збору під умовною назвою «Маммофіт» до складу якого входять: шипшини собачої плоди, хвошу польового трава, петрушки посівної листя, кукурудзи стовпчики з приймочками, журавлини звичайної плоди, хмелю звичайного шишкі, кропиви дводомної листя та стевії медової трава. Вибір лікарської рослинної сировини у складі збору проведено на основі аналізу частоти використання досліджуваної сировини у народній і традиційній медицині. Комплекс біологічно активних речовин використаної лікарської рослинної сировини повинен забезпечувати необхідні при мастопатії види фармакологічної дії: гормонорегулювальну, вітамінну, імуномодулювальну, жовчогінну та елемінаційну, враховуючи полісимптомність протікання мастопатії.

Розроблено проект технологічного регламенту виробництва збору «Маммофіт» у двох видах упаковки: пакеті поліетиленовому, вкладеному в пачки з картону, та фільтр-пакетах. На основі вивчення впливу ступеня подрібнення, часу і способу настоювання на вихід екстрактивних речовин, обґрунтовано розмір частинок лікарської рослинної сировини та час настоювання збору. Доведено стабільність розробленого збору протягом двох років зберігання при температурі не вище 25°C.

Сьомий розділ «Обговорення результатів фармакологічних досліджень розроблених препаратів» містить результати визначення гострої токсичності бігелю «Мастонорм», мазі «Фітолан» та водної витяжки багатокомпонентного збору «Маммофіт», а також результати дослідження впливу розроблених препаратів на надмірний рівень прогестерону. Встановлено, що розроблені комплексні препарати відносяться до V класу токсичності (практично нетоксичні речовини) за класифікацією К. К. Сидорова. На моделі експериментальної гіперпрогестеронемії у щурів показано, що досліджувані препарати мають моделювальний вплив на обмін гормонів та не пригнічують біосинтез гестагенів.

Восьмий розділ «Розробка екстемпоральних лікарських препаратів для застосування в комплексній терапії мастопатії» присвячений розробці складу і технології екстемпоральної суспензії, яка може бути використана у комплексній терапії мастопатії. Склад суспензії розроблено на основі пропису «Молочко Відаля», яке показує свою ефективність згідно опитування лікарів-маммологів та гінекологів. Обґрунтовано доцільність введення до складу пропису додаткових активних фармацевтичних інгредієнтів з протизапальною, антипроліферативною та протиабляктивною дією – диклофенаку натрію та магнію сульфату. Розроблено технологію запропонованої суспензії відповідно до сучасних нормативних документів, які регулюють екстемпоральне виготовлення лікарських засобів. Проведено валідацію технологічного процесу та аналітичних методик розробленого засобу на базі аптеки № 6 «Леда», м. Харків.

Розроблено проекти монографій «Ланолін» та «Ланолін водний» до ДФУ, введення яких дозволить контролювати якість як розробленої дисертантом мазі «Фітолан», так і екстемпоральних мазей у цілому.

Таким чином, в основу дисертації покладено методологічний підхід до розробки нових комбінованих лікарських засобів для лікування мастопатії та всебічні експериментальні дослідження з обґрунтування складу, опрацювання технології та розробки методів контролю якості.

Автореферат повністю відповідає змісту та структурі дисертації.

Дисертаційна робота добре оформлена та структурована. Висновки до розділів та до роботи в цілому є чіткими та лаконічними.

**Зауваження щодо змісту і оформлення дисертації та автореферату, завершеності в цілому.** При рецензуванні дисертаційної роботи виникли деякі запитання, зауваження і побажання:

1. У розділі наукова новизна одержаних результатів та у розділі 8 необхідно було б конкретизувати у якій базі даних створено файл на екстемпоральний лікарський засіб «Екстемпоральна суспензія для лікування мастопатії» та що слід розуміти під «запропоновано ввести до ДФУ монографії «Ланонін»

- та «Ланолін безводний»; чи подані розроблені проекти монографій до ДП "Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів".
2. До практичного значення роботи слід віднести розроблені та видані методичні рекомендації «Фармакотерапія мастопатії. Екстемпоральні прописи. Фітопрепарати та гомеопатичні лікарські засоби».
  3. Оскільки лікарська форма бігель не є фармакопейною, чи не доцільно було б використати назву емульсійний засіб. Чи є засоби у формі бігелів на фармацевтичному ринку?
  4. На нашу думку, у складі бігелю «Мастонорм» було б доцільно використати інші консерванти ніж ніпагін/ніпазол, оскільки є дані літератури, що з парабенами пов'язують виникнення онкологічних захворювань. Крім того за результатами мікробіологічних досліджень задовільні результати мікробіологічної чистоти у досліджуваних складах були також одержані у випадку застосування як консервантів кислот сорбінової та бензойної.
  5. З якою метою отримано позитивний висновок Державної санітарно-епідеміологічної експертизи на мазь під умовною назвою «Фітолан», якщо це не косметичний засіб, а лікарський?
  6. У роботі зустрічаються орфографічні та стилістичні помилки.

Слід зауважити, що вказані недоліки не мають принципового характеру та не знижують цінності представленого наукового дослідження.

**Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження.** Результати дисертаційної роботи С. С. Зуйкіної можуть бути корисними для майбутніх розробок зі створення нових засобів для лікування мастопатії, зокрема на основі лікарської рослинної сировини. Проведені дослідження зі створення бігелю «Мастонорм», мазі «Фітолан» та рослинного збору «Маммофіт» є перспективними щодо їх подальшого впровадження у виробництво.

**Висновок про відповідність дисертації вимогам Положення.** Дисертаційна робота на тему «Теоретичне обґрунтування та розробка комбінованих лікарських препаратів для лікування мастопатії на основі лікарської

рослинної сировини» є завершеною працею і за обсягом виконаних досліджень, рівнем одержаних результатів, які в сукупності вирішують важливу науково-прикладну проблему – створення комбінованих лікарських препаратів для лікування мастопатії, за науковим і практичним значенням, впровадженням результатів у практику та кількістю публікацій у фахових виданнях відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою КМУ № 567 від 24.07.2013 р. (зі змінами), а її автор Зуйкіна Світлана Сергіївна заслуговує присудження наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація.

Офіційний опонент,  
завідувач кафедри технології ліків і біофармації  
Львівського національного медичного  
університету імені Данила Галицького,  
доктор фармацевтичних наук, доцент



С. Б. Білоус

Підпис засвідчує

Вчений секретар  
Львівського національного медичного  
університету імені Данила Галицького



С. П. Ягело