

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

кандидата фармацевтичних наук, завідувачки сектору технології лікарських форм Державної установи «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», старшого наукового співробітника Кустової Світлани Петрівни на дисертаційну роботу Коноваленко Ілони Сергіївни «Розробка складу та технології фітопрепаратів для лікування клімактеричного синдрому», подану до спеціалізованої вченої ради ДФ 64.605.014 при Національному фармацевтичному університеті, що утворена наказом МОН № 280 від 03.03.2021 р. для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація»

Актуальність теми. У зв'язку зі збільшенням тривалості життя жінок відзначається підвищення інтересу до проблем пери- і постменопаузального періоду. Менопаузальний період, як правило, є віком найбільшої соціальної активності жінки, що накопичила певний життєвий досвід, який вона з користю може віддавати суспільству. Але саме в цьому віковому періоді в жіночому організмі відбуваються зміни, які вкрай негативно впливають на якість життя. Клімакс є одночасно і нормою і хворобою: нормою тому, що клімакс в жіночому організмі явище закономірне, а хворобою тому, що це стійке порушення регуляції, що приводить в кінцевому підсумку до зниження життєздатності організму. У зв'язку з тим, що тепер пенсійний вік у жінок в Україні настає у 60 років, питання профілактики та лікування менопаузальних розладів набувають особливої медико-соціальної важливості не тільки для старшої вікової групи, але й для більш молодих працездатних жінок.

Зменшення синтезу статевих гормонів впливає на низку органів та систем (серцево-судинна система, центральна нервова система, опорно-руховий апарат, уrogenітальні та метаболічні порушення), що вказує на

необхідність системного фармакотерапевтичного підходу. Фітотерапевтичні засоби, на відміну від препаратів гормонального походження, мають низьку спорідненість до естрогенових рецепторів, завдяки чому фітоестрогени не впливають на ростові функції, та проявляють захисний ефект по відношенню до злоякісної та клітинної проліферації тканин ендометрію і молочних залоз.

Український фармацевтичний ринок представлений лише 7 засобами, які згідно класифікаційній системі АТС належать до групи N05C M – Снодійні та седативні препарати, це обумовлює необхідність розробки сучасних препаратів багатоспрямованої дії для лікування проявів клімактеричного синдрому.

Тому дисертаційна робота Коноваленко І. С. присвячена розробці складу та технології фітопрепаратів для лікування клімактеричного синдрому у жінок.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт НФаУ «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини» (№ 0114U000945), тему дисертаційної роботи затверджено на засіданні проблемної комісії «Фармація» Національного фармацевтичного університету МОЗ України (протокол № 7 від 11.01.2017 р.).

Наукова новизна отриманих результатів. Обґрунтовано вибір об'єктів дослідження та розроблено алгоритм вибору лікарських рослин для негормональної терапії клімактеричного синдрому з урахуванням етіопатогенетичних та симптоматичних чинників захворювання.

Вивчено ступінь вилучення основних біологічно активних речовин залежно від виду розчинника та умов екстрагування.

Розроблено технологію одержання збору, сухого екстракту та рідкого спиртового екстракту (крапель) із досліджуваної лікарської рослинної сировини в умовах аптек та промислового виробництва.

За результатами отриманих фармакотехнологічних і фізико-хімічних характеристик з урахуванням сучасних фармакопейних вимог, розроблено методики якісного та кількісного визначення суми флавоноїдів та гідроксикоричних кислот, складено специфікацію на збір, сухий екстракт та рідкий спиртовий екстракт, які включені до проекту документу «Методики контролю якості на лікарський засіб».

На основі досліджень стабільності встановлено умови зберігання і терміни придатності запропонованих лікарських засобів. Вивчено біологічну дію розроблених лікарських засобів та доведено їх безпечність та виражену терапевтичну активність на рівні препаратів порівняння.

Наукова новизна підтверджена патентом України на корисну модель № 138102 від 25.11.2019 р. «Фармацевтична композиція для застосування у клімактеричному періоді, що проявляє седативну, естрогену, вегето-судинну дію та регулює ліпідний обмін», за результатами проведених досліджень подано заявку на отримання патенту на винахід № а 201903220 від 01.04.2019 р.

Практичне значення отриманих результатів. Полягає у розробці нових препаратів у формі збору та сухого екстракту «Флавоклім» та рідкого спиртового екстракту «Флавоклім-плюс». Технологію виробництва та методики контролю якості розроблених препаратів було апробовано в умовах виробничих аптек та промислового виробництва на базі НВФК «Ейм» (м. Харків). Розроблено, затверджено ПК «Фармація» та видано МОЗ України інформаційний лист № 382-2018 «Склад та технологія виготовлення в умовах аптек збору для корекції клімактеричних розладів», який запроваджено в практику виробничих аптек.

Результати наукових досліджень впроваджені у науково-дослідну та навчальну роботу кафедр технології ліків та інженерних дисциплін Казахського Національного медичного університету ім. С. Д. Асфендіярова; технології ліків і біофармації та фармакогнозії і ботаніки Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького; організації

та економіки фармації і технології ліків Івано–Франківського національного медичного університету; технології ліків та заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету.

Повнота викладення матеріалів дослідження в опублікованих роботах. За матеріалами дисертаційної роботи було опубліковано 32 наукові праці, а саме: 5 статей у наукових фахових виданнях (в тому числі 2 у міжнародних виданнях), 1 патент України на корисну модель, 1 заявка на патент України на винахід, 1 інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я, 11 статей у інших виданнях, 14 тез доповідей. Опубліковані результати досліджень достатньо повно відображають зміст дисертаційної роботи.

Структура та зміст дисертації. Дисертаційна робота викладена на 278 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, 5 розділів, загальних висновків, списку використаних джерел та 25 додатків. Обсяг основного тексту дисертації складає 162 сторінки друкованого тексту. Робота ілюстрована 45 таблицями, 28 рисунками. Список використаних джерел містить 318 найменування, з них 115 кирилицею та 203 латиницею.

У вступі дисертації містяться дані щодо актуальності, мети та завдань роботи, методів дослідження, наукової новизни, практичної значимості, особистого внеску здобувача, апробації результатів дисертаційної роботи.

Мета роботи сформульована чітко і є теоретично обґрунтованою. Завдання, які вирішуються для досягнення мети, є чітко поставленими та конкретними.

У першому розділі дисертації наведений огляд літератури, який присвячений встановленню аналізу сучасного стану патологічних проявів при менопаузі, напрямки їх фармакотерапії та фітотерапії та актуальності розробки комбінованих рослинних засобів для застосування при терапії ускладнень, викликаних клімактеричними розладами. Проаналізовано номенклатуру сучасних лікарських засобів, що застосовуються при клімактеричному синдромі. Обґрунтовано вибір об'єктів дослідження та

розроблено алгоритм вибору лікарських рослин для негормональної терапії клімактеричного синдрому з урахуванням етіопатогенетичних та симптоматичних чинників захворювання.

У другому розділі обґрунтовано методологію досліджень із розробки лікарського рослинного збору, рідкого та сухого екстрактів для негормональної терапії клімактеричних розладів у жінок. Наведено короткий опис об'єктів досліджень та допоміжних речовин, що були використанні в розробці лікарських засобів. Опрацьовано методики експериментальних досліджень, а саме фізичних і фізико-хімічних, фармакотехнологічних, мікробіологічних, фармакологічних і статистичних, які дозволили об'єктивно оцінити властивості лікарських засобів для внутрішнього застосування при терапії клімактеричного синдрому під час розробки їх складу і технології.

Третій розділ присвячено вивченню технологічних параметрів лікарської рослинної сировини, що входить до складу збору «Флавоклім» та їх впливу на параметри екстрагування. Розроблено технологію виготовлення збору та сухого екстракту в аптечних та промислових умовах. Розроблена методика кількісного визначення флавоноїдів у перерахунку на рутин та поліфенольних сполук у перерахунку на галову кислоту у зборі та екстракті методом спектрофотометрії. Визначено показники якості та розроблено специфікацію до технологічної інструкції та проєкту методів контролю якості на збір та сухий екстракт. Мікробіологічними дослідженнями встановлено, що розроблений збір та екстракт за показниками мікробіологічної чистоти відповідає вимогам Державної Фармакопеї України категорії А. Експериментально доведена стабільність розроблених лікарських засобів.

У четвертому розділі наведено вплив ступеню вилучення основних біологічно активних речовин залежно від концентрації етанолу, умов, методу та кратності екстрагування. Розроблено технологію виготовлення екстракту «Флавоклім-плюс» в промислових умовах. Результати експерименту використані при розробці патенту на корисну модель. Технологія екстракту

апробована в промислових умовах. Визначено показники якості екстракту згідно вимог Державної Фармакопеї України та розроблено специфікацію до проекту методів контролю якості на розроблений рідкий спиртовий екстракт «Флавоклім–плюс». Для ідентифікації біологічно активних речовин обрано кольорові реакції на флавоноїди та метод тонкошарової хроматографії на ефірні олії. Розроблено методики кількісного визначення флавоноїдів та поліфенольних сполук у екстракті методом спектрофотометрії. Мікробіологічними дослідженнями встановлено, що розроблений екстракт за показниками мікробіологічної чистоти відповідає вимогам Державної Фармакопеї України категорії В. Експериментально доведена стабільність екстракту.

П'ятий розділ дисертації присвячено результатам дослідження фармакологічної активності збору «Флавоклім» та спиртового екстракту «Флавоклім–плюс». Випробування проводили на моделі експериментальної оваріоектомії у щурів та вивчали динаміку зміни маси тіла, психоемоційні, метаболічні, гормональні порушення та гостру токсичність розроблених лікарських засобів. У результаті експериментів визначено седативну та естрогену активність, вегето–судинну дію та регуляцію ліпідного обміну розроблених лікарських засобів та доведено їх переваги за фармакологічною ефективністю над препаратами порівняння. Проведені дослідження з вивчення гострої токсичності розроблених лікарських засобів дозволили встановити відсутність токсичної дії препаратів при парентеральному та ентеральному шляхах введення.

Недоліки дисертації щодо її змісту та оформлення. Дисертаційна робота виконана на достатньому рівні.

Але при рецензуванні роботи виникли деякі зауваження та запитання:

1. В розділі 2, який присвячено обґрунтуванню методології наукових досліджень, наведено у повному обсязі експериментальний матеріал, тому вважаю, що в розділі 5 не доцільно було використовувати повтор методики проведення біологічних випробувань лікарських засобів.

2. Розділи 3 та 4 містять дані щодо технології одержання збору, сухого та спиртового екстракту як в умовах аптек, так і промислового виробництва, можливо було послідовно викласти спочатку саме опис загальної постадійної методики їх одержання, з подальшою подачею блок-схем технологічного процесу.

3. Загальний висновок 10 є доволі об'ємний, доцільно лише вказати узагальнюючі властивості лікарських засобів, що випробувалися.

4. В роботі мають місце поодинокі синтаксичні та орфографічні помилки.

В цілому робота викладена грамотно і добре ілюстрована рисунками та таблицями. Виявлені зауваження і питання є несуттєвими і не зменшують теоретичної та практичної цінності дисертаційної роботи та мають рекомендаційний характер.

Висновок

Розглянувши дисертацію Коноваленко Ілони Сергіївни «Розробка складу та технології фітопрепаратів для лікування клімактеричного синдрому» та наукові публікації, у яких висвітлені основні наукові результати дисертації, вважаю, що робота актуальна, має істотне значення для сучасної фармації, є самостійно виконаною закінченою науковою працею, яка проведена із застосуванням сучасних методів аналізу, має наукову новизну, практичну значимість, відповідає поставленій меті та задачам.

Дисертаційна робота Коноваленко Ілони Сергіївни «Розробка складу та технології фітопрепаратів для лікування клімактеричного синдрому» відповідає вимогам пункту 10 «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 167 від 6 березня 2019 року (зі змінами, затвердженими постановою КМУ від 21 жовтня 2020 р. № 979) відносно

дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація».

Офіційний опонент:

Завідувачка сектору технології лікарських форм
Державної установи «Інститут проблем ендокринної
патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України»
кандидат фармацевтичних наук,
старший науковий співробітник

С. П. Кустова

