

## **В І Д З И В**

### **офіційного опонента**

**на дисертаційну роботу Ратушного Сергія Володимировича**  
**«Наукова розробка складу та технології лікарського препарату у формі**  
**трансдермальної терапевтичної системи з мерказолілом»,**  
яка представлена до захисту 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 зі спеціальності 15.00.01 – технологія ліків,  
організація фармацевтичної справи та судова фармація

Дисертаційна робота Ратушного С. В. присвячена вирішенню одного з вагомих завдань вітчизняної фармацевтичної технології як науки – розробки складу та технології інноваційного лікарського препарату у формі трансдермальної терапевтичної системи з мерказолілом для використання в ендокринологічній практиці. Дисертація є завершеною самостійною науково-дослідною роботою.

**Актуальність теми дисертації.** Проблема пошуку, розробки та впровадження лікарських засобів з найкращими терапевтичними характеристиками при максимальному зменшенні побічних ефектів є найактуальнішим завданням сучасної фармацевтичної технології. Одним з основних напрямків наукових досліджень у даному аспекті є створення лікарських препаратів в інноваційних лікарських формах, використання яких дозволяє суттєво розширити можливості фармакотерапії. Саме такий результат досягається завдяки використанню трансдермальних терапевтичних систем. На сьогоднішній день, трансдермальні системи активно розробляються та використовуються у кардіології, гінекології, неврології, психіатрії та інших галузях медицини. Особливо актуальним напрямком їх розробки та використання є ендокринологія, оскільки проблема поширеності захворювань ендокринної системи, зокрема патологій

щитоподібної залози, з кожним роком стає все більш актуальною як для України, так і для всього світу. Застосування трансдермальних терапевтичних систем для введення антитиреоїдного засобу - мерказолілу, має значні переваги по зрівнянню з його єдиною існуючою лікарською формою – таблетками. Тому розробка та впровадження в медичну практику інноваційної трансдермальної терапевтичної системи з мерказолілом є актуальним завданням фармацевтичної науки.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертаційна робота виконана згідно плану науково-дослідних робіт НМАПО імені П. Л. Шупика МОЗ України (№ державної реєстрації 0105U002372) та проблемної комісії «Фармація» МОЗ і НАМН України.

**Обсяг та структура дисертації.** Дисертаційна робота складається зі вступу, огляду літератури, експериментальної частини, загальних висновків, додатків та списку використаної літератури, викладена на 177 сторінках друкованого тексту, обсяг основного тексту 127 сторінок. Робота ілюстрована 42 таблицями, 17 рисунками. Бібліографія містить 252 джерела літератури, з яких 196 латиницею.

**Повнота викладу основних результатів дисертації в наукових фахових виданнях і авторефераті.** Автором дисертації опубліковано 20 робіт, зокрема 8 статей, 9 тез доповідей та 3 патенти. Опубліковані роботи та основні розділи автореферату ідентичні до основних положень дисертації і коротко, але повністю відображають результати проведених досліджень та їх наукове обґрунтування.

**Аналіз основного змісту дисертаційної роботи.**

Вступ дисертації, який викладено на 6-ти сторінках в необхідному обсязі розкриває сутність і стан наукової та практичної проблеми пов'язаної з необхідністю створення трансдермальної терапевтичної системи з мерказолілом; сформульовані актуальність теми, мета та основні завдання досліджень, викладені наукова новизна і практичне значення отриманих результатів.

Розділ перший присвячено загальним аспектам функціонування та розробки трансдермальних терапевтичних систем. У розділі наведені базові принципи функціонування трансдермальних систем, сучасний стан та перспективи їх подальшого розвитку у світі.

У другому розділі дисертаційної роботи традиційно для технологічних робіт обґрунтована загальна методологія дослідження, дана характеристика об'єктів та методів дослідження.

Розділ третій присвячений розробці складу та технології трансдермальної терапевтичної системи матричного типу під умовною назвою «Тиреодерм-ТТС».

У даному розділі дисертантом послідовно були вирішені наступні завдання:

- проведено дослідження щодо вивчення фізико-хімічних властивостей та коефіцієнта розподілу мерказолілу в системі н-октанол – вода;
- проведено розробку полімерних структурних композицій трансдермальної терапевтичної системи матричного типу;
- відібрано п'ять полімерних структурних композицій та проведені їх фізико-хімічні та технологічні дослідження;
- проведений структурно-механічний аналіз щодо вивчення структурно-механічних характеристик композицій;
- обґрунтований розмір трансдермальної системи, проведено дослідження метричних характеристик нанесення полімерних структурних композицій та вирахована мінімальна необхідна концентрація мерказолілу у 100 г основи;
- проведені дослідження однорідності дозованих одиниць та однорідності вмісту трансдермальної терапевтичної системи;
- запропонований вид раціональної упаковки, вивчена стабільність та обґрунтовані терміни придатності трансдермальної системи з мерказолілом.

У четвертому розділі наведено результати щодо вивчення кінетики вивільнення мерказолілу з трансдермальної терапевтичної системи. Встановлено, що проведення біофармацевтичного дослідження трансдермальної системи з мерказолілом передбачає використання ефективної інструментальної методики кількісного аналізу мерказолілу у відповідній лікарській формі. Розроблена та запропонована для використання методика кількісного визначення мерказолілу в системі. У главі проведено вивчення кінетики вивільнення мерказолілу в умовах *in vitro* з інноваційної трансдермальної терапевтичної системи у порівнянні з таблетками «Мерказоліл-Здоров'я».

Загальні висновки містять найважливіші наукові та практичні результати, одержані в дисертації.

**Наукова новизна досліджень та одержаних результатів.** Дисертантом уперше теоретично та експериментально обґрунтовано склад і розроблено раціональну технологію матричної трансдермальної терапевтичної системи з мерказолілом для використання в ендокринологічній практиці.

За допомогою фізико-хімічних та технологічних досліджень, а також використанню стуркурно-механічного аналізу дисертантом створена полімерна структурна композиція; обґрунтований склад, раціональна технологія та елементи конструкції трансдермальної терапевтичної системи з мерказолілом під умовною назвою «Тиреодерм-ТТС». Обґрунтоване та проведене дослідження щодо вивчення кінетики вивільнення мерказолілу з системи в умовах *in vitro* в порівнянні з таблетками «Мерказоліл-Здоров'я». Встановлена стабільність системи та обґрунтовані умови зберігання протягом всього терміну придатності.

Новизна досліджень захищена двома патентами України на корисну модель і патентом України на винахід.

**Практичне значення отриманих результатів.** Розроблено та запропоновано для практичної медицини лікарський препарат у формі ТТС з мерказолілом матричного типу під умовною назвою «Тиреодерм-ТТС».

Результати досліджень надані для використання у промисловому виробництві ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», ПрАТ «Фармак», ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я».

Окремі фрагменти дисертаційної роботи впроваджено в навчальний процес ряду вищих навчальних закладів України.

**Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків та рекомендацій.** Проведений ґрунтовний аналіз даних наукової та інформаційно-довідкової літератури дозволив дисертанту зробити висновок про доцільність розробки вітчизняної трансдермальної терапевтичної системи для використання в ендокринологічній практиці. Робота виконана на достатньому науковому рівні з використанням сучасних методів дослідження, а саме: фізичних, фізико-хімічних, технологічних, структурно-механічних, біофармацевтичних. Достовірність отриманих результатів підтверджено достатньою кількістю дослідів та їх статистичною обробкою. Розроблена блок-схема промислового виробництва трансдермальної терапевтичної системи з мерказолілом.

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.**

При значній актуальності, науковій і практичній значимості роботи необхідно зробити декілька зауважень:

- В дисертаційній роботі мають місце русизми та орфографічні помилки. На сторінці 27 глави 1 є невдалі вирази.

- У якості побажання, вважаю необхідним розробити проект технологічного регламенту, оскільки в роботі наводиться тільки блок-схема технологічного процесу.

- Відомо, що при створенні трансдермальних терапевтичних систем проводиться комплексне вивчення процесів проникності та подачі АФІ крізь

«штучний шкіряний бар'єр» в умовах *in vitro*. Чому в Вашій роботі не було використано дане дослідження?

- Також прошу відповісти, чи планується Вами подальші стресові дослідження стабільності трансдермальної системи.

Відмічені зауваження не є принциповими і не впливають на загальну позитивну оцінку роботи, її наукову цінність та практичну значимість.

### **Висновок про відповідність дисертації вимогам МОН України.**

На основі вищенаведеного вважаю, що дисертаційна робота Ратушного Сергія Володимировича на тему: «Наукова розробка складу та технології лікарського препарату у формі трансдермальної терапевтичної системи з мерказолілом» є завершеною науковою працею, у якій висвітлені нові науково обґрунтовані теоретичні й експериментальні результати розробки складу та технології трансдермальної терапевтичної системи з мерказолілом під умовною назвою «Тиреодерм-ТТС».

Дисертаційна робота за науковою новизною, актуальністю, обсягом проведених досліджень, їх значущості відповідає вимогам МОН України, викладеним у пп. 11 “Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника”, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013, що висуваються до кандидатських дисертацій, а її автор 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,  
кандидат фармацевтичних наук, доцент

Т. М. Краснянська