

ВІДГУК
ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА
на дисертаційну роботу
Дуллага 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 дисертації.

Грибковими захворюваннями шкіри страждає понад 35 % населення віком від 40 років. Тривалий перебіг мікотичного процесу, неминуче веде до глибоких, часто безповоротних порушень, ускладнює перебіг інших захворювань, знижує якість життя пацієнтів. Широке розповсюдження грибкових захворювань та складність їх лікування зумовили важливість і актуальність проблеми створення нових ефективних лікарських препаратів для лікування дерматомікозів. Ефективність терапії визначається правильністю вибору препарату і адекватного застосування лікарських форм в кожному конкретному випадку патології. Тому дисертантом проведені дослідження з метою розробки складу та технології двох нових лікарських засобів у вигляді крему протигрибкової, антимікробної, протизапальної та кератолітичної для дерматології.

Розробка та впровадження у виробництво таких препаратів дозволить підвищити комплаєнс і терапевтичний ефект лікування дерматологічних захворювань та розширити асортимент вітчизняних препаратів комплексної дії для застосування у дерматології, асортимент яких обмежений.

Вищезазначене і визначає своєчасність та актуальність дисертаційної роботи.

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 зі вступу, 5 розділів, загальних висновків, списку використаних літературних джерел і додатків. Обсяг основного тексту дисертації 156 сторінок, що містить 46 таблиць та 26 рисунків. Бібліографія складає 267 літературних джерел, з яких 155 кирилицею та 112 латиницею.

Повнота викладу основних результатів дисертації в наукових фахових виданнях і авторефераті.

За матеріалами дисертації опубліковано 25 наукових праць, у тому числі 1 монографія, 15 статей (9 у фахових виданнях та 6 у закордонних виданнях), 7 тез доповідей. Важливим є отримання 2 патентів України на корисну модель.

Аналіз основного змісту роботи:

Перший розділ - Сучасні аспекти фармакотерапії дерматомікозів.

Даний розділ автор присвячує вивченню сучасного стану проблеми дерматомікозів та сучасних аспектів його лікування. Визначає на підставі огляду літератури пріоритети терапії даного захворювання препаратами, що мають комплексну дію, враховуючи етіологію і патогенез ускладнених дерматомікозів.

Автор наводить результати проведеного детального маркетингового дослідження фармацевтичного ринку України щодо дерматологічних лікарських засобів, включаючи і цінові аспекти препаратів, що досліджуються. Аналіз цін дерматологічних препаратів показав, що ціни на імпорتنі ЛЗ в 2

рази вищі, ніж ціни на лікарські засоби українського виробництва. Маркетинговими дослідженнями здобувач встановив недостатню кількість комбінованих дерматологічних ЛЗ, які окрім цього переважно імпортного виробництва. Дисертант акцентує увагу на перспективності розроблення м'яких лікарських засобів, а саме з протигрибковим, протимікробним, протизапальним ефектами та кератолітичною дією.

Другий розділ – обґрунтування загальної методології дослідження. Об'єкти та методи. В розділі автор наводить послідовний план наукового дослідження для теоретичного обґрунтування та експериментального підтвердження вибору складу та технології нових м'яких лікарських засобів.

У теоретичному аспекті автором вивчено та обґрунтовано доцільність розробки комбінованого ЛЗ протигрибкової, антимікробної протизапальної, кератолітичної дії. Сформульовані медико-біологічні вимоги для м'яких лікарських засобів для лікування ускладнених дерматомікозів.

У даному розділі наведені короткі дані про діючі та допоміжні речовини з методиками випробування опрацьованих ЛЗ згідно вимог загальних статей до субстанцій та лікарських форм. Інформацією, наведеною у даному розділі, автор демонструє обізнаність у питаннях контролю якості готового продукту. Дисертант наводить показники якості та методики випробування опрацьованих лікарських засобів, які представлені в роботі, що визначає високий науковий рівень дисертації.

Третій розділ – обґрунтування складу м'яких лікарських засобів.

Актуальним є розділ дисертаційної роботи, присвячений науково-практичним аспектам розробки комбінованих м'яких лікарських засобів у вигляді крему для лікування сухих дерматомікозів. На основі реологічних досліджень та фізико-хімічних досліджень обрано склад емульсійної основи 1 роду типу масло / в воді.

Встановлено, що оптимальними реологічними параметрами володіє комплекс масла вазелінового з емульгатором № 1. Обґрунтовано введення до складу основи гідрофільно неводних розчинників ПЕО-400 і гліцерину в

кількості по 10 %.

Методами *in vitro* та *in vivo* встановлено оптимальну концентрацію діючих речовин що складає для чотирехкомпонентного крему: клотримазолу 0,8 %, метронидазолу 0,5 %, бетаметазону дипропіонату 0,065 %, сечовини 10 %, а для двохкомпонентного ЛЗ: клотримазолу – 1 % та сечовини 5 %.

Дисертантом запропоновано оптимальний склад чотирьохкомпонентного та двохкомпонентного м'яких лікарських засобів у формі крему.

Четвертий розділ – технологія та вивчення фізико-хімічних властивостей м'яких лікарських засобів.

Цей розділ присвячений саме технологічним аспектам розробки нового лікарського засобу, що було детально описано дисертантом із застосуванням відповідних ілюстрацій.

На підставі мікробіологічних та біофармацевтичних досліджень автором встановлено вплив фармацевтичних факторів на технологію м'яких лікарських засобів. Обґрунтовано оптимальний спосіб введення активних фармацевтичних інгредієнтів до складу основи: для чотирикомпонентного засобу - клотримазол і бетаметазона дипропіонат розчиняють в ПЕО-400 при нагріванні, а сечовину - в воді очищеній, метронідазол вводять у вигляді суспензії з маслом вазеліновим; для двокомпонентного лікарського засобу - клотримазол розчиняють в ПЕО-400 при нагріванні, а сечовину - в воді очищеній.

Реологічними дослідженнями дисертант встановив, що консистенція розроблених м'яких лікарських засобів є задовільною, оскільки їх криві напруги зсуву повністю вкладаються в межі реологічного оптимуму для гідрофільних систем. Вивчення структурно-механічних показників опрацьованих м'яких лікарських засобів було спрямовано на підтвердження їх задовільних споживчих властивостей та механічної стабільності.

На підставі експериментальних досліджень автор запропонував технологію виготовлення препаратів з визначенням умов та критичних точок технологічного процесу при промисловому виробництві.

Фізико-хімічними, фармакотехнологічними і мікробіологічними дослідженнями дисертант встановив специфікаційні характеристики фармакотехнологічної якості, які відповідають нормативним протягом усього терміну зберігання.

Проведені і описані дослідження стабільності розроблених лікарських засобів, що відповідає рекомендаціям Настанови МОЗ України з якості лікарських засобів 42-3.3:2004 Дослідження стабільності. Експериментально встановлено, що препарати є стабільним при зберіганні протягом 2-х при температурі не вище 25 °С.

Розроблено проект НТД для виробництва ЛЗ та технологічні інструкції для виготовлення в умовах аптек.

Технології апробовані на фармацевтичному підприємстві ТОВ «Фармацевтична компанія "Фаркос"» та в умовах аптек.

На технологію та склад запропонованих лікарських засобів під умовними назвами Бетакрбокломет та Клотрикарб отримано 2 патенти України на корисну модель.

П'ятий розділ – фармакологічні і мікробіологічні дослідження м'яких лікарських засобів.

При розробці нового лікарського засобу необхідним є проведення доклінічних досліджень на тваринах, що дозволяє визначити спектр фармакологічної дії препарату та виявити можливі негативні наслідки його застосування.

Усі експериментальні роботи у рамках цієї наукової праці були зроблені у відповідності до законодавчої бази України без порушень морально-етичних принципів та у відповідності до міжнародних стандартів, а саме до європейського керівництва ЕМА/СРМР/ІСН/286/1995 (ІСН М3(R2)).

Дисертантом вивчена токсикологічна характеристика опрацьованих м'яких лікарських засобів в "гострому" дослідженнях на теплокровних тваринах. Встановлено, що розроблені лікарські засоби можна віднести до групи практично нетоксичних при нашкірному надходження

(ЛД₅₀ > 2 000 мг/кг). Встановлено, що опрацьовані м'які лікарські засоби не виявляють алергизуючої та подразнювальної дії на слизові оболонки очей та шкірні покриви.

Встановлена специфічна активність та антимікробна дія опрацьованих лікарських засобів.

Одним з важливих пунктів стандартизації лікарських засобів є мікробіологічна чистота. На підставі опрацьованої методики встановлено відповідність вимогам ДФУ розроблених м'яких лікарських засобів за показником «мікробіологічна чистота» протягом всього терміну придатності: в 1 г препарату загальна кількість аеробних мікроорганізмів (ТАМС) не більше 10^2 КУО/г; загальна кількість дріжджових та плісневих грибів (ТУМС) не більше 10^1 КУО/г; відсутність *S. aureus* и *P. aeruginosa* в 1 г.

Наукова та практична значимість одержаних результатів.

Наукова та практична новизна полягає в обґрунтовані теоретичних підходів щодо розробки раціонального складу та технології м'яких лікарських засобів у вигляді крему для терапії дерматомікозів, що ускладнені запальною реакцією, мікробним процесом та гіперкератозом.

Проведено комплексні дослідження фізико-хімічних, фармако-технологічних властивостей кремів комбінованої дії з клотримазолом, метронідазолом, бетаметазону дипропіонатом та сечовиною, розроблено методики технологічного контролю препарату, вивчено стабільність при зберіганні.

Впровадження у виробництво двох нових лікарських засобів та технології, створених протягом виконання автором наукових досліджень, має практичне значення для розвитку фармацевтичної галузі України, дозволяє поширити номенклатуру вітчизняних ліків для дерматології.

На підставі експериментальних досліджень автором розроблено проект технічного регламенту на виробництво запропонованих кремів і технологічні

інструкції на опрацьовані м'які лікарські засоби для виготовлення в умовах аптек.

Фармакологічні дослідження опрацьованих препаратів, довели їх специфічну активність та антимікробну дію.

Фрагменти роботи впроваджено до учбового процесу деяких вищих навчальних закладів України.

Наукові положення, висновки і рекомендації достатньо обґрунтовані.

Дослідження виконані на сучасному науковому рівні. Достовірність та новизна наукових висновків і положень сумнівів не викликають.

Основні положення дисертації викладені в матеріалах публікацій.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків та рекомендацій. Проведений ґрунтовний аналіз даних наукової, інформаційно-довідкової літератури та маркетинговий аналіз ринку України дозволив дисертанту зробити висновок про доцільність розробки м'яких лікарських засобів для лікування дерматомікозів, що ускладнені гіперкератозом. Робота виконана на достатньому науковому рівні з використанням сучасних методів дослідження, а саме: фізико-хімічних, фармакотехнологічних, структурно-механічних, мікробіологічних та фармакологічних. Достовірність отриманих результатів підтверджено достатньою кількістю дослідів та їх статистичною обробкою. Наукові положення та висновки, що сформульовані у дисертації, експериментально обґрунтовані та логічно витікають із одержаних даних.

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

Дисертаційна робота Дуллаха Арама є завершеною науковою працею, викладена чітко і логічно, що забезпечує легкість і доступність сприйняття матеріалу, оформлена на сучасному рівні. Автореферат повністю відображає основний зміст дисертації.

При значній актуальності, науковій і практичній значимості роботи необхідно зробити декілька зауважень, що потребують додаткового роз'яснення.

1. Чим пояснюється різниця кількісного вмісту клотримазолу в лікарських засобах Бетакарбокломет (клотримазолу 0,8 %) та Клотрикарб (клотримазолу 1 %).

2. Які біофармацевтичні фактори було досліджено при розробленні м'яких лікарських засобів.

3. В дисертації наведена блок-схема промислового виробництва розроблених лікарських засобів та зазначені контрольні точки при даному процесі. В додатку викладено постадійно технологічний процес, але не визначені контрольні точки при виготовленні в умовах аптек. Необхідно зазначити елементи контролю при виготовленні лікарських засобів в умовах аптек.

4. Зустрічаються друкарські та стилістичні помилки.

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

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження.

Результати проведення дисертаційних досліджень з розробки технологічного процесу виготовлення м'яких лікарських засобів комплексної дії дозволяють використовувати їх в практичній діяльності фармацевтичних підприємств, що спеціалізуються на виробництві м'яких лікарських засобів. Доцільно склад запропонувати практичним лікарям у вигляді екстемпоральної рецептури для лікування грибкових уражень шкіри.

Висновок:

Дисертаційна робота *Дуллага 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:

**Завідувач кафедри
організації та економіки фармації
Національного медичного університету
імені О.О.Богомольця,
доктор фармацевтичних наук, професор**

М.Л. Сятиня