

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

Актуальність теми дисертації та її зв'язок з державними чи галузевими науковими програмами.

Створення інноваційних лікарських препаратів для використання в медичній практиці є актуальним завданням сучасної фармацевтичної науки. При цьому, перспективним науковим пошуком у даному напрямку є використання нових шляхів введення активних фармацевтичних інгредієнтів та створення відповідних лікарських форм. До таких інноваційних форм відносяться трансдермальні терапевтичні системи, які мають багато переваг перед більш традиційними лікарськими формами: таблетками, мазями, розчинами для ін'єкцій.

У сучасній медицині, трансдермальні системи вже з успіхом застосовуються для введення серцево-судинних, гормональних, заспокійливих та інших активних фармацевтичних інгредієнтів.

Розробка трансдермальної терапевтичної системи з мерказолілом, дозволить мати в арсеналі медичної практики препарат, який має суттєві переваги в порівнянні з єдиною лікарською формою мерказолілу – таблетками. Розробка та дослідження у даному напрямку може суттєво розширити можливості лікування тиреотоксикозу в Україні.

Застосування трансдермальної системи забезпечить мерказолілу рівномірне

та поступове вивільнення, зі швидкістю, яка буде створювати постійний рівень його концентрації у крові до необхідного терапевтичного рівня, а також дозволить уникнути його пресистемного метаболізму у печінці та негативного впливу на слизові оболонки шлунково-кишкового тракту.

Все це визначає необхідність та актуальність дисертаційної роботи.

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.

Аналіз основного змісту роботи.

У *вступі* наведено актуальність теми, зв'язок роботи з науковими програмами, мета, завдання та методи дослідження, наукова новизна і практичне значення одержаних результатів, особистий внесок здобувача, результати апробації дисертації.

Перший розділ - огляд літератури. Для аналізу сучасного стану розвитку трансдермальних терапевтичних систем проведено огляд літератури та надано об'єктивну оцінку як основних принципів функціонування систем, так й сучасним компонентам що використовуються в технології їх виробництва. Окремо досліджено перспективи подальшого розвитку даного напрямку в Україні та світі.

Другий розділ – об'єкти та методи досліджень. У розділі наведена коротка інформація про загальну методологію дослідження, систематизована характеристика об'єктів дослідження, наводяться сучасні методики експериментів, що демонструє високий науковий рівень дисертації.

Третій розділ – розробка складу та технології матричної трансдермальної терапевтичної системи з мерказолілом. Дисертантом проведено дослідження фізико-хімічних властивостей мерказолілу завдяки вивченню коефіцієнту розподілу мерказолілу у системі н-октанол – вода. За результатами доведено, що мерказоліл здатний до проникнення у системний кровообіг крізь неушкоджену шкіру та може бути використаний у якості активного фармацевтичного інгредієнту при створенні трансдермальної терапевтичної системи.

Проведені дослідження щодо створення полімерних структурних композицій, наведена їх детальна технологічна характеристика. За сукупністю результатів відібрані п'ять оптимальних композицій та проведений їх фізико-хімічний, технологічний та структурно-механічний аналіз.

У главі наводиться дослідження щодо обґрунтування остаточної кількості мерказолілу, вибору товщини системи та оптимальної підкладки. Наводяться результати щодо вивчення однорідності дозованих одиниць та однорідності вмісту трансдермальних терапевтичних систем.

Досліджено стабільність та терміни придатності трансдермальної терапевтичної системи з мерказолілом під умовною назвою «Тиреодерм-ТТС», розроблена блок-схема технологічного процесу виробництва.

Четвертий розділ – наукове обґрунтування кінетики вивільнення мерказолілу з трансдермальної терапевтичної системи під умовною назвою «Тиреодерм-ТТС».

В результаті досліджень, обґрунтована необхідність пошуку ефективної методики кількісного аналізу мерказолілу у присутності допоміжних речовин, при проведенні біофармацевтичного дослідження трансдермальної системи. У результаті наукової розробки, запропонована відповідна інструментальна методика.

Проведене дослідження кінетики вивільнення мерказолілу з трансдермальної терапевтичної системи у порівнянні з таблетками «Мерказоліл-Здоров'я» вітчизняного виробництва. Доведено, що розроблена система має

пролонгований характер вивільнення мерказолілу, що переважає кінетику вивільнення відповідних таблеток.

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

Наукова значимість одержаних результатів. Дисертантом запропоновано комплексний підхід до розробки трансдермальної терапевтичної системи з мерказолілом.

Структурно-механічний аналіз дав можливість кількісно визначити основні критеріальні значення структурно-механічних характеристик, що обумовлюють параметри стабільності полімерної структурної композиції з мерказолілом.

Фізико-хімічними, технологічними, біофармацевтичними дослідженнями розроблений та науково обґрунтований склад та раціональну технологію трансдермальної терапевтичної системи з мерказолілом під умовною назвою «Тиреодерм-ТТС».

Доведена пролонгація вивільнення мерказолілу з системи в умовах *in vitro* в порівнянні з таблетками «Мерказоліл-Здоров'я». Встановлена стабільність системи та умови зберігання протягом всього терміну придатності.

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

Практична значимість одержаних результатів. Результати досліджень апробовані 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 детальний аналіз даних вітчизняних та закордонних наукових джерел, що дозволив дисертанту обґрунтувати доцільність розробки трансдермальної терапевтичної системи з мерказолілом. Робота виконана на достатньому науковому рівні з використанням сучасних методів дослідження: фізичних, фізико-хімічних, технологічних, структурно-

механічних, математичних та біофармацевтичних. Розроблена раціональна технологія та оптимальна блок-схема промислового виробництва трансдермальної терапевтичної системи з мерказолілом під умовною назвою «Тиреодерм-ТТС».

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

Дисертаційна робота Ратушного Сергія Володимировича є в цілому завершеною науковою працею, викладена чітко і логічно, що забезпечує легкість і доступність сприйняття матеріалу, оформлена на сучасному рівні з використанням комп'ютерних технологій, достатньо ілюстрована. Автореферат повністю відображає основний зміст дисертації.

Разом з тим є деякі зауваження, що потребують додаткового роз'яснення.

1. У своїй роботі для дослідження адгезії Ви використали розривну машина МР-3-1, ґрунтуючись тим, що методика застосування розривних машин вже була використана у відповідних роботах по дослідженню адгезії трансдермальних систем. Поясніть, чому при наявності великої кількості різних моделей цих машин (наприклад МРМ-0,1; РМ-30-1; МТ 140/RV2 та ін.) Ви зупинились саме на моделі МР-3-1?

2. Відомим технологічним прийомом, що запобігає промоканню підкладки при нанесенні полімерної структурної композиції є ґрунтування підкладки, тобто нанесення захисного шару ґрунтовки, який не містить активного фармацевтичного інгредієнту. Чому в Вашій роботі не був використаний даний технологічний прийом?

3. Для створення полімерних структурних композицій, у якості структуроутворюючого компоненту Вами був досліджений полівінілпірролідон низької та середньої молекулярності. Поясніть, будь ласка, чому Ви не використали для створення композицій високомолекулярний варіант даного синтетичного полімеру.

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

Висновок про відповідність дисертації вимогам МОН України.

Вищевикладене дозволяє вважати, що 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.

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.

РЕЦЕНЗЕНТ:

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

М. Л. Сятиня