ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу

Полової Жанни Миколаївни «Теоретичне та експериментальне обґрунтування складу та технології лікарських препаратів антимікробної дії для застосування у ветеринарії», представлену до захисту в спеціалізовану вчену раду Д 64.605.02 при Національному фармацевтичному університеті на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація

Актуальність теми.

Важливим завданням сучасної фармацевтичної технології є створення ефективних і безпечних лікарських засобів, в тому числі для ветеринарної медицини, адже в Україні актуальним є питання розвитку виробництва ліків з огляду на оптимізацію правил просування на ринку, виробництва, контролю якості вітчизняних та зарубіжних ветеринарних препаратів і продуктів тваринництва, створення законодавчої бази і регулювання правових відносин між фірмами-виробниками, спеціалістами ветеринарної медицини і споживачами — власниками тварин.

Використання ветеринарних препаратів та методологія ветеринарної медицини визначають етичний аспект ставлення людини до тварин з метою збереження або покращання їх здоров'я.

Розвиток молочного скотарства визначено пріоритетним напрямом аграрної політики України. Однак на сьогодні серед великої рогатої худоби (ВРХ) відмічається суттєве розповсюдження хвороб молочної залози, що приносить великі економічні збитки у вигляді зниження молочної продуктивності та погіршення технологічних і санітарних якостей молока та молочних продуктів, передчасного вибраковування корів.

За даними статистики, найбільш поширеним захворюванням у корів є мастит (до 50% загальної кількості поголів'я). Корови хворіють на мастит як

у перші дні післяпологового періоду, так і в період максимальної лактації. Особливо небезпечним є субклінічний мастит, оскільки він протікає без явно виражених клінічних ознак, через це молоко від хворих корів, що містить велику кількість лейкоцитів та патогенну мікрофлору (особливо стрептококи й стафілококи) може потрапляти до їжі та викликати різні захворювання у людей

Також, на продуктивність ВРХ значно впливає тривалість лікування маститу. З кожним днем лікування, в уражених відділах вимені йде накопичення продуктів метаболізму бактерій, які спричиняють загибель і десквамацію епітелію молочної залози.

Майже всі наявні на ринку протимаститні препарати являють собою або антибіотики, або комбіновані препарати, до складу яких входять антибіотики, що посилює існуючу проблему з виникнення антибіотикорезистентності у мікроорганізмів, вирішення якої можливо за рахунок розробки нових ВП з мінімальними побічними ефектами та максимальною терапевтичною ефективністю.

Використання сполук срібла та міді (цитратів), що володіють антимікробною дією дозволили дисертанту розробити ВП антимікробної дії з метою подолання проблеми зниження ефективності антибіотикотерапії через втрату чутливості мікроорганізмів до відомих антимікробних препаратів та лікування і профілактики маститу ВРХ. Усе вищевикладене визначає актуальність обраної теми дисертаційного дослідження Полової Ж.М., його мету, завдання та методологію.

Таким чином, дисертаційна робота Полової Жанни Миколаївни присвячена актуальній проблемі фармації – теоретичному обґрунтуванню та експериментальній розробці складу та технології вітчизняних антимікробних ветеринарних препаратів (ВП) з цитратами металів (срібла та міді) для профілактики та лікування маститу у ВРХ.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідної роботи

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського» «Маркетингові, фармакоекономічні та технологічні дослідження із створення лікарських засобів» (№ державної реєстрації 0115U001530), тема дисертаційного дослідження затверджена Вченою Радою ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського» (протокол № 5 від 28.10.2014 р.) та проблемною комісією «Фармація» МОЗ і НАМН України (протокол № 89 від 18.02.2015 р.).

Наукова новизна одержаних результатів. У дисертаційній роботі уперше запропоновано методологію фармацевтичної розробки оригінальних ВЛП антимікробної дії з срібла цитратом (СЦ) та міді цитратом (МЦ) для застосування у ветеринарії.

Обґрунтовано і гармонізовано з настановами Європейського Союзу основні аспекти виготовлення ВП. На підставі проведеного аналізу встановлено основні показники якості досліджуваних ВП і базові принципи їх технології.

Вперше побудований загальний системний підхід до розробки оптимального складу та технології лінійки оригінальних ВП для профілактики та терапії субклінічного маститу (СМ) ВРХ.

Вперше теоретично і експериментально обґрунтовано склад, раціональну технологію та методи стандартизації антимікробного розчину в ампулах та флаконах для інтрацистернального застосування (ІЗ) для лікування СМ у ВРХ «Аргоцид».

Вперше з використанням сучасних методів досліджень вивчено фізико-хімічні, технологічні, мікробіологічні та фармакологічні властивості розробленого препарату. Обґрунтовано вибір активних фармацевтичних інгредієнтів (СЦ та декспантенолу) у складі комбінованого ВП; експериментально підтверджено вибір стабілізатора повідону у складі стерильного розчину; обґрунтовано вибір параметрів технологічного процесу виробництва стерильного розчину для ІЗ. Вивчено вплив режимів приготування і порядку введення компонентів в розчин на стабільність

препарату; доведено сумісність фільтруючого матеріалу з розчином на основі СЦ та обрано оптимальні параметри фільтрації. Досліджено вплив кисню повітря на стабільність розчину. Мікробіологічними дослідженнями доведено антимікробну дію розробленого засобу.

Фармакологічними дослідженнями доведено специфічну активність та біологічну нешкідливість препарату «Аргоцид».

Вперше науково обґрунтовано та експериментально підтверджено розробку складу, раціональної технології та методів стандартизації крему для профілактики маститів та гігієнічного догляду за вим'ям ВРХ «Аргоцид К». Із використанням сучасних методів досліджень вивчено фізико-хімічні, технологічні, мікробіологічні властивості розробленого препарату.

Експериментально підтверджено вибір складу поверхнево-активних речовин при фармацевтичній розробці крему з СЦ. Обґрунтовано вибір параметрів технологічного процесу виготовлення крему із СЦ «Аргоцид К». Вивчена реологічна поведінка ВП у ЛФ крем. Встановлено, що найбільш прийнятним рівнянням плину м'якого ЛЗ «Аргоцид К» є рівняння реологічного плину, що враховує непропорційність між швидкістю та напругою зсуву – рівняння за Кессоном.

Вперше фармакологічними дослідженнями встановлено, що препарату «Аргоцид К» притаманна протизапальна та репаративна дія. Доведено безпечність та нешкідливість розробленого препарату. Мікробіологічними дослідженнями доведено антимікробну дію розробленого засобу.

Вперше науково обґрунтовано та експериментально підтверджено розробку складу, раціональної технології та методів стандартизації антисептичного розчину для обробки дійок та вимені ВРХ у формі спрею «Аргоцид - мідь».

Вперше з використанням сучасних методів досліджень вивчено фізико-хімічні, технологічні, мікробіологічні властивості розробленого препарату. Обґрунтовано вибір складу препарату. Вперше у складі ВП

застосовано полікватерніум 10 (плівкоутворювач). Вивчено вплив режимів приготування і порядку введення компонентів у розчин на стабільність препарату на основі СЦ та МЦ; доведено сумісність фільтруючого матеріалу з розчином на основі СЦ і МЦ та обрано оптимальні параметри фільтрації.

На підставі мікробіологічного скринінгу доведено антимікробну дію спрею «Аргоцид - мідь» для застосування у ветеринарії.

Вдосконалено та уточнено наукові дані щодо аналізу підходів до ціноутворення на ВП протимаститної дії (визначення собівартості) та економічної доступності іноземних та вітчизняних ВП протимаститної дії у 2012-2016 рр. (аналіз динаміки показників індексів цін, коефіцієнтів ліквідності та адекватності платоспроможності цін). Вперше проведено розрахунки прогнозної собівартості запропонованих до впровадження у виробництво нових ВП на основі СЦ та МЦ у ЛФ крем, розчин для ІЗ та спрей.

Визначено види первинного пакування, встановлено умови зберігання і терміни придатності розроблених ЛФ.

Розроблено проекти технологічного регламенту та МКЯ на оригінальні ВП «Аргоцид», «Аргоцид К», «Аргоцид - мідь».

Наукова новизна захищена 3 патентами на корисну модель: від 11.09.2017 № 119231 «Антимікробний засіб у вигляді інтрамамарного розчину для лікування маститів у великої рогатої худоби»; від 25.10.2017 № 120437 «Крем антимікробної дії для профілактики маститів та гігієнічного догляду за вим’ям великої рогатої худоби»; від 25.01.2018 №122969 «Антисептичний розчин для обробки дійок та вимені великої рогатої худоби».

Наукова новизна результатів підтверджена отриманням свідоцтва Державної служби інтелектуальної власності України про реєстрацію авторського права на твір: № 81208. Монографія «Розробка протимаститних ветеринарних препаратів в епоху антибіотикорезистентності: сучасний стан проблеми та перспективи»; заявка №81928 від 06.07.2018; зареєстр.

05.09.2018; № 81209; Монографія «Впровадження принципів GMP у промислове виробництво ветеринарних препаратів в Україні», заявка №81929 від 06.07.2018; зареєстр. 05.09.2018; Методичні рекомендації «Промислове виготовлення крему антимікробної дії з срібла цитратом для профілактики маститів та гігієнічного догляду за вим'ям великої рогатої худоби» – заявка №81930 від 06.07.2018; зареєстр. 05.09.2018.

Практичне значення одержаних результатів.

На підставі комплексних фармако-технологічних, структурно-механічних, фізико-хімічних, біофармацевтичних та біологічних досліджень запропоновано для практичної ВМ та фармації лінійку ВП для профілактики та терапії СМ ВРХ антимікробної дії з ЦС та ЦМ.

Обґрунтовано склад і розроблено оптимальну технологію розчину для ІЗ, спрею та крему для нашкірного застосування.

Розроблено методологічні принципи ФР ЛП антимікробної дії з ЦС та ЦМ, для застосування у ветеринарії, який може бути використаний при розробці промислової технології ВП у рідкій та м'якій ЛФ.

Розроблено та обґрунтовано вибір технологічного процесу промислового виробництва стерильного розчину для ІЗ під умовною назвою «Аргоцид» в ампулах та флаконах; крему для нашкірного застосування під умовною назвою «Аргоцид К»; антисептичного розчину під умовною назвою «Аргоцид - мідь». Затверджено та апробовано в промислових умовах ТОВ «Бровафарма» проекти МКЯ та технологічних регламентів на виробництво створених ВП (акти апробації від 05.09.2017 р.; 15.08.2017 р.; 25.09.2017 р.;).

Технологія розроблених ВП впроваджена у промислове виробництво ТзОВ «Бровафарма» (акт впровадження від 05.09.2017 р.; 25.09.2017 р.) та включена до перспективного плану впровадження ТзОВ «Бровафарма» на 2019 - 2021 роки.

Запропоновано раціональні види упаковки, визначено умови зберігання та встановлено терміни придатності препаратів.

Розроблено та затверджено вченою радою фармацевтичного факультету НМУ імені О. О. Богомольця (протокол №9 від 14.06.2018 р.) монографії: «Розробка протимаститних ветеринарних препаратів в епоху антибіотикорезистентності: сучасний стан проблеми та перспективи» та «Впровадження принципів GMP у промислове виробництво ветеринарних препаратів в Україні», що впроваджені у навчальний процес Львівського державного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Ґжицького (акти впровадження від 17.04.2018 р.).

Розроблено методичні рекомендації: «Промислове виготовлення крему антимікробної дії з срібла цитратом для профілактики маститів та гігієнічного догляду за вим'ям великої рогатої худоби», які впроваджені у навчальний процес Львівського державного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Ґжицького (акт впровадження від 17.04.2018 р.).

Окремі фрагменти наукових досліджень упроваджено у навчальний процес кафедр: заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету (акт впровадження від 12.02.2018 р.), технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (акт впровадження від 23.02.2018 р.), управління та економіки фармації з технологією ліків ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України» (акт впровадження від 22.02.2018 р.), аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (акт впровадження від 20.03.2018 р.), кафедри технології ліків Одеського національного медичного університету (акт впровадження від 15.03.2018 р.), кафедри фармакології та токсикології Львівського державного університету ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Ґжицького (акт впровадження від 17.04.2018 р.); кафедри організації та економіки фармації і технології ліків Івано-Франківського національного медичного університету (акт впровадження від 27.02.2018 р.), кафедри технології ліків Запорізького державного медичного

університету (акт впровадження від 27.03.2018 р.), кафедри фармації Буковинського державного медичного університету (акт впровадження від 18.04.2018 р.); кафедри фармакології та токсикології Національного університету біоресурсів і природокористування України (акт впровадження від 13.12.2018 р.).

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, що сформульовані у дисертаційній роботі та їх достовірність.

Дисертація Полової Ж.М. виконана на високому науковому рівні. Аналіз наукової літератури підтвердив доцільність та актуальність проведення досліджень за напрямками, представленими в дисертації. Наукові положення, висновки й рекомендації дисертаційної роботи здобувача базуються на достатньому експериментальному матеріалі. У науково-методичних підходах при виконанні дисертаційних досліджень передбачено проведення комплексних досліджень, які дисертант здійснила за допомогою сучасних методів. Висновки, сформульовані у роботі, аргументовані і витікають із результатів досліджень.

Отже, високий ступінь обґрунтованості та достовірності результатів і висновків, представлених у дисертації Полової Ж.М., не викликає сумніву.

Повнота викладення матеріалів дослідження в опублікованих роботах і авторефераті, а також їх апробації.

За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 54 наукові праці, у тому числі 28 наукових статей у фахових виданнях (9 з них одноосібні), 9 з яких опубліковані у закордонних фахових виданнях, що входять до міжнародних науково-метричних баз; 1 з яких опублікована у виданні, що індексується базою даних Scopus; 2 монографії та 1 методичні рекомендації; 16 тез доповідей на науково-практичних конференціях; 3 патенти на корисну модель; 3 свідоцтва про реєстрацію авторського права на науковий твір.

Обсяг та структура дисертації.

Дисертаційна роботи викладена на 574 сторінках машинопису (обсяг основного тексту 364 сторінок), складається зі вступу, огляду літератури (розділ 1), об'єктів і методів дослідження (розділ 2), експериментальної частини (розділи 3-7), загальних висновків, списку використаних літературних джерел та додатків. Робота ілюстрована 90 таблицями та 59 рисунками. Список використаних джерел містить 501 найменування, з них 294 кирилицею та 207 латиницею.

У першому розділі дисертації розглянуто сучасний стан розробки протимаститних ветеринарних препаратів в епоху антибіотикорезистентності. Окреслена визначна роль мікробного фактору у розвитку маститної патології ВРХ. Наведена інформація щодо етіології та патогенезу маститу.

Автором проаналізовано наукові літературні джерела щодо лікування та профілактики данної патології, зазначені фізіотерапевтичні та патогенетичні схеми лікування, а також представлені останні наукові досягнення щодо створення ВП протимаститної дії. Представлені сучасні підходи до фармацевтичної розробки ветеринарних препаратів та обґрунтовано необхідність розширення асортименту ветеринарних лікарських засобів антимікробної дії.

На підставі аналізу основних аспектів загальних принципів і особливостей фармакотерапії маститу ВРХ, дисертантом обґрунтована доцільність фармацевтичної розробки ВП антимікробної дії з сполуками срібла та міді.

У другому розділі викладена загальна методологія досліджень, яка відображає сутність роботи та полягає у виконанні низки наукових завдань з метою розробки оригінальних ВП для профілактики та лікування маститу у ВРХ. Розроблена методологічна концепція базується на послідовному проведенні фізико-хімічних, мікробіологічних, технологічних та біологічних досліджень, які забезпечать відповідність запропонованих ВП сучасним вимогам GMP.

Наведені об’єкти досліджень, з’ясовані властивості діючих та допоміжних речовин, що входять до складу лікарських препаратів антимікробної для застосування у ветеринарії. Обґрунтовано вибір методик для проведення фізико-хімічних, мікробіологічних, технологічних та біологічних досліджень, що були використані під час розроблення складу, технології та оцінки якості ВП.

У третьому розділі представлені маркетингові та фармакоекономічні дослідження сучасного стану вітчизняного ринку ВП в межах сегменту протимаститних засобів. Проаналізовано та висвітлено питання державного нормування виробництва ветеринарних препаратів в Україні. Представлені маркетингові дослідження ринку ветеринарних препаратів для лікування акушерсько-гінекологічних захворювань ВРХ.

Здійснено аналіз підходів до ціноутворення на ВП (визначення собівартості). Доведено експериментально, що всі запропоновані до впровадження у виробництво препарати для лікування і профілактики маститу у корів на основі цитрату срібла та міді у формі крему, розчину для інтрамамарного застосування та спрею є конкурентоспроможними за ціною і за умов здійснення виваженої цінової політики матимуть перевагу на ринку та сприятимуть задоволенню потреби.

Обгрунтована економічна доцільність виробництва запропонованих оригінальних ВП, на основі цитрату срібла та міді у різних лікарських формах. Використання розроблених протимаститних засобів для профілактики та лікування ВРХ дозволить знизити негативні наслідки захворювання та уникнути суттєвих економічних втрат.

Четвертій розділ присвячений теоретичному та експериментальному обґрунтування технології ВП з антимікробними властивостями у формі розчину для інтрацистернального введенння під умовною назвою «Аргоцид». Обґрунтовано вибір діючих речовин у складі комбінованого ВП та досліджені їх фізико-хімічних властивостей.

Проведені дослідження з підбору кількісного складу ВП та обгрунтувані оптимальні межі pH інтрамаммарного розчину на основі цитрату срібла, декспантенолу та L - аргініну для ветеринарії. Експериментально підтверджено вибір стабілізатора та досліджено стабільність зразків ветеринарного лікарського засобу з обраним співвідношенням компонентів при зберіганні.

Обгрунтувано вибір технологічного процесу виробництва стерильного розчину для інтрамаммарного застосування під умовною назвою «Аргоцид» та вивчено вплив режимів приготування і порядку введення компонентів в розчин на стабільність ВП. Вивчено сумісність фільтруючого матеріалу з інтрацистернальним розчином на основі цитрату срібла та обрано оптимальні параметрів фільтрації. Досліджено вплив первинної упаковки на показники якості препарату «Аргоцид».

Розроблені методики контролю якості (МКЯ) та проведено валідацію аналітичних методик ВП у формі антимікробного розчину для інтрацистернального застосування для лікування субклінічного маститу у ВРХ, які апробовано в промислових умовах ТзОВ «Бровафарма» (акт апробації від 5.09.2017 р.)

Досліджено стабільність препарату та встановлено терміни придатності ветеринарного препарату «Аргоцид» протягом 2 років. Затверджено та апробовано в промислових умовах ТзОВ «Бровафарма» проект технологічного регламенту на виробництво розчину для інтрацистернального застосування «Аргоцид». Запропонований склад, технологія та МКЯ на ВП «Аргоцид» - антимікробний засіб у вигляді інтрамамарного розчину для лікування маститу у ВРХ відтворені у промислових умовах ТзОВ «Бровафарма» (акт апробації від 15.08.2017 р.; акт впровадження від 05.09.2017 р.)

У п’ятому розділі наведені дослідження щодо наукового обгрунтування складу і технології крему антимікробної дії для профілактики маститів та гігієнічного догляду за вим’ям ВРХ «Аргоцид К».

Експериментально обґрунтовано вибір та концентрацію компонентів крему.

Дослідженні властивості емульсій типу масло/вода залежно від зміни складу емульгуючої суміші та обгрунтувано склад поверхнево-активних речовин з метою фармацевтичної розробки крему з срібла цитратом та декспантенолом. Вибрані параметри технологічного процесу виготовлення крему із срібла цитратом «Аргоцид К» та проведені біофармацевтичні дослідження крему «Аргоцид К».

Досліджено стабільність препарату та встановлено терміни придатності ВП «Аргоцид К» протягом 2 років.

Затверджено та апробовано МКЯ та проект технологічного регламенту на виробництво крему для нашкірного застосування «Аргоцид К». ВП «Аргоцид К», як крем антимікробної дії для профілактики маститів та гігієнічного догляду за вим'ям ВРХ впроваджено у промислове виробництво ТзОВ «Бровафарма» (акт впровадження від 25.09.2017 р.). Запропонований склад, технологія та МКЯ на ВП «Аргоцид К» відтворені у промислових умовах ТзОВ «Бровафарма» (акт апробації від 15.08.2017 р.).

У шостому розділі представлено теоретичне та експериментальне обгрунтування складу і технологію антисептичного розчину для обробки дійок та вимені великої рогатої худоби у формі спрею під умовною назвою «Аргоцид – мідь». Обгрунтувано вибір складу препарату на основі цитрату срібла і міді та декспантенолу. Експериментально підтверджено вибір оптимальних меж pH комбінованого препарату для ветеринарії.

Обрано плівкоутворювач у складі спрею «Аргоцид – мідь» та здійснено дослідження щодо технології введення ефірних олій до складу спрею «Аргоцид – мідь». Розроблено промислову технологію отримання антимікробної спрея. Вивчені вплив режимів приготування та порядок введення компонентів в спрей на стабільність препарату на основі цитрату срібла та міді для ветеринарії. Вивчена сумісність фільтруючого матеріалу зі спреєм та обрані оптимальні параметри фільтрації розчину. Досліджено стабільність препарату та встановлено терміни придатності спрею «Аргоцид

– мідь».

Затверджено та апробовано в промислових умовах ТзОВ «Бровафарма» МКЯ та проект технологічного регламенту на виробництво розчину для зовнішнього застосування «Аргоцид - мідь». Антисептичний розчин у вигляді спрею «Аргоцид - мідь», призначений для профілактичної обробки дійок та вимені великої рогатої худоби, впроваджено у промислове виробництво ТзОВ «Бровафарма» (акт впровадження від 05.09.2017 р.). Запропонований склад, технологія та МКЯ на ВП «Аргоцид К» відтворені у промислових умовах ТзОВ «Бровафарма» (акт апробації від 15.08.2017 р.).

У сьомому розділі представлені дані досліджень антимікробної дії та обговорення специфічної фармакологічної активності та безпечності застосування оригінальних ВП «Аргоцид» - розчин для інтрацистернального введення для лікування субклінічного маститу у ВРХ та «Аргоцид К» - крем антимікробної дії для профілактики маститів та гігієнічного догляду за вим'ям ВРХ в експерименті на білих нелінійних статевозрілих щурах обох статей. Доведено їх безпечність та ефективність.

В розділі представлений скринінг антимікробної дії розроблених дисертантом оригінальних ВП. Використані сучасні методи дослідження, що підтверджують антимікробну дію новостворених лікарських засобів для застосування у ветеринарії.

Проведено дослідження ефективності препарату «Аргоцид К». Встановлено, що комбінований препарат «Аргоцид К» у ЛФ крем проявляє суттєву та тривалу (4 год) аналгезуючу дію, що реєструється на початку запального процесу, індукованого карагеніном, у білих щурів.

ВП «Аргоцид К» у лікарській формі крем за ефективністю, як знеболювальний засіб, фактично не відрізняється від препарату «Декспантенол» (мазь) ні за тривалістю, ні за швидкістю настання аналгезуючої дії, водночас дещо перевищує останній за аналгетичною активністю за умов гіпералгезії, індукованої карагеніном, що свідчить про

позитивний вплив «Аргоциду К» на динаміку індукованого запального процесу.

Отримано дані при вивченні протинабрякової активності препарату «Аргоцид К» на моделі запальної гіпералгезії, індукованої карагеніном, які дозволяють передбачати, що досліджуваному засобу властивий вплив на активність простагландинів і, можливо, лейкотрієнів. Очевидно, одним з механізмів реалізації протизапальної (а також знеболювальної) дії «Аргоциду К» є його здатність впливати на активність циклооксигенази. ВП «Аргоцид К» за ефективністю, як протизапальний засіб, фактично не відрізняється від препарату «Декспантенол» (мазь) за тривалістю протинабрякової дії, водночас дещо перевищує останній за антиексудативною активністю.

На моделі лінійної різаної рани встановлено, що препарату «Аргоцид К» притаманна репаративна дія, що проявляється у підвищенні міцності рубця на 53 %. «Аргоцид К» за репаративною активністю є рівно ефективним до препарату порівняння «Декспантенол» у ЛФ мазь.

Досліджено ефективність препарату «Аргоцид» у ЛФ розчин для ІЗ на моделі запального процесу, індукованого карагеніном. ВП «Аргоцид» проявляє суттєву (30-40)% та тривалу (4 год) антиексудативну активність, що реєструється у всі досліджувані періоди запальної реакції, індукованої карагеніном, та свідчить про позитивний вплив ВП «Аргоцид» на динаміку індукованого запального процесу.

У результаті проведених досліджень щодо терапевтичної ефективності розроблених ВП у різних ЛФ «Аргоцид», «Аргоцид К» та «Аргоцид – мідь» при застосуванні у корів української чорно-рябої породи, хворих на СМ, встановлено достатньо високу терапевтичну ефективність розроблених ВП.

Аналізуючи роботу загалом, слід відзначити, що експериментальні дослідження виконано на високому науковому рівні із застосуванням сучасних методів досліджень із теоретичним обґрунтуванням і обговоренням отриманих результатів. Дисертант добре володіє матеріалом, проведені в

рамках роботи дослідження систематизовані, висновки науково обґрунтовані й логічно випливають із наведених експериментальних даних.

Зауваження щодо змісту і оформлення дисертації, завершеність дисертації в цілому.

Характеризуючи дисертаційну роботу Полової Жанни Миколаївни в цілому, слід зазначити, що вона безперечно має актуальність, наукову і практичну значимість. При рецензуванні роботи виникли деякі зауваження та пропозиції:

1. Розділ 2:
   - бажано використовувати більш сучасні посилання на нормативну документацію, речовин які досліджувалися при проведенні наукових експериментів (Емульгатор №1-ФС 42У-209-1043-99), Диметикон (CAS № 9006-55-91).
   - не вказано посилання на нормативну документацію на речовини: полісорбат-20, ефірна олія ялівця.
2. Розділ 5 :
   - не обґрунтовано чому саме була обрана швидкість 5000 об/хв. для розробці експериментальних зразків;
   - з тексту розділу не зовсім ясно, на підставі яких досліджень (мабуть це, відомі літературні джерела, на які було потрібно зробити посилання) було обрано концентрації деяких допоміжних речовин, наприклад, ізопропілмиристат, ізопрпилпальмитат, октилдодеканол, диметикон;
   - доцільно було провести дослідження залежності деяких фізико-хімічних показників від значення pH експериментальних зразків;
   - бажано використовувати більш сучасне посилання на нормативну документацію, первинного паковання та закупорювальних засобів, а саме: банки типу БДС -20-27,5-ОС-1, з кришками, що натягуються типу 1 (ОСТ 64-2-87-81).

Однак, наведені зауваження не є принциповими та суттєвими і не впливають на загальну позитивну оцінку дисертації.

Відповідність дисертації вимогам «Порядку присудження наукових ступенів».

Дисертаційна Полової Жанни Миколаївни «Теоретичне та експериментальне обґрунтування складу та технології лікарських препаратів антимікробної дії для застосування у ветеринарії», на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук є завершеною науковою працею. За актуальністю обраної теми, науковою новизною, обсягом виконаних досліджень, достовірністю отриманих результатів, їх теоретичною та практичною значимістю, публікаціями у фахових виданнях, дисертаційна робота відповідає вимогам відповідає п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів», які пред'являються до докторських дисертацій, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація.

Офіційний опонент:
Завідувач кафедри товарознавства
Національного фармацевтичного університету
доктор фармацевтичних наук, професор **І.І. Баранова**

Підпис проф. Баранової І.І.
засвідчую: начальник ВК
Ф.Подстрелова