

## **ВІДГУК**

офіційного опонента

на дисертаційну роботу Остащенко Тетяни Миколаївни «Розробка складу та технології лікарських форм місцево-анестезуючої та протизапальної дії», представлену до спеціалізованої вченої ради ДФ 26.613.176 у Національному університеті охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, для розгляду та проведення офіційного захисту на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація»

### **Актуальність теми дисертації.**

Створення сучасних ефективних лікарських засобів вітчизняного виробництва з подальшим впровадженням їх у медичну практику є актуальним завданням медичної та фармацевтичної галузей. Серед окремих груп лікарських препаратів важливе місце належить ранозагоювальним засобам, асортимент яких на світовому ринку не обмежується лише традиційними м'якими лікарськими засобами, до яких входить обмежена кількість активних фармацевтичних інгредієнтів. Це обумовлює актуальність наукового пошуку щодо розширення асортименту сучасних ранозагоювальних лікарських засобів (ЛЗ) з бажаними фармакотерапевтичними властивостями вітчизняного виробництва. Більшість наявних на фармацевтичному ринку лікарських препаратів мають односпрямованість лікувальної дії, а також відзначаються відносною нетривалістю фармакологічного ефекту, при цьому їх лікувальна активність виявляється, головним чином, на поверхні рани і не сприяє ліквідації гнійної мікрофлори в глибині уражених тканин.

Вирішення проблеми якісного надання медичної допомоги при лікуванні ран та ранової інфекції потребує розширення асортименту лікарських засобів, особливо комплексної дії з урахуванням фази ранового процесу, що дозволять значно підвищити ефективність фармакотерапії. У зв'язку з цим, дисертаційна робота Остащенко Тетяни Миколаївни, яка присвячена розробці складу та технології лікарських форм місцево-анестезуючої та протизапальної дії, є незаперечно актуальною для сучасної фармацевтичної науки і практики.

### **Зв'язок з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт НУОЗ України імені П. Л. Шупика МОЗ України і є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри фармацевтичної технології і біофармації «Науково-практичне обґрунтування складу та технології лікувальних та лікувально-косметичних засобів» (державна реєстрація 0117U002461), «Науково-практичне обґрунтування складу, технології та дослідження лікарських засобів для зовнішнього та парентерального застосування» (державна реєстрація

0122U200962) та є самостійною науковою роботою (державна реєстрація 0121U114161).

**Ступінь обґрунтованості і достовірності наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертаційній роботі.**

Розроблена методологія дослідження та обрані методики, які є сучасними та відповідають концепції розробки м'яких лікарських форм, дозволили повною мірою виконати поставлені завдання.

Визначені завдання пов'язані з темою дисертації і науковими положеннями, які виносяться на захист, та поступово вирішуються в ході експериментальних досліджень і формуються як логічне завершення кожної задачі у висновках розділів. Структура роботи характеризується логічним викладом обґрунтованого наукового матеріалу. Одержані у процесі дослідження результати є достовірними, що підтверджується сучасними методами експериментальних досліджень. Наукові положення, висновки дисертаційної роботи та відкриті перспективні напрямки дисертанта з розробки лікарських засобів для лікування ранового процесу, ґрунтуються на достатньому експериментальному матеріалі.

Високий ступінь обґрунтованості та достовірності результатів і висновків, представлених у науково-експериментальній роботі Остащенко Тетяни Миколаївни не викликає сумніву.

**Структура і зміст основних положень дисертаційної роботи.**

Структура дисертаційної роботи Остащенко Т. М. складається з анотації, змісту, переліку умовних позначень, вступу та п'яти розділів: огляду літератури за тематикою дослідження, розділу з методологією дослідження, описом об'єктів та методик дослідження, трьох розділів з експериментальними дослідженнями, висновків, списку використаних джерел та додатків.

У *вступі* дисертаційної роботи здобувачем обґрунтовано вибір теми дослідження, окреслюється його мета і завдання, визначено об'єкти, предмет та методи досліджень. Також у вступі визначається наукова новизна отриманих результатів, їх практичне значення, особистий внесок здобувача, структура і обсяг дисертації, публікації та апробація результатів дисертаційного дослідження.

Теоретичну й інформаційну основу дисертаційних досліджень становить матеріал *першого розділу* дисертації (аналітичний огляд літератури). Дисертанткою здійснено аналіз відомостей наукової літератури відповідно до тематики дисертації. Автором досліджено сучасні тенденції та проблеми лікування ран у загальнодержавній системі охорони здоров'я, а також технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів для

лікування ранового процесу з урахуванням особливостей застосування ЛЗ із різним типом дисперсійного середовища. Здобувачем зосереджено увагу на основних аспектах фармацевтичної розробки топічних ЛЗ комплексної дії, проблемних питаннях щодо створення та виробництва ЛЗ для лікування ранового процесу. Аналітичний огляд сучасної наукової літератури проведено дисертанткою із використанням системно-логічного аналізу.

У *другому розділі* детально викладено загальну методологію досліджень, яка відображає сутність роботи і полягає у виконанні низки наукових завдань, структурованих у чотири етапи, із метою створення препаратів для лікування ран, а також представлені об'єкти досліджень, надано характеристику активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) й допоміжних речовин. Методи дослідження, обрані здобувачем, дозволяють вирішити окреслені завдання дисертаційного дослідження.

У *третьому розділі* надано результати аналітичних досліджень на наявність зареєстрованих ЛЗ місцевої дії з лідокаїну гідрохлоридом, ібупрофеном, метилурацилом та СО<sub>2</sub> екстрактом ромашки з метою вивчення доцільності комбінацій їх у складі м'яких лікарських засобів (МЛЗ), асортименту допоміжних речовин та виду лікарської форми.

Встановлено кількість ЛЗ з лідокаїну гідрохлоридом – 66 найменувань, з них 12 – у формі МЛЗ; з метилурацилом – 17 найменувань, з них 8 – у формі МЛЗ; та з ібупрофеном – 147 найменування, з них 8 – у формі м'яких ЛЗ - крем, гель.

Вивчено залежність якості емульсії від комплексу емульгаторів I та II роду (у співвідношенні 1:1 та 7:3 відповідно), що показав стабільність відповідних модельних зразків.

Методом *in vivo* шляхом вивчення швидкості та тривалості анестезуючої дії модельних зразків обґрунтовано оптимальний склад модельних зразків емульсії.

Методом *in vitro* (вивчення кінетики вивільнення лідокаїну гідрохлориду) встановлено залежність уповільнення процесу вивільнення лідокаїну гідрохлориду від комбінацій поверхнево-активних речовин (ПАР) – цетиловий спирт 2,0; кислота стеаринова 3,0; МСГ 3,0; Emulight 1,0 до 81 % (зразок 16) та введення розчину Na-КМЦ (зразок 17) – до 68,7 %.

Обґрунтовано залежність антиальтеративної активності (метод *in vivo*) зразків від способу введення ібупрофену (суспензія з поліетиленгліколем (ПЕГ 400)) та метилурацилу (суспензія з ПАР та олією вазеліною) до складу основи та їх концентрації (по 4 % відповідно).

Методами *in vitro* та *in vivo* обґрунтовано концентрацію лідокаїну гідрохлориду – 2 %.

Методами *in vitro* обґрунтовано раціональний спосіб введення активних фармацевтичних інгредієнтів до основи: метилурацил – у вигляді суспензії з ПАР та олією вазеліноюю; ібупрофен – у вигляді суспензії з ПЕГ 400; лідокаїну гідрохлорид – у вигляді розчину у воді з наступним додаванням Na-КМЦ; CO<sub>2</sub> екстракт ромашки – в останню чергу до готової маси.

Дисертанткою проведено ґрунтовне вивчення показників кінетики вивільнення лідокаїну гідрохлориду, ібупрофену та метилурацилу з основи в залежності від способу їх введення до основи.

Проведений комплекс фармако-технологічних досліджень дозволив розробити технологію виробництва зазначених лікарських форм як в умовах промислового підприємства, так і аптек, та провести апробацію запропонованої технології в умовах промислового виробництва ПАТ «ХФЗ «Червона зірка» і 3 аптечних закладів.

У четвертому розділі висвітлено результати проведеної якісної оцінки фармакокінетичного процесу *in vitro* та *in vivo* зі встановленням 17-ти фармакокінетичних параметрів, з метою доведення місцевої дії досліджуваних препаратів. Крім того, дисертанткою проведено ґрунтовне вивчення структурно-механічних і фізико-хімічних властивостей досліджуваних крему та мазі, що встановило їх відповідність нормам Державної фармакопеї України (ДФУ). Логічним продовженням вище проведених досліджень стало визначення термінів придатності досліджуваних препаратів.

У п'ятому розділі вивчено токсикологічні властивості ЛЗ у гострому дослідженні, за результатами яких дисертантом встановлено, що крем та мазь не проявляють резорбтивно-токсичної дії при епікутанному надходженні в організм та на слизові оболонки очей (відноситься до малонебезпечних речовин – 5 клас небезпеки та в дослідгах на морських свинках не проявляють сенсibiliзуючих властивостей).

Лікарські препарати в запропонованому складі не містять токсичних речовин, недозволених до використання у фармацевтичній промисловості та відповідають гігієнічним вимогам нормативних документів.

Проведено випробування розроблених ЛЗ за показником «мікробіологічна чистота», та доведена оптимальність застосування методу мембранної фільтрації.

Висновки узагальнюють результати проведених досліджень, є об'єктивними, чіткими та належним чином аргументованими. Обсяг матеріалу виконаних наукових досліджень є достатнім для формування обґрунтованих та достовірних висновків і рекомендацій.

Структура та оформлення відповідають вимогам, що висуваються до дисертаційних робіт, матеріал викладено системно. Загальний обсяг дисертації

– 245 сторінок, основного тексту – 162 сторінки. У роботі 38 таблиць, 38 рисунків, список використаних джерел містить 190 найменувань.

#### **Наукова новизна отриманих результатів.**

Наукова новизна отриманих результатів підтверджена патентом України на корисну модель № 155359 «Спосіб одержання мазі для лікування ран у хірургічній практиці». Опубліковано заявка на винахід а2023 03281 «Мазь комплексної антимікробної, протизапальної та анестезуючої дії для лікування ран у хірургічній практиці».

В роботі розв'язано теоретичні та практичні проблеми фармацевтичної технології, зокрема вирішено важливе й актуальне теоретичне завдання з розроблення методологічних принципів із метою оптимізації експериментальних досліджень створення комбінованих лікарських засобів.

Наукова новизна дисертаційного дослідження пояснена автором логічно й чітко, більшість сформульованих в роботі положень, висновків та рекомендацій обґрунтовано і розроблено вперше.

Так, уперше автором науково обґрунтована доцільність поєднання лідокаїну гідрохлориду, ібупрофену, метилурацила та СО<sub>2</sub> екстракту ромашки у формі крему та мазі; доведено вплив допоміжних речовин на технологію виготовлення, стабільність і кінетичні параметри розроблених МЛЗ; встановлено залежність якості опрацьованих МЛЗ від фармакотехнологічних та фізико-хімічних параметрів; вивчено кінетичні показники АФІ у складі крему (in vitro, in vivo) та мазі (in vitro).

#### **Практичне значення отриманих результатів.**

Заслугує на увагу масштабність практичного значення дисертаційних досліджень для фармацевтичної науки й практики. На підставі цілеспрямованого регулювання фармакотехнологічних факторів створено та запропоновано для практичної медицини та фармації нові ЛЗ місцево-анестезуючої та протизапальної дії для лікування ран та ранової інфекції. Одержані результати науково-практичних досліджень є фундаментальною основою для оптимізації системних технологічних принципів розробки комбінованих ЛЗ у формі крему та мазі для лікування різних фаз ранового процесу.

На препарати розроблено нормативну документацію. За результатами проведеної роботи апробовані промислові технології виготовлення та напрацьовані дослідно-промислові зразки розроблених крему та мазі в умовах виробництва виробництва ПАТ «ХФЗ «Червона зірка», м. Харків.

Впроваджено у освітньо-науковий процес закладів вищої освіти України медичного та фармацевтичного профілю інші фрагменти проведеного дослідження, що підтверджено 6-ма актами впровадження.

**Повнота викладу основних наукових положень, висновків в опублікованих працях.**

Основні наукові положення проведеного дослідження викладені у 21 публікації: 6 статей у фахових виданнях України категорії Б; 2 – у наукометричних виданнях бази даних Web of Science, 1 монографія (розділ), 1 патент України на корисну модель, опублікована 1 заявка на винахід та 9 тез доповідей. Публікації повністю відображають результати дослідження.

**Академічна доброчесність.**

Дисертація Остащенко Т. М. містить результати власних досліджень автора. Використання ідей, результатів і відомостей інших авторів мають посилання на відповідне джерело інформації. Ознак порушень норм академічної доброчесності не виявлено. Дисертантом дотримано вимог законодавства про авторське право. Відомості про результати наукових досліджень та використані методики подано достовірно та в повному обсязі.

**Дискусійні положення та зауваження до змісту дисертаційної роботи.**

Загалом робота Остащенко Т. М. заслуговує на позитивну оцінку, однак при ознайомленні виникло декілька зауважень та запитань.

**Зауваження і пропозиції:**

1. Третій розділ дисертації перенасичений формулами, математичними розрахунками та таблицями, які займають більше однієї сторінки. Дисертанту доцільно було б систематизувати напрацьований матеріал і винести частину його у додатки.

2. В розділі 4.2 «Фізико-хімічні дослідження МЛЗ під умовними назвами «МІЛР-крем» та «МІЛР-мазь» доцільним було б показати вивчення стабільності розроблених ЛЗ в аптечних умовах.

3. На мій погляд робота пернасичена абривіатурою, складносурядними та складнопідрядними реченнями, що ускладнює сприйняття матеріалу.

У порядку проведення наукової дискусії вважаю доцільним, щоб дисертантка відповіла на наступні **запитання:**

1. Чи робили Ви фармакоеконімічні розрахунки собівартості розроблених вами лікарських форм? І чи будуть вони конкурентно спроможні на ринку України? Адже якісний склад мазі та крему налічує велику кількість як АФІ, так і допоміжних речовин, то і собівартість відповідно буде великою?

2. У Вашій роботі наведено один вид пакування, в якому ви проводили дослідження – туби. Які ще можливі варіанти пакування для розроблених МЛЗ.

3. З метою обґрунтування оптимального складу модельних зразків емульсій (розділ 3, табл. 3.8 і 3.9) Вами теоретичними розрахунками обрано таку кількість емульгаторів, щоб емульсія мала показник ГЛБ 9 – 12. Чим обумовлено вибір показника ГЛБ?

### Загальний висновок.

З усього вищесказаного можна зробити висновок, що дисертаційна робота Остащенко Т. М. має актуальну тематику, виконана з використанням сучасних методів дослідження, має наукову новизну та практичне значення отриманих результатів, виконана з дотриманням академічної доброчесності.

Дисертація Остащенко Тетяни Миколаївни «Розробка складу та технології лікарських форм місцево-анестезуючої та протизапальної дії» є закінченою науковою роботою, цілком описує вирішення поставлених завдань та досягнення мети дослідження. За новизною, актуальністю, обсягом досліджень, рівнем упровадження одержаних результатів та практичною значимістю дисертаційна робота відповідає вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою КМУ від 12 січня 2022 року № 44, а її автор, Остащенко Тетяна Миколаївна заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація».

### Офіційний опонент

Завідувач кафедри технології ліків  
Запорізького державного  
медико-фармацевтичного університету,  
доктор фармацевтичних наук, професор



Власноручний підпис

ПІДТВЕРДЖУЮ

Нач. відділу кадрів Запорізького державного  
медико-фармацевтичного університету

«    »    20    р. Підпис *SM*

Віталій ГЛАДИШЕВ

*Солодуненко А.Б.*