

## **ВІДГУК**

**офіційного опонента на дисертаційну роботу  
Дуллаха Арама «Розробка складу та технології м'якого лікарського засобу  
комплексної дії для лікування грибкових уражень шкіри»  
представлену до спеціалізованої вченої ради  
Д 26.613.04 при Національній медичній академії  
післядипломної освіти імені П.Л. Шупика  
на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук  
за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків,  
організація фармацевтичної справи та судова фармація**

### **Актуальність теми**

Не зважаючи на сучасні схеми лікування і різноманіття дерматологічних лікарських засобів, мікоз стоп залишається найпоширеним грибковим захворюванням шкіри. Дерматомикози стоп найбільш характерні для людей старшого віку і/або з іншими хронічними хворобами (ендокринологічними, імунодефіцитними тощо). Одним з напрямків місцевого лікування дерматомикозів є аплікаційна терапія, зокрема застосування м'яких лікарських препаратів. Але враховуючи, що грибкові інфекції не є моно проблемою та часто носять тяжкий поліхарактер (бактеріальна інфекція, запальний процес), який погіршує якість життя хворого (біль, свербіж) необхідно проведення комплексної терапії. В цьому аспекті досить актуальним є матеріал дисертаційної роботи Дуллаха Арама з розробки нових лікарських засобів у вигляді крему протигрибкової, антимікробної, протизапальної та кератолітичної дії для дерматології.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами:**

Представлена дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика (№ державної реєстрації 0112U002360). Тема затверджена на засіданні проблемної комісії “Фармація” МОЗ та НАМН України.

## **Обсяг і структура дисертації:**

Дисертаційна робота складається із вступу, огляду літератури та маркетинг фармацевтичного ринку (розділ 1), об'єктів та методів дослідження (розділ 2), експериментальної частини (розділи 3 - 5), загальних висновків, джерел літератури та додатків. Робота викладена на 271 сторінках (156 сторінок основного тексту), містить 46 таблиць і 26 рисунків.

Матеріали дисертаційної роботи опубліковано в 25 наукових роботах, із них 15 статей (9 у фахових виданнях та 6 у іноземних виданнях). Публікації виходили у період з 2013 по 2015 роки та містять матеріали всіх експериментальних розділів дисертації. Окремі результати роботи були представлені на науково-практичних вітчизняних і міжнародних конференціях та опубліковані у вигляді 7 тез доповідей. На основі проведених досліджень автором отримано 2 патенти України на корисну модель.

Список літературних джерел складає 267 найменувань, з яких 112 латиницею.

## **Аналіз основного змісту роботи:**

### **Перший розділ «Сучасні аспекти фармакотерапії дерматомікозів».**

Присвячено проблемі грибкових уражень шкіри. Узагальнені дані літератури, щодо патологічних особливостей дерматомікозів та сучасного арсеналу лікарських засобів для їх лікування.

На підставі аналізу сучасного стану технології м'яких лікарських засобів надано об'єктивну оцінку основних принципів фармакотерапії дерматологічних захворювань. Обґрунтовано, що в умовах значної поширеності грибкових захворювань і недостатньої профілактики виникає необхідність розробки та обґрунтування комплексної терапії з використанням комбінованих лікарських засобів. Висвітлені сучасні підходи фармацевтичної технології при виробництві лікарських засобів для місцевої терапії.

Автором був проведений ґрунтовний АТС-класифікаційний аналіз дерматологічних ЛЗ за: країною-виробником препаратів, лікарською формою, компонентністю, лідируючими діючими речовинами та ціною. Проведені

дослідження фармацевтичного ринку України показали обмежений арсенал комбінованих дерматологічних лікарських засобів.

Автором доведена доцільність фармацевтичної розробки ЛЗ для місцевого застосування на основі антимікотиків, антимікробних препаратів, кератолітиків, глюкокортикоїдів.

Висновки першого розділу представлено на основі комплексного аналізу літературних джерел та власного маркетингового дослідження. Пункти висновку у повній мірі висвітлюють результати поставлених дисертантом завдань.

**Другий розділ «Обґрунтування загальної методології дослідження. Об'єкти та методи».**

Дисертантом визначені медико-біологічні вимоги для м'яких лікарських засобів для лікування «сухих» дерматомікозів та представлена загальна методологія їх створення. Детально описані об'єкти та методи досліджень, тобто наведено характеристики субстанцій та допоміжних речовин, які входять у лікарські засоби. Методи дослідження відповідають вимогам ДФУ та враховують сучасні досягнення фармацевтичної технології, що дозволяє судити про високий науковий рівень дисертації. Наведені методики ідентифікації та кількісне визначення діючих речовин в готовій лікарській формі. Інформація представлена автором у розділі може гарантувати отримання прийнятних результатів після проведення науково-дослідної роботи.

**Третій розділ «Обґрунтування складу м'яких лікарських засобів».**

Даний розділ об'ємний, в якому дисертант послідовно описує експериментальні дослідження щодо розробки складу двох м'яких лікарських форм у вигляді крему для лікування дерматомікозів, з урахуванням медико-біологічних вимог.

На підставі реологічних та фізико-хімічних досліджень обрано основу для м'яких лікарських засобів – емульсійна основа 1 роду. В якості емульгатора обрано комплексний емульгатор № 1 в концентрації 5 %. Обґрунтовано введення до складу основи ПЕО-400 і гліцерину в кількості по 10 %.

Методами *in vitro* та *in vivo* встановлено оптимальну концентрацію активних фармацевтичних інгредієнтів, що складає для крему

«Бетакарбокломет»: клотримазолу 0,8 %, метронидазолу 0,5 %, бетаметазону дипропіонату 0,065 %, сечовини 10 %, а для лікарського засобу «Клотрикарб» : клотримазолу – 1 % та сечовини 5 %.

Дисертантом запропоновано оптимальний склад двох м'яких лікарських засобів у формі крему.

Висновки розділу обґрунтовані і логічно виходять з результатів проведених досліджень.

#### **Четвертий розділ «Технологія і вивчення фізико-хімічних властивостей лікарських засобів».**

В даному розділі дисертантом представлено експериментальні дослідження щодо розробки технології комбінованих дерматологічних м'яких лікарських форм у вигляді крему для лікування дерматомікози, що ускладнені кератозом.

Мікробіологічними дослідженнями обґрунтовано спосіб введення діючих речовин.

Дослідження структурно-механічних властивостей опрацьованих м'яких лікарських засобів показали їх задовільні споживчі показники (намащуваність, екструзія із туб та ін.), а також колоїдну та термо-стабільність.

На підставі експериментальних досліджень технологічних та фізико-хімічних показників м'яких лікарських засобів автор запропонував специфікаційні характеристики щодо їх технологічної якості та стабільності.

Визначені технологічні параметри для виготовлення м'яких лікарських засобів запропонованого складу.

Експериментальними дослідженнями визначено термін придатності опрацьованих м'яких лікарських засобів (у алюмінієвих тубах, пластмасових контейнерах), який складає 2 роки при зберіганні при температурі не вище 25 °С.

Розроблено проекти технологічних регламентів для виробництва лікарських засобів та технологічні інструкції для виготовлення в умовах аптек.

Технологію опрацьованих лікарських засобів «Бетакарбокломет» і «Клотрикарб» апробовано на промисловому виробництві ТОВ «Фармацевтична компанія "Фаркос"» та в умовах аптек.

На опрацьовані лікарські засоби отримано 2 патенти України на корисну

модель.

Висновки розділу достовірні та обґрунтовані і визначаються науковою новизною та практичною значимістю результатів дослідження дисертанта.

**П'ятий розділ – «Фармакологічні і мікробіологічні дослідження м'яких лікарських засобів».**

Цей розділ автором присвячено вивченню фармакологічної та антимікробної дії опрацьованих лікарських засобів. Встановлено специфічну активність (метод *in vivo*) та антимікробну дію (метод *in vitro*) опрацьованих лікарських засобів.

Дослідження щодо вивчення токсичності розроблених препаратів показали, що лікарські засоби під умовними назвами “Бетакарбокломет” та “Клотрикарб” можна віднести до групи практично нетоксичних речовин (V клас токсичності). Встановлено, що опрацьовані м'які лікарські засоби не виявляють подразнюючої дії та сенсibiliзуючі властивості відсутні.

Згідно методики (розробку якої детально викладено в додатках) проведено вивчення «мікробіологічної чистоти» опрацьованих МЛЗ протягом зазначеного терміну придатності (2 роки) та встановлено їх відповідність вимогам ДФУ.

Висновки розділу у повній мірі висвітлюють результати проведених мікробіологічних та фармакологічних досліджень щодо специфічної активності в порівнянні з існуючими препаратами, токсикологічної характеристики розроблених препаратів та їх мікробіологічної чистоти.

Окремо дозволю собі зупинитись на загальних висновках. Вони чіткі, лаконічні, ґрунтовні, містять повну інформацію щодо наукових та практичних результатів дисертації.

### **Наукова та практична значимість одержаних результатів:**

Поставлені цілі та задачі досліджень по досягненню наукової та практичної значимості дисертаційної роботи успішно виконані.

Вважаю за необхідне підтвердити задекларовані у дисертації компоненти наукової новизни роботи.

На підставі комплексних фармако-технологічних, фізико-механічних,

фізико-хімічних і біологічних досліджень лікарських засобів обґрунтовано теоретичні та експериментальні підходи до створення оптимального складу і технології м'яких лікарських форм антифунгальної, антимікробної, протизапальної та кератолітичної дії для дерматології на емульсійній основі 1 роду. Виконаний весь комплекс наукових досліджень з опрацювання методик технологічного контролю опрацьованих лікарських засобів. За результатами досліджень встановлено специфікаційні норми опрацьованих лікарських засобів.

Фармакологічні і мікробіологічні дослідження опрацьованих м'яких лікарських засобів показали їх високу протизапальну активність та антимікробну дію.

Дисертантом розроблено проекти технологічних регламентів на промислове виробництво м'яких лікарських засобів та технологічні інструкції для виготовлення в аптечних умовах, які впроваджені у практичну діяльність.

Наукова новизна підтверджена отриманими двома патентами України на корисну модель: патент № 99794 «Емульсійно-суспензійний крем для лікування гіперкератозних дерматомікозів "Бетакарбокломет"» (Бюл. № 12 від 25.06.2015 р. и патент № 99301 «Емульсійний крем для лікування гіперкератозних дерматомікозів "Клотрикарб"» (Бюл. № 10 від 25.05.2015 р.)

Достовірність та новизна наукових висновків і положень сумнівів не викликають.

В опублікованих працях викладено основні положення дисертації.

**Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків та рекомендацій.** Здійснено огляд наукових джерел літератури та маркетинг фармацевтичного ринку України, який показав перспективність розробки лікарських засобів місцевої дії для лікування дерматомікозів, що ускладнені інфекцією та кератизацією шкіри. Дисертація виконана на достатньому науковому рівні з використанням сучасних методів дослідження. Результати достовірні та статистично оброблені. Сформульовані у дисертації наукові положення та висновки експериментально обґрунтовані та логічні.

Дослідження виконано на сучасному науковому рівні, що свідчить про високий рівень знань, теоретичної та практичної підготовки дисертанта.

**Зауваження щодо змісту і оформлення дисертації та автореферату, завершеності дисертації в цілому.**

Представлена на розгляд дисертаційна робота Дуллаха Арама є завершеною науковою працею, викладена чітко і послідовно, оформлена згідно вимог. В авторефераті повністю відображено основний зміст дисертації.

Відмічаючи безперечно актуальність, наукову новизну і практичну значимість дисертаційної роботи Дуллаха Арама при рецензуванні дисертаційної роботи виникли деякі зауваження та пропозиції:

1. Запропоновані лікарські засоби рекомендовано до промислового випуску у тубах та виготовленню в умовах аптек у пластмасових контейнерах в об'ємі 20,0 г.?

2. Чи проводили дослідження щодо терміну придатності опрацьованих лікарських засобів вже після відкриття туби ?

3. Не зрозуміло для чого проводили вивчення протизапальної активності (антиексудативної) на двох моделях асептичного запалення у щурів – декстанового та гістамінового.

4. В дисертації зустрічаються невдалі стилістичні речення і друкарські помилки.

Вищевказані зауваження не є суттєвими і не зменшують наукової та практичної цінності дисертаційної роботи.

**Значення одержаних результатів дисертаційного дослідження для науки й практики та рекомендації щодо їх можливого використання.**

Результати проведення дисертаційних досліджень стали підґрунтям для створення двох вітчизняних лікарських засобів у формі крему під умовними назвами «Бетакарбокломет» та «Клотрикарб» для лікування грибкових уражень. Результати дослідження пройшли апробацію в промислових умовах. Виконаний необхідний обсяг роботи для виготовлення лікарських засобів

«Бетакарбокломет» та «Клотрикарб», який регламентується нормативними документами.

Фрагменти дисертації впроваджено до учбового процесу деяких вищих навчальних закладів України III – IV рівня акредитації.

**Висновок:**

Дисертаційна робота *Дуллаха Арама* «Розробка складу та технології м'якого ЛЗ комплексної дії для лікування грибкових уражень шкіри», яка представлена до захисту на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за науковим рівнем, обсягом проведених досліджень, теоретичної і практичної значущості отриманих результатів відповідає встановленим вимогам п. 9, 11 „Порядок присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника”, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. № 567, а її автор *Дуллах Арам* заслуговує присудження наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація.

**Офіційний опонент**  
**професор кафедри військової фармації**  
**Української військово-медичної академії,**  
**доктор фармацевтичних наук, доцент**

**В.В. Руденко**