

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора фармацевтичних наук, професора Білоус Світлани Богданівни, завідувача кафедри технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила галицького на дисертаційну роботу **Соломенного Андрія Миколайовича** на тему **«Теоретичні та організаційно-технологічні основи створення гідрогелевих лікарських засобів для потреб медичної служби Збройних Сил України»**, подану до захисту у спеціалізовану вчену раду 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 дисертації. Незважаючи на постійне удосконалення методів лікування, загоєння ран залишається актуальною проблемою. Лікування ран є надзвичайно важливою проблемою для військовослужбовців Збройних Сил України. Інфікування є найбільш поширеною перешкодою для загоєння ран. Лікарські засоби місцевої дії, які містять антибіотики, сульфаніламідні препарати та інші антимікробні засоби, дозволяють безпосередньо наносити лікарські речовини на поверхню ушкодженої шкіри (рани).

На сьогодні в арсеналі лікарів є великий вибір лікарських засобів для лікування ранового процесу, однак жоден з них не є універсальним, що обумовлює необхідність пошуку і розробки нових лікарських засобів для фармакотерапії ранового процесу.

Тому дисертаційна робота Соломенного Андрія Миколайовича, яка присвячена розробці та дослідженню нових комбінованих лікарських засобів у формі кріогелю з лідокаїну гідрохлоридом та декаметоксином, гідрогелевої пов'язки з лідокаїну гідрохлоридом, цефтриаксоном та метронідазолом і мазі з метилурацилом, декаметоксином та ментолом, є актуальною для сучасної медицини та фармації.

Поєднання анестетика з антимікробними засобами в одній лікарській

формі буде сприяти проявленню широкого спектру знеболювальної та антибактеріальної активності щодо аеробних та анаеробних мікроорганізмів – збудників гнійно-некротичних процесів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертаційна робота Соломенного А. М. є самостійною науково-дослідною роботою (номер державної реєстрації 0124U002906), що виконана в рамках наукової роботи кафедри фармацевтичної технології і біофармації НУОЗ України імені П. Л. Шупика МОЗ України. Тема дисертаційної роботи затверджена на засіданні вченої ради НУОЗ України імені П. Л. Шупика.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність. У дисертаційній роботі чітко сформульована мета та визначені основні задачі дослідження. Аналіз матеріалів дисертаційної роботи показав, що дослідження виконані на сучасному науковому рівні, опрацьовано великий обсяг первинних джерел інформації. Експериментальні дослідження, наведені в роботі, супроводжуються використанням сучасних методів досліджень. Наукові положення, висновки та рекомендації базуються на експериментальному матеріалі та логічно витікають з одержаних результатів. Тому наукові положення, висновки та наведені рекомендації слід вважати об'єктивними та науково обґрунтованими.

Наукова новизна одержаних результатів. У дисертаційній роботі А. М. Соломенного запропоновано науково-методологічні підходи до розробки та оптимізації комбінованих гідрогелевих лікарських засобів для потреб медичної служби Збройних Сил України.

Вперше теоретично та експериментально обґрунтовано доцільність розробки трьох складів нових комбінованих гідрогелевих лікарських засобів, розроблено склад і технологію кріогелю з лідокаїну гідрохлоридом та декаметоксином, гідрогелевої пов'язки з лідокаїну гідрохлоридом, цефтриаксоном і метронідазолом та мазі з метилурацилом, декаметоксином та ментолом, встановлено закономірність впливу технологічних, фізико-хімічних

та фізико-механічних факторів на якість розроблених лікарських засобів, розроблено промислову та аптечну технології виробництва/виготовлення запропонованих лікарських засобів.

Новизна проведених досліджень захищена *трьома* патентами України на винахід: патент України на винахід № 127141 А61К 9/06 «Лікарський засіб у формі кріогелю для лікування ран», Бюл. № 19 від 10.05.2023 р., патент України на винахід № 127142 А61К 9/70 «Гідрогелева пов'язка з лідокаїну гідрохлоридом для лікування ранового процесу в хірургічній практиці», Бюл. № 19 від 10.05.2023 р., патент України на винахід № 127175 А61К 9/06 «Мазь для лікування ранового процесу в хірургічній практиці», Бюл. № 51 від 25.05.2023 р., *чотирма* свідоцтвами Державної служби інтелектуальної власності України про реєстрацію авторського права на твір: «Marketing analysis of the drugs used for the treatment of injured soldiers with brain injuries» від № 68822 від 29.11.2016 р., «Technological and biopharmaceutical aspects of developing the basics of soft medicinal local action» № 107454 від 18.08.2021 р., «Gel-making substances in technology of medicines» № 107526 від 19.08.2021 р., «The Study of Structural-Mechanical and Physicochemical Properties of the Drug Antimicrobial and Anesthetic Action» № 107525 від 19.08.2021 р.

Практичне значення одержаних результатів. Дисертаційна робота є експериментальним дослідженням, за результатами якого запропоновано та впроваджено у практичну діяльність підрозділів військово-медичного постачання Збройних Сил України та у промислове виробництво нові комбіновані гідрогелеві лікарські засоби у формі кріогелю з лідокаїну гідрохлоридом та декаметоксином; гідрогелевої пов'язки з лідокаїну гідрохлоридом, цефтриаксоном та метронідазолом та мазі з метилурацилом, декаметоксином та ментолом.

Проекти технологічних регламентів на промислове виробництво розроблених гідрогелевих лікарських засобів та проекти методів контролю якості апробовано в умовах виробництва АТ «Київмедпрепарат» та ПАТ НВЦ «БХФЗ», м. Київ.

Кріогель з лідокаїну гідрохлоридом та декаметоксином, гідрогелеву пов'язку з лідокаїну гідрохлоридом, цефтриаксоном та метронідазолом, мазь з метилурацилом, декаметоксином та ментолом введено в план впровадження інноваційних ЛЗ у виробництво АТ «Київмедпрепарат», м. Київ, а мазь з метилурацилом, декаметоксином та ментолом введено також в план впровадження інноваційних ЛЗ у виробництво ПАТ НВЦ «БХФЗ», м. Київ.

На кріогель з лідокаїну гідрохлоридом та декаметоксином, гідрогелеву пов'язку з лідокаїну гідрохлоридом, цефтриаксоном та метронідазолом, мазь з метилурацилом, декаметоксином та ментолом розроблені та затверджені технологічні інструкції виготовлення, які апробовані в двох аптечних закладах (м. Київ) та в умовах Військово-медичних клінічних центрів Південного, Західного та Північного регіонів та Військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь».

Методологічні принципи розробки гідрогелевих лікарських засобів та результати власних експериментальних досліджень описані дисертантом у колективних монографіях, навчальних та навчально-методичних посібниках.

Окремі фрагменти дисертаційної роботи впроваджено у навчальний процес низки кафедр закладів вищої освіти України та практичну діяльність підрозділів медичного постачання Збройних Сил України.

Основний зміст дисертації та його оцінка. Дисертаційна робота Соломенного Андрія Миколайовича структурована відповідно до вимог МОН України. Вона складається зі вступу, шести розділів, загальних висновків, списку використаних джерел літератури та додатків. Дисертація проілюстрована таблицями та рисунками.

Анотації українською та англійською мовами оформлені згідно з чинними вимогами.

У *вступі* обґрунтовано актуальність теми дисертаційної роботи, мету і завдання роботи, наукову новизну і практичну значущість отриманих результатів, описано особистий вклад дисертанта у виконання дисертаційної роботи, перераховано наукові заходи, де проведена апробація результатів

роботи, наведені кількість публікацій, об'єм і структура дисертації.

Перший розділ дисертації присвячений огляду літературних джерел щодо сучасних підходів до лікування різних типів ран і травм шкіри військовослужбовців та лікарських засобів, які при цьому застосовуються, а також біофармацевтичним аспектам технології м'яких лікарських засобів для лікування ран. У розділі детально описані ранові пов'язки, які залишаються основними засобами для захисту рани та зупинки повторного забруднення і кровотечі, хоч за останній час вони зазнали значних змін: від простих марлевих серветок і бинтів до інноваційних систем ранозагоювальної, протизапальної, антимікробної та анестезувальної дії.

Також у розділі описані полімери, які застосовуються як основа для створення аплікаційних лікарських форм, зокрема кріотропні полімерні структури, які є новими і перспективними для отримання ранозагоювальних лікарських засобів.

Розділ написаний на високому науково-методичному рівні з критичним аналізом сучасних джерел наукової літератури, який показує, що, незважаючи на наявність великої кількості ранозагоювальних препаратів, є проблема пошуку засобів, які повністю відповідали б сучасним уявленням про лікування ран.

У *другому розділі* описана загальна методологія досліджень з розробки лікарських засобів для місцевого застосування для лікування ран на догоспітальному етапі, наведено результати маркетингових досліджень та визначені основні тенденції вітчизняного ринку лікарських засобів, які використовуються для лікування ранового процесу.

У розділі також наведена характеристика об'єктів та методів дослідження.

Третій розділ дисертації присвячений створенню кріогелю з лідокаїну гідрохлоридом та декаметоксином, зокрема обґрунтуванню складу, способу введення активних фармацевтичних інгредієнтів до складу кріогелю та встановленню їх оптимальної концентрації, вивченню фізико-хімічних

характеристик кріогелю та кінетики вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів.

Технологію отримання фармацевтичної композиції у формі кріогелю на основі полімеру ПВС обґрунтовано математичними розрахунками з метою забезпечення оптимальної швидкості вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів з депо-гідрогелю, яка залежить від ступеня зшивання полімеру.

За результатами досліджень, наведених у даному розділі, вибрано оптимальну концентрацію ПВС, яка становить 15 %, для зшивання полімерного розчину використано метод заморожування (кріозшивання), обґрунтовано товщину, масу, діаметр плівки, час заморожування і розморожування та обґрунтовано технологію кріогелю у промислових та аптечних умовах.

Четвертий розділ присвячений комплексним дослідженням з обґрунтування складу та технології гідрогелевої пов'язки з лідокаїну гідрохлоридом, цефтриаксоном та метронідазолом, зокрема обґрунтуванню вибору основи для ранового покриття, дослідженню фізико-хімічних та технологічних властивостей гідрогелю, розробці технології та вивченню стабільності гідрогелю.

За результатами досліджень, наведених у розділі 4, розроблено проєкт технологічного регламенту та методів контролю якості на гідрогелеві пов'язки із лідокаїну гідрохлоридом, цефтриаксоном та метронідазолом, які апробовано в промислових умовах виробництва АТ «Київмедпрепарат».

П'ятий розділ дисертації присвячений розробці складу і технології мазі з метилурацилом, декаметоксином та ментолом, зокрема обґрунтуванню складу основи, концентрації активних фармацевтичних інгредієнтів, вивченню фізико-хімічних і структурно-механічних властивостей лікарського засобу під умовною назвою МДМ-мазь, визначенню її стабільності та терміну придатності.

За результатами досліджень, наведених у розділі 5, розроблено проєкт технологічного регламенту та методів контролю якості на мазь з

метилурацилом, декаметоксином та ментолом, які апробовано в промислових умовах виробництва АТ «Київмедпрепарат» та ПАТ НВЦ «БХФЗ», та технологічну інструкцію на виготовлення мазі в аптечних умовах.

У шостому розділі наведені результати мікробіологічних та фармакологічних досліджень розроблених лікарських засобів, зокрема результати вивчення мікробіологічної чистоти, дослідження токсичності та ранозагоювальної дії.

Встановлено, що розроблені лікарські засоби: МДМ-мазь, гідрогелева пов'язка та кріогель відповідають вимогам мікробіологічної чистоти, за токсикологічними показниками відносяться до малотоксичних сполук, відповідно до класифікації О. В. Стефанова; вони не проявляють резорбтивно-токсичної дії, не подразнюють слизові оболонки очей та шкірні покриви, а також не мають сенсibiliзуючих властивостей. Результати дослідження специфічної активності підтвердили наявність ранозагоювальної дії.

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 423 найменування, з них 163 кирилицею і 260 латиницею.

Таким чином, в основу дисертації покладено методологічний підхід до розробки комбінованих лікарських засобів у гідрогелевих лікарських формах та всебічні експериментальні дослідження з обґрунтування складу, опрацювання технології та розробки методів контролю якості.

Автореферат повністю відповідає змісту та структурі дисертації.

Повнота викладу наукових положень дисертації в наукових працях. Основні положення дисертаційної роботи викладені у 62 наукових працях: 25 статей, з яких: 13 – у фахових наукових виданнях України категорії Б, 8 – у виданнях, що включені до наукометричної бази Web of Science, 1 – у виданні, що включене до наукометричної бази Scopus, 1 – у міжнародному журналі видавництва Італії; 2 – в інших виданнях, 3 патенти України на винахід, 2

колективні монографії, 4 свідоцтва про реєстрацію авторського права, 1 нормативно-правовий документ, 3 навчальні посібники, 1 довідник, 23 тези 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. Підрозділ 2.2 *Основні тренди розвитку фармацевтичного ринку України на лікарські засоби для лікування ранового процесу*, який містить результати маркетингового дослідження даної групи засобів, доцільно було б подати як окремий розділ дисертації, оскільки це власні дослідження, необхідні для обґрунтування актуальності створення нових комбінованих лікарських засобів місцевої дії для лікування ран та визначення найбільш перспективних діючих речовин.
2. У розділі 3 при проведенні досліджень з розробки кріогелю з лідокаїну гідрохлоридом та декаметоксином необхідно було б пояснити вибір пропіленгліколю як пластифікатора, чому не досліджувались інші пластифікатори.
3. У розділі 4 п. 4.7 *Технологія виробництва (виготовлення) та вивчення стабільності гідрогелю* необхідно було детальніше описати стадію 5. Пакування, зокрема який вид пакування рекомендується для даної лікарської форми.
4. Висновки до розділів, а також загальні висновки є надто розлогими, їх доцільно було б узагальнити та скоротити.

Висновок про відповідність дисертації обраній спеціальності, профілю спеціалізованої вченої ради та вимогам МОН України. На підставі вищевикладеного вважаю, що дисертаційна робота на тему «Теоретичні та організаційно-технологічні основи створення гідрогелевих лікарських засобів

для потреб медичної служби Збройних Сил України» є завершеною науковою працею і за обсягом виконаних досліджень, рівнем одержаних результатів, які в сукупності вирішують важливу науково-прикладну проблему – створення комбінованих лікарських засобів у гідрогелевих формах, за науковим і практичним значенням, впровадженням результатів у практику та кількістю публікацій у фахових виданнях відповідає вимогам пунктів 7-9 «Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук», затвердженого постановою КМУ № 1197 від 17.11.2021 р., та вимогам до оформлення дисертації, затвердженим наказом МОН України № 40 від 12.01.2017 р., а її автор Соломенний Андрій Миколайович заслуговує присудження наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація.

Офіційний опонент:

Завідувач кафедри технології ліків і біофармації
Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького,
д. фарм. н., професор

*Відгук до смертної записки
13
Висхідний секретар
доцент Мухоморов*

Підпис  Світлана БІЛОУС



ЗАСВІДЧУЮ
ВЧЕНИЙ СЕКРЕТАР
Львівського національного
медичного університету
імені Данила Галицького

