

## ВІДГУК

офіційного опонента, доктора фармацевтичних наук, професора ГЛАДИШЕВА Віталія Валентиновича 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 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.** Російсько-українська війна кардинально змінила наше суспільство та армію. Підвищення ефективності медичного забезпечення Збройних Сил України потребує оновлення організаційно-правових основ і підходів.

Однією з серйозних проблем під час війни є велика кількість ранових поранень, що вимагають ефективного лікування з використанням сучасних медичних препаратів. Це підкреслює необхідність наукового пошуку для розширення асортименту сучасних ранозагоювальних засобів.

Сучасні методи лікування ран включають комбінації антимікробних, протизапальних, ранозагоювальних та анестезуючих засобів, орієнтованих на своєчасну відповідь на виклики, пов'язані з різноманітністю озброєння та стійкістю мікроорганізмів до ліків. Враховуючи наявні фармакотерапевтичні методи, потреба у нових комбінованих засобах для лікування ранових процесів у військовослужбовців залишається високою.

У цьому контексті, дисертаційна робота Андрія Миколайовича Соломенного, що присвячена науково-практичному та експериментальному обґрунтуванню складу і технології комбінованих лікарських засобів з антимікробною, протизапальною, ранозагоювальною та анестезуючою активністю для потреб військової медицини, є надзвичайно актуальною для сучасної фармацевтичної науки і практики.

**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 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.** Дисертація Соломенного А.М. присвячена вирішенню важливої науково-практичної проблеми, яка полягає в теоретичному обґрунтуванні та розробці методологічних основ для оптимізації процесу створення гідрогелевих лікарських засобів для медичної служби Збройних Сил України. Серед них: кріогель з лідокаїну гідрохлоридом та декаметоксином; гідрогелева пов'язка з лідокаїну гідрохлоридом, цефтриаксоном та метронідазолом; мазь з метилурацилом, декаметоксином та ментолом для лікування ран.

У роботі автор теоретично обґрунтував і експериментально довів переваги створення комбінованих м'яких лікарських засобів для ефективного лікування ранових процесів. Було підтверджено важливість розробки нових типів ранових пов'язок, таких як кріогель та гідрогель, а також мазі, і доведено їх придатність для військово-медичної практики. Визначено методологічні принципи розробки цих засобів, встановлено закономірності впливу технологічних, фізико-хімічних та фізико-механічних факторів на якість розроблених препаратів.

Розроблено промислові та аптечні технології виробництва запропонованих лікарських засобів, досліджено їх стабільність, встановлено терміни придатності та оптимальні умови зберігання. Досліджено фармакокінетичні характеристики засобів за допомогою методу *in vitro*, а також здійснено математичне та експериментальне обґрунтування технології виготовлення кріогелю.

Наукову новизну одержаних результатів захищено патентами України на винахід: патент України 127141 А61К 9/06 «Лікарський засіб у формі кріогелю для лікування ран», Бюл. № 19 від 10.05.2023 р.; патент України 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 127175 А61К 9/06 «Мазь для лікування ранового процесу в хірургічній практиці», Бюл. № 51 від 25.05.2023 р.

**Практичне значення отриманих результатів.** У сукупності, результати досліджень Соломенного А.М. складають науково-методичну базу для реалізації та практичного впровадження принципів фармацевтичної розробки комбінованих м'яких лікарських засобів у формі кріогелю, гідрогелевої пов'язки та мазі для лікування ранових процесів. Ці результати можуть бути застосовані в роботі закладів охорони здоров'я, науково-дослідних роботах та освітньому процесі.

На основі проведених комплексних експериментальних досліджень були обґрунтовані, розроблені та апробовані промислові технології виготовлення, а також створені дослідно-промислові зразки кріогелю, гідрогелевої пов'язки та мазі на виробничих потужностях АТ «Київмедпрепарат» та ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ». Це підтверджено відповідними актами.

Розроблено та затверджено проєкт технологічного регламенту на виробництво кріогелю, гідрогелевої пов'язки та мазі. Вони включені в план впровадження інноваційних лікарських засобів у виробництво АТ «Київмедпрепарат» та ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» до 2026 року.

Технології виготовлення кріогелю, гідрогелевої пов'язки та мазі були апробовані в аптечних закладах, де розроблено та затверджено відповідні технологічні інструкції для виготовлення в умовах аптек.

Результати наукового дослідження знайшли практичне застосування у ряді відділів медичного постачання військово-медичних клінічних центрів, що підтверджено відповідними актами.

Практична значущість дисертаційної роботи підтверджується

впровадженням результатів в освітній процес на багатьох кафедрах вищих навчальних закладів фармацевтичного та медичного профілю України, що також підтверджено відповідними актами впровадження.

Результати експериментальних досліджень, методологічні принципи та теоретичні положення дисертації були викладені у колективних монографіях та посібниках.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є самостійною та завершеною науковою працею. Автор самостійно визначив мету та завдання дослідження. Він провів інформаційний пошук, проаналізував та узагальнив дані літературних джерел щодо створення м'яких лікарських форм. Було виконано комплекс фармако-технологічних, фізико-хімічних та біофармацевтичних експериментальних досліджень. Результати випробувань були статистично оброблені, систематизовані та проаналізовані; розроблено проекти технологічних регламентів та методів контролю якості для промислового виробництва, а також технологічні інструкції для виготовлення в умовах аптек; сформульовано основні положення та обґрунтовані висновки.

Автор особисто визначив напрямок та методологію досліджень для розробки та впровадження в практичну діяльність гідрогелевих лікарських засобів 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 ранових процесів, а також методи їх дослідження. Було проведено комплекс фармако-технологічних, фізико-хімічних та біофармацевтичних експериментальних досліджень.

Всі наукові результати дисертаційного дослідження були отримані автором особисто. У співавторських роботах здобувачу належить фактичний матеріал та основний творчий внесок.

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій.** Дисертація Соломенного А.М. ґрунтується на глибокому теоретичному аналізі та вирізняється високим рівнем наукових досліджень, а

матеріал представлено у чіткій логічній послідовності. Поставлені завдання відповідають тематиці дисертації та науковим тезам, послідовно вирішуються через експериментальні дослідження і узагальнюються у висновках для кожного розділу. Використані методи дослідження – від загальнонаукових до фармакологічних – відповідають поставленим цілям і сприяють досягненню визначених завдань.

Структура дисертації є логічною, а результати досліджень науково обгрунтовані та демонструють високу достовірність, що підтверджено математичною статистикою. Наукові пропозиції, висновки та перспективні напрямки розробки лікарських засобів для ефективного лікування ран, запропоновані автором, підкріплені експериментальними даними.

Переконливість та надійність результатів і висновків, представлених у дисертації Соломенного А.М., є беззаперечними.

**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 поставленій меті та завданням. Структура дисертації є логічною, що дозволяє послідовно вирішувати науково-дослідні завдання та забезпечує цілісне й об'єктивне сприйняття результатів проведених досліджень.

Робота викладена на 511 сторінках машинописного тексту. Структура дисертації є загальноприйнятною 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 автор чітко визначає проблему дослідження, формулює мету та завдання, які поступово вирішуються в процесі досліджень. Матеріал представлений традиційно: 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, апробація результатів дисертації, публікації Соломенного А.М., структура та обсяг дисертації.

*Перший розділ – Рани та лікарські засоби (аналітичний огляд літератури).* Проведено огляд сучасних літературних джерел та проаналізовано підходи до лікування ранових процесів. Огляд встановив сучасні тенденції, різноманітність існуючих засобів для лікування ран та перспективи створення ранових пов'язок, особливо гідрогелевих та криогелевих. На основі фізико-хімічних характеристик (гіпоалергенність, біодеструкція, регульоване вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів, сумісність із біологічними тканинами) запропоновано використання полімерів як потенційних основ для створення нових лікарських форм для лікування ран. Гідрогелеві та криогелеві структури визначено як перспективні основи для розробки нових комбінованих лікарських засобів. Доведено, що створення технології ранових пов'язок, які враховують усі аспекти процесу загоєння ран, вимагає розробки нових наукових підходів та проведення всебічних і ґрунтовних біофармацевтичних досліджень.

*Другий розділ – Обґрунтування загальної методології дослідження об'єкти та методи дослідження.* У даному розділі представлено дані маркетингових досліджень та аналіз вітчизняного фармацевтичного ринку. В ході наукового дослідження було встановлено, що для лікування ран

найчастіше використовуються засоби з антимікробною, протизапальною, ранозагоювальною та анестезуючою дією. Дослідження асортименту лікарських засобів групи D за лікарською формою виявило, що перспективні форми, такі як гель (2,1 %), аерозоль (2,7 %), спрей (2,7 %), значно збільшили свою присутність на ринку України за останні роки. Аналіз фармацевтичного ринку України також показав значну кількість лікарських засобів для лікування ран. Автор дисертації зосередив увагу на перспективності розробки гідрогелевих лікарських засобів для лікування ранових процесів. У розділі також наведено об'єкти та методи досліджень, характеристики активних фармацевтичних інгредієнтів та допоміжних речовин, необхідних для створення лікарських засобів та розробки методів контролю якості.

*Третій розділ – Теоретико-експериментальне обґрунтування технології створення фармацевтичної композиції у формі кріогелю з лідокаїну гідрохлоридом та декаметоксином.* У розділі дисертації описано процес створення кріогелю на основі полімеру, що містить лідокаїну гідрохлорид та декаметоксин. Розчин полімеру готували в концентраціях від 10% до 20%, досліджуючи параметри, визначені під час розробки технології, що дозволило встановити оптимальну концентрацію на рівні 15%. Запропоновано метод кріозшивання для забезпечення рівномірного зшивання полімеру. Було визначено оптимальні концентрації лідокаїну гідрохлориду та декаметоксину. Встановлено, що під впливом низьких температур утворюються пори, що є важливим для пролонгації дії та осмотичного ефекту. Проведено експерименти з вивчення фізико-механічних характеристик та вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів, результати яких використані для встановлення специфікаційних показників. Розроблено технологічний регламент та проведено апробацію технології промислового виробництва. Створено технологічні інструкції для виготовлення кріогелю в умовах аптек, а наукова новизна продукту підтверджена патентом України на винахід.

*Четвертий розділ – Теоретико-експериментальне обґрунтування технології створення гідрогелю у формі ранових пов'язок із лідокаїну гідрохлоридом, цефтриаксоном та метронідазолом.* У розділі детально обґрунтовано створення гідрогелю у формі ранових пов'язок, що містять лідокаїну гідрохлорид, цефтриаксон та метронідазол. Було проаналізовано 10 модельних композицій, серед яких обрано найоптимальнішу композицію. Встановлено, що оптимальна товщина шару полімерної основи становить 0,40 мм. Досліджено технологічні параметри та властивості гідрогелю, визначено оптимальні умови для його отримання та сушіння. Проведено експерименти з мікробіологічної чистоти та стабільності препарату протягом 27 місяців зберігання, які показали, що термін придатності становить 2 роки. Розроблено технологічний регламент та проведено апробацію технології промислового виробництва. Також створено технологічні інструкції для виготовлення гідрогелю в умовах аптек. Наукова новизна розробленої гідрогелевої пов'язки підтверджена патентом України на винахід.

*П'ятий розділ – Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження мазі антимікробної та ранозагоювальної дії з метилурацилом, декаметоксином та ментолом.* У розділі досліджено склад і властивості мазі з метилурацилом, декаметоксином та ментолом. Визначено оптимальні концентрації активних компонентів і вплив їх співвідношення на характеристики мазі. Досліджено кінетику вивільнення активних інгредієнтів та їх вплив на антимікробну і протизапальну активність. На основі проведених технологічних, фізико-хімічних та біофармацевтичних досліджень розроблено склад мазі для лікування ран у другій фазі ранового процесу під умовною назвою МДМ-мазь: метилурацил – 30 мг/г, декаметоксин – 1 мг/г, ментол – 5 мг/г, ПЕО-400 – 100 мг/г, карбопол 940 – 10 мг/г, триетаноламін – 6,5 мг/г, гліцерин – 50 мг/г, вазелінове масло – 100 мг/г, емульсійний віск – 40 мг/г, очищена вода до 1000 мг/г.

Розроблено проекти технологічних регламентів для промислового виробництва та виготовлення мазі з метилурацилом, декаметоксином та



ментолом, названої МДМ-мазь. Технологію виробництва апробовано в умовах промислового виробництва. Технологічні інструкції на виготовлення МДМ-мазі випробувано в умовах аптек. Фізико-хімічні дослідження показали стабільність препарату протягом 27 місяців зберігання в природних умовах. Наукову новизну розробленої мазі підтверджено патентом України на винахід.

**Шостий розділ – Обговорення результатів мікробіологічних та фармакологічних досліджень.** У цьому розділі обґрунтовано мікробіологічну та фармакологічну ефективність розроблених препаратів. Дослідження показали, що протягом 27 місяців зберігання МДМ-мазь не містила бактерій родини *Enterobacteriaceae*, *S. aureus* та *P. aeruginosa*, а загальна кількість мікроорганізмів у кожному зразку була меншою за 10 КУО/г. Ранові пов'язки та криогель також не містили *S. aureus*, *P. aeruginosa* та *E. coli*. Для МДМ-мазі та гідрогелів були розроблені методи випробування на мікробіологічну чистоту. Токсикологічні дослідження показали, що розроблені засоби не викликають токсичного впливу при одноразовому нанесенні на шкіру білих щурів та кролів, включаючи високі дози, і не спричиняють подразнень шкіри, інтоксикації чи летальності навіть при тривалому використанні. Експерименти підтвердили, що розроблені препарати сприяють швидкому та ефективному загоєнню ран.

**Загальні висновки** дисертаційної роботи підсумовують результати виконаних досліджень. Висновки автора є об'єктивними, чіткими та обґрунтованими. Обсяг проведених наукових досліджень достатній для формування надійних та обґрунтованих висновків і рекомендацій.

Робота дисертанта є суттєвою, адже за всіма показниками – рівень теоретично-експериментальних досліджень, науково-практичне значення, новизна, широка апробація, численні публікації в провідних фахових виданнях – вона заслуговує на високу оцінку. Впровадження результатів досліджень забезпечить високий рівень медичної допомоги як у цивільній, так і у військовій системах охорони здоров'я, що позитивно вплине на загальний рівень безпеки 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 реферату, завершеності дисертації в цілому.** Наукові положення, висновки та рекомендації, представлені автором у дисертації, є добре обґрунтованими. Дослідження виконані на високому сучасному науковому рівні, а достовірність і новизна наукових висновків не викликають сумнівів. Основні положення дисертації викладені в опублікованих матеріалах.

Проте, при загальній позитивній оцінці дисертації необхідно зробити декілька зауважень:

1. При розробці кріогелю Вами було отримано ряд модельних зразків із різною концентрацією ПВС. Які зразки Ви вважаєте перспективними для подальших досліджень?

2. Вами запропоновано та запатентовано метод зшивання полімерного розчину – кріозшивання (метод заморожування). Які фактори мають вплив на процес заморожування і розморожування полімерних розчинів?

3. Якими критеріями Ви користувались при виборі мазевих основ?

4. В дисертаційній роботі зустрічаються орфографічні помилки, невдалі вислови.

Однак, наведені зауваження не знижують наукової та практичної цінності дисертаційного дослідження.

**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:**

Завідувач кафедри технології ліків  
 Запорізького державного  
 медико-фармацевтичного університету  
 доктор фармацевтичних наук, професор



*[Handwritten signature]*

**Віталій ГЛАДИШЕВ**

*Відомо до складної роботи:  
 Вищої ради ДЗМФ.  
 Кофінансові 13 березня 2024 року  
 Вищої секретар  
 доктор кафедри  
 ДЗМФ, М.В. Козубова*