

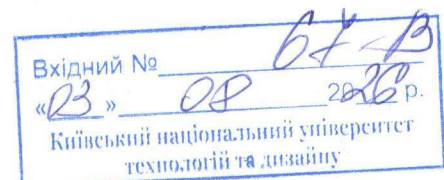
ВІДГУК

офіційного опонента – доктора фармацевтичних наук, професора
Тарасенко Вікторії Олександрівни, професора кафедри військової фармації
Української військово-медичної академії,
на дисертаційну роботу Попової Марії Едуардівни
на тему «Розроблення фармацевтичної композиції антибактеріальної та
ранозагоювальної дії у формі піни нашкірної»,
подану на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона
здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація»

Актуальність теми дисертаційного дослідження. Проблема місцевого лікування ран різного походження залишається однією з актуальних проблем сучасної медицини і фармації. Її значущість визначається поширеністю травматичних, опікових, хронічних та інфікованих уражень шкіри, складністю перебігу ранового процесу і необхідністю одночасного контролю мікробної контамінації та підтримки репаративних процесів. В умовах воєнного стану це питання набуло особливої гостроти через збільшення кількості вогнепальних, мінно-вибухових, уламкових і комбінованих поранень, лікування яких потребує доступних, технологічно надійних і зручних у застосуванні лікарських засобів.

Наявні лікарські форми для місцевої терапії ран не завжди поєднують антибактеріальну активність, сприятливий вплив на відновлення тканин і можливість рівномірного безконтактного нанесення. У цьому контексті піна нашкірна має низку важливих переваг: легко розподіляється по ушкодженій поверхні, не потребує інтенсивного механічного контакту з ранною, дає змогу обробляти ділянки значної площі та складного рельєфу. Тому дослідження, спрямоване на створення комбінованого препарату в такій лікарській формі, становить як науковий, так і практичний інтерес.

Вибір доксицикліну хіклату та декспантенолу як активних фармацевтичних інгредієнтів є обґрунтованим з огляду на їх взаємодоповнювальні властивості: доксицикліну хіклат забезпечує



антибактеріальну дію та виявляє додаткові протизапальні властивості, тоді як декспантенол сприяє підтриманню гідратації, відновленню бар'єрної функції шкіри та перебігу репаративних процесів. Водночас поєднання цих речовин у пінній системі потребувало вирішення низки взаємопов'язаних фармацевтичних завдань: забезпечення стабільності доксицикліну в розчині, сумісності компонентів, формування відтворюваної структури піни та належної роботи системи видачі препарату з контейнера.

Отже, дисертаційна робота Попової Марії Едуардівни присвячена вирішенню актуального науково-практичного завдання – розробленню складу, технології та підходів до контролю якості комбінованої піни нашкірної антибактеріальної і ранозагоювальної дії. Обраний напрям має істотну наукову значущість для розвитку фармацевтичної технології та практичну цінність для розширення асортименту вітчизняних лікарських засобів місцевої дії.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами. Дисертаційна робота виконана відповідно до наукового напрямку Київського національного університету технологій та дизайну № 21-1/26 «Використання методів *in silico* моделювання, комплексної хемоінформатики, обчислювальної біохімії, фармакології, фармацевтичної хімії та експертизи на ранніх стадіях проєктів пошуку нових лікарських препаратів» та в межах ініціативної науково-дослідної роботи «Розробка нових форм доксицикліну для антибактеріальної терапії» (номер державної реєстрації 0123U100469, 2022–2028 рр.). Тема, мета й основні завдання дисертації узгоджуються із зазначеними напрямами та передбачають послідовне опрацювання нової лікарської форми доксицикліну – від обґрунтування складу до дослідження її якості й функціональних властивостей.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, їх достовірність. Мету дослідження сформульовано чітко; вона відповідає темі роботи та полягає в розробленні складу, технології і підходів до

методів контролю якості фармацевтичної композиції у формі піни нашкірної з доксицикліну хіклатом і декспантенолом. Поставлені завдання охоплюють усі основні етапи фармацевтичної розробки: аналіз сучасного стану проблеми, вибір розчинників і допоміжних речовин, опрацювання складу матричної системи, обґрунтування пропеленту, дослідження реологічних та фармако-технологічних властивостей, розроблення технології, методик контролю якості й програми стабільності, а також мікробіологічне, біофармацевтичне і клітинне вивчення композиції.

Для виконання роботи застосовано комплекс взаємодоповнювальних методів. Органолептичні, фізико-хімічні, реологічні та фармако-технологічні дослідження використано для оцінювання матричних розчинів і пінної системи; спектрофотометричні та хроматографічні методи – для контролю активних фармацевтичних інгредієнтів; мікроскопічний аналіз – для характеристики структури піни. Антибактеріальні властивості визначали мікробіологічними методами, вивільнення активних речовин *in vitro* вивчали у вертикальних дифузійних комірках, а біологічну складову доповнено дослідженням впливу композицій на мезенхімальні мультипотентні стовбурові клітини шкіри. Одержані дані опрацьовано методами математичної статистики.

Достовірність наукових положень забезпечена належним обсягом експериментального матеріалу, використанням серійних досліджень, порівнянням модельних складів за однакових умов та застосуванням фармакопейних і валідованих методик. Особливо слід відзначити комплексне оцінювання властивостей піни: поряд із фізико-хімічними характеристиками досліджено її розширення, стабільність, дисперсність, відносну густину, внутрішній тиск, герметичність контейнера, повноту виходу вмісту та функціонування клапанно-розпилювальної системи.

Логічності та завершеності дослідження сприяло використання принципів Quality by Design і ризик-орієнтованого підходу. Здобувачкою сформовано

цільовий профіль якості препарату, визначено критичні показники якості та параметри технологічного процесу, встановлено контрольні точки виробництва. Така послідовність дала змогу пов'язати властивості вихідних компонентів, параметри технології та характеристики готового продукту в єдину систему фармацевтичної розробки.

Висновки дисертації відповідають поставленим завданням і ґрунтуються на результатах проведених досліджень. Наведені в роботі положення є аргументованими, а практичні рекомендації логічно впливають із експериментальних даних. Отже, ступінь обґрунтованості та достовірності одержаних результатів є достатнім для кваліфікаційної наукової праці на здобуття ступеня доктора філософії.

Новизна наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Ознайомлення зі змістом дисертації дає підстави вважати, що одержані результати мають належний рівень наукової новизни. Вперше теоретично обґрунтовано та експериментально підтверджено можливість створення комбінованої фармацевтичної композиції з доксицикліну хіклатом і декспантенолом у формі піни нашкірної. Запропоновано матричну систему, яка забезпечує введення обох активних фармацевтичних інгредієнтів, збереження необхідних властивостей розчину та утворення технологічно придатної піни.

Уперше для розроблюваної композиції проведено порівняльне вивчення систем розчинників за різних температурних умов і обґрунтовано раціональне співвідношення етанолу, пропіленгліколю та води. Досліджено вплив складу допоміжних речовин на властивості матричного розчину, визначено доцільність використання суміші вуглеводневих пропелентів та встановлено її співвідношення, за якого досягаються необхідний тиск у контейнері, повнота виходу вмісту і стабільне піноутворення.

Вивчено реологічну поведінку модельних матричних розчинів, встановлено їх псевдопластичний характер течії та здатність до відновлення структури після механічного впливу. За результатами порівняння семи модельних складів обрано композицію, що найбільш повно поєднує технологічну придатність, структурну стабільність і належні фармако-технологічні характеристики. Досліджено мікроструктуру піни та підтверджено формування однорідної дисперсної системи з відтворюваними показниками якості.

Науковий інтерес становлять результати функціонального вивчення розробки. Встановлено антибактеріальну активність доксицикліну хіклату щодо тест-штамів мікроорганізмів, асоційованих із рановою інфекцією; досліджено вивільнення доксицикліну хіклату і декспантенолу з лікарської форми *in vitro* та охарактеризовано профілі їх надходження до рецепторного середовища. Окремо вивчено вплив активних речовин та їх комбінації на мезенхімальні мультипотентні стовбурові клітини шкіри, що дало змогу оцінити біологічні особливості спільного введення компонентів.

Вперше для запропонованої композиції розроблено технологічну схему виробництва, визначено критичні параметри процесу та показники якості готового продукту, сформовано проєкт специфікації і запропоновано аналітичні методики контролю. Стабільність препарату вивчено на трьох серіях за довгострокових і прискорених умов, що є підставою для обґрунтування терміну придатності. Наукову новизну підтверджено патентом України на корисну модель № 159275 «Спосіб отримання фармацевтичної композиції для лікування ран». Сукупність наведених результатів розвиває наукові засади створення комбінованих лікарських засобів місцевої дії у формі піни нашкірної.

Практичне значення результатів дисертаційної роботи. Практична цінність роботи визначається тим, що одержані результати є цілісною фармацевтичною розробкою: запропоновано склад піни нашкірної під умовною

назвою «Доксипант», розроблено технологію її виготовлення, проєкт специфікації на готовий продукт, аналітичні методики контролю активних компонентів та програму дослідження стабільності.

Обґрунтована технологічна схема передбачає підготовку сировини, окреме одержання гідрофільної та ліпофільної фаз, приготування розчину активних фармацевтичних інгредієнтів, формування матричної системи, гомогенізацію, охолодження і коригування рН, наповнення контейнерів, установа та вальцювання клапанів, введення пропеленту, контроль якості проміжного продукту, маркування і пакування. Визначені критичні параметри процесу та контрольні точки можуть бути використані під час масштабування і трансферу технології.

За матеріалами дослідження підготовлено проєкти технологічного промислового регламенту та методів контролю якості. Технологію апробовано в умовах ТОВ «БІОТЕСТЛАБ», де напрацьовано дослідно-промислові серії препарату. Результати впроваджено в наукову й освітню діяльність, що підтверджує їх практичну затребуваність. Таким чином, робота створює належне підґрунтя для подальшого проведення підготовки документації для проведення процедури реєстрації та впровадження у промислове виробництво.

Оцінка змісту, структури та завершеності дисертації. Дисертація є завершеною, логічно побудованою науковою працею. Вона складається зі вступу, п'яти розділів, загальних висновків, списку використаних джерел і додатків. Загальний обсяг роботи становить 288 сторінок, основний текст викладено на 204 сторінках. Список використаних джерел містить 221 найменування. Результати представлено у 39 таблицях і 30 рисунках; додаткові матеріали наведено у 10 додатках.

Структура роботи відповідає поставленій меті та послідовності виконання досліджень. Матеріал викладено від аналізу проблеми й обґрунтування наряду розробки до вибору складу, опрацювання технології, стандартизації та

оцінювання функціональних властивостей композиції. Кожний наступний етап спирається на результати попереднього, що забезпечує внутрішню логіку дисертації.

У вступі переконливо обґрунтовано актуальність теми, визначено мету, завдання, об'єкт і предмет дослідження, наведено використані методи. Чітко сформульовано положення наукової новизни та практичного значення, окреслено особистий внесок здобувачки, подано відомості про апробацію і публікації. Вступна частина дає цілісне уявлення про задум роботи та напрями його реалізації.

Перший розділ містить ґрунтовний аналіз сучасних уявлень про перебіг ранового процесу, чинники його ускладнення та підходи до місцевого лікування ран. Розглянуто фармакологічні властивості доксицикліну хіклату і декспантенолу, а також особливості лікарських засобів у контейнерах під тиском. На підставі опрацьованих джерел визначено наукові передумови створення комбінованої піни нашкірної та сформовано концепцію подальших досліджень.

У другому розділі наведено характеристику активних фармацевтичних інгредієнтів, допоміжних речовин, матеріалів, обладнання та методів дослідження. Описаний методичний комплекс охоплює визначення фізико-хімічних, реологічних, фармако-технологічних, аналітичних, мікробіологічних і біологічних показників. Особливу увагу приділено методам оцінювання структури та стабільності піни, виходу вмісту контейнера, його герметичності й роботи клапанно-розпилювальної системи.

Третій розділ є основним у частині фармацевтичної розробки. У ньому сформовано цільовий профіль якості, обґрунтовано систему розчинників і концентрацію доксицикліну хіклату, здійснено вибір піноутворювальних компонентів, поверхнево-активних речовин, стабілізаторів і консервантів. Проведено реологічне вивчення матричних розчинів, досліджено вплив

пропеленту, виконано макроскопічну, мікроскопічну та фізико-хімічну оцінку модельних піл. Порівняльний аналіз одержаних результатів дав змогу аргументовано обрати оптимальний склад.

У четвертому розділі представлено підходи до стандартизації піни наскірної «Доксипант», сформовано проєкт специфікації та запропоновано методики ідентифікації й кількісного визначення активних фармацевтичних інгредієнтів. Наведено результати валідації спектрофотометричної методики визначення доксицикліну хіклату. Розроблено технологічну схему виробництва, визначено критичні параметри процесу й контрольні точки, проведено аналіз ризиків для якості. Дослідження стабільності трьох серій підтвердили збереження регламентованих характеристик препарату впродовж устанавленого терміну зберігання.

П'ятий розділ присвячено підтвердженню функціональних властивостей розробленої композиції. Вивчено антибактеріальну активність доксицикліну хіклату щодо тест-штамів, досліджено вивільнення обох активних фармацевтичних інгредієнтів *in vitro*, оцінено вплив окремих компонентів та їх поєднання на мезенхімальні мультипотентні стовбурові клітини шкіри. Наведені результати доповнюють технологічну частину роботи й обґрунтовують перспективність подальшого доклінічного вивчення препарату.

Загальні висновки є логічним підсумком проведених досліджень, відповідають поставленим завданням і відображають основні результати фармацевтичної розробки. Матеріали додатків підтверджують патентний захист, підготовку проєктів технологічної та нормативної документації, апробацію і впровадження результатів. Дисертацію написано науковим стилем; таблиці та рисунки змістовно доповнюють текст. Загалом робота справляє враження самостійного, завершеного і послідовно виконаного дослідження.

Повнота викладення основних результатів у наукових публікаціях.
Основні результати дисертації представлено у 23 наукових працях, серед яких

чотири статті у фахових наукових виданнях України, одна стаття у закордонному виданні, що індексується у базі Scopus і належить до першого квартиля, патент України на корисну модель та 17 тез доповідей на наукових конференціях. Публікації охоплюють ключові етапи дослідження – обґрунтування складу, технологічне опрацювання, оцінювання якості, мікробіологічні й біофармацевтичні дослідження. Зміст опублікованих праць відповідає основним положенням дисертації, а обсяг апробації є достатнім.

Дотримання принципів академічної доброчесності. Ознайомлення зі змістом дисертації дає підстави стверджувати, що під час її виконання дотримано принципів академічної доброчесності. Використані наукові положення та результати інших авторів наведено з посиланнями на відповідні джерела. Експериментальні дані представлено з описом умов проведення досліджень і способів статистичного опрацювання. Послідовність викладення матеріалу та характер інтерпретації результатів свідчать про самостійність роботи. Таким чином, у рецензованій дисертації не виявлено ознак академічного плагіату, фабрикації, фальсифікації чи інших порушень, які могли б поставити під сумнів самостійний характер виконаного здобувачкою дослідження.

Дискусійні положення та зауваження до дисертаційної роботи.

Поряд із безперечними перевагами та вагомими результатами дисертаційна робота містить окремі положення, які становлять інтерес для наукової дискусії. Наведені нижче запитання спрямовані переважно на уточнення авторської позиції та не впливають на загальну позитивну оцінку дослідження.

1. У роботі обґрунтовано доцільність поєднання доксицикліну хіклату та декспантенолу, однак експериментальне підтвердження саме ранозагоювальної дії композиції потребує подальшого вивчення. Наведені клітинні дослідження характеризують переважно вплив зразків на кількість клітин і морфологічний

стан культури, але не є прямою моделлю загоєння рани, оскільки не оцінюють міграцію клітин, швидкість закриття ранового дефекту, синтез колагену або маркери реепітелізації.

2. Проведені дослідження на культурі ММСК шкіри є важливими для первинної оцінки впливу розробленої композиції на клітини. Водночас вони характеризують переважно зміну кількості клітин та їх морфологічний стан. У зв'язку з цим для глибшого підтвердження репаративної активності композиції доцільним було б у подальшому застосувати функціональні моделі загоєння, зокрема оцінку міграції та проліферації клітин, тест «подряпини» (scratch assay), визначення синтезу колагену, а також дослідження *in vivo*.

3. У роботі широко окреслено сферу потенційного застосування композиції – для ран різної етіології, зокрема інфікованих, хронічних, опікових, травматичних і вогнепальних уражень. Водночас ці типи ран відрізняються за патогенезом, рівнем ексудації, мікробним профілем і вимогами до місцевої терапії. Доцільно конкретизувати, для якого типу ранового процесу композиція є найбільш обґрунтованою?

Поставлені запитання мають дискусійний та уточнювальний характер, окреслюють можливі напрями подальшого технологічного та доклінічного вивчення дії фармацевтичної композиції і не знижують наукової та практичної значущості виконаної роботи.

Загальний висновок.

Дисертаційна робота Попової Марії Едуардівни «Розроблення фармацевтичної композиції антибактеріальної та ранозагоювальної дії у формі піни нашкірної» є завершеною самостійною кваліфікаційною науковою працею. У ній вирішено важливе науково-практичне завдання: вперше обґрунтовано склад матричної системи та комбінованої піни нашкірної з доксицикліну хіклатом і декспантенолом, досліджено закономірності її формування і стабільності, розроблено технологію, підходи до стандартизації та контролю

якості, а також вивчено основні функціональні властивості запропонованої композиції.

Одержані результати мають науковий інтерес і практичну значущість для фармацевтичної технології лікарських засобів місцевої дії. Робота характеризується належною науковою новизною, достатнім обсягом експериментальних досліджень, достовірністю висновків і практичною спрямованістю. Запропонована розробка має перспективи подальшого доклінічного вивчення, завершення комплексу нормативної документації та впровадження у виробництво.

За актуальністю теми, науковою новизною, теоретичним і практичним значенням, обсягом виконаних досліджень, достовірністю одержаних результатів і рівнем оформлення дисертаційна робота відповідає вимогам Порядку підготовки здобувачів вищої освіти ступеня доктора філософії та доктора наук у закладах вищої освіти (наукових установах), затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23 березня 2016 року № 261, Вимогам до оформлення дисертації, затвердженим наказом Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 року № 40, та Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженому постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 року № 44, у чинних редакціях. Авторка дисертації Попова Марія Едуардівна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація».

Офіційний опонент:

доктор фармацевтичних наук, професор,
професор кафедри військової фармації
Української військово-медичної академії



Вікторія Тарасенко
Завідувач кафедри військової фармації
О. Трачук

Вікторія ТАРАСЕНКО