

РЕЦЕНЗІЯ

про наукову новизну, теоретичне та практичне значення результатів дисертації

Луцької Анни Василівни на тему:

«Розробка складу, технології та дослідження м'яких лікарських засобів для лікування інфекційних захворювань шкіри військовослужбовців»

галузі знань 22 «Охорона здоров'я»

за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація»

Актуальність теми дисертації.

Лікування захворювань та пошкоджень шкіряного покриву є досить актуальною проблемою, незважаючи на широкий асортимент засобів, лікарських форм, які має сучасна медицина. Для лікування патологій шкіри найчастіше використовують мазі та креми, які мають у своєму складі антибіотики та антисептики. Але досить часто ці засоби мають деякі небажані властивості, мазі розроблені на основі рослинних компонентів бувають не досить ефективні за своєю дією.

Актуальність лікування різноманітних ран в першу чергу визначається тривалим перебігом процесу загоєння, приєднанням різноманітної патології мікрофлори, вираженим больовим синдромом та виникненням рубцевого процесу. Проблема створення максимально ефективного препарату для лікування наведених вище ран різного походження існує вже тривалий час. Основними недоліками існуючих ранозагоювальних засобів є недостатня репаративна активність та високий ризик мікробної контамінації.

В зв'язку з цим робота, присвячена розробці складу та технології лікарських засобів у формі крему і мазі з комплексної дії, дозволить розширити арсенал ліків для ефективного лікування інфекційних захворювань шкіри, є актуальною.

Зв'язок з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота є самостійним дослідженням (№ державної реєстрації 0121U113600). Тема роботи пройшла затвердження вченою радою НУОЗ України імені П.Л. Шупика від 08.12.2021 р. (протокол №10) та відповідає

науковій тематиці кафедри фармацевтичної технології і біофармації (№ держ. реєстрації 0117U002461 та 0122U200962).

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 гентаміцину сульфатом, метронідазолом, ментолом та цинку оксидом. 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 Луцької А. В. має класичну структуру 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 інфекційних захворювань шкіри та ролі м'яких лікарських засобів у їх лікуванні, 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 протизапальною, антимікробною та протигрибковою дією.

Другий розділ детально висвітлює методологію проведення дослідження, спрямованого на розробку складу та технології крему і мазі з гентаміцину сульфатом, метронідазолом, ментолом та цинку оксидом у формі крему та мазі. Також у розділі охарактеризовано об'єкти дослідження та застосовані методи і методики досліджень. Наведені результати аналізу фармацевтичного ринку України на наявність м'яких лікарських засобів з вмістом гентаміцину сульфату, метронідазолу, ментолу та цинку оксиду, а також їх комбінацій.

У *третьому розділі* обґрунтовано тип емульсійної основи, склад та концентрації комплексу допоміжних речовин для лікарських засобів у формі крему і мазі, що підтверджено структурно-механічними дослідженнями.

Для вибору складу основи з врахуванням таких допоміжних речовин як вазелін, гліцерин та цинку оксид, дисертантом проведено дослідження *in silico* – математичне планування експерименту через комп'ютерну програму Statgraphics, обрано 7 незалежних факторів та інтервал їх варіювання.

Наступним етапом досліджень вивчено кінетичну поведінку АФІ - вивільнення з основ методом *in vitro*.

Логічним підтвердженням обґрунтування вибору оптимального складу основи, дисертантом проведено дослідження вивчення ефективної в'язкості; оцінка розрідження дослідних зразків при механічному впливі, механічна стабільність, термо-і колоїдна стабільність.

У *четвертому розділі* представлені результати проведення всебічних комплексних біофармацевтичних та фізико-хімічних досліджень з обґрунтування кожного етапу створення препаратів. Вивчена залежність антимікробної активності фармацевтичних композицій від способу введення АФІ 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.

Автором проведено комплекс реологічних досліджень розроблених МЛЗ, які визначають крем та мазь в'язко-пружним твердим тілом, що характеризуються псевдо-пластичним типом плинності. Вивчена стабільність і встановлено термін придатності МЛЗ під умовними назвами ГММЦ-мазь та ГММЦ-крем.

На підставі комплексних реологічних, фізико-хімічних та фармакотехнологічних досліджень встановлено специфікаційні характеристики розроблених м'яких лікарських засобів під умовними назвами ГММЦ-мазь та ГММЦ-крем.

У *п'ятому розділі* наведено результати біофармацевтичних та фармакологічних досліджень, зокрема досліджена мікробіологічна чистота лікарських засобів під умовними назвами ГММЦ-мазь та ГММЦ-крем як після їх виготовлення, так і у процесі зберігання протягом 27 місяців при двох температурних режимах, що регламентовані ДФУ. Доклінічними дослідженнями встановлено, що розроблені МЛЗ можна віднести до V класу токсичності (практично нетоксичні речовини) за класифікацією О. В. Стефанова. Розроблені мазь та крем не викликають подразнювальну дію.

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. Робота викладена на 231 сторінці рукописного тексту та включає вступу, огляд літератури (розділ 1), експериментальну частину (розділи 2–5), загальні висновки, список літератури та додатки. Обсяг основного тексту складає 140 сторінок. Робота містить 38 рисунків та 36 таблиць. Список літературних джерел налічує 226 найменувань, з них 50 кирилицею та 176 латиницею.

Наукова новизна отриманих результатів.

Дисертанткою вперше обґрунтована актуальність розробки м'яких лікарських засобів з гентаміцину сульфатом, метронідазолом, ментолом та цинку оксидом 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 розроблених МЛЗ (in vitro).

Наукова новизна отриманих результатів підтверджена опублікованою заявкою на винахід А61/К 9/06 від 14.02.2024 р. «Крем комплексної дії для лікування ран різної етіології», яка проходить кваліфікаційну експертизу.

Практичне значення отриманих результатів.

Розроблено склад і технологію крему та мазі з вмістом гентаміцину сульфату, метронідазолу, ментолу та цинку оксиду для лікування інфекційних процесів у військовослужбовців. 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 7 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 6 статтях (4 – у фахових виданнях України категорії Б; 2 – у наукометричних

виданнях бази даних Web of Science), 1 монографії (розділ), опубліковано 1 патент України на винахід, 9 тезах доповідей. Публікації повністю відображають результати дослідження.

Академічна доброчесність.

Дисертація Луцької А. В. 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 Луцької А. В. заслуговує на позитивну оцінку, однак при ознайомленні виникло декілька зауважень та запитань.

Зауваження:

1. У розділі 2, пункту 2.1 «Методологія дослідження» доречним було б додати опис до Рисунку 2.1 Фактори, що забезпечують комплаєнс, а саме: фактори, що забезпечують комплаєнс фармацевтичному персоналу, та для споживача.

2. Дисертантом вивчено кінетику вивільнення АФІ з основ модельних зразків методом *in vitro*. На нашу думку, для порівняльного аналізу і кореляції результатів слушним і доречним було б проведення досліджень кінетики вивільнення АФІ методом *in vivo*.

3. У дисертації зустрічається термін «діюча речовина». Бажано дотримуватися однієї термінології «активний фармацевтичний інгредієнт» і зробити заміну у тексті рукопису.

4. В роботі зустрічаються некоректні вислови та орфографічні помилки.

Запитання:

1. Як будуть на вашу думку змінюватись показники в'язкості дисперсійної системи при зменшенні або/збільшенні ГЛБ? Обґрунтуйте.

2. Чому Вами обрано як предмет дослідження саме мазь та крем? Чому не гелева ЛФ вами обрана? Адже, з урахуванням фармакотерапевтичного призначення та вибору АФІ доцільно було б розробити не мазь, а гель.

Загальний висновок.

Дисертаційна робота Луцької А. В. «Розробка складу, технології та дослідження м'яких лікарських засобів для лікування інфекційних захворювань шкіри військовослужбовців» є самостійною працею та завершеним науковим дослідженням. Враховуючи актуальність теми дослідження, наукову новизну і практичне значення одержаних результатів, впровадження їх у практику, достатню повноту викладення матеріалів дисертації в опублікованих наукових працях, відповідність роботи вимогам пп. 6, 7, 8 Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановами Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 р. № 44 та Наказу МОН України від 19.08.2017 р. № 40 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», рекомендувати дисертацію Луцької Анни Василівни на тему: «Розробка складу, технології та дослідження м'яких лікарських засобів для лікування інфекційних захворювань шкіри військовослужбовців» до розгляду у разовій спеціалізованій вченій раді на здобуття наукового ступеня доктора філософії із спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація».

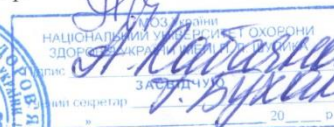
Рецензент:

Професор кафедри фармації Національного
Університету охорони здоров'я

України імені П. Л. Шупика,

доктор фармацевтичних наук, професор

Алла КАБАЧНА



Алла Кабачна
Григорівська

