ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу

Зуйкіної Світлани Сергіївни «Теоретичне обґрунтування та розробка комбінованих лікарських препаратів для лікування мастопатії на основі лікарської рослинної сировини», представлену 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. Відповідно до прогнозу фахівців Національного інституту раку, діагноз рак молочної залози (РМЗ) до кінця 2021 року може стати реальністю майже для 17 % жінок, що дає підставу розглядати РМЗ як соціально значущу епідеміологічну проблему. За наявності проліферації в молочній залозі мастопатію відносять до передракових станів, а тому рання діагностика і своєчасне правильно підібране лікування відіграють вирішальну роль у збереженні здоров'я жінки.

Зважаючи на необхідність реалізації засад імпортозаміщення, розробка оригінальних вітчизняних ліків на основі лікарської рослинної сировини (ЛРС) для терапії мастопатії є актуальною.

За рахунок низки переваг, а саме наявності комплексу БАР, полівалентності дії, достатньої сировинної бази, економічної привабливості для споживачів, фітопрепарати дають змогу забезпечити комплексний підхід до лікування, мінімізуючи побічні ефекти. Основними вимогами до лікарських засобів (ЛЗ), що мають корегувати патогенетичні прояви мастопатії, є наявність гормонорегулювальної, протизапальної, знеболювальної, розсмоктувальної, репаративної, антимікробної, загальнозміцнювальної дії.

Застосування стандартизованих ЛЗ із вищезазначеними властивостями на основі ЛРС дозволить більш детально і всебічно охопити всі ланки

патогенетичної картини мастопатії, зменшити дозу синтетичних хіміопрепаратів за необхідності їх застосування, приділити більше уваги якісній реабілітації жінок, зберігаючи при цьому їх здоров'я, репродуктивну функцію, упереджуючи виникнення злоякісних новоутворень у тканинах молочної залози.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини» (№ державної реєстрації 0114U000945). Тема дисертаційної роботи затверджена на засіданні вченої ради НФаУ (протокол № 4 від 21.12.2015 р.).

Оцінка обґрунтованості наукових положень дисертації, їх достовірності та новизни.

Експериментальний дизайн дисертаційної роботи є обґрунтований і включає сучасні вимоги до фармацевтичної розробки м'яких, рідких і твердих лікарських засобів для застосування в гінекології. Дисертантка кваліфіковано розкриває актуальність, аргументовано визначає мету, завдання, об'єкти й предмет дослідження. Здобувачкою детально опрацьовано сучасні джерела літератури, серед яких значну частку становлять іноземні.

Наукові положення, рекомендації та висновки, які наведено в роботі, базуються на експериментальних результатах і отримані шляхом проведення фармакотехнологічних, фізико-хімічних, реологічних, біофармацевтичних, мікробіологічних, фармакологічних і статистичних досліджень.

Наукова новизна отриманих результатів. Уперше обґрунтовано методологічний підхід до фармацевтичної розробки комбінованих лікарських препаратів на основі ЛРС для застосування в схемі комплексної терапії мастопатії.

Обґрунтовано критерії для стандартизації та оцінки якості комбінованих рослинних ЛЗ на основі даних щодо складу і вмісту в них БАР.

Уперше в результаті обробки сучасних літературних даних, якісної та кількісної оцінки ЛРС, вивчення перспектив сировинного забезпечення, на підставі результатів фізико-хімічних, фармакотехнологічних, біофармацевтичних, біологічних досліджень розроблено оптимальний склад і промислову технологію бігелю комплексної дії «Мастонорм», мазі на основі фітоолій «Фітолан» і багатокомпонентного збору «Маммофіт».

Теоретично обґрунтовано й експериментально підтверджено показники якості ЛЗ в умовах промислового (ПАТ ХФЗ «Червона зірка», м. Харків) й аптечного (аптека № 6 «Леда», № 195, м. Харкова, аптека ТОВ «Центорія» м. Івано-Франківська, аптека № 1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького) виробництва. Із використанням сучасних методів дослідження вивчено фізико-хімічні властивості розроблених препаратів, запропоновано методики якісного та кількісного аналізу АФІ, розроблено проєкти МКЯ на оригінальні лікарські засоби – бігель комплексної дії «Мастонорм», мазь на основі фітоолій «Фітолан» і багатокомпонентний збір «Маммофіт». Проведено валідацію технологічного процесу й аналітичних методик розроблених препаратів.

Теоретично обґрунтовано і гармонізовано з фармакопеями провідних країн світу основні положення з питань виготовлення екстемпоральних твердих і м'яких лікарських форм. За результатами проведеного аналізу встановлено якісні показники досліджуваних ЛЗ і базові принципи їх технології, що були покладені в основу створення вітчизняної сучасної нормативно-законодавчої бази щодо виготовлення ЛП в умовах аптек. Уперше створено файл «Екстемпоральна суспензія для лікування мастопатії».

Новизна досліджень захищена 2 патентами України на корисну модель, патентом на винахід й авторським свідоцтвом на твір «Фармакотерапія мастопатії. Екстемпоральні прописи. Фітопрепарати та гомеопатичні лікарські засоби: методичні рекомендації».

Практичне значення отриманих результатів. На підставі комплексу фармакотехнологічних, фізико-хімічних, біофармацевтичних і біологічних

досліджень із залученням методів математичного планування експерименту обґрунтовано склад і розроблено оптимальну технологію бігелю «Мастонорм», мазі на основі фітоолій «Фітолан», лікарського рослинного збору «Маммофіт» та екстемпоральної суспензії для застосування у схемі комплексного лікування мастопатії. Технологію промислового виробництва мазі «Фітолан» апробовано в умовах АТ ХФЗ «Червона зірка» (акт апробації технології промислового виробництва від 13.11.2018 р.). Отримано позитивний висновок Державної санітарно-епідеміологічної експертизи на мазь під умовною назвою «Фітолан» від 03.03.2017 р.

Технологію виготовлення бігелю комплексної дії та мазі на основі фітоолій для комплексної терапії мастопатії апробовано в умовах навчально-виробничої аптеки № 1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (акт впровадження від 10.05.2020 р.).

Розроблено технологічну інструкцію на мазь «Фітолан» й апробовано в умовах аптечного виробництва на базі аптеки № 195 (акт апробації технології від 11.09.2020 р.) й аптеки № 6 ТОВ «Леда» (акт апробації технології від 21.09.2020 р.) м. Харкова і на базі аптеки ТОВ «Центорія» м. Івано-Франківська (акт апробації технології від 20.05.2020 р.).

Розроблено технологічну інструкцію на бігель комплексної дії «Мастонорм» й апробовано в умовах аптечного виробництва на базі аптеки № 195 (акт апробації від 11.09.2020 р.) й аптеки № 6 ТОВ «Леда» (акт апробації технології від 21.09.2020 р.) м. Харкова і на базі аптеки ТОВ «Центорія» м. Івано-Франківська (акт апробації від 20.05.2020 р.).

Розроблено технологічну інструкцію на лікарський рослинний збір «Маммофіт» та апробовано в умовах аптечного виробництва на базі аптеки № 195 (акт апробації від 10.09.2020 р.) й аптеки № 6 ТОВ «Леда» (акт апробації технології від 23.09.2020 р.) м. Харкова.

Окремі фрагменти роботи впроваджено у навчальний процес кафедр заводської технології ліків (акт впровадження від 10.05.2020 р.), кафедри фармакогнозії з медичною ботанікою (акт впровадження від 17.06.2020 р.),

кафедри технології ліків Національного фармацевтичного університету (акт впровадження від 17.09.2019 р.), кафедри технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (акт впровадження від 04.02.2019 р.), кафедри організації та економіки фармації і технології ліків Івано-Франківського національного медичного університету (акт впровадження від 07.11.2020 р.), кафедри технології ліків Запорізького державного медичного університету (акт впровадження від 09.06.2020 р.).

За результатами досліджень розроблено та подано до Укрмедпатентінформ МОЗ України інформаційні листи про нововведення в системі охорони здоров'я: «Технологія виготовлення мазі для на основі фітоолій для догляду за шкірою молочної залози та профілактики мастопатії в умовах аптек», «Технологія виготовлення лікарського рослинного збору для комплексної терапії мастопатії в умовах аптек».

Повнота викладення матеріалів дослідження в опублікованих роботах. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 67 наукових праць, а саме: 24 статті у наукових фахових виданнях (із 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, 23 тези доповідей.

Обсяг та структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 476 сторінках машинопису, складається зі вступу, огляду літератури (розділ 1), восьми розділів експериментальної частини (розділи 2–8), загальних висновків, списку використаних джерел і додатків. Обсяг основного тексту – 326 сторінок. Робота ілюстрована 102 таблицями та 100 рисунками. Бібліографія містить 333 джерела літератури, з них 144 – латинськими літерами.

У ***вступі*** авторкою сформульовано актуальність теми, мету, основні завдання досліджень, наукову новизну, практичне значення отриманих результатів, особистий внесок й апробацію результатів дослідження.

У ***першому*** розділі дисертанткою представлено аналіз вітчизняних і закордонних літературних джерел, який включає наукові дані щодо проблеми світової розповсюдженості, особливості етіології, патогенезу, діагностики та напрями фармакотерапії мастопатії. Значна частина розділу присвячена характеристиці активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) природного походження, їх хімічному складу й перспективності застосування з огляду комплексного підходу до лікування різних форм захворювання та попередженню виникнення злоякісних новоутворень. Наведено аналіз публікацій провідних світових науковців щодо інноваційної м'якої лікарської форми «бігель», її технологічних особливостей, вагомих переваг перед традиційними гелями.

У ***другому*** розділі викладено загальну методологію досліджень, яка відображає сутність роботи та полягає у виконанні низки наукових завдань з метою розробки оригінальних комбінованих ЛЗ з рослинними і синтетичними АФІ для лікування мастопатії та профілактики раку молочної залози. Створено цільовий профіль якості комбінованих оригінальних ЛП. Детально описано об'єкти експерименту з позиції їх фізико-хімічних властивостей, наведено методи маркетингових, фізико-хімічних, фармакотехнологічних, біофармацевтичних, мікробіологічних, фармакологічних досліджень фармацевтичних розробок і математичного планування експериментальних досліджень.

У ***третьому*** розділі наведено результати дослідження забезпечення вітчизняного фармацевтичного ринку ЛЗ різних груп (препаратів гормонів, негормональних, фітотерапевтичних, гомеопатичних ЛЗ), їх економічна доступність, наявність реєстрації та країна-виробник. Доведено, що переважна більшість наявних препаратів є продуктом закордонних виробників, не завжди економічно доступним вітчизняним хворим. Серед засобів, що застосовують у комплексній схемі мастопатії, чільне місце посідають дієтичні добавки (ДД), які внаслідок спрощеної реєстрації не забезпечують належну якість і прогнозований фармакологічний ефект. Обґрунтовано необхідність виведення

на вітчизняний фармацевтичний ринок оригінальних фітопрепаратів для комплексної терапії мастопатії.

У ***четвертому*** розділі авторкою представлено результати експериментальних досліджень з обґрунтування складу й технології гідрофільної та олеофази бігелю, вибору гелеутворювача для кожної з фракцій, АФІ природного (жирної олії насіння петрушки посівної та шишок хмелю екстракту рідкого) і синтетичного (індометацин, магнію сульфат, калію йодид) походження, їх концентрацій та способу введення до основи залежно від фізико-хімічних і біофармацевтичних властивостей. Надано результати визначення широкого спектру органічних, жирних кислот, амінокислот і летких сполук у складі насіння петрушки посівної методом хромато-мас-спектрометрії, та доведено з огляду фармакологічних властивостей їх перспективність у разі фармацевтичній розробці ЛЗ для застосування в гінекології. Представлено результату досліджень з вибору консервантів для забезпечення мікробіологічної стабільності препарату, що розробляється. Наведено результати термогравіметричного аналізу бігелю в аспекті обґрунтування оптимальної технології. Досліджені контрольовані параметри виробництва бігелю й фактори ризику. Вивчено показники якості та стабільність розробленого ЛЗ. Запропоновано умови і термін зберігання.

У ***п'ятому*** розділі наведено результати теоретичних й експериментальних досліджень, що обґрунтовують вибір і кількісне співвідношення рослинних олій під час розробки складу мазі для лікування механічних пошкоджень шкіри молочної залози та профілактики мастопатії. Представлено результати текстурного аналізу, мікроскопічних досліджень і мікробіологічного скринінгу з метою обґрунтування складу фітомазі. Наведено технологію і контрольовані параметри виробництва цього ЛЗ. Представлено методики визначення АФІ у складі мазі та показники їх валідації.

Надано якісні й кількісні характеристики розробленого препарату та результати вивчення сталості його характеристичних параметрів.

Запропоновано умови і термін зберігання мазі на основі фітоолій під умовною назвою «Фітолан».

У ***шостому*** розділі дисертанткою обґрунтовано використання петрушки посівної листя, кукурудзи стовпчиків з приймочками, журавлини звичайної плодів, хмелю звичайного шишок, хвощу польового трави, шипшини собачої плодів, кропиви дводомної листя, стевії медової трави у разі розробки складу багатокомпонентного збору для комплексної терапії мастопатії з огляду хімічного складу й обумовлених ним видів фармакологічної дії.

За результатами фізико-хімічних досліджень визначено оптимальний склад збору. Вивчено технологічні параметри ЛРС, що впливають на процес екстракції. Обґрунтовано й запропоновано методику стандартизації розробленого збору за вмістом речовин флавоноїдної будови методом абсорбційної хроматографії. Представлено якісні та кількісні характеристики розробленого ЛЗ і досліджено їх сталість у процесі зберігання впродовж 27 місяців за двох температурних режимів у двох видах паковання.

У ***сьомому*** розділі описано результати доклінічних досліджень з вивчення ефективності й безпечності фармацевтичних розробок. У скринінгових дослідженнях на моделі експериментальної гіперпрогестеронемії в щурів було показано, що досліджувані тест-зразки вірогідно зменшують надмірний рівень прогестерону на 14,2 – 16,5 %, а рівень прогестерону в супернатанті гомогенату жирової тканини навколо молочних залоз – на 21,1–24,9 % порівняно з контрольною патологією. При цьому препарати не впливали на рівень прогестерону у здорових тварин, що свідчить про наявність саме моделювального впливу на обмін гормонів, а не про пригнічення біосинтезу гестагенів. Наведено методики визначення і результати вивчення гострої токсичності, що дозволяють уважати розроблені ЛЗ умовно нетоксичними речовинами.

У ***восьмому*** розділі авторокою представлено результати розробки складу і технології екстемпоральної суспензії для нашкірного застосування у разі комплексної терапії мастопатії. Обґрунтовано раціональну технологію та запропоновано види внутрішньоаптечного контролю екстемпорального ЛЗ.

Розроблено проєкти монографій «Ланолін» і «Ланолін водний» з метою уведення їх до ДФУ 2.0.

Висновки дисертаційної роботи відображають результати поставленої мети і вирішення завдань, містять результати науково-практичних досліджень, обґрунтувань та рекомендацій.

Зауваження щодо змісту і оформлення дисертації, завершеність дисертації в цілому. Оцінюючи в цілому дисертацію Зуйкіної С. С., варто зазначити, що роботу представлено логічно, з належним науково-прикладним обґрунтуванням кожного етапу дослідження. Надані розробки і результати мають необхідні пояснення і не викликають сумніву в їх обґрунтованості та достовірності.

Відмічаючи актуальність, наукову і практичну значимість дисертаційної роботи Зуйкіної С. С., слід висловити деякі зауваження і пропозиції:

1. У роботі зустрічаються різні синонімічні назви для неводного гідрофільного розчинника – «гліцерин» і «гліцерол». Доцільно було б використати одну назву згідно з ДФУ 2.0.

2. Як проводили вибір концентрації екстракту рідкого шишок хмелю (1 : 2) у складі бігелю?

3. Як обґрунтовується вибір комплексного консерванту ніпагін/ніпазол у складі бігелю, якщо інші консервувальні речовини, такі як кислота сорбінова 0,1 % і кислота бензойна 0,2 % також повністю відповідали вимогам ДФУ 2.0 за показником «антимікробна ефективність консервантів» до ЛЗ для зовнішнього застосування?

4. Чому в процесі виготовлення експериментальних зразків фітомазі, яка вмішує суміш рослинних олій і ланолін безводний, утворювалась емульсійна дисперсна система?

5. У роботі необхідно було б надати інформацію про вимоги нормативних документів і виробника допоміжної речовини «мило зелене», яка використовувався для стабілізації дисперсної фази екстемпоральної суспензії.

6. У тексті дисертаційної роботи зустрічаються одруківки, невдалі вирази, тавтології.

Відповідність дисертації вимогам «Порядку присудження наукових ступенів».

Дисертаційна робота Зуйкіної Світлани Сергіївни «Теоретичне обґрунтування та розробка комбінованих лікарських препаратів для лікування мастопатії на основі лікарської рослинної сировини» на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук є завершеною науковою працею. За актуальністю обраної теми, науковою новизною, обсягом виконаних досліджень, достовірністю отриманих результатів, їх теоретичною і практичною значимістю, публікаціями у фахових виданнях, дисертаційна робота відповідає вимогам відповідає п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів», які пред'являються до докторських дисертацій, а її авторка заслуговує присудження наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація.

Офіційний опонент:
завідувачка кафедри організації
та економіки фармації і технології ліків
Івано-Франківського національного
медичного університету,
доктор фармацевтичних наук, доцент М. І. Федоровська

Міністерство охорони здоров'я України
Івано-Франківський національний медичний університет
№ 02010758
Україна

ПІДПИС ЗАСВІДЧУЮ
ЗАСТУПНИК РЕКТОРА (НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ КАДРІВ)
ІВАНО-ФРАНКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
«12» 04 2021 р.
Підпис
Прізвище Трепкова Т.О.