

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

начальника кафедри військової фармації Української військово-медичної академії, доктора фармацевтичних наук, професора Шматенка Олександра Петровича 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 України № 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. Як відомо, клімактеричні зміни в організмі жінки супроводжуються певними порушеннями рівноваги гормонального фону, що, насамперед, пов'язано з дефіцитом естрогенів. Одними з поширених проявів клімактеричного синдрому є урогенітальні розлади, до яких належать вагінальний свербіж, печія і сухість, що призводять до дискомфорту та поганого самопочуття жінок. У зв'язку з цим вирішення проблеми збереження здоров'я та якості життя жінок менопаузального віку передбачає пошук шляхів корекції, спрямованих на профілактику та лікування цих патологічних змін.

Враховуючи негативні наслідки гормональної терапії та у разі наявності протипоказань до неї, у сучасній медицині використовують більш безпечні альтернативні способи полегшення урогенітальних симптомів. До них належать лубриканти, зволожувачі слизової оболонки піхви та рослинні речовини – фітоестрогени, які виявляють м'яку естрогеноподібну дію та не мають негативного впливу на організм жінки.

На сьогодні раціональною вагінальною лікарською формою місцевої дії виступає гель, який здатен підтримувати вологість слизової оболонки піхви, усуваючи дискомфорт і сухість в статевих органах, та завдяки своїм структурно-механічним властивостям забезпечувати тісний контакт препарату

з місцем експозиції і високу біодоступність за рахунок швидкого всмоктування та потрапляння до системного кровотоку.

Як активні фармацевтичні інгредієнти (АФІ) у складі гелю автором запропоновано комбінацію гіалуронової кислоти та ресвератролу. Гіалуронова кислота має властивість зв'язувати воду, тим самим забезпечуючи підтримку вологості у тканинах піхви, служить природним бар'єром, який захищає тканини від бактерій і інфекцій, покращує відновні процеси у слизовій оболонці, проявляє регенеруючі і ранозагоювальні властивості. Ресвератрол, що виступає природним антиоксидантом та має гормоноподібну (естрогенну) дію, допоможе запобігти змінам, спровокованим дефіцитом гормонів, та, відповідно, нормалізувати стан під час клімактеричного періоду.

Тому, на підставі вище викладеного, вважаю, що дисертаційна робота Іванюк Олени Ігорівни, яка присвячена питанням створення вітчизняного лікарського засобу природного походження у формі вагінального гелю для фармакокорекції урогенітальних розладів у період естрогенодефіциту, 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» (№ державної реєстрації 0114U000945).

Наукова новизна одержаних результатів. На підставі фізико-хімічних, структурно-механічних, біофармацевтичних та біологічних досліджень автором уперше теоретично та експериментально обґрунтовано оптимальний склад, раціональну технологію та методи контролю якості лікарського препарату у формі вагінального гелю із комбінацією гіалуронової кислоти та ресвератролом.

Автором обґрунтовано спосіб уведення АФІ у склад гелю. Обрано раціональний гелеутворювач та встановлено його оптимальну концентрацію. Визначені умови проведення технологічного процесу.

Розроблені методики ідентифікації та визначення кількісного вмісту гіалуронової кислоти та ресвератролу в готовій лікарській формі методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ). Установлені показники якості вагінального гелю, які внесені до проєкту МКЯ.

Визначено термін і умови зберігання препарату під умовною назвою «Вагітрол» – 27 місяців при температурі 8–25 °С у первинному пакуванні (полімерних контейнерах по 5 мл).

Фармакологічними дослідженнями встановлено вірогідне підвищення вмісту естрадіолу та прогестерону при використанні гелю з ресвератролом та гіалуроновою кислотою, що сприятиме корекції гіпоестрогенових станів у жінок.

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 комплексу проведених випробувань для практичної медицини запропоновано новий лікарський препарат у формі вагінального гелю під умовною назвою «Вагітрол».

Технологію розробленого препарату апробовано у промислових умовах на базі ПАТ «ХФЗ “Червона зірка”» (акт від 05.02.2020 р.). Розроблені проєкти МКЯ і ТПР на виробництво гелю вагінального з гіалуроновою кислотою та ресвератролом.

Окремі фрагменти наукових досліджень упроваджені у навчальний процес кафедр низки закладів вищої освіти України: технології ліків Запорізького державного медичного університету (акт впровадження від 05.10.2020 р.); технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького (акт впровадження від 26.02.2020 р.); загальної фармації та безпеки ліків ІПКСФ НФаУ (акт впровадження від 03.09.2020 р.); аптечної технології ліків НФаУ (акт впровадження від 08.09.2020 р.); аптечної та промислової технології ліків

Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (акт впровадження від 05.11.2020 р.).

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Наукові положення, рекомендації і висновки, представлені у дисертації Іванюк О. І., базуються на експериментальних даних і логічно витікають з отриманих результатів. Усі розділи дисертаційної роботи виконані та викладені на високому науковому рівні із використанням сучасних фізико-хімічних, структурно-механічних, біофармацевтичних, мікробіологічних та фармакологічних досліджень. Обґрунтуванням наукових положень можна також вважати успішну апробацію технології та методів контролю якості препарату у виробництві. Висновки експериментально обґрунтовані, чітко та коректно викладені, що переконливо свідчить про достовірність отриманих результатів та не викликає їх сумнівів.

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

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота Іванюк О. І. викладена на 225 сторінках друкованого тексту (обсяг основного тексту складає 168 сторінок), і складається зі вступу, огляду літератури, експериментальної частини (розділи 2–5), загальних висновків, списку використаних джерел і додатків. Робота містить 54 рисунки та 42 таблиці. Список використаних джерел налічує 187 найменувань, з них 88 кирилицею, 99 латиницею.

У вступі висвітлено актуальність теми дисертації, охарактеризовано зв'язок роботи з науковими програмами, зазначено мету, завдання, предмет та об'єкти дослідження, розкрито наукову новизну, підкреслено практичне

значення одержаних результатів, зазначено особистий внесок дисертанта та ступінь апробації одержаних результатів.

У першому розділі дисертації наведений огляд літератури, який присвячений аналізу сучасних літературних джерел з питань медико-соціальних та клінічних аспектів вікового естрогенодефіциту у жінок, механізмів патогенезу і підходів до фармакотерапевтичної корекції даних патологій та їх ускладнень. Доведена перспективність застосування гіалуронової кислоти та фітоестрогенів при корекції генітоуринарного синдрому в менопаузі. Розглянуті основні біофармацевтичні аспекти розробки та дослідження вагінальних лікарських форм.

У другому розділі висвітлені особливості фармацевтичної розробки м'яких лікарських форм для застосування в гінекології та сформульовано методологію створення комбінованого препарату у формі вагінального гелю. Наведено характеристику АФІ та допоміжних речовин, що були використані у процесі дослідження. Обґрунтовано вибір сучасних методів для проведення фізико-хімічних, структурно-механічних, біофармацевтичних та біологічних досліджень, що дають змогу об'єктивно оцінювати якість дослідних зразків та готової лікарської форми на підставі одержаних результатів.

У третьому розділі дисертаційної роботи проведено огляд ринку препаратів для профілактики та лікування уrogenітальних симптомів у пре- та постменопаузальному періоді. Встановлено, що цей сегмент ринку представлений незначним асортиментом вітчизняних засобів і є перспективним для розробки нових препаратів для профілактики та лікування гіпоестрогенових станів у жінок.

Висвітлені результати теоретичних та експериментальних досліджень з розробки складу препарату у формі вагінального гелю під умовною назвою «Вагітрол».

На першому етапі дисертантом було досліджено елементний склад екстракту ресвератролу та підтверджено доцільність його використання у терапії естрогенодефіцитних станів у жінок. Проведено термогравіметричний

і мікроскопічний аналіз ресвератролу та гіалуронової кислоти, вивчено їх розчинність та обґрунтовано раціональний спосіб введення АФІ до складу вагінального гелю.

На підставі органолептичних, фізико-хімічних, структурно-механічних та мікробіологічних досліджень обрані допоміжні речовини та встановлено їх раціональні концентрації.

У четвертому розділі дисертації автором розроблено раціональну технологію отримання вагінального гелю для корекції гіпоестрогенових станів у жінок, складено технологічну схему та визначено критичні параметри у процесі виробництва м'якої лікарської форми.

Також наведено результати розробки методик контролю якості розробленого препарату та вивчення його стабільності.

Ідентифікацію і кількісне визначення ресвератролу та гіалуронової кислоти запропоновано проводити методом ВЕРХ, а пропіленгліколю – методом газової хроматографії зі полум'яно-іонізаційним детектором.

На основі комплексу випробувань вивчені основні показники якості вагінального гелю згідно вимог ДФУ, а саме: опис, ідентифікація, кількісне визначення, однорідність, рівень рН, маса вмісту упаковки та мікробіологічна чистота, які включені до проєкту МКЯ досліджуваного препарату.

Вивчено стабільність препарату при двох температурних режимах та встановлено рекомендований термін зберігання – 2 роки 3 місяці при температурі 8–25 °С у полімерних контейнерах по 5 мл.

У п'ятому розділі наведено результати фармакологічного скринінгу з вибору концентрації екстракту ресвератролу у складі вагінального гелю. Доклінічними фармакологічними дослідженнями 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.

Встановлено відсутність токсичної дії препарату при вагінальному та внутрішньошлунковому шляхах введення щурам. Згідно класифікації речовин за токсичністю вагінальний гель «Вагітрол» відносяться до V класу – практично нетоксичних речовин.

Також підтверджено відповідність мікробіологічної чистоти препарату «Вагітрол» вимогам ДФУ протягом усього терміну зберігання (27 міс.).

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 безперечно має актуальність, наукову та практичну значимість.

Але при рецензуванні дисертації виникли деякі зауваження та пропозиції:

1. Доцільніше було б навести розгорнуту технологію приготування кожного зразка гелю із зазначенням відповідних умов, оскільки для їх одержання використовуються різні основи (стор. 113, п. 3.3).

2. Доречно було б обґрунтувати вибір культур мікроорганізмів при дослідженні з вибору консерванта у складі препарату (стор. 137).

3. Інформацію про обрану кількість ресвератролу у складі гелю доцільно було б перенести з п. 3.4 (стор. 120) у п. 3.3 (стор. 113), під час першого згадування про це.

Вищевказані зауваження не є суттєвими і не зменшують наукової та практичної цінності дисертаційної роботи.

Відповідність дисертації вимогам «Порядку присудження наукових ступенів. У цілому дисертаційна робота Іванюк Олени Ігорівни за темою «Розробка складу та технології гелю вагінального з ресвератролом та кислотою гіалуроновою», на здобуття наукового ступеня доктора філософії є завершеною науковою працею, що має наукове та практичне значення для фармації та медицини. За актуальністю обраної теми, науковою новизною, обсягом і якістю виконаних досліджень, достовірністю отриманих результатів, їх теоретичною і практичною значимістю та кількістю наукових публікацій у

фахових виданнях повністю відповідає вимогам п. 10 «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 167 від 6 березня 2019 року (зі змінами, затвердженими Постановою Кабінету Міністрів України від 21 жовтня 2020 р. № 979), а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 226 – Фармація.

Офіційний опонент:

Начальник кафедри військової фармації
Української військово-медичної академії,
доктор фармацевтичних наук, професор,
Заслужений працівник фармації України



Олександр ШМАТЕНКО