

## ВІДГУК

офіційного опонента, завідувача кафедри технологій фармацевтичних препаратів Національного фармацевтичного університету, доктора фармацевтичних наук, професора Кухтенка Олександра Сергійовича на дисертаційну роботу Луцької Анни Василівни *«Розробка складу, технології та дослідження м'яких лікарських засобів для лікування інфекційних захворювань шкіри військовослужбовців»*, подану до спеціалізованої вченої ради ДФ 26.613.190 при Національному університеті охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, що утворена для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація»

### **Актуальність теми дисертації**

В останні роки адекватне та добре сплановане лікування ран набуло особливого значення для покращення якості життя людини. Потреба в більш складних стратегіях підштовхнула розробку численних нових технологій і лікарських засобів.

Протягом багатьох років було проведено численні дослідження, щоб знайти оптимальний підхід і найкращі методи лікування для загоєння ушкоджень шкіри і ран, включаючи хірургічні процедури та нехірургічні методи лікування, зокрема, розробку препаратів для місцевого застосування. Дані препарати повинні мати наступні характеристики: простота використання, добра фіксація на поверхні ран, збереження своїх властивостей протягом тривалого часу, дозволяти візуальний контроль та оберігати зону ураження від зовнішніх впливів, запобігати інфікуванню.

Актуальність розширення асортименту таких лікарських засобів обумовлюється сучасними підходами до лікування інфекційних процесів, 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.

Саме тому дисертаційні дослідження Луцької А. В., присвячені теоретичному і практичному обґрунтуванню створення лікарських засобів місцевої дії з комбінованою антимікробною активністю у формі крему та мазі, які дозволяють забезпечити ефективне лікування інфекційних процесів як на етапах евакуації, так і в умовах лікувальних закладів медичної служби Збройних Сил України, є незаперечно актуальними.

#### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами**

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 та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації**

Під час виконання роботи застосовано комплексний методичний підхід до фармацевтичної розробки нових ефективних комбінованих МЛЗ у формі крему та мазі, якість яких відповідає вимогам нормативної документації, що закладено на етапі фармацевтичної розробки. Матеріали дисертаційної роботи всебічно науково обґрунтовано, характеризуються логічним, послідовним та системним представленням даних, прослідковується логічна завершеність роботи. Результати дисертації є достовірними, оскільки отримані на основі всебічного наукового аналізу з використанням спеціалізованого програмного забезпечення для обробки медико-біологічних даних.

За результатами дослідження у відповідності до поставлених завдань Луцькою А. В. сформовано загальні висновки, що повністю розкривають їх зміст.



Отже, представлені у дисертаційній роботі наукові положення, результати та висновки є науково обґрунтованими та достовірними, що свідчить про належний рівень виконання даної дисертаційної роботи.

### **Структура і зміст основних положень дисертаційної роботи.**

Дисертаційна робота структурована та оформлена згідно сучасних вимог. Робота складається з анотацій, написаних українською та англійською мовами, переліку умовних позначень, вступу, п'яти розділів, що включають огляд літератури, характеристику матеріалів і методів дослідження та результатів експериментальних досліджень, загальних висновків, списку використаних джерел, що містить 226 найменувань та додатків. Опрацьовані літературні джерела вказують на актуальність тематики дослідження роботи, більша частина з них є іноземними публікаціями за останні 5 років. Дисертація ілюстрована 38 рисунками та містить 36 таблиць. Тема роботи відповідає її змісту.

*Розділ 1* присвячений огляду сучасних джерел літератури та складається з трьох взаємопов'язаних структурованих підрозділів, що стосуються сучасних підходів до розробки МЛЗ комплексної дії у формі мазі та крему для лікування інфекційних захворювань шкіри. Луцькою А. В. проаналізовано сучасні літературні джерела, що підтверджують актуальність розробки МЛФ з гентаміцину сульфатом, метронідазолом, ментолом та цинку оксидом для застосування у дерматологічній практиці. Автором охарактеризовано доцільність комбінації АФІ у складі розроблюваних ЛЗ.

*Розділ 2* стосується обґрунтування вибору загальної концепції та методів дослідження наукового дослідження.

Луцькою А. В. охарактеризовано загальну методологію досліджень, наведено характеристику об'єктів дослідження – АФІ та допоміжних речовин, описано органолептичні, фізико-хімічні, фармакотехнологічні, мікробіологічні та фармакологічні методи дослідження.



Описані методи та методики відповідають вимогам чинної нормативної документації та концепції належних практик, що стосуються фармацевтичної розробки, виробництва та доклінічних досліджень лікарських засобів.

У даному розділі Луцькою А. В. проведено маркетинговий аналіз ринку дерматологічних лікарських засобів із деталізацією сегменту групи D. Встановлено, що на 01.01.2023 р. нараховується 601 найменування, з них 138 – у формі мазі, 121 – креми, 35 – гелі, 9 – лініменти, 3 – у форми пасти. Кількість МЛЗ складають 50,68 % від загальної кількості препаратів групи D, з них 35,37 % є комбінованими препаратами. ЛЗ у формі мазі складають 51,28 %.

У дисертації зазначено, що методика та алгоритм проведення дослідження, зокрема із залученням лабораторних тварин, схвалено Комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при Національному університеті охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика.

Луцькою А. В. зазначено спеціалізоване програмне забезпечення, методи та критерії статистичної обробки даних, що коректне застосовані для одержання достовірних результатів дослідження.

У розділу 3 наводиться обґрунтування вибору оптимального складу основи МЛЗ. Автором проведено вивчення залежності якості емульсії від комплексу емульгаторів I та II роду та показано стабільність модельних зразків при співвідношеннях МСГ/Montanov 68: 9,0/1,0 % (зразок 2); 6,5/3,5 % (зразок 7). Структурно-механічними дослідженнями обґрунтовано оптимальний склад модельних зразків емульсії: тиксотропність (невелика тиксотропність), ефективна в'язкість при швидкостях зсуву 145,8 та 243 Па с<sup>-1</sup>, ГЛБ (9,28 і 9,58 відповідно), стабільність (стійка молочна дисперсія). Обґрунтовано введення до складу емульсії ксантану (0,5 %) та комплексного емульгатора №1 (3,0 %), що спрямовано на покращення реологічних властивостей модельних зразків.

Автором методом математичного планування експерименту модельовано 128 зразків та вивчена вірогідність значення відгуку (ефективна в'язкість) для



незалежних факторів. На підставі прогнозування значення відгуку обрано модельні зразки основ 6, 24 і 86, які відрізняються між собою кількісним співвідношенням вазеліну та цинку оксиду.

Вивчено кінетику вивільнення (in vitro) метронідазолу з основ 6, 24 і 86 в залежності від складу допоміжних речовин та встановлено порядок вивільнення (метод діалізу) АФІ з основи: в першу чергу вивільняється метронідазол зі складу 24 (5,8 мг/г протягом 180 хв), а в останню – зі складу 6 (3,5 мг/г протягом 180 хв);

Анною Василівною обґрунтовано оптимальний спосіб ведення АФІ в основу в залежності від фармацевтичних факторів. Проведено комплексні дослідження із вибору основи та допоміжних речовин, обґрунтовано оптимальний вид та концентрацію допоміжних речовини у складі крему та мазі.

*У розділі 4* наведено результати досліджень щодо обґрунтування складу, технології мазі та крему, проведенню комплексу біофармацевтичних і фізико-хімічних досліджень.

Розроблено технологію промислового виробництва та екстемпорального виготовлення розроблених м'яких лікарських засобів під умовними назвами ГММЦ-крем та ГММЦ-мазь, Проект технологічного промислового регламенту апробовано в умовах дільниці виробництва цеху м'яких ЛФ (акт від 18.12.2023 р.) ПАТ хіміко-фармацевтичного заводу «Червона Зірка» (м. Харків) та отримано дослідну серію ЛЗ «ГММЦ-мазь ( акт від 18.12.2023 р.).

Технологія виготовлення МЛЗ апробована в трьох аптечних закладах Військово-медичних клінічних центрів: ВМКЦ «Головний військовий клінічний госпіталь» (акт від 12.10.2023 р.); ВМКЦ Західного (акт від 11.10.2023 р.) та Південного регіонів (акт від 11.10.2023 р.)

Фізико-хімічними дослідженнями встановлено відповідність розроблених ЛЗ (крем та мазь) до сформованих автором медико-біологічних вимог щодо створення МЛЗ для лікування ран 2 при переході в 3 фазу ранового процесу.



Встановлені фізико-хімічні показники запропонованих ЛЗ: осмотична активність для мазі (40,37-40,42 %) та крему (47,62-47,63 %); кислотно-лужний баланс (6,51-6,60 (мазь) та 6,48-6,60 (крем)), що відповідає рН шкіри; маса вмісту туб (28,8 г - 31,2 г) та контейнеру (27,6 г - 32,4 г).

Проведені автором фармакотехнологічні дослідження дозволили обґрунтувати раціональну технологію виготовлення, встановити оптимальні технологічні та критичні параметри процесу виробництва МЛЗ під умовними назвами ГММЦ-мазь та ГММЦ-крем.

*Розділ 5* присвячений фармакологічним дослідженням ГММЦ-мазь та ГММЦ-крем.

Проведено обговорення результатів фармакологічних досліджень щодо специфічної дії та гострої токсичності запропонованих ЛЗ у формі мазі та крему. Встановлено середньолетальну дозу (LD50) розроблених МЛЗ ГММЦ-мазь та ГММЦ-крем (>5000 мг/кг) при одноразовому надходженні до шлунково-кишкового тракту білих щурів та мишей (V клас токсичності).

Сформульовані **загальні висновки** є обґрунтованими та логічно впливають із отриманих результатів дослідження у відповідності до поставлених завдань.

### **Наукова новизна одержаних результатів**

Наукова новизна дисертаційної роботи Луцької А. В. полягає у вирішенні проблеми розробки раціонального складу та технології ЛЗ у формі мазі та крему з гентаміцину сульфатом, метронідазолом, ментолом та цинку оксидом для лікування інфекційних захворювань шкіри.

Наукова новизна отриманих результатів підтверджена опублікованою заявкою на патент на винахід А61/К 9/06 а202304205, бюл. №7. від 14.02.2024 р. «Крем комплексної дії для лікування ран різної етіології».



В дисертаційній роботі автором вперше доведена актуальність комбінування гентаміцину сульфату, метронідазолу, ментолу та цинку оксиду при розробці аплікаційного ЛЗ місцевої дії у формі мазі та крему для лікування інфекційних захворювань шкіри. Луцькою Анною вивчена залежність технології виготовлення ЛЗ від фізико-хімічних, фармакотехнологічних параметрів та фармацевтичних факторів.

Представлені дисертантом наукові положення, результати та висновки мають високий рівень теоретичної та практичної обґрунтованості.

### **Практичне значення отриманих результатів**

У результаті проведеного дослідження розроблено МЛЗ комплексної дії, а саме: ЛЗ у формі мазі та крему для лікування інфекційних захворювань шкіри вмістом гентаміцину сульфата, метронідазола, ментолу та цинку оксиду.

Проект технологічного промислового регламенту апробовано в умовах ПАТ хіміко-фармацевтичного заводу «Червона Зірка» та отримано дослідну серію ЛЗ «ГММЦ-мазь (акт від 18.12.2023 р.).

Апробацію технології виготовлення запропонованих лікарських засобів проведено на базі ВМКЦ Південного (акт від 11.10.2023 р.), Західного регіонів (акт від 11.10.2023 р.); НВМКЦ «Головний військовий клінічний госпіталь» (акт від 12.10.2023 р.).

Фрагменти дисертаційного дослідження впроваджені у навчальний процес кафедр технологічного спрямування провідних медичних та фармацевтичних ЗВО України.

### **Повнота викладу наукових положень, висновків та рекомендацій в наукових публікаціях, зарахованих за темою дисертації**

Результати дисертаційної роботи висвітлені у наукових публікаціях, що опубліковані А. В. Луцькою: 17 робіт, з них 4 статті у фахових виданнях України категорії Б; 2 – у профільних міжнародних наукометричних баз, рекомендованих МОН України, 1 монографія (розділ), опубліковано 1 заявка на патент України



на винахід та 9 тез доповідей.

Апробацію результатів дослідження проведено на науково-практичних заходах українського та міжнародного рівня.

#### **Академічна доброчесність**

При розгляді дисертаційної роботи порушень академічної доброчесності (академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації) не виявлено. Відомості про результати наукових досліджень та використані методики подано достовірно та в повному обсязі.

#### **Дискусійні положення та зауваження до змісту дисертаційної роботи.**

Дисертаційна робота Луцької А. В. заслуговує на позитивну оцінку, однак слід відмітити такі пропозиції та зауваження:

1. Розділи дисертації різняться за своїм обсягом. На нашу думку, доцільним було б із другого розділу відокремити маркетингові дослідження та оформити матеріал у третьому розділі.

2. У тексті деяких розділів рукопису мають місце окремі синтаксичні огріхи, невдалі стилістичні вирази.

3. У роботі зрідка зустрічаються одруківки, невдалі формулювання.

Запитання:

1. Вбачаючи перспективи впровадження результатів дисертаційного дослідження, на Вашу думку, які напрямки подальших наукових досліджень є цікавими?

2. Які фармацевтичні фактори враховані та вивчені Вами при проведенні комплексу сучасних експериментальних досліджень?

*Загалом* результати дисертаційного дослідження викладено належною науковою мовою, матеріал представлений у логічній послідовності, дані експериментальних досліджень оформлені відповідним чином.



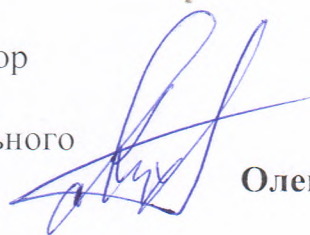
## ВИСНОВОК

З усього вищенаведеного можна зробити висновок, що дисертаційна робота *Луцької Анни Василівни* є закінченою науковою роботою, має наукову новизну та практичне значення, виконана з дотриманням академічної доброчесності.

Дисертація *Луцької Анни Василівни* на тему «Розробка складу, технології та дослідження м`яких лікарських засобів для лікування інфекційних захворювань шкіри військовослужбовців» відповідає вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою КМУ від 12 січня 2022 року № 44, а *Луцька Анна Василівна* заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров`я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація».

### Офіційний опонент:

Доктор фармацевтичних наук, професор  
завідувач кафедри технологій  
фармацевтичних препаратів Національного  
фармацевтичного університету



**Олександр КУХТЕНКО**

*Підпис д.фарм.н., проф. Олександра КУХТЕНКО засвідчую:*

Провідний фахівець відділу кадрів ПФаУ



**Віра ДВЕРНИЦЬКА**