

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.

Лікування ран залишається невирішеною до теперішнього часу медичною проблемою світової системи охорони здоров'я. Сучасні підходи до лікування ран як мультикомпонентного процесу актуалізують завдання подальшого розширення асортименту лікарських засобів топічної дії, що здатні забезпечити безпосередній вплив на провідні фактори патогенезу ранового процесу - очищення рани, зменшення запально-інфільтративних процесів, прискорення регенерації тканин. Важливе місце у місцевому лікуванні ранового процесу належить м'яким лікарським засобам на емульсійних основах, яким притаманна здатність ефективно проводити активні фармацевтичні інгредієнти до ранових каналів та порожнин.

В зв'язку з цим робота, присвячена розробці складу та технології лікарських засобів у формі крему і мазі з комплексною анестезуючою, протизапальною та антимікробною дією, що дозволить розширити арсенал ліків для ефективного лікування ран, є актуальною.

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.

Дисертантка шляхом застосування комплексу фармакотехнологічних, фізико-хімічних, структурно-механічних, біофармацевтичних, мікробіологічних та фармакологічних досліджень обґрунтувала та експериментально підтвердила оптимальний склад, технологію і методи контролю якості крему та мазі з лідокаїну гідрохлоридом, ібупрофеном, метилурацилом та СО₂ екстрактом ромашки. Розроблена методологія дослідження та обрані методики дозволили повною мірою виконати поставлені завдання. Всі етапи дослідження виконані

послідовно, з використанням загальнонаукових і спеціальних методів дослідження. Висновки, наведені в роботі, обґрунтовані одержаними результатами, а їх достовірність підтверджена проведеною на кожному з етапів дослідження статистичною обробкою отриманих результатів.

Структура і зміст основних положень дисертаційної роботи.

Дисертаційна робота Остащенко Т.М. має класичну будову та складається з анотації, змісту, переліку умовних позначень, вступу, п'яти розділів, висновків, списку використаних джерел та додатків.

У *вступі* наведено обґрунтування вибору теми дослідження, його мету та завдання. Сформульовані об'єкт і предмет дослідження, висвітлені наукова новизна та практичне значення отриманих результатів, публікації та апробація результатів дисертаційного дослідження, а також відзначено особистий внесок дисертантки.

У *першому розділі* представлені результати проведеного аналізу наукових даних щодо проходження ранового процесу та ролі м'яких лікарських засобів у лікуванні ран, а також узагальнено підходи до розробки нових лікарських засобів комбінованої дії для забезпечення комплексного впливу на фактори патогенезу ранового процесу, що визначило перспективність розробки лікарських засобів у формі крему і мазі з комбінацією лікарських речовин із антимікробною, протизапальною, анестезувальною та репаративною дією.

Другий розділ детально висвітлює методологію проведення дослідження, спрямованого на розробку складу та технології крему і мазі з лідокаїну гідрохлоридом, ібупрофеном, метилурацилом та СО₂ екстрактом ромашки. Також у розділі охарактеризовано об'єкти дослідження та застосовані методи і методики досліджень.

У *третьому розділі* наведено результати проведеного аналізу фармацевтичного ринку України на наявність м'яких лікарських засобів з вмістом лідокаїну гідрохлориду, ібупрофену, метилурацилу, біологічно активних сполук лікарських рослин та їх комбінацій. Обґрунтовано тип емульсійної основи, склад та концентрації комплексу допоміжних речовин для лікарських засобів у формі крему і мазі. Подальшими дослідженнями методами *in vitro* та *in vivo* обґрунтовані концентрації активних фармацевтичних інгредієнтів й технологічні способи їх введення до основи. Вивчення залежності антимікробної активності препарату та кінетики вивільнення лікарських речовин в залежності від технологічного методу введення їх до основи дозволило розробити технологічні процеси виготовлення крему і мазі в промислових умовах та в умовах аптеки.

У *четвертому розділі* представлені результати реологічних досліджень лікарського засобу «МІЛР-крем», які визначають розроблений крем в'язко-пружним твердим тілом, що характеризується псевдо-пластичним типом плинучості. На підставі комплексних реологічних, фізико-хімічних та фармакотехнологічних досліджень встановлено специфікаційні характеристики розроблених м'яких лікарських засобів під умовними назвами «МІЛР-крем» та «МІЛР-мазь». Фармакокінетичними дослідженнями розробленого лікарського засобу під

умовною назвою «МІЛР-крем» методом *in vivo* встановлено 17 параметрів препарату.

У *п'ятому розділі* наведено результати досліджень мікробіологічної чистоти лікарських засобів під умовними назвами «МІЛР-крем» та «МІЛР-мазь» після їх виготовлення та у процесі зберігання протягом 27 місяців при двох температурних режимах. Вивчення специфічної активності розроблених лікарських засобів показало, що їм притаманна виражена антиексудативна та антиальтеративна активність. Дослідження токсикологічних властивостей розроблених лікарських засобів засвідчило їх нетоксичність, а також відсутність резорбтивно-токсичного, сенсibiliзуючого та подразнюючого ефекту на слизові оболонки очей та шкірні покриви тварин.

Висновки корелюють з метою та завданнями дослідження, логічно витікають з результатів, отриманих в ході досліджень та описаних у попередніх розділах.

Структура та оформлення відповідають вимогам, що висуваються до дисертаційних робіт, матеріал викладено системно. Обсяг основного тексту складає 162 сторінки, робота ілюстрована 38 рисунками та містить 38 таблиць. Список літературних джерел налічує 190 найменувань, з них 48 кирилицею та 142 латиницею.

Наукова новизна отриманих результатів.

Дисертанткою вперше обґрунтована актуальність розробки м'яких лікарських засобів з лідокаїну гідрохлоридом, ібупрофеном, метилурацилом та СО₂ екстрактом ромашки у формі крему та мазі; доведений вплив допоміжних речовин на технологію виготовлення, стабільність і кінетичні параметри розроблених лікарських форм; розроблено промислову та аптечну технологію виробництва/виготовлення опрацьованих крему та мазі; обґрунтовано оптимальні умови та термін зберігання лікарських форм та вивчено кінетичні показники активних фармацевтичних інгредієнтів у складі крему (*in vitro*, *in vivo*) та мазі (*in vitro*).

Наукова новизна отриманих результатів досліджень підтверджена патентом України на корисну модель № 155359 «Спосіб одержання мазі для лікування ран у хірургічній практиці» та поданням заявки на винахід «Мазь комплексної антимікробної, протизапальної та анестезуючої дії для лікування ран у хірургічній практиці», яка проходить кваліфікаційну експертизу.

Практичне значення отриманих результатів.

Розроблено склад і технологію крему та мазі з вмістом лідокаїну гідрохлориду, ібупрофену, метилурацилу та СО₂ екстракту ромашки для лікування ран. Опрацьований проєкт технологічного промислового регламенту (акт від 18.12.2023 р.) апробований в умовах ПАТ ХФЗ «Червона зірка», м. Харків (акт від 18.12.2023 р.). Розроблені технологічні інструкції (акти від 11.10.2023 р. та 12.10.2023 р.) на виробництво/виготовлення крему та мазі в аптеках пройшли апробацію у 3-х Військово-медичних клінічних центрах (акти від 11.10.2023 р., 12.10.2023 р.).

Окремі фрагменти дисертаційної роботи впроваджено у практичну роботу 3-х Військово-медичних клінічних центрів та навчальний процес 6 кафедр

технології ліків і біофармації медичних (фармацевтичних) закладів вищої освіти України, що підтверджено наведеними у додатках актами впровадження.

Повнота викладу основних наукових положень, висновків в опублікованих працях.

Основні наукові положення дисертаційного дослідження викладені у 8 статтях (6 – у фахових виданнях України категорії Б; 2 – у наукометричних виданнях бази даних Web of Science), 1 монографії (розділ), 1 патенті України на корисну модель, 1 заявці на патент України на винахід, 9 тезах доповідей. Публікації повністю відображають результати дослідження.

Академічна доброчесність.

Дисертація Остащенко Т.М. містить результати власних досліджень авторки. Використання ідей, результатів і відомостей інших авторів мають посилання на відповідне джерело інформації. Ознак порушень норм академічної доброчесності не виявлено. Дисертанткою дотримані вимоги 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. У розділі 3 рис. 3.2 «Діаграма кількості ЛЗ з лідокаїну гідрохлоридом у залежності від ЛФ» та рис. 3.3 «Діаграма кількості ЛЗ в залежності від ЛФ» частково дублюють інформацію; при цьому тип діаграми, що обраний для рис. 3.3, не ілюструє результати дослідження у повній мірі.

2. Не логічним виглядає висвітлення експериментального обґрунтування концентрації трьох АФІ зі складу лікарських засобів (лідокаїну гідрохлориду, ібупрофену і метилурацилу) у розділі 3, а СО₂ екстракту ромашки – у розділі 5.

3. Потребує більшої деталізації обґрунтування вибору способу введення СО₂ екстракту ромашки до складу основи м'яких лікарських засобів.

4. В роботі зустрічаються некоректні вислови та орфографічні помилки.

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

1. Чи вивчались в межах дисертаційного дослідження інші АФІ рослинного походження з протизапальною і регенеративною активністю як перспективні складові м'яких лікарських засобів для лікування ран?

2. У розділі 3, підрозділі 3.5 «Вивчення кінетики вивільнення АФІ в залежності від способу їх введення до складу основи крему та мазі» представлені відомості щодо кінетики вивільнення лідокаїну гідрохлориду, ібупрофену і метилурацилу. Чи досліджували кінетику вивільнення СО₂ екстракту ромашки?

Загальний висновок.

Дисертаційна робота Остащенко Т.М. «Розробка складу та технології лікарських форм місцево-анестезуючої та протизапальної дії» є завершеною науковою роботою і за актуальністю тематики, обсягом виконаних досліджень, новизною отриманих результатів, ступенем обґрунтованості наукових положень і рекомендацій, результатами впровадження, повнотою викладу результатів

роботи у фахових виданнях та наукометричних виданнях бази даних Web of Science, вимогам щодо дотримання академічної доброчесності 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 технологій
фармацевтичних препаратів

Національного фармацевтичного університету,
доктор фармацевтичних наук, професор


Олександр КУХТЕНКО

Підпис д.фарм.н., проф. Кухтенко Олександра засвідчую:

Начальник відділу кадрів НФаУ

Орина ПРИСІЧ

