

## ВІДГУК

офіційного опонента, доктора фармацевтичних наук, професора  
**МНУШКО ЗОЇ МИКОЛАЇВНИ**

на дисертаційну роботу

*Тарасенко Вікторії Олександрівни на тему:*

*«Науково-практичне та експериментальне обґрунтування складу та технології антимікробних лікарських засобів з анестезуючою дією для потреб медичної служби Збройних Сил України»,*

подану до спеціалізованої вченої ради Д 26.613.04 при Національному університеті охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація

**Актуальність теми дослідження.** Важливим напрямком оптимізації системи медичного забезпечення військових формувань в умовах збройного конфлікту на сході України є створення нових ранозагоювальних препаратів з комплексною дією активних інгредієнтів. Актуальність розширення асортименту таких лікарських засобів обумовлюється сучасними підходами до лікування ранового процесу, що визначаються необхідністю впливу на такі провідні фактори патогенезу, як швидке очищення рани, пригнічення життєдіяльності ранової мікрофлори, зменшення запально-інфільтративних процесів, а також прискорення репарації тканин.

Відповідно, дисертаційні дослідження Тарасенко В.О., присвячені теоретичному і практичному обґрунтуванню створення лікарських засобів місцевої дії з комбінованою антимікробною, анестезуючою і протизапальною активністю у формі плівкоутворювального аерозолі, крему та гелю, які дозволяють забезпечити лікування ранового процесу і на етапах евакуації, і в умовах лікувальних закладів медичної служби Збройних Сил України, є незаперечно актуальними.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами.** Дисертаційна робота виконувалась відповідно до плану науково-дослідної роботи Української військово-медичної академії Міністерства оборони України

(№ державної реєстрації 0121U111688). Тема дисертаційної роботи затверджена Вченою радою Української військово-медичної академії МО України (протокол № 20 від 18 грудня 2015 р.) та внесені технічні зміни в назву теми (протокол № 209 від 16 грудня 2019 р.).

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій.** Тарасенко В.О. на високому науковому рівні обґрунтована актуальність розробки сучасних багатокомпонентних лікарських засобів з різним типом дисперсійного середовища для лікування поранень військовослужбовців, визначені мета та основні завдання дисертаційної роботи, а також опрацьована методологія розробки чотирьох лікарських форм, що знайшла подальший логічний розвиток в комплексних фармакотехнологічних та біофармацевтичних дослідженнях з метою розробки технології і методів контролю якості опрацьованих препаратів.

В межах визначених об'єктів і предмету дослідження автором вдало підібрано основні методи досягнення мети наукового пошуку, комплексне застосування яких дозволило досягти результатів. Достовірність наведених даних підтверджена методами математичної статистики та не викликає сумніву.

Обсяг наукового матеріалу достатній для доведення достовірності рекомендацій, висновків, які є логічним завершенням експериментальних і теоретичних досліджень.

Структура дисертації відповідає сучасним вимогам. Напочатку дисертаційної роботи наведені анотація та список публікацій. Робота складається зі вступу, шести розділів, висновків, переліку використаних джерел наукової літератури, додатків. Список використаних джерел налічує 421 одиниць, з яких 128 латиницею.

У вступі обґрунтована актуальність теми, визначені мета та завдання, об'єкти, предмет і методи досліджень, показані наукова новизна одержаних результатів, їх практичне значення, виокремлений особистий внесок

здобувача, відображені апробація результатів досліджень, структура та обсяг дисертації.

У першому розділі дисертаційної роботи «Лікування ран на сучасному етапі (аналітичний огляд літератури)» авторкою представлені результати вивчення сучасних тенденцій та проблем лікування ран, асортименту доступних препаратів та особливостей їх клінічного застосування. Узагальнені також технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських засобів для лікування ранового процесу з урахуванням особливостей їх застосування.

У другому розділі «Обґрунтування загальної методології дослідження. Об'єкти та методи» деталізована програма організації та виконання дисертаційних досліджень, обґрунтовані загальна методологія розробки лікарських засобів для лікування ран та вибір об'єктів дослідження, надана характеристика основних діючих і допоміжних речовин, а також використаних методів досліджень. Варто зазначити, що в цьому ж розділі наведені результати маркетингових досліджень лікарських засобів групи D для застосування у дерматології на фармацевтичному ринку України, проведені за досить широким асортиментом. Показово, що заключним етапом цих досліджень стало вивчення асортименту ЛЗ підгруп D03, D04, D06, D08 для місцевого лікування ранового процесу у військовослужбовців. У підсумку виконаний аналіз номенклатури ЛЗ, призначених для забезпечення потреб військової медицини у місцевому лікуванні ранового процесу, засвідчив недостатність комплексних високоефективних препаратів вітчизняного виробництва, які б містили в своєму складі високоефективні АФІ протимікробної, протизапальної, анестезуючої та ранозагоювальної дії. Отримані дані додатково підтвердили доцільність та перспективність розширення асортименту ЛЗ за рахунок комбінованих препаратів вітчизняного виробництва для лікування ранового процесу у військовослужбовців

Визначено також, що найбільш популярними формами випуску присутніх на фармацевтичному ринку препаратів є мазі (38,4 %), креми (29,5 %), розчини для зовнішнього застосування (14,2 %). Однак потребує розширення асортимент таких форм випуску, як гель та аерозоль/спрей, розробці технології яких і присвячені дисертаційні дослідження Тарасенко В.О.

У третьому розділі «Розробка складу та технології комбінованого лікарського засобу у формі плівкоутворювального аерозолі» дисертанткою обґрунтовано вибір складу основи аерозолі на підставі дослідження 39 модельних зразків, оптимальні концентрації мірамістину, офлоксацину і бензокаїну та способи їх введення до складу основи, а також використання кислоти лимонної моногідрату в якості регулятора величини рН. Логічним завершенням даного розділу стало визначення фізико-хімічних показників аерозолі, який містить комбінацію трьох АФІ, з метою встановлення специфікаційних характеристик лікарської форми та розробки її промислової технології. Можливість використання розробленої технології у промисловому виробництві підтверджується відповідним актом апробації в умовах АТ «Стома», наведеним у додатках дисертації.

Четвертий розділ дисертації «Технологічні та біофармацевтичні дослідження створення м'яких лікарських засобів антимікробної, протизапальної та ранозагоюючої дії» містить результати експериментальних досліджень 19 модельних зразків щодо обґрунтування складу допоміжних речовин для розробки крему та гелю з мірамістином, бензокаїном та  $\text{CO}_2$  екстрактом ромашки, визначення оптимальних кількостей АФІ та способів їх введення до основи. Дисертанткою проведено ґрунтовне вивчення структурно-механічних і фізико-хімічних властивостей досліджуваних крему та гелю, що дозволило розробити технологію виробництва зазначених лікарських форм як для виробничого підприємства, так і аптеки, та провести апробацію запропонованої технології в умовах

промислового виробництва ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» і аптечних закладів.

У п'ятому розділі дисертації «Фармакокінетичні та мікробіологічні дослідження лікарських засобів під умовними назвами АМО-золь, АРМ-гель, РМ-гель та АРМ-крем» висвітлено результати проведеної якісної оцінки фармакокінетичного процесу *in vitro* та *in vivo* для підтвердження місцевої дії досліджуваних препаратів. Крім того, проведено випробування розроблених лікарських засобів за показником «мікробіологічна чистота», що встановило їх відповідність нормам ДФУ. Логічним продовженням даних досліджень стало визначення термінів придатності досліджуваних препаратів, відповідного упакування та умов їх зберігання.

Шостий розділ дисертації «Обговорення результатів фармакологічних досліджень плівкоутворювального аерозолю, крему та гелю» відображає результати вивчення токсикологічних властивостей лікарських засобів у гострому та хронічному дослідженнях, а також їх специфічну активність, які засвідчили безпечність та виражену протизапальну активність.

У цілому в дисертаційній роботі представлений великий обсяг теоретичних та експериментальних досліджень, підтверджених системним аналізом отриманих даних, необхідних для формування обґрунтованих та достовірних висновків і рекомендацій.

*Висновки* по дисертаційній роботі повною мірою відображають досягнення мети та виконання поставлених завдань, одержані результати науково-практичних досліджень, обґрунтувань та рекомендацій.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Наукова новизна дисертаційної роботи Тарасенко В.О. полягає у вирішенні проблеми обґрунтування та встановлення методологічних принципів щодо створення вискоефективних комбінованих лікарських засобів місцевої дії – аерозолю, крему та гелю з мірамістином, офлоксацином, бензокаїном і СО<sub>2</sub> екстрактом ромашки для лікування всіх фаз ранового процесу в системі військової медицини.

*Зокрема, дисертанткою вперше:*

- теоретично та з використанням маркетингових досліджень доведено актуальність розробки плівкоутворювального аерозолю, крему та гелю й обґрунтована доцільність їх застосування для потреб медичної служби Збройних сил України;
- проаналізовано та систематизовано дані літератури щодо взаємодії та побічної дії зареєстрованих в Україні препаратів групи D за АТС-класифікацією;
- запропоновано методологічний підхід до розробки лікарських засобів у формі плівкоутворювального аерозолю, крему та гелю з бензокаїном, мірамістином, офлоксацином і CO<sub>2</sub> екстрактом ромашки;
- встановлено закономірність впливу фармацевтичних факторів на якість розроблених препаратів;
- розроблено промислову та аптечну технології виробництва/виготовлення запропонованих лікарських засобів із бензокаїном, офлоксацином, мірамістином та CO<sub>2</sub> екстрактом ромашки;
- вивчено стабільність розроблених лікарських засобів, обґрунтовані терміни їх придатності та умови зберігання;
- вивчено фармакокінетичні властивості (метод *in vitro* та *in vivo*) опрацьованих препаратів для місцевого застосування.

*Удосконалено:*

- принципи оптимізації номенклатури ранозагоювальних ЛЗ для потреб ЗС України на основі аналітичної оцінки даних, які впливають на проведення фармакотехнологічних досліджень;
- методологічні підходи до розробки технології виробництва/виготовлення ЛЗ із різним типом дисперсійного середовища місцевої дії для потреб медичної служби ЗС України.

*Дістали подальшого розвитку:*

- методологія проведення маркетингових досліджень й аналіз фармацевтичного ринку України на ЛЗ для лікування ран та інфекції в рані;
- методики проведення фармакотехнологічних, фізико-хімічних та реологічних досліджень ЛЗ;
- комплексність оцінки показників якості розроблених ЛЗ.

Наукова новизна дисертаційного дослідження підтверджується патентами України: патент 89543 Україна від 25.05.2020 р. «Лікарський засіб у формі плівкоутворювального аерозолю антимікробної та анестезуючої дії»; патент 142340 від 25.05.2020 р. та 142740 від 25.06.2020 р. «Лікарський засіб у формі крему комплексної антимікробної протизапальної та анестезуючої дії».

**Значущість дослідження для практики та шляхи його використання.** Результати дослідження Тарасенко В.О. мають вагомe значення для практичного впровадження принципів фармацевтичної розробки плівкоутворювального аерозолю, крему та гелю комбінованого складу з антимікробною, анестезуючою та протизапальною дією для лікування всіх фаз ранового процесу. Основні положення дисертації широко впроваджені у практичну фармацію і навчальний процес провідних закладів вищої освіти України, що здійснюють підготовку фахівців за напрямом «Фармація» (акти впровадження наведені в додатках дисертаційної роботи).

За результатами проведеної роботи апробовані промислові технології виготовлення та напрацьовані дослідно-промислові зразки розроблених крему й гелю в умовах виробництва ПАТ НВЦ «БХФЗ», м. Київ. Авторкою розроблено і затверджено проекти технологічного регламенту на виробництво крему й гелю та проекти методик контролю якості ЛЗ під умовними назвами АРМ-крем та АРМ-гель. Запропоновані лікарські засоби введено у плани впровадження інноваційних ЛЗ у виробництво ПАТ НВЦ «БХФЗ» (акти наведені в додатках дисертаційної роботи).

Технологію запропонованих АРМ-крему, АРМ-гелю та РМ-гелю апробовано в аптечних закладах м. Бориспіль, м. Яготин та фармацевтичному центрі Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь» (НВМКЦ «ГВКГ»), м. Київ (акти наведені в додатках дисертаційної роботи).

*Подальший розвиток* дисертаційних досліджень вбачається в практичному впровадженні розроблених ЛЗ у фармацевтичне промислове виробництво та розширенні бази впровадження запропонованих технологічних розробок.

**Повнота викладу основних результатів дисертації в опублікованих працях.** За матеріалами дисертаційного дослідження Тарасенко В.О. опубліковано 66 наукових праць: 29 статей у наукових фахових виданнях (18 – у наукових фахових виданнях України, 5 – у наукометричних журналах бази даних Web of Science, 2 – у міжнародному журналі Норвегії та Італії, 4 – в інших виданнях), 3 патенти України, 1 колективна монографія (розділ), 1 методичні рекомендації, 3 посібники та 29 тез доповідей на з'їздах і науково-практичних конференціях.

Публікації та автореферат Тарасенко В.О. відображають основний зміст роботи. Результати окремих етапів дослідження широко апробовані на різного рівня наукових заходах – з'їздах, симпозиумах, зарубіжних та вітчизняних науково-практичних конференціях.

Оцінюючи позитивно беззаперечний досить високий рівень виконання й представлення дисертаційної роботи, варто висловити деякі **побажання та зауваження щодо змісту і оформлення дисертації та автореферату:**

1. У назві підрозділу 2.2 більш коректно було замість «групи D» вказати повну назву – «дерматологічних лікарських засобів».
2. В кінці р.2 у висновках наведені результати дослідження кількісного вмісту АФІ для крему та гелю. Вбачається, що такі дані мають відобразитись в основних розділах роботи.
3. Рисунки 3.12-3.15 доцільно було представити як додатки.

4. Бажано було надати пояснення, з якою метою були розроблені два склади гелю: з бензокаїном та без нього при сталих кількісних показниках інших компонентів.
5. При ознайомленні з р.5 виникає запитання: чи існує кореляційний зв'язок між дослідженнями кінетики вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів із лікарських засобів під умовними назвами АМО-золь, АРМгель, РМ-гель та АРМ-крем в умовах *in vivo* та *in vitro*.
6. Бажано було надати пояснення, чому використано однокамерну фармакокінетичну модель при проведенні фармакокінетичних досліджень *in vivo*.
7. В тексті дисертації мають місце некоректні стилістичні вирази, неузгодженість слів у реченні, пунктуаційні помилки.

Слід зазначити, що вказані недоліки та зауваження є несуттєвими і не знижують наукової та практичної значущості дисертації.

**Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам.**

Дисертаційне дослідження на тему «Науково-практичне та експериментальне обґрунтування складу та технології антимікробних лікарських засобів з анестезуючою дією для потреб медичної служби Збройних Сил України» є завершеною, кваліфікаційною науковою працею, в якій на підставі виконаних особисто здобувачкою досліджень з необхідною повнотою представлено новий підхід до вирішення важливої науково-прикладної проблеми – обґрунтування методології і фармацевтична розробка комбінованих лікарських засобів з антимікробною, анестезуючою і протизапальною дією для місцевого лікування ранового процесу в системі військово-медичної служби.

Зміст дисертаційної роботи відповідає паспорту спеціальності 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація.

Таким чином дисертаційна робота Тарасенко В. О. на тему «Науково-практичне та експериментальне обґрунтування складу та технології

антимікробних лікарських засобів з анестезуючою дією для потреб медичної служби Збройних Сил України» за актуальністю, обсягом виконаних досліджень, рівнем одержаних результатів, за науковим і практичним значенням, кількістю публікацій у фахових виданнях відповідає вимогам до дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора наук, зокрема пунктам 9, 10, 12 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 року № 567 (із змінами), а її авторка Тарасенко Вікторія Олександрівна заслуговує на присудження наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 –технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація.

**Офіційний опонент:**

**доктор фармацевтичних наук, професор,  
заслужений діяч науки і техніки України,  
професор кафедри менеджменту і економіки в  
сімейній медицині Харківської медичної  
академії післядипломної освіти**



**З. М. Мнушко**