

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу

СТРУС ОКСАНИ ЄВГЕНІВНИ

**«Теоретичне та експериментальне обґрунтування комплексного
використання сапропелів для створення**

лікарських, ветеринарних та косметичних засобів»,

яка представлена до захисту у спеціалізовану вчену раду Д 35.600.02 при

Львівському національному медичному університеті імені Данила

Галицького на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук зі
спеціальності **15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної**

справи та судова фармація

Актуальність теми. До природних лікувальних ресурсів належать мінеральні і термальні води, лікувальні грязі, ропа лиманів та озер, морська вода, природні об'єкти і комплекси із сприятливими для лікування кліматичними умовами, придатні для використання з метою лікування, медичної реабілітації та профілактики захворювань. Можливість практичного використання природних лікувальних ресурсів обґрунтовується медико-біологічною оцінкою їх якості та кондиційності, яка складається з двох етапів – доклінічних досліджень та клінічних випробувань, за результатом яких отримується медичний (бальнеологічний) висновок.

Сапропелі відносяться до природних лікувальних ресурсів і характерні лише для прісноводних водойм. Озера в результаті техногенного і антропогенного впливу позбуваються здатності самоочищатися, заболочуються, втрачають господарське значення як рибогосподарські угіддя і як зони відпочинку, тому видобуток сапропелю необхідно розглядати в аспекті їх застосування й охорони навколишнього середовища.

Склад та властивості сапропелю залежно від його залягання істотно відрізняються та визначаються умовами формування, а також різноманітністю рослинного і тваринного світу, мінеральним складом тощо. Основною групою речовин у сапропелях є гумусові (гумінові) кислоти, які, згідно даних вітчизняних та закордонних наукових досліджень, володіють широким спектром біологічної активності.

В Україні з лікувальною метою використовуються родовища мулових сульфідних пелоїдів, рідше торфи і сопочні пелоїди. І хоча у даний час у Західному регіоні України вивчено ряд сапропелевих родовищ, з лікувальною метою вони не використовуються.

Проблемним питанням дослідження та розробки лікарських препаратів на основі пелоїдів і сапропелів присвячені праці низки учених, проте наукові підходи до опрацювання різних лікарських форм вимагають подальшого ретельного теоретичного та експериментального обґрунтування. У цьому аспекті проблема дослідження сапропелю родовищ України з метою їх комплексного використання в галузі охорони здоров'я є важливим і актуальним завданням вітчизняної фармацевтичної науки і практики.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи фармацевтичного факультету Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (номер державної реєстрації 0116U004500, шифр теми ІН.10.06.0001.16). Тема дисертаційного дослідження затверджена вченою радою Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол № 2-ВР від 21 березня 2016).

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, що сформульовані у дисертаційній роботі та їх достовірність. Наукові положення, висновки і рекомендації, що викладені у дисертації, ґрунтуються на використанні необхідного інформаційного й експериментального матеріалу. Дисертаційні дослідження проведено на належному науковому рівні із застосуванням сучасних методів і статистичної обробки отриманих результатів.

Для вирішення поставлених у роботі завдань дисертантом були використані загальноприйняті методи дослідження: загальнонаукові (аналіз та узагальнення), органолептичні (колір, запах, однорідність тощо), хімічні (титриметричний метод за К'єльдаєм, метод проміжної фільтрації), фізичні, фізико-хімічні (гравіметрія, потенціометрія, фотоколориметрія, хромато-мас-

спектроскопія, капілярний електрофорез, газорідинна хроматографія); а також методи оцінки структурно-механічних властивостей (структурна в'язкість, намазуваність, екструзійна спроможність м'яких лікарських та косметичних засобів на основі сапропасти і екстракту сапропелю); фармакотехнологічні методи дослідження показників якості розроблених засобів (опис, ідентифікація, однорідність, маса вмісту контейнера тощо); мікробіологічні (антимікробна активність, ефективність дії консервантів, мікробіологічна чистота); фармакологічні (визначення фармакологічної активності і токсичності сапропелю та препаратів на його основі); методи дослідження показників якості розроблених препаратів; статистичні (загальнонаукові, методи маркетингового аналізу).

Структура дисертації О. Є. Струс загалом відповідає встановленим вимогам. Дисертаційна робота викладена на 512 сторінках машинопису (обсяг основного тексту 312 сторінок). Складається зі вступу, огляду літератури (розділ 1), об'єктів та методів дослідження (розділ 2), експериментальної частини (розділи 3-7), загальних висновків, списку використаних джерел і 13 додатків. Робота ілюстрована 101 таблицею та 59 рисунками. Список використаних джерел містить 457 найменувань, з яких 350 кирилицею та 107 латиницею.

У **вступі** обґрунтовано вибір теми, сформульовано мету та основні завдання дисертаційної роботи, визначено наукову новизну та практичне значення отриманих результатів, наведено відомості щодо упровадження результатів досліджень, а також представлено структуру роботи.

Перший розділ «Перспективи використання сапропелю і продуктів його переробки у медицині, фармації та ветеринарії (Огляд літератури)» роботи присвячено аналізу та систематизації даних літературних джерел щодо світових природо-лікувальних ресурсів, які використовуються для профілактики і лікування низки захворювань та медичної реабілітації; проаналізовано хімічний склад та властивості сапропелів, методи отримання

гумінових кислот та екстрактів сапропелів.

У другому розділі «Обґрунтування загальної концепції створення лікарських, ветеринарних та косметичних засобів на основі лікувальних грязей та продуктів їх переробки. Об'єкти і методи дослідження» дисертаційної роботи викладено загальну методологію досліджень, що полягає у створенні науково-методичного підходу до комплексного використання сапропелю і базується на послідовному проведенні фізико-хімічних, фармако-технологічних, біологічних (мікробіологічних, фармакологічних і токсикологічних) досліджень, що були використані в процесі дослідження сапропелю та продуктів його переробки для розробки складу, технології та оцінки якості лікарських, ветеринарних та косметичних засобів на їх основі.

У третьому розділі «Дослідження сапропелів родовищ України» наведено результати дослідження основних фізико-хімічних показників, загального хімічного складу, вмісту карбонових та амінокислот, токсико-біологічної оцінки сапропелю озера Прибич та показано перспективу його використання у бальнеології і косметології як джерела біологічно активних речовин (БАР) і сировини для отримання активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ).

Четвертий розділ «Науково-експериментальне обґрунтування складу, технології та стандартизація косметичних засобів із сапропелем» присвячений отриманню сапропасти, дослідженню її органолептичних, фізико-хімічних і мікробіологічних показників з метою використання у медицині для проведення грязевих процедур і у косметології для обгортань та як основи для косметичних масок; розробці складу, технології і дослідженню показників якості піномийного засобу «Антибактерійне мило з сапропелем» на відповідність вимогам ДСТУ4537:2006 «Мило туалетне тверде. Загальні технічні умови».

На підставі проведених досліджень запропонована серія масок на основі сапропасти. Розроблено та затверджено ТУ У 20.1-2870305538-004:2016

«Сапропелі натуральні косметичні та засоби з них»; отримано висновок державної санітарної епідеміологічної експертизи № 12.2. – 18-2/30 від 02.01.2020 р. на технічні умови. Технологію сапропасти та масок апробовано й упроваджено у промислове виробництво ТОВ «Зендер – Україна» (акт апробації від 11.05.2018 р.). Технологію піномийного засобу «Антибактерійне мило з сапропелем» апробовано в умовах промислового виробництва СП АТ «Фармако» (акт апробації від 05.09.2019 р.).

Визначено, що за органолептичними та фізико-хімічними показниками мило відповідає вимогам ДСТУ4537:2006 «Мило туалетне тверде. Загальні технічні умови» для марки «Спеціальне» (С) з дезінфікувальними або лікувально-профілактичними добавками (Л). За результатами визначення показників якості мила встановлено термін та умови зберігання.

У п'ятому розділі «Науково-експериментальне обґрунтування технології та дослідження екстрактів сапропелю» експериментально обґрунтовано технологію водного екстракту сапропелю (ВЕС), яка забезпечує підвищення виходу гумінових кислот на 9 % порівняно з класичною технологією. Розроблено та валідовано методику кількісного визначення гумінових кислот у ВЕС методом І. В. Тюріна в модифікації Б. А. Нікітіна. Установлено, що, за вимогами ТУ та показниками розробленого-проекту методик контролю якості (МКЯ), екстракт стабільний як відразу після виготовлення, так і протягом 2-х років зберігання в полімерних флаконах за температури $(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$.

Стандартизовано спиртовий екстракт сапропелю (СЕС) за такими показниками: опис, ідентифікація гумінових кислот, значення рН, вміст органічної речовини в перерахунку на суху речовину, масова частка сухого залишку та етанолу, кількісне визначення сумарної масової частки гумінових кислот та мікробіологічна чистота.

Теоретично й експериментально обґрунтовано та розроблено технологію олійного екстракту сапропелю (ОЕС) з використанням постадійної двофазної екстракції 90 % етанолом і кукурудзяною олією, складено технологічну схему виробництва екстракту, яку апробовано в умовах НПВФ

«ЕЙМ», м. Харків (акт апробації від 15.04.2020 р.) Розроблено та валідовано методики кількісного визначення суми природних пігментів та хлорофілів в ОЕС, які закладено до проєкту МКЯ. За результатами дослідження показників якості ОЕС у процесі зберігання обрано умови і термін зберігання – 2 роки у умовах холодильнику.

Результати дослідження фармакологічної активності ОЕС та СЕС на моделі ультрафіолетової еритеми у мурчаків показали, що екстракти виявляли виражені протизапальні та репаративні властивості. Встановлено відсутність токсичного впливу екстрактів за одноразового нашкірного нанесення щурам, що дозволяє віднести їх, відповідно, до класифікації К. К. Сидорова до IV класу малотоксичних речовин.

Результати дослідження впливу тридцятиденного уведення ВЕС на основні біохімічні та гематологічні показники крові клінічно здорових щурів свідчать, що ВЕС не виявляє токсичної або алергенної дії, а виявляє імуностимулювальну, гепатопротекторну і мембранопротекторну дію.

У шостому розділі «Науково-експериментальне обґрунтування складу, технології та стандартизація лікарського та ветеринарного засобів з екстрактами сапропелю» на підставі результатів фізико-хімічних, фармакотехнологічних та біологічних досліджень обґрунтовано склад і технологію м'яких лікарського та ветеринарного засобів із екстрактами сапропелю. На основі результатів комплексних органолептичних, фізико-хімічних, фармако-технологічних, біологічних та мікробіологічних досліджень обґрунтовано склад і технологію крему з ВЕС та ОЕС для профілактики та лікування тріщин діжок вимені у корів та шкірних захворювань у великої рогатої худоби (ВРХ). За результатами експериментальних досліджень з визначення впливу ВЕС на фізико-хімічні та реологічні властивості дослідних зразків обрано емульсійну основу. Мікробіологічними дослідженнями обґрунтовано використання комплексу консервантів: еуксил К 100 та нізин у концентрації 0,1 і 0,01 % відповідно. На підставі результатів фармакологічних

досліджень на моделі фотодинамічного запалення обрано концентрацію ВЕС та ОЕС у складі крему, яка становить 10 % і 15 % відповідно.

На підставі реологічних та мікроскопічних досліджень обґрунтовано параметри технологічного процесу – метод інверсії фаз, оптимальний час та швидкість емульгування.

Розроблено методики кількісного визначення вмісту сумарної масової частки гумінових кислот у гелі й кремі з ВЕС та ідентифікації і кількісного визначення хлорофілів і природних пігментів у кремі з ОЕС. Проведено валідацію запропонованих методик; розроблено проекти МКЯ на «Сапрогель» і «Сапрокрем». За результатами дослідження показників якості розроблених засобів у процесі зберігання встановлено умови зберігання і термін придатності – 2 роки за температури, що не перевищує 25 °С.

Сьомий розділ «Обговорення результатів біологічних досліджень м'яких лікарських форм з екстрактами сапропелю» містить результати біологічних досліджень з вивчення специфічної фармакологічної активності, нешкідливості сапропасти, гелю під умовною назвою «Сапрогель» і крему під умовною назвою «Сапрокрем», а також клінічних випробувань крему з екстрактами сапропелю. Доведено, що «Сапрогель» під час лікування повношарових вирізаних площинних ран у щурів виявляв ранозагоювальну дію в усі фази процесу загоєння ран з найбільш вираженим ефектом у II і III фазах, на відміну від референс-зразка, який виявляв ранозагоювальну дію лише в II і III фазах загоєння рани, з найбільш вираженим ефектом у II фазу.

Показано, що застосування препарату «Сапрогель» у щурів з повношаровими вирізаними площинними ранами зменшує в сироватці крові вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів та нормалізує активність ферментів антиоксидантного захисту супероксиддисмутази та каталази, що свідчить про те, що одним з механізмів ранозагоювальної дії сапропелю є його антиоксидантні властивості.

Результати дослідження гострої токсичності сапропасти, препаратів «Сапрогель» та «Сапрокрем» при нашкірному нанесенні показали, що можна

віднести їх до практично нетоксичних речовин відповідно до загальноприйнятої класифікації К. К. Сидорова. Підтверджено, що сапропаста, препарати «Сапрогель» та «Сапрокрем», не виявляють сенсibiliзуювальних та місцевоподразливих властивостей. Клінічними випробуваннями крему з екстрактами сапропелю доведено його ефективність та безпечність використання у лікуванні мікротравм, ерозій та тріщин (ран) діжок вимені корів.

Повнота викладу в опублікованих працях. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 58 наукових праць, а саме 27 наукових публікацій, які розкривають основний зміст дисертації, (6 одноосібних), з них 11 у закордонних фахових виданнях, з яких 4 цитуються наукометричною базою даних *Scopus*, 2 патенти України на винахід; в інших виданнях опубліковано 6 праць, 2 з них цитуються наукометричними базами *Scopus* і *Web of Science*; 21 тез доповідей на науково-практичних конференціях. Отримано 4 патенти України на корисну модель.

Наукова новизна одержаних результатів. Уперше:

- запропоновано методологію комплексного дослідження і використання сапропелів з метою фармацевтичної розробки низки перспективних дерматологічних засобів на основі нативного сапропелю та продуктів його переробки з протизапальною та ранозагоювальною дією для застосування в медицині та ветеринарії, а також косметичних засобів для застосування в косметології;

- на підставі результатів досліджень хімічного складу, фізико-хімічних властивостей та токсико-біологічної оцінки сапропелю озера Прибич визначено перспективу його використання у бальнеології і косметології як джерела біологічно-активних речовин та як сировини для отримання АФІ;

- отримано новий пастоподібний продукт – сапропасту, за результатами фізико-хімічних, реологічних та токсикологічних досліджень показана можливість її використання у медицині для проведення грязевих процедур, у косметології для обгортань та як основи для косметичних масок;

– за результатами фізико-хімічних, реологічних, мікробіологічних і біологічних досліджень теоретично та експериментально обґрунтовано склад, опрацьовано технологію, досліджено показники якості мила з сапропастою.

– удосконалено технологію отримання водного екстракту сапропелю, опрацьовано технологію та досліджено хімічний склад спиртового екстракту сапропелю;

– теоретично та експериментально обґрунтовано технологію олійного екстракту сапропелю з використанням постадійної двофазної екстракції 90 % етанолом і кукурудзяною олією, яка забезпечує збільшення виходу хлорофілів на 24 % порівняно з однофазною екстракцією.

– розроблено та валідовано методики кількісного визначення суми гумінових кислот, природних пігментів та хлорофілів в екстрактах сапропелю та препаратах з екстрактами;

– за результатами фізико-хімічних, реологічних, біофармацевтичних і біологічних досліджень теоретично та експериментально обґрунтовано склад і опрацьовано технологію нових ЛЗ із пружно-пластичним дисперсійним середовищем у формі гелю з ВЕС для лікування ран у 2-ій фазі ранового процесу та ветеринарного засобу ранозагоювальної дії з ВЕС та ОЕС у формі крему для лікування мікротравм, ерозій та тріщин діжок вимені великої рогатої худоби (ВРХ).

Наукова новизна підтверджена 2 патентами України на винахід, 4 патентами України на корисну модель та однією заявкою на патент України на винахід.

Практична значущість роботи. Розроблено препарати протизапальної та ранозагоювальної дії на основі екстрактів сапропелю, які розширюють асортимент вітчизняних лікарських і ветеринарних засобів.

Розроблена та зареєстрована відповідно до чинного законодавства України нормативна документація – технічні умови України ТУ У 20.1-2870305538- 004:2016 «Сапропелі натуральні косметичні та засоби з них», що регламентують якість сапропелю нативного, сухого, пастоподібного та

водного екстракту сапропелю, на який отримано висновок санітарно-епідеміологічної експертизи № 05.03.02-07/10351 від 30.03.2016 з доповненням № 12.2.18-2/30 від 02.01.2020 року.

Розроблено проєкти ТР на виробництво пастоподібного сапропелю під умовною назвою «Сапропаста» і масок на його основі.

Розроблено проєкти МКЯ та ТР на виробництво олійного екстракту сапропелю, гелю з екстрактом сапропелю під умовною назвою «Сапрогель», крему з екстрактами сапропелю під умовною назвою «Сапрокрем» та піномийного антибактеріального засобу з сапропастою.

Технологію фармацевтичних розробок апробовано в умовах промислового виробництва ПАТ ХФЗ «Червона зірка» (Україна, м. Харків), ТОВ «Зендер-Україна» (Україна, м. Луцьк), НВФК «ЕЙМ» (Україна, м. Харків), СП АТ «Фармако» (Республіка Молдова, м. Кишинів) (акти апробації від 13.04.2020 р., 11.05.2018 р., 25.05.2018 р., 15.11.2019 р., 15.04.2020 р., 05.09.2019 р. відповідно).

Окремі фрагменти роботи упроваджено в освітньо-науковий процес низки ЗВО фармацевтичного (медичного) профілю і НДІ України та іноземних країн.

Відмічаючи актуальність, наукову і практичну значимість дисертаційної роботи Струс О.Є., необхідно зазначити наступні зауваження :

1. В дослідженнях при виборі консерванту для гелю бажано було б використати не тільки калію сорбат, але й інші поширені для м'яких ЛФ консерванти.
2. У роботі необхідно було привести інформацію, на якій кількості лабораторних або промислових серій розроблених препаратів вивчені показники для специфікації і стабільності продуктів?
3. При виборі методу екстрагування в технології олійного екстракту, поряд із мацерацією і ремацерацією, варто було б використати також й інші методи екстрагування (наприклад, мацерацію з примусовою циркуляцією екстрагента тощо).

4. У дисертаційній роботі зустрічаються деякі стилістичні, орфографічні та технічні помилки, повтори

Однак, зазначені зауваження не впливають на загальну високу оцінку роботи і не зменшують її наукової та практичної цінності.

ВИСНОВОК

Враховуючи викладене вище, вважаю дисертаційну роботу Струс Оксани Євгенівни на тему **«Теоретичне та експериментальне обґрунтування комплексного використання сапропелів для створення лікарських, ветеринарних та косметичних засобів»** завершеною науковою працею, яка вирішує актуальну проблему сучасної фармації, медицини, ветеринарії та косметології – імпортозаміщення шляхом розширення асортименту вітчизняних дерматологічних засобів на підставі теоретичного обґрунтування й експериментального підтвердження науково-методичного підходу до комплексного використання сапропелю.

Дисертація за своєю актуальністю, науковою новизною, обсягом досліджень, науковим рівнем їх виконання, практичним значенням і кількістю публікацій у фахових виданнях відповідає вимогам пункту 10 «Порядку присудження наукових ступенів» Постанови Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. № 567 зі змінами, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора фармацевтичних наук зі спеціальності 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація.

Офіційний опонент:

завідувач кафедри аптечної
та промислової технології ліків,
Національного медичного університету
імені О.О. Богомольця,
доктор фармацевтичних наук, професор



Ж.М. Полова