

ОТЗЫВ

официального оппонента, кандидата фармацевтических наук, **Шняк Елизаветы Александровны**, на диссертационную работу Хамама Зина на тему: «Разработка, стандартизация и изучение биологической активности плёнки спермицидного действия, на основе сапонинов *Styrax officinalis* L.», представленную в Диссертационный Совет Д 208.040.09 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – технология получения лекарств.

Актуальность темы диссертации

Диссертация Хамама Зина посвящена разработке новой лекарственной формы, обладающей контрацептивной активностью, в виде вагинальной пленки на основе сапонинов из растения стиракса лекарственного. Актуальность диссертационной работы обусловлена тем, что в современных демографических условиях проблема абортов во всем мире занимает особое место. Общеизвестно, что аборт является причиной материнской смертности, существенно влияет на показатели перинатальной заболеваемости и смертности, оказывает отрицательное влияние на рождаемость, является причиной гинекологической заболеваемости женщин, в ряде случаев приводит к осложнениям в родах.

Опыт развитых стран показывает, что одним из действенных способов, позволяющим снизить частоту абортов и их последствий, является использование высокоэффективных методов контрацепции. В связи с этим поиск новых биологических активных веществ (БАВ) и лекарственных форм для регуляции рождаемости является одной из важнейших задач фармации и актуальность диссертационной работы Хамама Зина не вызывает сомнения.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Диссертационная работа выполнена в рамках Договора № 10 «О создании Научно-образовательного комплекса РУДН–ВИЛАР» от 20.01.2012 г. № темы 0576-2014-0013 «Биофармацевтические аспекты создания инновационных лекарственных средств».

Анализ диссертационной работы Хамама Зина показывает, что все разделы выполнены на современном научном уровне, подтверждены экспериментальными данными. Достоверность положений исследования основывается на согласованности результатов экспериментов и научных выводов. В работе использованы современные технологические и физико-химические методы исследования.

Все этапы исследования *in vitro* и *in vivo* были выполнены с учетом принципов доказательной медицины. При анализе полученных в работе данных автором выполнена статистическая обработка, которая обеспечила точность и достоверность результатов исследования и вытекающих из них выводов. Материал исследования представляется достаточным для получения достоверных данных, а методологическая часть работы соответствует основным требованиям научного исследования.

По теме диссертации опубликовано 14 работ, в том числе 4 статьи в журналах, входящих в перечень ведущих периодических изданий ВАК РФ, 2 из которых в журналах, рекомендуемых для публикации статей по профилю рассматриваемой диссертации. Основные результаты диссертации доложены и обсуждены на III Международной научно-практической конференции «Современная парадигма научного знания: актуальность и перспективы» (г. Москва, 2015 г.); III Международной научно-практической конференции «Проблемы медицины в современных условиях» (г. Казань, 2016 г.); VII Международной научной конференции «Science4Health 2016» (г. Москва, 2016 г.); IV Международной научно-практической конференции

«Современная парадигма научного знания: 7 актуальность и перспективы» (г. Москва, 2016 г.); IV Международной научно практической конференции «Актуальные проблемы и достижения в медицине» (г. Самара, 2017 г.); V международной научной конференции «Современные аспекты использования растительного сырья и сырья природного происхождения в медицине» (г. Москва, 2017 г.); VIII международной научной конференции «Science4Health 2017» (г. Москва, 2017 г.); V научно-практической конференции с международным участием «Молодые ученые и фармация XXI века» ФГБНУ ВИЛАР (г. Москва, 2017 г.); XXV Российском национальном конгрессе «Человек и Лекарство» (г. Москва, 2018 г.).

Апробация результатов исследования проведена на межкафедральных коллоквиумах РУДН - 28 августа 2018 г.

Достоверность и новизна исследования полученных результатов

Достоверность полученных результатов определяется воспроизводимостью данных, достаточным объемом экспериментального материала, использованием современных фитохимических, физико-химических, технологических и биохимических методов исследования, валидацией разработанных методов, большим объемом используемой информации, а также статистической обработкой полученных результатов и их сопоставлением с данными литературы. При проведении экспериментальных работ использовалось сертифицированное оборудование.

Научная новизна исследований заключается в том, что автором впервые:

- изучены плоды и околоплодники стиракса лекарственного как источника активных фармацевтических веществ и выявлены макро-и микроскопические диагностические признаки в строении тканей нового сырья (околоплодника стиракса лекарственного);

- разработана методика получения сухого экстракта стиракса лекарственного (СЭСЛ);

- теоретически и экспериментально доказана спермицидная активность лекарственной формы, включающей сухой экстракт из околоплодников стиракса лекарственного, предназначенной для использования в качестве контрацептивного препарата;

- разработаны и исследованы составы вагинальной пленки с экстрактом стиракса лекарственного, технология ее получения и стандартизация;

- разработаны методики анализа лекарственной формы (вагинальной спермицидной пленки с экстрактом стиракса лекарственного ВСПЭС), изучена ее стабильность и установлен срок годности.

Новизна исследований подтверждена приоритетной заявкой № 2018111180 от 29. 03. 2018г. на получение патента РФ «Композиция спермицидного действия для вагинального применения, содержащая тритерпеноидные сапонины из *Styrax officinalis* L.».

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

На основании проведенных исследований были разработаны лабораторный регламент на производство твердой дозированной лекарственной формы «Вагинальные пленки «ВСПЭС» и проект нормативной документации, гарантирующий ее качество. Предложенные технологическая схема процесса получения лекарственной формы и методы контроля ее качества позволили оценить правильность разработанной технологии и установить стабильность препарата в процессе хранения.

Результаты диссертационного исследования внедрены в учебный процесс на кафедре общей фармацевтической и биомедицинской технологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» (Акт об

использовании в учебном процессе от 10.01.18) и (Акт внедрения от 15.01.18).

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль в проведении экспериментальных исследований, анализе и обобщении полученных результатов. Автором лично проведены фармакогностическое изучение сырья, разработка методик выделения сухого экстракта из сырья и анализов его стандартизации, разработка состава и технологии получения и стандартизации лекарственной формы, а также определения фармакологических активностей на лабораторных животных. Хамама Зина непосредственно участвовала в написании и оформлении публикаций, обсуждении результатов на международных и отечественных научных конференциях, написании патента и заявки на патент по результатам данного исследования, а также в разработке нормативной документации.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работа изложена на 217 страницах компьютерного текста, включая приложения, и состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования», трех экспериментальных глав, списка литературы, включающего 158 наименования, из которых 146 на иностранных языках. Работа иллюстрирована 62 рисунками и 46 таблицами, содержит список сокращений и 11 приложений. Во введении сформулированы цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, степень разработанности темы, основные положения, выносимые на защиту.

В *первой главе* приведены сведения о современных методах контрацепции на Ближнем Востоке. Автором подробно рассмотрены современные вагинальные системы доставки лекарственных средств, в частности вагинальные пленки, методы получения данных лекарственных

форм и требования к их показателям качества. Изучены литературные данные о свойствах сапонинов. Ссылки на источники достоверны, научная информация представлена современными данными.

Во *второй главе* приведены описание объекта исследования, перечень вспомогательных веществ, их соответствие указанной нормативной документации и используемое оборудование. Представлены методы фармакогностических, микроскопических, физико-химических, технологических, микробиологических, аналитических и биофармацевтических исследований, статистические методы анализа.

В *третьей главе* представлены результаты фармакогностического изучения сырья «Околоплодники стиракса лекарственного», разработаны методов контроля его качества.

Четвертая глава посвящена разработке методики выделения сухого экстракта из околоплодников стиракса лекарственного. Установлены основные технологические характеристики для получения оптимального выхода сухого экстракта. Следующим этапом исследований была стандартизация сухого экстракта по показателям: внешний вид и микроскопические признаки, растворимость, подлинность, сыпучесть и количественное определение содержания сапонинов в сухом экстракте.

На основании полученных данных автором разработан проект НД на лекарственное средство «Стиракса лекарственного экстракт сухой (СЭСЛ)». Определены биологические свойства СЭСЛ *in silico* и *in vitro*, установлена спермицидная и антимикробная активность СЭСЛ.

В *пятой главе* «Разработка состава, технологии и стандартизация спермицидной пленки на основе сухого экстракта стиракса лекарственного», автором осуществлен подбор вспомогательных веществ с учетом времени растворения, внешнего вида и других особенностей пленки. На основе результатов, полученных при исследовании, был выбран конечный состав

вагинальной пленки и получен профиль высвобождения фармацевтической субстанции *in vitro*. В этой главе автором разработана технология производства препарата «ВСПЭС - вагинальная пленка». Определены критические стадии и критические контрольные точки в процессе производства. Результатом проведенной разработки стал проект НД на вагинальные пленки «ВСПЭС». Проведено исследование стабильности лекарственного препарата в процессе хранения при нормальных условиях. Установлено, что все контролируемые показатели качества остаются в пределах норм допустимых отклонений в течение 24 месяцев, что позволило установить срок хранения равный 2 годам. Также приведены результаты исследования эффективности препарата *in vivo* и оценка микробиологической чистоты состава вагинальной пленки.

Все главы представляют собой завершенные этапы исследования и резюмируются выводами, в которых приводятся основные результаты. Общие выводы по диссертационной работе соответствуют поставленной цели и задачам.

Рецензируемая работа заслуживает положительной оценки, однако имеются некоторые замечания.

1. На рисунке 5.4 для УФ-кривых спектрального сканирования растворов сапонинов стиракса лекарственного из сухого экстракта и вагинальной пленки значение оптической плотности при длинах волн 270 и 315 нм превышает единицу. В то время как для более точных определений измерения необходимо проводить в интервале оптической плотности 0,2-0,8.

2. В перспективах дальнейшей разработки темы автор предлагает «провести полный комплекс фармацевтической разработки новых вагинальных ЛФ СЭСЛ в виде крема, геля и пены». Но при обосновании выбора в качестве лекарственной формы вагинальной пленки были перечислены недостатки данных лекарственных форм (крем, гель и пена).

3. При изучении срока годности вагинальных пленок автор руководствовался требованиями Международного совета по гармонизации (International Council for Harmonisation: ICH), где стабильность лекарственного средства проверяют каждые 6 месяцев в течение 2 лет. В то время как в ГФ III стабильность лекарственных средств оценивают в течение первого года каждые 3 месяца, в течение второго года - каждые 6 месяцев.

Указанные замечания не снижают значимости проведенных исследований, достоверности результатов и достоинств выполненной работы. Результаты исследований статистически достоверны, убедительны и достаточно хорошо апробированы. Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Заключение

Диссертационная работа Хамама Зина на тему «Разработка, стандартизация и изучение биологической активности плёнки спермицидного действия, на основе сапонинов *Styrax officinalis* L.», представленная в диссертационный совет Д 208.040.09 на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 - технология получения лекарств, является завершённой научно-квалификационной работой, выполненной на современном научном и методическом уровне, содержащей решение актуальной задачи по разработке научно-обоснованной прописи лекарственной формы в виде вагинальной растворимой пленки с содержанием сухого растительного экстракта и ее стандартизации, результаты которой имеют существенное значение для фармации и практической медицины. По актуальности темы, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Хамама Зина соответствует требованиям П. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, в редакции Постановления Правительства РФ от

21.04.2016 г., №335, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор, Хамама Зина, заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 - технология получения лекарств.

Отзыв подготовил:

Кандидат фармацевтических наук, 14.04.01.- технология получения лекарств, старший научный сотрудник АО "Институт фармацевтических технологий".

29 ноября 2018



Шняк Е. А.

121353, г. Москва, Сколковское шоссе, д.

21/32, стр. 1

8(916)586-33-42

E.mail: elizaweta@mail.ru

Подпись Шняк Е. А. заверяю:

Исполнительный директор АО "Институт

фармацевтических технологий", кандидат

фармацевтических наук



Кочкина Ю. В.