

## **ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА**

Доктора фармацевтичних наук, професора, завідувачки кафедри управління і економіки фармації та фармацевтичної технології Запорізького державного медичного університету Інни Володимирівни Бушуєвої

на дисертаційну роботу старшого викладача кафедри військової фармації Української військово-медичної академії МО України

### **ПІДЛІСНОГО ОЛЕКСІЯ ВІКТОРОВИЧА**

«Розробка складу та технології м'якого лікарського засобу з цефазоліном, декаметоксином та бензокаїном для потреб медичної служби Збройних Сил України»

представлену до захисту у спеціалізовану вчену раду ДФ 26.613.039 Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, що утворена наказом МОН України від 01.04.2020 № 398 для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії у галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація (спеціалізація 15.00.01 – Технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація)

### **АКТУАЛЬНІСТЬ ТЕМИ**

З початком ведення бойових дій на сході України військова та цивільна медицина зустрілися з низкою проблем, пов'язаних з особливостями лікування при різних вогнепальних пораненнях. На початку військового конфлікту нерідко допускалися тактичні і організаційні помилки. Актуальність проблеми обумовлена збільшенням кількості вогнепальних поранень, складністю діагностики та лікування, більшою кількістю ускладнень і високим ступенем інвалідизації. За даними вітчизняної та зарубіжної літератури, пацієнти хірургічного профілю з гнійно-запальними захворюваннями складають 35–45%, післяопераційні гнійні ускладнення виникають у 24–30 % випадків. На частку інфекцій хірургічної рани припадає до 15 % усієї кількості внутрішньолікарняних інфекцій. Частка ранової хірургічної інфекції після “чистих” операційних втручань складає 1–6 %, в деяких випадках до 16 % – у разі ургентних операційних втручань. Летальність при хірургічній гнійній інфекції становить від 40 до 60 %. Відмічається збільшення частки анаеробної мікрофлори при гнійних інфекціях внутрішніх органів – до 70 % та м'яких тканин – до 10 %. Саме тому питання лікування вогнепальних поранень займають центральне місце у військовій фармації та військово-польовій хірургії.

Діагностика, клініка та лікування ран залишається актуальною проблемою сучасної фармації та хірургії. Особливо це пов'язано зі зростанням та збільшенням кількості гнійних ускладнень. Вміння правильно надати першу допомогу, своєчасно та повноцінно проводити подальше лікування допоможе не тільки врятувати життя постраждалих та поранених, але й попередити можливі грізні ускладнення, значно зменшити час тимчасової непрацездатності.

## **ЗВ'ЯЗОК РОБОТИ З НАУКОВИМИ ПРОГРАМАМИ, ПЛАНАМИ, ТЕМАМИ**

Дисертаційна робота виконана згідно плану науково-дослідних робіт та є фрагментом науково-дослідної роботи Української військово-медичної академії на тему «Фармакоекономічне обґрунтування формулярних переліків лікарських засобів для забезпечення хірургічних підрозділів медичних закладів Збройних Сил України», шифр «Формуляр» (номер державної реєстрації 0114U003806). Тему дисертаційної роботи затверджено та уточнено на засіданнях вченої ради Української військово-медичної академії (протокол від 26.10.2016 р. № 185, від 16.12.2019 р. № 209).

## **ОБСЯГ І СТРУКТУРА ДИСЕРТАЦІЇ**

Дисертація Підлісного Олексія Вікторовича викладена державною мовою на 231 сторінках друкованого тексту (основний текст — 136 сторінок), складається із вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, висновків, списку використаних джерел та додатків. Робота ілюстрована 33 рисунками та 46 таблицями. Список літератури містить 195 джерел (із них: 148 кирилицею і 47 латиницею).

## **ПОВНОТА ВИКЛАДЕННЯ МАТЕРІАЛІВ ДИСЕРТАЦІЇ В ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЯХ**

Основні результати і нові наукові положення дисертації опубліковані в наукових журналах, у матеріалах з'їздів та науково-практичних конференцій. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 20 робіт, з них 10 статей (4 – у наукових фахових виданнях України, 2 – у наукометричних журналах бази даних Web of Science, 2 – у міжнародних журналах країн, які входять до Європейського Союзу (Польща, Італія), 1 – у міжнародному журналі Білорусії, 1 – у науковому

журналі України), 1 – міжнародна колективна монографія, 1 патент України на корисну модель та 8 тез доповідей в матеріалах міжнародних і всеукраїнських з'їздів та науково-практичних конференцій.

## **АНАЛІЗ ОСНОВНОГО ЗМІСТУ РОБОТИ**

*Перший розділ* літературного огляду присвячений проблемі лікування гнійних ран, як у військовій так і в цивільній медицині. У розділі наведені дані про препарати, які використовуються при лікуванні ран та їх перспективи застосування з огляду здатності впливати на основні ланки патогенезу захворювання. Визначено, що провідна роль при лікуванні ран належить м'яким лікарським засобам. Показана доцільність використання комплексних лікарських засобів у формі крему з антимікробною, протизапальною та анестезуючою дією.

*Другий розділ* присвячений обґрунтуванню загальної концепції, об'єктам та методам дослідження, в якому наводиться характеристика активних фармацевтичних інгредієнтів – цефазоліну, декаметоксину, бензокаїну, допоміжних речовин - натрію альгінату, пропіленгліколю, гліцерину та ін. Крім того розроблено методику фармацевтичної розробки м'якого лікарського засобу у формі крему з антимікробною, протизапальною та анестезуючою діями. Визначені методики досліджень необхідних для розробки оптимального складу та створення раціональної технології виробництва лікарського засобу та перевірки його якості. Встановлено кількісний вміст активних фармацевтичних інгредієнтів в 1 г лікарського засобу.

*Третій розділ* присвячений дослідженню асортименту груп лікарських засобів, що застосовуються у терапії уражень шкіри. У розділі наведений аналіз асортиментної політики та продажів лікарських засобів, що використовуються при лікуванні ран, у тому числі отриманих внаслідок вогнепального поранення. Вивчені листки призначень хірургів, травматологів та анестезіологів, які надають допомогу пораненим та хворим із ураженнями та пораненнями м'яких тканин.

У *четвертому розділі* наведено експериментальне обґрунтування складу та розроблена технологія м'якого лікарського засобу у формі крему з цефазоліном, декаметоксином та бензокаїном.

Автором обґрунтовано склад основи м'якого лікарського засобу. З метою отримання стабільної емульсії введено емульгатори I та II роду, в загальній концентрації 8% при сталій концентрації вазелінового масла 20%.

Для підбору допоміжних речовин, що забезпечують якісні оптимальні фізико-хімічні властивості запропонованого м'якого лікарського засобу та дотримання оптимального рівня гідро-ліпофільного балансу автором проведено ряд експериментальних досліджень. Встановлено, що для забезпечення гарної намащуваності до складу емульсії додано диметикон у кількості 1%. З метою надання пластичності обрана концентрація поліетилеоксиду – 10%, пропіленгліколю – 5 %, гліцерину – 5%. Для підвищення структурно-механічних властивостей основи до складу введено полімер – натрію альгінат в концентрації 2,5%. Також методами “in vitro” визначена оптимальна концентрація цефазоліну та бензокаїну, яка дорівнює 0,1% для кожного з них. Методом “in vivo” визначена концентрація бензокаїну –5%.

*П'ятий розділ* присвячено вивченню структурно-механічних і фізико-хімічних властивостей розробленого лікарського засобу. Автором проведено біофармацевтичні, фізико-хімічні дослідження крему з цефазоліном, декаметоксином та бензокаїном. Зокрема, вивчені реологічні показники модельного зразка крему, на основі яких крем віднесено до систем з неньютонівським типом плинності, та який має пластично-в'язкі та тиксотропні властивості. Наведені якісні та кількісні показники розробленого крему, згідно вимог Державної Фармакопеї України: опис, однорідність маси, рН, однорідність вмісту АФІ в одиниці дозованого лікарського засобу, однорідність маси доз, термо- та колоїдна стабільність крему, відносна в'язкість. У результаті були розроблені методики контролю якості та специфікацію на запропонований м'який лікарський засіб.

Автором досліджена стабільність крему з цефазоліном, декаметоксином та бензокаїном та показано, що фізико-хімічні показники крему істотно не змінюються впродовж 27 місяців зберігання при температурному режимі +2 - +8 °С та при +15 - +25 °С.

За допомогою термогравіметричного методу дисертантом було вивчено оптимальний режим технологічного виробництва крему з урахуванням температури та часу проведення технологічного процесу, черговістю введення компонентів, що входять до складу рецептури.

На основі комплексу проведених технологічних досліджень розроблено технологію виготовлення лікарського засобу у формі крему, яка апробована в умовах виробництва ПрАТ «БХФЗ» та в умовах аптек: КП «Бориспільська центральна аптека № 24», КП «Яготинська центральна районна аптека № 20» та фармацевтичний центр Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь».

У шостому розділі узагальнені результати мікробіологічних (антимікробна активність, мікробіологічна чистота) та фармакологічних (токсикологічна характеристика, специфічна активність) досліджень запропонованого крему. Встановлено, що крем за всіма мікробіологічними показниками відповідає вимогам ДФУ. Результати проведених фармакологічних досліджень свідчать про відсутність резорбтивно-токсичного впливу, сенсibiliзуючих властивостей та подразнюючої дії на слизові оболонки очей, шкірні покриви.

Робота завершується 6 висновками, в яких Підлісний О.В. логічно узагальнює фактичні результати. Висновки відповідають меті і завданням дослідження, викладені стисло, конкретно. Робота написана грамотно, чітко викладені матеріали досліджень, наукових положень та висновків. Розділи достатньо ілюстровані таблицями та рисунками.

## **НАУКОВА НОВИЗНА ОДЕРЖАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ**

Вперше науково обґрунтовано розробку складу та технології комбінованого м'якого лікарського засобу у формі крему з цефазоліном, бензокаїном та декаметоксином з комплексною антимікробною, протизапальною та анестезуючою дією для потреб медичної служби Збройних Сил України.

Проведені маркетингові дослідження лікарських засобів, що використовуються для місцевого лікування ран та ранових інфекцій; обґрунтовано склад основи крему та визначено оптимальні концентрації цефазоліну, бензокаїну та

декаметоксину; вивчені структурно-механічні та фізико-хімічні властивості крему; розроблено технологію виготовлення лікарського засобу у формі крему з цефазоліном, бензокаїном та декаметоксином; проведені фармакокінетичні, фізико-хімічні, фізико-механічні та реологічні дослідження крему; вивчено стабільність крему та визначено умови та терміни його зберігання; доведено нешкідливість і специфічну активність розробленого крему.

Наукова новизна досліджень Підлісного О.В. захищена патентом України на корисну модель (№ 142340 від 25.05.2020 р. «Лікарський засіб у формі крему комплексної антимікробної, протизапальної та анестезуючої дії»).

## **ТЕОРЕТИЧНЕ ТА ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ОДЕРЖАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ**

На м'який лікарський засіб у формі крему дисертантом розроблено проєкт методів контролю якості та проєкт технологічного промислового регламенту, а також технологічні інструкції на виробництво (виготовлення) в умовах аптек.

Технологія виробництва крему апробована в умовах промислового виробництва ПрАТ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», м. Київ, а також в аптечних закладах КП «Бориспільська центральна аптека № 24», КП «Яготинська центральна районна аптека № 20» та фармацевтичний центр Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь».

Деякі теоретичні положення дисертації використовуються в навчальному процесі на кафедрі фармації та фармакології Донецького національного медичного університету, кафедрі технології ліків Запорізького державного медичного університету, кафедрі технологій фармацевтичних препаратів Національного фармацевтичного університету, кафедрі військової фармації Української військово-медичної академії.

Також результати наукового дослідження знайшли застосування у практичній діяльності Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь», Військово-медичного клінічного центру

Південного регіону, Головного військово-медичного клінічного центру Державної прикордонної служби України, що підтверджено актами впровадження.

Аналізуючи дисертаційну роботу в цілому, слід відзначити, що дослідження виконані на високому науковому рівні з використанням сучасних методів, що свідчить про високий рівень знань, теоретичну та практичну підготовку-дисертанта. Текст дисертації викладено українською мовою із дотриманням наукового стилю. Оформлення роботи відповідає вимогам МОН України щодо викладення, об'єму, структури, ілюстрацій, посилань на літературні та наукові джерела. Обґрунтованість, наукова новизна та практична значимість, достовірність наукових положень не викликають сумнівів.

Проте, в процесі аналізу дисертації Підлісного О.В. виникла низка зауважень та запитань:

1. При першому згадуванні літерних абревіатур обов'язковим є наведення повного розшифрування поняття перед подальшим застосуванням скорочення.
2. Доцільно графічні зображення, що є в тексті дисертації, оформлювати в одному графічному стилі, а саме: рисунки 3.1, 3.3-3.12.
3. Таблицю 5.5, в якій представлені результати вивчення стабільності ЛЗ у формі крему при температурі  $+ 15 - + 25$  °С, доцільно перенести в додатки.
4. У дисертаційній роботі зустрічаються русизми, орфографічні та стилістичні помилки, які не порушують читання написаної наукової праці, і мають редакційний характер.

Під час аналізу виникли деякі дискусійні питання, на які хотілося б отримати відповіді:

1. Вами доведено, що сегмент антибіотиків становить майже 16% від загального об'єму продаж ринку. Лідуючі позиції займають цефалоспоріни. Вкажіть, будь ласка, чи обумовлений вибір цефазоліну об'ємом продаж?
2. Вами запропоновано багатокомпонентний склад МЛЗ. ЧВ процесі розробки технології чи вивчалась вами взаємодія між собою АФІ та допоміжних речовин?

## ВИСНОВОК

Все вищевикладене дозволяє стверджувати, що дисертаційна робота Підлісного Олексія Вікторовича на тему «Розробка складу та технології м'якого лікарського засобу з цефазоліном, декамтоксином та бензокаїном для потреб медичної служби Збройних Сил України» на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація», 15.00.01 – Технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація є завершеною працею, яка вносить вагомий вклад у теорію і практику створення нових вітчизняних високоефективних лікарських засобів.

За сукупністю всіх ознак (актуальністю, сучасним методичним рівнем виконання, новизною і практичним значенням отриманих результатів, обґрунтованістю наукових положень і висновків, їх достовірністю та повнотою викладу в опублікованих працях) дисертаційна робота **Підлісного Олексія Вікторовича «Розробка складу та технології м'якого лікарського засобу з цефазоліном, декамтоксином та бензокаїном для потреб медичної служби Збройних Сил України»** повністю відповідає пп. 10, 11 «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 6 березня 2019 р. № 167, відносно дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 - «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 - «Фармація, промислова фармація» (15.00.01 – Технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація), а її автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії.

### Офіційний опонент:

Завідувачка кафедри управління  
і економіки фармації та фармацевтичної технології  
Запорізького державного медичного університету  
доктор фармацевтичних наук, професор



ручний підпис \_\_\_\_\_  
ПІДТВЕРДЖУЮ  
Нач. відділу кадрів Запорізького  
державного медичного університету  
«\_\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ р. Підпис \_\_\_\_\_

Інна Бушуєва

*Інна Бушуєва* В.Б.