

РЕЦЕНЗІЯ

про наукову новизну, теоретичне та практичне значення результатів
дисертації

ОСТАЩЕНКО Тетяни Миколаївни

на тему: *«Розробка складу та технології лікарських форм місцево-анестезуючої та протизапальної дії»* на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 15.00.01 «Технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація»

Актуальність теми. Ефективність лікування залежить не тільки від якісної медикаментозної терапії, а також від відповідних лікарських форм, що мають високу біодоступність та можуть бути використані як у цивільній, так і у військовій медицині. Серед таких лікарських форм особливе місце займають м'які лікарські засоби – крем, мазь. Розробка м'яких лікарських засобів та їх впровадження в медичну практику є актуальним та перспективним. Цей напрямок фармацевтичної технології має особливе значення для вітчизняної системи охорони здоров'я.

Розробка нової лікарської форми включає вирішення технологічних аспектів стабільності, біодоступності та забезпечення органолептичних властивостей, а також визначення способу застосування препарату. Зовнішній вигляд лікарської форми, її органолептичні показники мають певний психологічний вплив на пацієнта та здатні підвищити ефективність лікарської терапії.

Дисертаційна робота ОСТАЩЕНКО Тетяни Миколаївни на тему *«Розробка складу та технології лікарських форм місцево-анестезуючої та протизапальної дії»* присвячена вирішенню вищезазначених проблемних питань і є актуальною. На підставі вище означеного автором було сформульовано мету, завдання та методи дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана згідно плану науково-дослідних робіт НУОЗ

України імені П. Л. Шупика МОЗ України і є фрагментом наукової роботи кафедри фармацевтичної технології і біофармації «Науково-практичне обґрунтування складу та технології лікувальних та лікувально-косметичних засобів» (№ державної реєстрації 0117U002461), «Науково-практичне обґрунтування складу, технології та дослідження лікарських засобів для зовнішнього та парентерального застосування» (№ державної реєстрації 0122U200962) та є самостійним науковим дослідженням (№ державної реєстрації 0121U114161). Тему дисертаційної роботи затверджено на засіданні вченої ради НУОЗ України імені П. Л. Шупика (протокол № 10 від 08 грудня 2021 року).

Наукова новизна одержаних результатів. Остащенко Т.М. обґрунтовано актуальність розробки м'якого лікарського засобу у формі крему з лідокаїну гідрохлоридом, ібупрофеном, метилурацилом та СО₂ екстрактом ромашки і вперше доведено доцільність його застосування для лікування ран; науково обґрунтована можливість поєднання лідокаїну гідрохлориду, ібупрофену, метилурацилу та СО₂ екстракту ромашки у формі крему та мазі; виявлено взаємозв'язок між допоміжними речовинами, технологією, стабільністю і фармакокінетичними характеристиками (метод «in vitro») розробленого лікарського засобу; встановлено закономірності впливу технологічних, фізико-механічних та фізико-хімічних факторів на якість опрацьованих м'яких лікарських засобів; науково обґрунтована промислова технологія виробництва запропонованих ЛЗ, вивчено оптимальні умови та терміни зберігання, що забезпечують стабільність протягом всього фармацевтичного циклу виробництва і споживання.

Наукова новизна одержаних результатів підтверджується поданою заявкою на корисну модель u2023 03280 «Спосіб одержання мазі для лікування ран у хірургічній практиці», яка пройшла формальну експертизу та заявкою на винахід a2023 03281 «Мазь комплексної антимікробної, протизапальної та анестезуючої дії для лікування ран у хірургічній

практиці», яка пройшла формальну експертизу та проходить кваліфікаційну експертизу.

Практичне значення одержаних результатів. На основі проведених фізико-хімічних, фармако-технологічних, мікробіологічних та доклінічних фармакологічних досліджень розроблено та запропоновано для практичної фармації нові оригінальні МЛЗ під умовними назвами «МІЛР-крем» та «МІЛР-мазь анестезуючої, протизапальної та антимікробної дії, що містять лідокаїну гідрохлориду, ібупрофену, метилурацилу та СО₂ екстракту ромашки та дозволені до медичного застосування допоміжні речовини, що забезпечують стабільність препарату протягом встановленого терміну зберігання.

За результатами проведених досліджень на ЛЗ «МІЛР-крем» розроблено проекти технологічного регламенту (ТР) та МКЯ, апробованих в умовах ПАТ ХФЗ «Червона зірка», м. Харків, що підтверджено відповідними актами впровадження.

Технологія виготовлення в умовах аптеки апробована у Військово-медичному клінічному центрі Південного регіону, Військово-медичному клінічному центрі Західного та Національному Військово-медичному клінічному центрі «Головний військовий клінічний госпіталь».

Окремі фрагменти роботи впроваджено в освітній процес ряду кафедр закладів вищої освіти та практичну діяльність відділів медичного постачання військово-медичних клінічних центрів.

Повнота викладення матеріалів дослідження в опублікованих роботах, а також їх апробації. Опубліковано 21 наукова праця, із них: 8 статей (6 – у фахових виданнях України категорії Б; 2 – у наукометричних виданнях бази даних Web of Science), 1 монографія (розділ), 1 патент України на корисну модель, 1 заявка (опублікована) на патент України на винахід та 9 тез доповідей у збірниках наукових праць вітчизняних і міжнародних науково-практичних конференцій різного рівня

Публікації Остащенко Т. М. в повній мірі відображають суть роботи та

одержані результати дисертаційного дослідження.

Спеціальність, якій відповідає дисертація. Дисертаційна робота Остащенко Т.М. відповідає паспорту спеціальності в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація», (спеціалізація 15.00.01 «Технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація»).

Єдність змісту роботи, оцінка мови та стилю дисертації. Матеріали дисертації викладено послідовно у формально-логічний спосіб з дотриманням наукового стилю викладення.

Аналіз дисертаційної роботи. Дисертаційна робота Остащенко Т.М. оформлена відповідно до сучасних вимог, викладена на 245 сторінках рукописного тексту та включає вступ, огляд літератури (розділ 1), експериментальну частину (розділи 2–5), загальні висновки, список літератури та додатків. Обсяг основного тексту складає 162 сторінки. Дисертація ілюстрована 38 рисунками і 38 таблицями. Список використаної літератури містить 190 джерел, з них – 142 іноземних авторів.

У вступі обґрунтовано вибір теми, визначено об'єкти і предмет, мету і завдання дослідження, наведено методи досліджень, висвітлено наукову новизну і практичну значимість отриманих результатів. Подано відомості про особистий внесок здобувача, апробацію результатів роботи та дані щодо її обсягу і структури.

У першому розділі наведено аналітичний огляд літератури щодо створення лікарських засобів у формі крему для лікування ран. Увагу приділено застосуванню активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) у терапії зазначеної патології. Обґрунтовано актуальність розробки нових лікарських засобів анестезуючої і протизапальної дії для місцевого застосування при терапії шкірних ран.

Другий розділ містить загальну методологію досліджень та план основних блоків розробки м'якого лікарського засобу у формі крему. У розділі наведено характеристики діючих і допоміжних речовин та методи

досліджень, які застосовувалися під час фармацевтичної розробки лікарського засобу. Наведено методики контролю якості лікарського засобу.

У третьому розділі дисертантом наведено результати аналітичні дослідження фармацевтичного ринку України на наявність м'яких ЛЗ з лідокаїну гідрохлоридом, ібупрофеном, метилурацилом та екстрактом ромашки. Обґрунтовано вибір поверхнево-активних речовин у складі м'якої лікарської форми, а також обґрунтовано вибір оптимальної концентрації ібупрофену та метилурацилу методом *in vivo*. Автор здійснив вивчення кінетики вивільнення АФІ в залежності від способу їх введення до складу основи та вивчення залежності антимікробної активності препарату від технології виготовлення.

У четвертому розділі наведено результати реологічних, фізико-хімічних та фармакокінетичних досліджень розробленого ЛЗ під умовними назвами «МІЛР-крем» та «МІЛР-мазь».

Здійснено вивчення реологічних показників лікарського засобу: розроблений крем є в'язко-пружним твердим тілом та виключає самовільний плин крему з туби, а невисоке значення межі плинну 13,39 Па (при 25 °С) вказує на легку екструзію з туби та високу розподільну здатність по поверхні шкіри при намазуванні та характеризується псевдо-пластичним типом плинну.

Проведення фізико-хімічних досліджень лікарських засобів під умовними назвами «МІЛР-крем» та «МІЛР-мазь» показало термо- і колоїдну стабільність розроблених МЛЗ протягом 27 міс. зберігання, показник рН лежить в межах 5,5-7,0; термогравіметричними дослідженнями доведено про відсутність хімічної взаємодії між активними речовинами препарату та допоміжними речовинами основи; маса вмісту туби складає від 28,80 г до 31,20 г; контейнери є герметичними. Встановлено термін зберігання препаратів – 2 роки при температурі не вище 25 °С.

У п'ятому розділі наведено результати вивчення мікробіологічної чистоти препарату та фармакологічні дослідження крему під умовною назвою «МІЛР-крем» та «МІЛР-мазь».

Встановлено, що випробувані лікарські засоби за показником «мікробіологічна чистота» відповідають нормам ДФУ: в 1 г МЛЗ загальне число ТАМС не більше 102 КУО/мл, ТУМС – не більше 101 КУО/мл, а також відсутні *S. aureus* та *P. aeruginosa* і представники родини ентеробактерій.

Вивчено токсикологічну характеристику розробленого крему та мазі в «гострому» дослідженні на теплокровних тваринах. Встановлено середньо-смертельну дозу (ЛД₅₀ >5000 мг/кг) при внутрішньо-шлунковому введенні лабораторних тварин. Встановлено, що за показником «середньосмертельна доза при надходженні до шлунку» лікарські засоби відносяться до відносно нетоксичних речовин (V клас токсичності).

Результати проведених фармакологічних досліджень свідчать про відсутність резорбтивно-токсичного впливу, сенсibiliзуючих властивостей та подразнюючої дії на слизові оболонки очей, шкірні покриви.

Особистий внесок здобувача. Остащенко Т. М. проаналізовано та узагальнено дані сучасних наукових джерел літератури за темою дисертаційного дослідження. Автором особисто сформульовано мету роботи, визначені основні завдання та методи дослідження, які необхідні для виконання поставлених задач.

Проведено у повному обсязі експериментальні дослідження за темою дисертації, здійснено статистичну обробку отриманих результатів, проведено впровадження результатів досліджень в практику.

У наукових працях, опублікованих у співавторстві з науковим керівником – проф. Дроздовою А. О., проф. Тарасенко В. О., аспірантами Луцькою А. В та Томчуком В. В., дисертанту належать основний зміст виконаних експериментальних досліджень, а представлені у роботі отримані результати, разом з постановкою мети і завданнями досліджень обговорено з науковим керівником.

Текст дисертаційної роботи викладений з дотриманням наукового стилю, в якому відсутні порушення академічної доброчесності, а науково-прикладні, теоретичні та практичні положення, результати, висновки та

рекомендації, що викладені в дисертаційній роботі, автором отримано особисто.

Актуальність теми дисертаційної роботи для сучасної практичної медицини та фармації не викликає сумніву, а представлені результати і висновки проведених досліджень детально викладені та логічно витікають із поставлених завдань.

Зауваження і пропозиції.

Оцінюючи дисертаційну роботу Остащенко Т. М. позитивно в цілому, відзначаючи її актуальність, наукову новизну та практичне значення, вважаю за необхідне висловити деякі зауваження і пропозиції:

1. У розділі 2, п. 2.2.2 «Характеристика допоміжних речовин» для деяких наповнювачів та зв'язувальних речовин відсутні посилання на нормативні документи.

2. У розділі 3 п.3.6 схема 3.1 – 3.7, де відображено фрагменти технологічної схеми виготовлення модельного зразка при різних технологіях та способах введення АФІ доцільно було би перенести у Додатки та навести блок-схему повного технологічного процесу виготовлення ЛЗ.

3. При описі стадій технології виробництва МЛЗ у розділі 4, доцільно було б оцінити критичні параметри процесу, що впливають на якість отримання готового препарату та навести їх значення у вигляді окремої таблиці.

4. На наш погляд, робота перенасичена аббревіатурою, що дещо ускладнює сприйняття матеріалу. По-можливості доречно прибрати аббревіатури з назв таблиць та рисунків.

5. По тексту дисертації іноді зустрічаються невдалі вирази та орфографічні помилки.

У порядку проведення наукової дискусії вважаю доцільним щоб дисертантка відповіла на такі запитання:

1. Вами при розробки мазі та крему для лікування ран об обрано діапазон кислотно-лужного балансу рН 5,5-7,0. Як Ви це пояснюєте?

2. До складу розроблених Вами крему та мазі входять 7-8 найменувань допоміжних речовин, які відносяться до різних груп: ПАР, ГНР, полімер тощо. Чи досліджено Вами можливе взаємодія (фізико-хімічна, фармацевтична) між АФІ та допоміжними речовинами?

Однак, відмічені вище зауваження та пропозиції суттєво не впливають на загальну оцінку виконаної автором дисертаційної роботи та не знижують її наукової та практичної цінності.

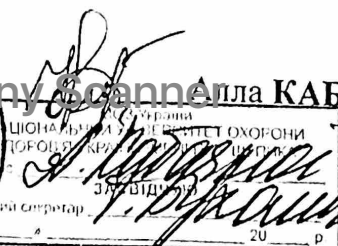
Висновок: Дисертаційна робота Остащенко Т.М. на тему «Розробка складу та технології лікарських форм місцево-анестезуючої та протизапальної дії» є самостійною працею та завершеним науковим дослідженням. Враховуючи актуальність теми дослідження, наукову новизну і практичне значення одержаних результатів, впровадження їх у практику, достатню повноту викладення матеріалів дисертації в опублікованих наукових працях, відповідність роботи вимогам пп. 6, 7, 8 Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановами Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 р. № 44 та Наказу МОН України від 19.08.2017 р. № 40 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», рекомендувати дисертацію Остащенко Тетяни Миколаївни на тему: «Розробка складу та технології лікарських форм місцево-анестезуючої та протизапальної дії» до розгляду у разовій спеціалізованій вченій раді на здобуття наукового ступеня доктора філософії із спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація».

Рецензент:

Професор кафедри фармації Національного
Університету охорони здоров'я

України імені П. Л. Шупика

доктор фармацевтичних наук, професор



Алла КАБАЧНА
Заступник декана
20__ р.