

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу

Остащенко Тетяни Миколаївни

на тему «**Розробка складу та технології лікарських форм місцево-анестезуючої та протизапальної дії**», подану до захисту у спеціалізовану вчену раду ДФ 26.613.176 при Національному університеті охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, яка утворена наказом Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика від 12.04.2024 р. № 1624 для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань – 22 «Охорона здоров'я», за спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація

Актуальність теми дисертації. Серед усіх органів людського тіла шкіра є найбільш схильною до пошкоджень, травм, подряпин і опіків, в результаті чого послаблюється здатність забезпечувати захист організму від зовнішнього середовища. Найбільш поширеною перешкодою для загоєння пошкоджень шкіри є інфікування. М'які лікарські засоби місцево-анестезуючої та протизапальної дії є оптимальною лікарською формою, яка дозволяє безпосередньо наносити лікарські речовини на поверхню ушкодженої або запаленої шкіри, коли немає глибоких пошкоджень тканин.

На сьогоднішній час дана лікарська форма є важливою і для військовослужбовців ЗСУ для лікування поверхневих ран та ушкоджень шкіри.

Тому дисертаційна робота Остащенко Т. М., яка присвячена розробці та дослідженню нових лікарських засобів у формі мазі та крему анестезуючої, протизапальної та антимікробної дії, що будуть сприяти відновленню пошкодженої шкіри, є актуальною для сучасної медицини та фармації.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри фармацевтичної технології і біофармації НУОЗ України імені П. Л. Шупика МОЗ України «Науково-практичне обґрунтування складу та технології лікувальних та лікувально-косметичних засобів» (державна реєстрація 0117U002461) та «Науково-практичне обґрунтування складу, технології та дослідження лікарських засобів для зовнішнього та парентерального застосування» (державна реєстрація 0122U200962). Тема

дисертаційної роботи затверджена на засіданні вченої ради НУОЗ України імені П. Л. Шупика (протокол від 08 грудня 2021 року №10).

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність. Дисертаційні дослідження виконані на сучасному науковому рівні. Всі наукові положення, висновки та практичні рекомендації базуються на експериментальному матеріалі та логічно витікають з одержаних результатів. Загальні висновки до дисертації повністю відображають результати проведеної роботи, а їх достовірність не викликає сумніву. Матеріал, наведений у дисертаційній роботі Остащенко Т. М., є новим та перспективним для впровадження у практичну фармацію. Отримані дисертантом результати достатньо оприлюднені в матеріалах наукових форумів та наукових виданнях.

Наукова новизна одержаних результатів. У дисертаційній роботі вперше обґрунтовано методологічний підхід до розробки складу та технології м'яких лікарських засобів з анестезуючою, протизапальною, антимікробною дією для лікування ран у формі крему та мазі з лідокаїну гідрохлоридом, ібупрофеном, метилурацилом та CO₂ екстрактом ромашки, який полягає в обґрунтуванні вибору активних фармацевтичних інгредієнтів та допоміжних речовин, встановленні залежності якості опрацьованих м'яких лікарських засобів від фармакотехнологічних та фізико-хімічних параметрів, розробці оптимального складу, раціональної технології засобів у формі мазі і крему та їх всебічному дослідженню.

Новизна проведених досліджень захищена патентом України на корисну модель № 155359 «Спосіб одержання мазі для лікування ран у хірургічній практиці», а також опубліковано заявку на винахід, яка пройшла формальну експертизу та проходить кваліфікаційну експертизу.

Практичне значення одержаних результатів. Робота є експериментальним дослідженням, за результатами якого запропоновано нові м'які лікарські засоби у формі крему та мазі із лідокаїну гідрохлоридом, ібупрофеном, метилурацилом та CO₂ екстрактом ромашки для лікування ран.

Розроблено проєкт технологічного промислового регламенту, який апробовано в умовах ПАТ ХФЗ «Червона зірка», м. Харків, та технологічні інструкції на виробництво (виготовлення) крему та мазі.

Результати дослідження впроваджено у практичну роботу Військово-медичного клінічного центру Південного та Західного регіонів та Військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь».

Окремі фрагменти дисертаційної роботи впроваджено у науково-педагогічний процес низки кафедр закладів вищої освіти України.

Основний зміст дисертації та його оцінка. Дисертаційна робота Остащенко Тетяни Миколаївни структурована відповідно до вимог МОН України. Вона складається зі вступу, п'яти розділів, загальних висновків, списку використаних джерел літератури та додатків.

Анотації українською та англійською мовами оформлені згідно з чинними вимогами.

У *вступі* обґрунтовано актуальність теми дисертаційної роботи, мету і завдання дослідження, наукову новизну і практичну значущість отриманих результатів, описано особистий вклад дисертанта у виконання дисертаційної роботи, перераховано наукові заходи, де проведена апробація результатів роботи, наведені об'єм і структура дисертації.

Перший розділ присвячений огляду літературних джерел щодо розробки лікарських засобів місцевої дії для лікування ран. У розділі описані особливості загоєння ран м'яких тканин в умовах дії локальних та системних чинників, роль м'яких лікарських форм та ефект речовин рослинного походження, місцевих анестетиків і нестероїдних протизапальних засобів у процесі загоєння ран шкіри, а також представлено сучасний стан розробки нових лікарських засобів для місцевого застосування анестезуючої і протизапальної дії, зокрема значну увагу приділено способам досягнення бажаного терапевтичного ефекту даних препаратів.

Розділ написаний на високому науково-методичному рівні з критичним аналізом сучасних джерел наукової літератури та висновками.

У другому розділі наведені загальна методологія досліджень з розробки м'яких лікарських форм, характеристика об'єктів та методів дослідження.

Результати експериментальних досліджень автором наведені у 3-5 розділах.

Третій розділ дисертації присвячений обґрунтуванню складу та технології м'яких лікарських засобів з лідокаїну гідрохлоридом, ібупрофеном, метилурацилом та СО₂ екстрактом ромашки. Наведено результати дослідження фармацевтичного ринку України на наявність м'яких лікарських засобів з вказаними активними фармацевтичними інгредієнтами, а також детально вивчено допоміжні речовини, які входять до складу даних м'яких лікарських засобів та відіграють важливу роль у забезпеченні їх терапевтичної ефективності. Обґрунтовано вибір типу емульсії для створюваних лікарських засобів місцево-анестезуючої і протизапальної дії, який базується на розумінні процесу загоєння ран та вимог до лікарського засобу даного напрямку дії - не перешкоджати газообміну, сприяти зволоженню рани, добре змішуватись з ексудатами рани тощо. Обґрунтовано вибір ПАР у складі м'яких лікарських засобів; як олійну фазу у складі лікарських засобів обрано олію вазелінову. Доведено, що комбінування ПАР та застосування Na-КМЦ у складі м'яких лікарських засобів впливає на швидкість вивільнення лідокаїну гідрохлориду з лікарської форми. Концентрацію ібупрофену і метилурацилу у лікарських формах експериментально обґрунтовано на основі аналізу показників площі ран та швидкості загоєння ран у дослідних тварин. Вивчено кінетику вивільнення АФІ залежно від способу їх введення до складу основи крему та мазі, а також залежність антимікробної активності препаратів від технології лікарських засобів.

На основі проведеного комплексу досліджень розроблено склад і технологію лікарських засобів у формі крему та мазі з лідокаїну гідрохлоридом, ібупрофеном, метилурацилом та СО₂ екстрактом ромашки під умовними назвами «МІЛР-крем» та «МІЛР-мазь».

Четвертий розділ присвячений фізико-хімічним, біофармацевтичним та

фармакокінетичним дослідженням розроблених крему та мазі, зокрема проведено реологічні дослідження лікарських засобів, вивчено колоїдну та термостабільність, осмотичну активність та рН засобів. Термогравіметричними дослідженнями доведено відсутність хімічної взаємодії між активними речовинами препарату «МІЛР-крем» та допоміжними речовинами основи. Встановлено термін зберігання препаратів – 2 роки при температурі не вище 25 °С. Методом *in vivo* встановлено 17 фармакокінетичних параметрів препарату «МІЛР-крем» у м'язевих тканинах при однократному нанесенні на шкіру щурів. Доведено, що препарат має місцеву дію: терапевтичний ефект лікарського засобу пов'язаний з його концентрацією в тканинах.

У *п'ятому розділі* наведені результати мікробіологічних та фармакологічних досліджень м'яких лікарських засобів під умовними назвами «МІЛР-крем» та «МІЛР-мазь», зокрема дослідження мікробіологічної чистоти препаратів та специфічної активності (антиексудативної та антиальтеративної дії). У розділі також наведені результати токсикологічних досліджень розроблених м'яких лікарських засобів. Встановлено, що розроблені м'які лікарські засоби можна віднести до V клас токсичності (відносно нетоксичних речовин). Доведено, що препарати не викликають резорбтивно-токсичного, сенсibiliзуючого та подразнюючого ефекту на слизові оболонки очей та шкірні покриви тварин.

Дисертантом сформульовано загальні висновки, які відповідають меті та поставленим завданням дослідження і логічно витікають з одержаних результатів.

Список використаної літератури оформлений згідно з чинними вимогами, містить 190 джерел, з них 48 кирилицею та 142 латиницею.

Повнота викладу наукових положень дисертації в наукових працях. Основні положення дисертаційної роботи викладені у 21 науковій праці, 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 на патент України на винахід та 9 тез доповідей.

Публікації висвітлюють основні положення усіх розділів дисертаційної роботи.

У роботі відсутні порушення академічної доброчесності.

Зауваження і пропозиції. Оцінюючи позитивно дисертаційну роботу в цілому, відзначаючи її безперечну актуальність, наукову та практичну значимість, необхідно висловити деякі зауваження і пропозиції:

1. Оскільки у дисертаційній роботі розробляються засоби для нашкірного застосування, у розділі 3, п. 3.1 *Аналітичні дослідження фармацевтичного ринку України на наявність лікарських засобів з лідокаїну гідрохлоридом, ібупрофеном, метилурацилом та екстрактом ромашки* доцільно було б представити лише результати дослідження м'яких лікарських засобів з вказаними речовинами, які належать до групи D Дерматологічні засоби, а не наводити результати за всіма лікарськими формами та різними групами за АТС класифікацією.
2. У табл. 3.7 не зовсім вдалим є поділ допоміжних речовин на групи: консерванти, ВМС, ПАР, стабілізатори, емоменти, олії та інші, оскільки консерванти, ВМС, ПАР можна віднести до стабілізаторів, так як і олії - до емоментів.
3. У розділі 3 доцільно було б детальніше обґрунтувати вибір АФІ – CO₂ екстракту ромашки та його концентрації.
4. У роботі зустрічаються технічні граматичні помилки, не вдалі вирази; не всі використані скорочення включені у перелік умовних позначень.

При ознайомленні з дисертаційною роботою виникли запитання, які доцільно обговорити в ході наукової дискусії:

1. При проведенні досліджень експериментальних зразків м'яких лікарських засобів ви використовуєте термін «зберігання у природних умовах», який температурний режим передбачають такі умови?

2. Вами проведені доклінічні дослідження: гостра токсичність та специфічна активність. Вивчення гострої токсичності проведено на

запропоновані лікарські засоби у формі мазі та крему. Поясніть, будь ласка, чому вивчення специфічної активності проведено лише на лікарський засіб у формі крему?

Висновок про відповідність дисертації обраній спеціальності, профілю спеціалізованої вченої ради та вимогам МОН України.

На підставі вищевикладеного вважаю, що дисертаційна робота «Розробка складу та технології лікарських форм місцево-анестезуючої та протизапальної дії» є завершеною науковою працею, в якій досягнута мета та вирішені основні задачі дослідження. За своєю новизною, об'ємом проведених досліджень, рівнем виконання і впровадження, повнотою публікацій, представлена дисертація 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 і біофармації
Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького,
д. фарм. н., професор

С. Білоус

Світлана БІЛОУС

