

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора фармацевтичних наук, професора ПОЛОВКО Наталі Петрівни на дисертаційну роботу СОЛОМЕННОГО Андрія Миколайовича на тему: «Теоретичні та організаційно-технологічні основи створення гідрогелевих лікарських засобів для потреб медичної служби Збройних Сил України», представлену в спеціалізовану вчену раду Д 26.613.04 при Національному університеті охорони здоров'я імені П. Л. Шупика на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук в галузі знань 22 Охорона здоров'я, за спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація (спеціалізація 15.00.01 «Технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація»)

Актуальність дисертації. Зміни, що відбулися в українському суспільстві внаслідок російсько-української війни, відобразились і на його збройних силах та соціально-політичній ситуації в країні. Основним завданням для Збройних Сил України в умовах війни є забезпечення високого рівня бойової готовності. Важливим аспектом підтримки бойової готовності є розвиток організаційно-правових основ та інструментів для підвищення ефективності медичного забезпечення. Це включає удосконалення системи медичного постачання та розробку нових лікарських засобів (ЛЗ) для військово-медичної служби.

Ключовим елементом якісного лікування є доступність медичних препаратів для військовослужбовців на всіх етапах медичної допомоги, особливо для лікування ран, які є значною проблемою під час війни.

Сучасні виклики у лікуванні різних типів ран, включаючи хірургічні, гнійні та бойові, вимагають нових підходів через зростання числа озброєння та їх уражаючих факторів, а також через збільшення стійкості мікроорганізмів до антимікробних препаратів. Розробка нових схем лікування, що включають комбінацію інноваційних лікарських форм, є відповіддю на ці виклики.

Незважаючи на існуючі методи фармакотерапії, потреба у розробці нових комбінованих ЛЗ для лікування ранових процесів у військовослужбовців залишається актуальною. Пошук нових лікарських форм,

включаючи сучасні гідрогелеві ЛЗ, є ключовим для забезпечення ефективної допомоги у лікуванні ран.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертаційна робота є самостійною науково-дослідною роботою (номер державної реєстрації 0124U002906), що виконана в рамках визначених напрямків наукової діяльності кафедри фармацевтичної технології і біофармації НУОЗ України імені П. Л. Шупика МОЗ України. Тему дисертаційної роботи затверджено на засіданні вченої ради НУОЗ України імені П. Л. Шупика (протокол від 15 травня 2024 року № 5).

Наукова новизна дисертаційних досліджень. Ознайомлення з дисертацією, авторефератом та основними науковими працями Соломенного А.М. дозволило визначити науково-методичні положення і прикладні висновки, які характеризуються науковою новизною, сформульовані дисертантом самостійно та відображають її науковий внесок у розв'язання важливої для фармації науково-практичної проблеми обґрунтування науково-методологічних підходів до фармацевтичної розробки комбінованих ЛЗ для лікування ранового процесу з урахуванням потреб медичної служби ЗС України.

Автором було доведено необхідність створення комбінованих м'яких ЛЗ для лікування ранових процесів та в рамках дослідження створено кріогель з лідокаїну гідрохлоридом та декаметоксином, гідрогелеву пов'язку з лідокаїну гідрохлоридом, цефтриаксоном та метронідазолом, а також мазь з метилурацилом, декаметоксином та ментолом для лікування ран. Встановлено методологічні підходи до розробки цих ЛЗ, а також закономірність впливу технологічних, фізико-хімічних та фізико-механічних факторів на якість розроблених ЛЗ.

Розроблені технології для промислового виробництва та виготовлення в умовах аптеки запропонованих ЛЗ, досліджено їх стабільність, визначено терміни придатності та умови зберігання; досліджено фармакокінетичні властивості (метод *in vitro*) розроблених ЛЗ для лікування ранового процесу;

здійснено математичне та експериментальне обґрунтування технології отримання кріогелю.

Наукову новизну одержаних результатів захищено патентами: 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.

Практичне значення отриманих результатів. В комплексі результати досліджень Соломенного А.М. становлять науково-методичну основу для реалізації та практичного впровадження принципів фармацевтичної розробки комбінованих м'яких ЛЗ у формі кріогелю, гідрогелевої пов'язки та мазі для лікування ранових процесів практику роботи закладів охорони здоров'я, науково-дослідну роботу і освітній процес.

На підставі проведених комплексних експериментальних досліджень обґрунтовані, розроблені, апробовані промислові технології виготовлення та напрацьовані дослідно-промислові зразки розроблених у формі кріогелю, гідрогелевої пов'язки в умовах виробництва АТ «Київмедпрепарат», мазі в умовах виробництва АТ «Київмедпрепарат» та ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», що підтверджено відповідними актами.

Розроблено та затверджено проект технологічного регламенту на виробництво кріогелю, гідрогелевої пов'язки, мазі введено в план впровадження інноваційних ЛЗ у виробництво АТ «Київмедпрепарат», а також мазі – в план впровадження інноваційних ЛЗ у виробництво ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» до 2026 р.

Технологію запропонованих кріогелю, гідрогелевої пов'язки, мазі апробовано в аптечних закладах, розроблені та затверджені технологічні інструкції виготовлення в умовах аптек.

Результати наукового дослідження знайшли застосування у практичній діяльності ряду відділів медичного постачання військово-медичних клінічних центрів, про що є відповідні акти.

Практичне значення дисертаційної роботи підтверджується впровадженням отриманих результатів в освітній процес ряду кафедр закладів вищої освіти фармацевтичного (медичного) профілю України, що підтверджено актами впровадження.

Результати експериментальних досліджень, методологічних принципів і теоретичних положень дисертаційної роботи викладені у колективних монографіях та посібниках.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею. Автор самостійно визначив мету і завдання дослідження, провів інформаційний пошук, проаналізував і узагальнив літературні дані щодо створення м'яких лікарських форм. Виконано комплекс фармако-технологічних, фізико-хімічних і біофармацевтичних експериментальних досліджень. Результати експериментів були статистично оброблені, систематизовані та проаналізовані; розроблені проекти технологічних регламентів та методів контролю якості для промислового виробництва, а також технологічні інструкції для виготовлення в умовах аптек. Сформульовано основні положення та висновки, які підлягають захисту.

Автором особисто здійснено формування напрямку та методології досліджень щодо отримання та впровадження у практичну діяльність гідрогелевих ЛЗ для лікування ран і пошкоджень. Розроблено науково-методичні підходи до обґрунтування оптимального складу та технології виробництва/виготовлення фармацевтичних композицій у формі кріогелю, гідрогелю та мазі для лікування ранового процесу, а також методи їх дослідження. Проведено комплекс фармако-технологічних, фізико-хімічних і біофармацевтичних експериментальних досліджень.

Усі наукові результати дисертаційного дослідження отримані автором особисто. В роботах, що написані у співавторстві, здобувачу належить фактичний матеріал і основний творчий доробок.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій. Високий науковий рівень дисертаційної роботи Соломенного Андрія Миколайовича не викликає жодних сумнівів. Розроблена методологія вирізняється своєю теоретичною підготовкою та високим науковим рівнем, виклад матеріалу чіткий та логічний. Поставлені завдання відповідають темі дисертації та відповідних наукових положень. Їх вирішення здійснюється через проведення експериментальних досліджень, результати яких узагальнюються в логічних висновках в кінці кожного розділу. Обрані методи дослідження охоплюють широкий спектр від органолептичних до математичних, що ідеально відповідає цілям та завданням дослідження.

Структура роботи характеризується грамотним і логічним викладом всебічно обґрунтованого наукового матеріалу. Одержані у процесі дослідження результати є достовірними, підтверджуються розумінням сутності поставленої мети дослідження, аргументованим аналізом праць вітчизняних та іноземних дослідників, присвячених питанням створення і дослідження ЛЗ для лікування ранового процесу. Сформульовані у дисертації теоретичні і практичні рекомендації та висновки є науково обґрунтованими, послідовними та повною мірою відповідають поставленим завданням. Обґрунтованість наукових положень та висновків, що містяться у дисертації, є цілком аргументованою, та підтверджується вагомим теоретичним підґрунтям, яке включає методологію та фундаментальні положення концепції фармацевтичної розробки.

Повнота викладу основних результатів в наукових фахових виданнях. За матеріалами дисертації опубліковано 62 роботи, у тому числі: 25 статей (5 з них одноосібні), з яких: 13 – у фахових наукових виданнях України, 8 – у виданнях, що включені до наукометричних баз 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.

Оцінка змісту, структури та оформлення дисертації. Зміст дисертаційної роботи Соломенного А.М. повністю відповідає меті та поставленим завданням. Загальна структура дисертації цілком логічна і дозволяє послідовно вирішувати сформульовані науково-дослідні завдання, створює можливість для цілісного й об'єктивного сприйняття результатів проведених дисертантом досліджень.

Загальний обсяг представленої дисертаційної роботи складає 511 сторінок машинописного тексту. Структура дисертації є загальноприйнятою і складається зі вступу, 6 розділів, загальних висновків, списку використаних літературних джерел та додатків. Обсяг основного тексту дисертації складає 268 сторінок друкованого тексту. Наукова робота добре ілюстрована (79 таблиць, 60 рисунків). Бібліографія налічує 423 літературних джерела, з них: 163 кирилицею та 260 латиницею.

Аналіз основного змісту роботи.

У **вступі** дисертаційної роботи автором кваліфіковано формується проблема дослідження, визначається його мета та завдання, які поетапно вирішуються у процесі власних досліджень. Викладення матеріалу досить традиційне: обґрунтування вибору теми дослідження; зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами; визначення мети та завдань, об'єкту, предмету та методів досліджень; наукова новизна отриманих результатів; їх практичне значення; особистий внесок здобувача; відображення апробації результатів дисертації; публікації за авторством/співавторством Соломенного А.М.; структура та обсяг дисертації.

Перший розділ – Рани та лікарські засоби (аналітичний огляд літератури). Проведено аналіз сучасних джерел та оцінено методи лікування ран. Вивчення літератури підкреслило важливість розробки нових підходів до

лікування, зокрема з використанням гідрогелів та кріогелів. Полімерні матеріали завдяки своїм властивостям, таким як алергенність, біорозкладаність, контрольоване вивільнення лікарських речовин та сумісність з живими тканинами, вважаються основою для нових лікарських форм для лікування ран. Запропоновано використання гідрогелевих та кріогелевих систем для створення інноваційних комбінованих медичних препаратів.

Другий розділ – Обґрунтування загальної методології дослідження. об'єкти та методи дослідження. У цьому розділі викладено загальну методологію досліджень, описані активні фармацевтичні інгредієнти (АФІ), допоміжні речовини та методи, що визначають процес технології виготовлення ЛЗ для лікування ран. Проведено аналіз ринку таких засобів. Виявлено, що найбільш часто використовуються препарати з антимікробною, протизапальною, ранозагоювальною та анестезуючою дією. Аналіз ЛЗ груп D03, D06, D07, D08 показав їх різноманіття за дисперсійними середовищами. Вивчення асортименту ЛЗ групи D за формою виявило перевагу розчинів (36,3%), мазей (33,1%) і кремів (23,5%).

Третій розділ – Теоретико-експериментальне обґрунтування технології створення фармацевтичної композиції у формі кріогелю з лідокаїну гідрохлоридом та декаметоксином.

У цьому розділі обґрунтовано технологію отримання кріогелю на основі полімеру за допомогою математичних розрахунків. Описано процес створення полімерної плівки полівінілового спирту (ПВС), включаючи розчинення полімеру у воді з пластифікаторами, визначення концентрації розчину, підготовку розчину для нанесення на поверхню чашки Петрі та методіку проведення досліджень. Оптимальна концентрація ПВС у розчині встановлена на рівні 15%. Використано метод кріозшивання для рівномірного зшивання полімеру, включаючи заморожування, розморожування та аналіз отриманих результатів для визначення параметрів, таких як концентрація ПВС, товщина плівки, маса, діаметр, відсоток усадки та час заморожування.

Автором визначено, що ефективна концентрація лідокаїну гідрохлориду становить 2%, а декаметоксину – 0,1%, та встановлено метод їх введення у розчин для розчинення полімеру ПВС. На основі фармако-технологічних та біофармацевтичних досліджень визначено специфікаційні показники кріогелю. Експериментальні дослідження дозволили розробити та затвердити проекти технологічного регламенту та методики контролю якості кріогелю з лідокаїну гідрохлоридом і декаметоксином. Технологію промислового виробництва впроваджено в АТ «Київмедпрепарат», наукова розробка кріогелю захищена патентом України на винахід № 127141 «Лікарський засіб у формі кріогелю для лікування ран».

Четвертий розділ – Теоретико-експериментальне обґрунтування технології створення гідрогелю у формі ранових пов'язок із лідокаїну гідрохлоридом, цефтриаксоном та метронідазолом. У розділі представлено експериментальні дослідження зі створення гідрогелю у формі ранових пов'язок з лідокаїну гідрохлоридом, цефтриаксоном та метронідазолом. Автором визначено оптимальний склад гідрогелю, товщину полімерного шару (0,40 мм) та метод введення препаратів (у вигляді розчину). Досліджено технологічні характеристики гідрогелю, включаючи сили адгезії, еластичність та рН, які відповідають встановленим нормам. Розроблено проект технічного регламенту для промислового виробництва гідрогелевої пов'язки та проект методики контролю якості. ЛЗ апробовано в умовах промислового виробництва та аптек, а експериментальні дослідження підтвердили їх стабільність та антимікробну активність протягом 27 місяців зберігання. Наукова новизна гідрогелевої пов'язки з лідокаїну гідрохлоридом захищена патентом України на винахід № 150218 «Гідрогелева пов'язка з лідокаїну гідрохлоридом для лікування ранового процесу в хірургічній практиці».

П'ятий розділ – Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження мазі антимікробної та ранозагоювальної дії з метилурацилом, декаметоксином та ментолом.

У розділі досліджено склад мазі, що містить метилурацил, декаметоксин та ментол. Вивчено кінетику вивільнення активних речовин та різні методи їх введення. Аналіз показав, що діючі речовини швидше вивільняються з основи ІІ при використанні методу введення 1. Оцінено антиексудативну та антиальтеративну активність, встановлено доцільність використання метилурацилу в концентрації 3% у складі мазі. Вивчено кінетику вивільнення та антимікробну активність декаметоксину в різних концентраціях, оптимальною з яких є 0,1%. Розроблена мазь під назвою МДМ-мазь має виражені тиксотропні властивості, здатність до розрідження та намащування, при цьому АФІ не впливають на реологічні властивості мазі.

На основі експериментальних досліджень розроблено проекти технологічних регламентів для промислового виробництва МДМ-мазі та апробовано технологічні інструкції в умовах аптек. Дослідження підтвердили стабільність препарату протягом 27 місяців зберігання. Наукова новизна мазі захищена патентом України на винахід № 127175 «Мазь для лікування ранового процесу в хірургічній практиці».

Шостий розділ – Обговорення результатів мікробіологічних та фармакологічних досліджень. В межах розділу наведено результати мікробіологічних та фармакологічних досліджень. Встановлено, що МДМ-мазь, ранова пов'язка та криогель відповідають стандартам мікробіологічної чистоти, без виявлення бактерій родини *Enterobacteriaceae*, *S. aureus* і *P. aeruginosa*. Дослідження підтвердили, що ці препарати відповідають вимогам ДФУ та не потребують додаткових консервантів. Токсикологічні дослідження показали відсутність токсичних речовин і відповідність гігієнічним стандартам. Результати досліджень загоєння ран на білих щурах показали, що лікування гідрогелем, маззю або криогелем призводить до значного прискорення загоєння в порівнянні з контрольною групою, без суттєвих відмінностей між групами.

Загальні висновки дисертаційної роботи узагальнюють результати виконаних досліджень. Зроблені автором висновки є об'єктивними, чіткими та

належним чином аргументованими. Обсяг матеріалу проведених наукових досліджень є достатнім для формування обґрунтованих та достовірних висновків і рекомендацій.

Вважаю, що напрацювання дисертанта є суттєвими, за всіма показниками (рівень проведення теоретично-експериментальних досліджень, науково-практичне значення, наукова повизна, широта апробації, численні публікації в провідних фахових виданнях тощо) заслуговує високої оцінки. Впровадження результатів проведених дисертаційних досліджень сприятиме забезпеченню належного рівня надання медичної допомоги у як у цивільній, так і у військовій системі охорони здоров'я, матиме позитивний вплив на загальний рівень безпеки нашої держави.

Висновки є логічним завершенням проведених досліджень; відображають їх суть і є достатньо обґрунтованими.

Дисертація відповідає паспорту спеціальності та профілю спеціалізованої вченої ради.

Тема дисертаційної роботи не повторює тему дисертаційної роботи на здобуття наукового ступеню кандидата фармацевтичних наук.

Ознак плагіату під час опоненції роботи не виявлено.

Реферат за змістом повністю відповідає основним положенням дисертації, відображає її зміст, оформлений у відповідності до вимог.

Зауваження щодо змісту і оформлення дисертації та автореферату, завершеності дисертації в цілому. Характеризуючи дисертаційну роботу Соломенного Андрія Миколайовича слід зазначити, що вона присвячена актуальній проблемі, безперечно, має наукову та практичну значимість. Під час рецензування дисертаційної роботи та огляду реферату виникла низка дискусійних питань та зауважень рекомендаційного характеру, що потребують пояснення:

1. Чому розроблені Вами лікарські засоби рекомендується використовувати для лікування ранового процесу у військовослужбовців?
2. Поясніть, чому у Вашому дослідженні для створення гідрогелевих

лікарських засобів були обрані саме полімерні композиції?

3. У складі розробленої Вами МДМ-мазі відсутній консервант. Як Ви можете це обґрунтувати?

4. На рисунку 3.3 не вказані виміри часових показників.

5. Дисертанту слід уникати незручні вирази та уникнути складнопідрядних і складносурядних речень.

6. Робота перенасичена аббревіатурами, що ускладнює сприйняття матеріалу.

Виявлені зауваження не є значними та не впливають на цінність наукового дослідження і фактичну ефективність у створенні м'яких лікарських засобів.

Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам. З огляду на викладене вище, можна зробити висновок, що дисертаційна робота Соломенного Андрія Миколайовича на тему «Теоретичні та організаційно-технологічні основи створення гідрогелевих лікарських засобів для потреб медичної служби Збройних Сил України» є логічно завершеною, оригінальною кваліфікаційною науковою працею. В цій роботі автором самостійно та з необхідною повнотою представлено новий підхід до вирішення важливої наукової проблеми, що має значний вплив на розвиток теорії та практики фармацевтичної технології. Зокрема, розроблена методологія фармацевтичної розробки комбінованих м'яких лікарських засобів у формі кріогелю, гідрогелевої пов'язки та мазі для лікування ранових процесів відповідно до міжнародних стандартів і норм.

Зміст дисертаційної роботи відповідає паспорту спеціальності 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація, за якою її подано до захисту.

Таким чином, дисертаційна робота Соломенного Андрія Миколайовича на тему «Теоретичні та організаційно-технологічні основи створення гідрогелевих лікарських засобів для потреб медичної служби Збройних Сил України», яка представлена на здобуття наукового ступеня доктора

фармацевтичних наук галузі знань 22 «Охорона здоров'я», за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація» (спеціалізація 15.00.01 «Технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація») є завершеною, самостійною науковою роботою, в якій вирішено актуальну науково-прикладну проблему – створення гідрогелевих лікарських засобів для потреб медичної служби Збройних Сил України.

Враховуючи сучасний науково-методичний рівень дослідження, його наукову новизну, практичне і теоретичне значення отриманих результатів та рівень їх впровадження, дисертаційне дослідження Соломенного Андрія Миколайовича на тему «Теоретичні та організаційно-технологічні основи створення гідрогелевих лікарських засобів для потреб медичної служби Збройних Сил України», відповідає паспорту наукової спеціальності 15.00.01 «Технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація», принципам академічної доброчесності та етичним нормам і принципам проведення наукових досліджень, вимогам пп. 7-9 Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 17 листопада 2021 р. № 1197 та вимогам до оформлення дисертації, затвердженими наказом Міністерство науки і освіти України від 12.01.2017 р. №40 зі змінами, внесеними згідно з постановами Кабінету Міністрів України №502 від 19.05.2023 р. та №507 від 03.05.2024 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:

Професор кафедри аптечної технології ліків
Національного фармацевтичного університету
доктор фармацевтичних наук, професор

НПМ
Наталія ПОЛОВКО

Ангеліна
Наталія
Офіційно засвідчено
А Офіційно засвідчено



*Відсутні дослідницькі результати
власної роботи. Відсутній
нарізний 16 серпня 2023 року
власний секретар
доцент кафедри аптечної технології ліків*