

ВІДГУК

офіційного опонента доктора фармацевтичних наук, професора

Баранової Інни Іванівни

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

Обґрунтування вибору теми дослідження. Збройний конфлікт на сході України, що розпочався у 2014 р. та в подальшому переріс у форму гібридної війни, триває більше шести років. Проведення операції Об'єднаних сил (антитерористичної операції) (ООС/АТО) та посилення бойових дій з боку незаконних озброєних терористичних угруповань на території України призводять до значного збільшення кількості поранених військовослужбовців та представників інших силових міністерств і відомств, а також мирного населення, що вимагає їх належного медичного забезпечення та постачання сучасних високоефективних лікарських засобів. Безумовно, це стосується і медичної служби Збройних сил України та вимагає підвищення її ефективності.

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. Окремо необхідно наголосити на необхідності створення

сучасних високоефективних лікарських препаратів для надання медичної допомоги пораненим військовослужбовцям, які отримали пошкодження у зоні проведення ООС/АТО. Більшість наявних на фармацевтичному ринку лікарських препаратів мають одно спрямованість лікувальної дії, а також відзначаються відносною нетривалістю фармакологічного ефекту, при цьому їхня лікувальна активність виявляється, головним чином, на поверхні рани і не сприяє ліквідації гнійної мікрофлори в глибині уражених тканин.

Вирішення проблеми якісного медичного забезпечення при лікуванні ран та ранової інфекції у військовослужбовців 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 Тарасенко Вікторії Олександрівни, яка присвячена науково-практичному та експериментальному обґрунтуванню складу та технології комбінованих лікарських засобів з антимікробною, анестезуючою і протизапальною активністю для потреб військової медицини, є незаперечно актуальною для сучасної фармацевтичної науки і практики.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами.

Дисертаційна робота виконана як фрагмент науково-дослідної роботи Української військово-медичної академії Міністерства оборони України (№ державної реєстрації 0121U111688).

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є логічною, завершеною та послідовною науковою працею, у якій здобувачем грамотно та кваліфіковано застосовано комплексний, системний та ґрунтовний підходи до формулювання наукової проблеми, визначення мети, завдань, об'єкту і предмету дослідження, а також розроблена методологія проведення наукових досліджень для досягнення поставленої мети. Автором здійснено пошук та аналітичний огляд джерел літератури щодо сучасного стану та перспектив виробництва плівкоутворювального аерозолу, крему та гелю, світових тенденцій виробництва аплікаційних препаратів; проведено аналітичну оцінку даних із метою узагальнення структури захворюваності військовослужбовців, основних видів поранень, травм та інших пошкоджень шкірних покривів, які

потребують використання ранозагоювальних засобів; виконано маркетингові дослідження номенклатури наявних на фармацевтичному ринку України ЛЗ для лікування ранового процесу; визначено напрямки та методологія проведення досліджень із розробки та впровадження у практичну діяльність ЛЗ для лікування ран та ранової інфекції; розроблено науково-методичні підходи до технології виробництва (виготовлення) плівкоутворювального аерозолу, крему, гелю та методів їх дослідження; оброблено та систематизовано результати фізико-хімічних, фармакотехнологічних, біофармацевтичних і біологічних досліджень.

Усі наукові результати дисертаційної роботи отримані В. О. Тарасенко особисто.

У роботах, опублікованих у співавторстві, особистий внесок здобувача полягає у проведенні літературного пошуку, виконанні експериментальних досліджень, аналізі та інтерпретації результатів, формулюванні висновків та підготовці матеріалів до друку.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій. Дисертаційна робота Тарасенко В. О. має належне теоретичне обґрунтування, виконана на високому науковому рівні, характеризується логічним викладенням матеріалу. 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. Обрані методи дослідження – загальнонаукові, органолептичні, фармакотехнологічні, фізико-хімічні, біофармацевтичні, фармакокінетичні, мікробіологічні, фармакологічні, математичні – відповідають меті та забезпечують вирішення поставлених завдань.

Структура роботи характеризується логічним викладом обґрунтованого наукового матеріалу. Одержані у процесі дослідження результати є достовірними, що підтверджується методами математичної статистики. Наукові положення, висновки дисертаційної роботи та відкриті перспективні напрямки

дисертанта з розробки лікарських засобів для комплексного лікування ранового процесу, ґрунтуються на достатньому експериментальному матеріалі.

Високий ступінь обґрунтованості та достовірності результатів і висновків, представлених у науково-експериментальній роботі Тарасенко Вікторії Олександрівни не викликає сумніву.

Наукова новизна отриманих результатів. 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 із різним типом дисперсійного середовища місцевої дії з бензокаїном, мірамістином, офлоксацином та CO₂ екстрактом ромашки з урахуванням потреб медичної служби Збройних сил (ЗС) України.

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

Так, до *вперше* отриманих Тарасенко В. О. результатів дослідження відносяться:

- обґрунтування актуальності розробки плівкоутворювального аерозолю, крему та гелю й доцільності їх застосування для потреб медичної служби ЗС України;
- аналіз та систематизація літературних даних щодо взаємодії та побічної дії зареєстрованих в Україні ЛЗ групи D для застосування у дерматології;
- визначення методологічного підходу до розробки ЛЗ у формі плівкоутворювального аерозолю, крему та гелю з бензокаїном, мірамістином, офлоксацином і CO₂ екстрактом ромашки;
- встановлення закономірностей впливу фармацевтичних факторів на якість розроблених ЛЗ, які дозволяють спрогнозувати та науково обґрунтувати технологію їх виробництва/виготовлення;

– розробка промислової та аптечної технології виробництва/виготовлення запропонованих ЛЗ із бензокаїном, офлоксацином, мірамистином та CO₂ екстрактом ромашки;

– вивчення стабільності розроблених ЛЗ, обґрунтування термінів їх придатності та умов зберігання;

– вивчення фармакокінетичних властивостей (методами *in vitro* та *in vivo*) опрацьованих ЛЗ для місцевого застосування.

Під час виконання роботи дисертанткою були удосконалені принципи оптимізації номенклатури ранозагоювальних м'яких ЛЗ для потреб ЗС України на основі аналітичної оцінки даних, які впливають на проведення фармакотехнологічних досліджень, та методологічні підходи до розробки технології виробництва/виготовлення ЛЗ із різним типом дисперсійного середовища місцевої дії для потреб медичної служби ЗС України.

Подальшого розвитку в роботі Тарасенко В. О. знайшли методологія проведення маркетингових досліджень й аналізу фармацевтичного ринку препаратів для лікування ранової інфекції, підходи до фармацевтичної розробки ЛЗ із різним дисперсійним середовищем місцевої дії для лікування ран та інфекційного процесу в рані, методики проведення фармакотехнологічних, фізико-хімічних та фізико-механічних досліджень ЛЗ, а також комплексний підхід в оцінці показників якості розроблених ЛЗ.

Наукова новизна і теоретична значущість дисертаційного дослідження підтверджується 3 патентами України (№ 89543 від 25.05.2020 р., № 142340 від 25.05.2020 р. та №142740 від 25.06.2020 р.).

Значущість дослідження для практики та шляхи його використання. Заслугове 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 з анестезуючою, антимікробною і протизапальною дією для лікування ран та ранової інфекції. Одержані результати науково-практичних досліджень є фундаментальною основою для оптимізації системних технологічних принципів розробки

комбінованих ЛЗ у формі плівкоутворювального аерозолі, крему та гелю для лікування різних фаз ранового процесу для потреб медичної служби ЗС України.

На препарати розроблено нормативну документацію. За результатами проведеної роботи апробовані промислові технології виготовлення та напрацьовані дослідно-промислові зразки розроблених крему та гелю в умовах виробництва ПАТ НВЦ «БХФЗ», м. Київ, аерозолі - в умовах виробництва АО «Стома», м. Харків. Також розроблено і затверджено проєкт технологічного регламенту на виробництво крему та гелю під умовними назвами АРМ-крем та АРМ-гель, а також проєкти методик контролю якості ЛЗ АРМ-крем, АРМ-гель та РМ-гель. Запропоновані ЛЗ АРМ-крем, АРМ-гель та РМ-гель введено у план впровадження інноваційних ЛЗ у виробництво ПАТ НВЦ «БХФЗ». Все це підтверджено актами та відображено у відповідних додатках дисертації.

Розроблені та затверджені технологічні інструкції виготовлення розроблених м'яких ЛЗ в умовах аптек. 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 з відповідним підтвердженням актів.

Практичне значення результатів дисертаційного дослідження підтверджується їх впровадженням у навчальний процес 10 закладів вищої освіти: Української військово-медичної академії, Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Донецького національного медичного університету, Національного фармацевтичного університету, Запорізького державного медичного університету, Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова, Національного університету «Львівська політехніка», Одеського національного медичного університету.

Повнота викладу основних результатів дисертації в опублікованих працях. Повнота відображення наукових положень в опублікованих роботах є

достатньою. За матеріалами дисертаційного дослідження 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 міжнародних журналах країн Євросоюзу, 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. Перелік праць, які опубліковані за темою дисертації, відображає зміст роботи відповідно до вимог МОН України.

Аналіз тексту автореферату дозволяє стверджувати про його відповідність змісту дисертаційного дослідження.

Зміст, структура та оформлення дисертації відповідають меті, завданням, авторській логіці дослідження основних аспектів поставлених задач. Робота викладена на 513 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, 6 розділів, висновків, списку використаних джерел та 60 додатків. Обсяг основного тексту складає 303 сторінки друкованого тексту. Робота ілюстрована 118 таблицями та 63 рисунками. Бібліографія містить 421 джерело літератури, з них 293 кирилицею і 128 латиницею.

У вступі дисертаційної роботи здобувачем обґрунтовано вибір теми 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 «*Лікування ран на сучасному етапі (аналітичний огляд літератури)*». Дисертанткою здійснено аналіз відомостей наукової літератури відповідно до тематики дисертації. Автором досліджено сучасні тенденції та проблеми лікування ран як у військовій, так і загальнодержавній системі охорони здоров'я, а також технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів для лікування ранового процесу з урахуванням особливостей застосування лікарських засобів

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

У другому розділі «Обґрунтування загальної методології дослідження. Об'єкти та методи» дисертантом проведено аналіз стану вітчизняного фармацевтичного ринку на наявність дерматологічних лікарських засобів, і, зокрема, препаратів для лікування ранового процесу, що дозволило виявити перспективність фармацевтичної розробки нових комбінованих лікарських засобів для аплікаційної терапії.

Також в даному розділі викладено загальну методологію досліджень, яка відображає сутність роботи і полягає у виконанні низки наукових завдань, структурованих у сім етапів, 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 «Розробка складу та технології комбінованого лікарського засобу у формі плівкоутворювального аерозолі» Тарасенко В. О. на основі попередньо визначених медико-біологічних вимог до препарату – адгезивності, динамічної в'язкості 10-40 мПа с для забезпечення утворення тонкої плівки, еластичності, пролонгованості дії АФІ та поетапності їх вивільнення, низької осмотичної активності, рН 3,5-5,5 – обґрунтовано вибір складу основи аерозолі з 39 модельних зразків. Подальшими дослідженнями визначено оптимальні концентрації АФІ – мірамістину, офлоксацину і бензокаїну (0,01 %, 0,1 % та 5 % відповідно) та способи їх введення до складу основи, а також використання кислоти лимонної моногідрату в концентрації 0,03 % в якості регулятора величини рН.

Визначені фізико-хімічні показники плівкоутворювального аерозолі з комбінацією мірамістину, офлоксацину та бензокаїну дозволили дисертантці встановити специфікаційні характеристики фармакотехнологічної якості лікарського засобу та розробити промислову технологію виготовлення плівкоутворювального аерозолі під умовною назвою АМО-золь, що пройшла апробацію на виробничих потужностях АО «Стома».

Четвертий розділ дисертації «*Технологічні та біофармацевтичні дослідження створення м'яких лікарських засобів анестезуючої, антимікробної та протизапальної дії*» містить результати експериментальних досліджень 19 модельних зразків щодо обґрунтування складу допоміжних речовин для розробки крему та гелю з мірамістином, бензокаїном та СО₂ 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 в умовах промислового підприємства, так і аптек, та провести апробацію запропонованої технології в умовах промислового виробництва ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» і 3 аптечних закладів.

П'ятий розділ дисертації «*Фармакокінетичні та мікробіологічні дослідження лікарських засобів під умовними назвами АМО-золь, АРМ-гель, РМ-гель та АРМ-крем*» присвячений висвітленню результатів проведеної якісної оцінки фармакокінетичного процесу *in vitro* та *in vivo* зі встановленням 15-ти фармакокінетичних параметрів, з метою доведення місцевої дії досліджуваних препаратів. Крім того, проведено випробування розроблених лікарських засобів за показником «мікробіологічна чистота», що встановило їх відповідність нормам ДФУ. Логічним продовженням вище проведених досліджень стало визначення термінів придатності досліджуваних препаратів.

У шостому розділі дисертації «*Обговорення результатів фармакологічних досліджень плівкоутворювального аерозолі, крему та гелю*» вивчено токсикологічні властивості лікарських засобів у гострому та хронічному дослідженнях, а також їх специфічну активність, які засвідчили

безпеку та виражену протизапальну активність досліджуваних аерозолів, крему та гелю.

Також, за результатами токсикологічних досліджень дисертантом встановлено, що ЛЗ АМО-золь, АРМ-крем, АРМ-гель та РМ-гель не проявляють резорбтивно-токсичної дії при епікутанному надходженні в організм та на слизові оболонки очей (відноситься до малонебезпечних речовин – 4 клас небезпеки та в дослідях 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.

Загальні висновки дисертаційної роботи узагальнюють результати проведених досліджень. Зроблені здобувачем висновки є об'єктивними, чіткими та належним чином аргументованими. Обсяг матеріалу виконаних наукових досліджень є достатнім для формування обґрунтованих та достовірних висновків і рекомендацій.

Дисертаційна робота містить 60 додатків, в яких представлені основні документи, що підтверджують наукову новизну та практичну значущість отриманих результатів (патенти на корисну модель, акти апробації технології виробництва/виготовлення лікарських засобів, технологічні регламенти виробництва в умовах фармацевтичних підприємств, технологічні інструкції виготовлення лікарських засобів в умовах аптечних установ, акти впровадження результатів дослідження в навчальний процес закладів вищої освіти України, результати визначення стабільності плівкоутворювального аерозолів, крему та гелю), а також список публікацій Тарасенко В.О.

Анотування повністю відповідає змісту та структурі дисертації. Висновки до розділів та до роботи, в цілому, є чіткими та відображають одержані результати

Дисертація Тарасенко В.О. є завершеним науковим дослідженням, яке вносить вклад в наукове обґрунтування принципів фармацевтичної технології при розробці топічних лікарських засобів комплексної дії з різним типом

дисперсійного середовища. Викладене вище дозволяє зробити висновок, що наукове дослідження охоплює широкий спектр проблем і водночас характеризується глибиною і комплексністю.

Зауваження щодо змісту і оформлення дисертації та автореферату.

Під час рецензування дисертаційної роботи виникли деякі запитання, зауваження і побажання, що потребують уваги та пояснення:

1. В чому полягає доцільність проведення досліджень кінематичної в'язкості? Адже динамічна в'язкість забезпечує відповідні належні специфікаційні характеристики.

2. В розділі 4.4 «Вивчення структурно-механічних і фізико-хімічних властивостей крему та гелю» доцільним було б показати вивчення стабільності розроблених ЛЗ в аптечних умовах.

3. Чому при вивченні стабільності розроблених ЛЗ, зокрема антимікробної активності та мікробіологічної чистоти, періодичний контроль подано при двох температурних режимах: $+2 - +8\text{ }^{\circ}\text{C}$ та $+15 - +25\text{ }^{\circ}\text{C}$?

4. На мою думку, доречним було б розмістити у додатках методику проведення показника «мікробіологічна чистота», яка представлена у другому розділі «Обґрунтування загальної методології дослідження. об'єкти та методи».

5. У тексті деяких розділів рукопису мають місце окремі граматичні та стилістичні помилки, невдалі стилістичні вирази.

Представлені зауваження є несуттєвими, можуть бути легко враховані і не зменшують наукової і практичної цінності дисертаційної роботи.

Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам.

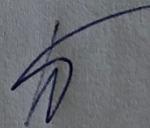
У дисертаційній роботі містяться наукові положення та науково-обґрунтовані результати, що розв'язують важливу для фармації і медицини науково-прикладну проблему, яка полягає в опрацюванні методології фармацевтичної розробки комбінованих лікарських засобів з антимікробною, анестезуючою і протизапальною дією для місцевого лікування ранового процесу в системі медичної служби Збройних Сил та інших військових формувань.

На підставі вищевикладеного вважаю, що дисертаційна робота

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» є завершеною науковою працею і за сукупністю всіх ознак, актуальності теми, об'єму, глибині достовірних досліджень та їх обсягом, науковій новизні і теоретичній цінності, а також по практичній значущості, кількості публікацій, а також оформленням дисертаційна робота повністю 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 р. № 567 (зі змінами), а її автор Тарасенко В. О. заслуговує на присудження наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – Технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація.

Офіційний опонент:

завідувач кафедри товарознавства
Національного фармацевтичного університету
доктор фармацевтичних наук професор



I. I. Баранова

*Ліцензія І.І. Баранової засвідчує
Факт вступу з м. Києва до роботи
в сфері кар'єри в м. Києві*

