

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора фармацевтичних наук, професора, завідувачки кафедри аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету імені О.О. Богомольця Полової Жанни Миколаївни на дисертаційну роботу
Іванюк Олени Ігорівни
«Розробка складу та технології гелю вагінального з ресвератролом та кислотою гіалуроновою», подану до спеціалізованої вченої ради ДФ 64.605.006 при Національному фармацевтичному університеті, що утворена наказом МОН № 237 від 19.02.2021 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.

Менопаузальний синдром є проявом порушення ендокринної рівноваги в організмі жінки. Саме в цей період на фоні дефіциту статевих гормонів майже у кожної другої пацієнтки формуються якісні інволютивні зміни функціонування організму у вигляді вазомоторних, психоемоційних, генітоуринарних розладів і згодом обмінних порушень. Також з настанням менопаузи збільшується ризик супутніх захворювань незалежно від віку жінки та спостерігається тенденція до зростання частоти і ступеня прояву генітоуринарних розладів та сексуальних дисфункцій.

Отже, замісне гормональне лікування є патогенетичною терапією першої лінії і найефективнішим методом позбавлення менопаузальних симптомів, яке передбачає використання як засобів природного походження, так і синтетичних препаратів естрогенної дії. При наявності протипоказань або відмові від прийому гормональних засобів рекомендовано використовувати фітоестрогени – рослинні препарати, які ідентичні за своєю дією гормональним. Тому створення препаратів для покращення якості життя жінок під час естрогенодефіцитних станів є актуальною проблемою сучасної фармації.

На сьогодні велика увага серед фітоестрогенів приділяється ресвератролу, що має виражені антиоксидантні властивості, здатний зв'язуватися з рецепторами естрогенів, поповнюючи дефіцит гормонів та

нормалізуючи фізіологічні функції жінки.

Отже, автором для дослідження було обрано екстракт ресвератролу, який завдяки багатому хімічному складу використовується у народній та науковій медицині багатьох країн світу для лікування гінекологічних захворювань тощо. Тому, на підставі вище викладеного, вважаю, що дисертаційна робота Іванюк Олени Ігорівни, яка присвячена розробці нового лікарського засобу для лікування менопаузальних розладів на основі екстракту ресвератролу, становить науковий інтерес для сучасної медичної та фармацевтичної науки.

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 № 5 від 12. 12. 2016 р.).

Наукова новизна одержаних результатів.

Оцінюючи найважливіші здобутки дисертаційного дослідження, варто вказати на результати, що мають вагомий науковий новизну. Серед них – наукове обґрунтування та експериментальне опрацювання складу і технології виробництва комбінованого гелю вагінального з ресвератролом та кислотою гіалуроновою для лікування та профілактики гіпоестрогенових станів у жінок на підставі результатів фізико-хімічних, мікробіологічних, фармакотехнологічних та фармакологічних досліджень: розроблення методики якісного і кількісного визначення активних фармацевтичних інгредієнтів у гелі вагінальному, які дозволяють контролювати його якість і стабільність у процесі виробництва та зберігання. Автором встановлено оптимальний термін зберігання гелю – 27 місяців. Доклінічними дослідженнями доведено специфічну фармакологічну ефективність та

безпеку розробленого препарату.

За результатами проведених досліджень отримано патент України на корисну модель «Фармацевтична композиція для корекції гіпоестрогенових станів у жінок у формі гелю вагінального» № u 201905153 від 26.12.2019 р.

Практичне значення отриманих результатів.

На підставі проведених досліджень розроблено та запропоновано оригінальний лікарський засіб у формі гелю вагінального з ресвератролом та кислотою гіалуроновою під умовною назвою «Вагітрол» для профілактики та лікування гіпоестрогенових станів у жінок.

Розроблено проєкти МКЯ і технологічного промислового регламенту на виробництво гелю. Технологію апробовано в умовах виробництва ПАТ ХФЗ «Червона зірка» (м. Харків) (акт апробації від 05.02.2020 р.). Розроблено інформаційний лист № 255-2019 «Розробка технології вагінального гелю з ресвератролом та кислотою гіалуроновою».

Окремі фрагменти дисертаційної роботи впроваджені дисертантом у навчальний процес ряду закладів вищої освіти України, що підтверджується також актами впровадження.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Дисертація Іванюк О. І. ґрунтується на комплексному, системному підході, характеризується належним рівнем наукових узагальнень.

Проведений ґрунтовний аналіз даних наукової, інформаційно-довідкової літератури та маркетинговий аналіз фармацевтичного ринку України, дозволив дисертанту зробити висновок про доцільність розробки м'якої лікарської форми з екстрактом ресвератролу та гіалуроновою кислотою. Робота виконана на високому науковому рівні з використанням сучасних методів дослідження, а саме: фізико-хімічних, фармакотехнологічних, мікробіологічних та фармакологічних. Достовірність отриманих результатів підтверджено достатньою кількістю дослідів та їх статистичною обробкою. Структура дисертації характеризується логічністю

викладення матеріалу, що дозволило дисертанту послідовно розглянути всі окреслені питання. Наукові положення та висновки, що сформульовані у дисертації, експериментально обґрунтовані та логічно витікають із одержаних даних. Вважаю, що достовірність результатів і висновків не викликає сумніву.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях. Робота добре розпублікована. Опубліковані результати достатньо відображають зміст дисертації. За матеріалами дисертаційної роботи була опублікована 20 наукових праць, зокрема: 8 статей у наукових фахових виданнях (2 – у закордонних виданнях, з них 1 індексуються наукометричною базою даних Scopus), 1 патент на корисну модель, 10 тез доповідей та 1 інформаційний лист.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 225 сторінках друкованого тексту, складається зі вступу, огляду літератури, 4 розділів експериментальної частини, загальних висновків, списку використаних джерел і додатків. Обсяг основного тексту – 168 сторінок друкованого тексту. Робота ілюстрована 42 таблицями та 54 рисунками. Список використаних джерел містить 187 найменувань, з них 88 кирилицею та 99 латиницею.

У вступі обґрунтовано актуальність теми дисертації, визначено предмет та об'єкти дослідження, мету і завдання, розкрито наукову новизну, підкреслено теоретичне та практичне значення роботи, зазначено особистий внесок дисертанта та ступінь апробації одержаних результатів.

Перший розділ присвячений аналізу та систематизації даних літературних джерел щодо фармакокорекції урогенітальних симптомів, які розвиваються у жінок на тлі менопаузального естрогенодефіциту, медико-соціальної значущості досліджуваної проблеми. Наведено причинно-наслідковий зв'язок між віковим дефіцитом гормонів естрогенового ряду і «ранніми» проявами клімактеричного синдрому. Систематизовано наукові дані щодо патогенетичного механізму та застосовуваних сучасних підходів

до терапії генітоуринарного синдрому при менопаузі. Показано, що системне, і локальне застосування естрогенових гормонів має певні обмеження. Доведено, що альтернативою естрогеновмісним препаратам є вагінальні зволожувальні засоби тривалої дії, до яких належить гіалуронова кислота, а також засоби рослинного походження з естрогеноподібною активністю – фітоестрогени, зокрема, ресвератрол. Розглянуто сучасні методи дослідження мукоадгезивних властивостей лікарських препаратів.

У другому розділі визначено загальну концепцію досліджень із розробки складу і технології гелю вагінального з ресвератролом та кислотою гіалуроновою. Наведено характеристику сучасних допоміжних речовин та активних фармацевтичних інгредієнтів, використаних при розробці лікарського препарату у формі вагінального гелю. Показано комплекс фармакотехнологічних, фізико-хімічних, мікробіологічних та фармакологічних досліджень, що були використані при фармацевтичній розробці лікарського препарату, а також при контролі його якості.

Результати аналізу асортименту препаратів зазначеного напрямку дії на фармацевтичному ринку України та експериментальних досліджень з розробки складу та технології гелю вагінального наведено **у третьому розділі** дисертаційної роботи.

Встановлено, що на сьогодні фармацевтичний ринок поповнюється препаратами місцевої дії, у складі яких популярності набувають АФІ рослинного походження. Визначено необхідність та доцільність розробки вітчизняних засобів, що забезпечить їх доступність широкому колу пацієнтів до лікування та профілактики уrogenітальних проявів при менопаузі.

На першому етапі дисертантом було досліджено фізико-хімічні властивості АФІ, а саме: розчинність, мікроелементний склад, термостабільність, кристалографічні характеристики, та обрано раціональні розчинники: для екстракту ресвератролу – пропіленгліколь, для кислоти гіалуронової – воду очищену.

З метою вибору раціонального гелуютворювача були розроблені

зразки гелів з Aristoflex AVC, Sepimax Zen, Sepinov EMT 10, гідроксіетилцелюлозою, Карбополом Ultrez 21 та Methocel і вивчено їх органолептичні властивості, показники рН, встановлено реологічні параметри. За результатами досліджень обрано раціональний гелеутворювач Aristoflex AVC у концентрації 1,5%, що забезпечує стабільну коагуляційну структуру із псевдопластичним типом плинності та обумовлює добрі споживчі та біофармацевтичні властивості препарату.

Дисертантом було обґрунтовано вибір мукоадгезиву та його концентрації у складі гелю. Досліджено вплив натрію альгінату, метилцелюлози, Methocel та OraRez® W-100L16 на показники швидкості розподілу зразків гелю, діаметр плям під дією механічних сил, стійкість до розмивання, ступінь адгезії і текстурні характеристики. Визначено, що задовільні біоадгезивні характеристики має зразок гелю вагінального з вмістом натрію альгіната - 1,5%. За результатами біофармацевтичних досліджень обґрунтовано вміст пропіленгліколю у складі гелю. Мікробіологічними дослідженнями обрано раціональний консервант

Автором розроблено раціональний склад гелю вагінального під умовною назвою «Вагітрол».

У четвертому розділі дисертації наведено результати розробки методик кількісного та якісного визначення ресвератролу та кислоти гіалуронової у складі гелю методом ВЕРХ. Методом газової хроматографії зі полум'яно-іонізаційним детектором встановлено вміст і кількість пропіленгліколю у препараті. Проведено валідацію розробленої методики та встановлено її специфічність, лінійність, прецизійність (збіжність) та правильність.

На підставі проведених комплексних досліджень розроблено методики стандартизації гелю вагінального «Вагітрол» та встановлені вимоги специфікації для введення в проєкт МКЯ згідно з вимогами ДФУ.

Також у цьому розділі представлені результати дослідження стабільності розробленого препарату «Вагітрол» за двох режимів зберігання. На основі отриманих результатів встановлено термін придатності – 2 роки.

На підставі проведених досліджень розроблено технологію гелю вагінального з ресвератролом та кислотою гіалуроновою та визначено її критичні параметри.

У п'ятому розділі наведені результати фармакологічного скринінгу концентрації ресвератролу у складі гелю та вивчення специфічної активності гелю «Вагітрол» за впливом на мікробіоценоз вагінального секрету оварієктомованих самок шурів, функціональний стан центральної нервової системи у тесті «піднесений хрестоподібний лабіринт».

У доклінічних фармакологічних дослідженнях доведено, що застосування гелю відновлює вагінальний секрет до фізіологічного стану, підвищує функціональну активність епітеліальних клітин, сприяє нормалізації вмісту естрадіолу та прогестерону, помірно впливає на функціональний стан центральної нервової системи. Результати досліджень дозволили встановити, що оптимальний вміст ресвератролу в складі гелю становить 0,5%. Визначено нетоксичність та відповідність мікробіологічної чистоти препарату «Вагітрол» вимогам ДФУ.

Зауваження щодо змісту дисертації.

Дисертаційна робота Іванюк Олени Ігорівни в цілому є завершеною науковою працею, викладена чітко і логічно, добре оформлена та структурована. Слід зазначити, що робота має актуальність, практичну та наукову значимість.

У той самий час, при рецензуванні даної дисертаційної роботи виникли деякі рекомендації:

1. На мою думку, у розділі 3, п.3.4., стор. 120-122 доцільно було б спочатку навести результати визначення впливу пропіленгліколю у складі гелю на висихання зразків, а далі вже навести результати вивільнення ресвератролу із зразків гелів з вмістом ПГ 10 та 15%

