ВІДГУК

офіційного опонента

на дисертаційну роботу Оксенюк Оксани Євгеніївни «Розробка складу та технології антисептичних засобів для лікування мікозів і уражень шкіри», представлену до захисту в спеціалізовану вчену раду Д 64.605.02 при Національному фармацевтичному університеті на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація

Актуальність теми.

В сучасних умовах однією із актуальних проблем сучасної медицини є лікування захворювань грибкових інфекцій шкіри, зокрема мікозів різної етіології, що в свою чергу є досить розповсюдженою патологією серед населення. Наразі відомо понад 400 видів грибів, здатних викликати дерматологічні захворювання. У свою чергу значного поширення набуває низка грибкових інфекцій, зокрема дерматофітій, що пояснюється інтенсивною міграцією населення та зміною способу життя в індустріальних країнах. Крім того, за даними Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я, кожний п'ятий житель Земної кулі є інфікований грибами, а кожний десятий має виражені клінічні вияви.

Частота ураження мікотичними патологіями шкіри стоп вітчизняного населення та населення європейських країн становить від 20 до 70 %. Цьому також значною мірою сприяють соціальні, медичні та фармакологічні чинники. Серед них слід вказати погіршення санітарно-просвітницької роботи, розширення мережі послуг для населення, зокрема басейнів, саун, косметологічних кабінетів, що за умови недотримання відповідних санітарних норм можуть бути потенційним джерелом інфекції, а також певні проблеми у лікуванні хворих з грибковими захворюваннями із соціально неблагополучних прошарків населення. Медичними чинниками є загальне погіршення показників імунітету населення, використання інвазивних методів діагностики, зростання кількості випадків захворювань, що часто

супроводжуються грибковими інфекціями (цукровий діабет, онкологічні захворювання, ВІЛ-інфекція тощо).

Слід відзначити, що препарати для лікування дерматозів та мікозів на вітчизняному фармацевтичному ринку представлені здебільшого лікарськими засобами закордонного виробництва, що складає близько 65-70 % від загальної кількості даного сегменту ринку. Тому, перспективним і своєчасним є створення нових, високоефективних та доступних лікарських засобів на основі сполук синтетичного та природного походження для профілактики та лікування дерматозів та мікозів різної етіології.

Зважаючи на вище викладене, дисертаційна робота Оксенюк Оксани Євгеніївни присвячена актуальній проблемі фармації – розробці складу і технології комбінованих лікарських засобів протигрибкової, антимікробної та кератолітичної дії у формі розчинів з наступним заповненням ними флаконів-олівців (маркерів) для лікування мікозів та інших уражень шкіри.

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

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково–дослідних робіт ДЗ «Луганський державний медичний університет» (ЛДМУ) «Технологічні аспекти лікарських препаратів з природної та синтетичної сировини» (номер державної реєстрації НДР 0118U004556) та проблемної комісії «Фармація» МОЗ і НАМН України. Тема дисертаційної роботи затверджена на засіданні вченої ради ЛДМУ (протокол № 6 від 18.02.2016 р.).

Наукова новизна одержаних результатів.

Розроблено науково-експериментальний підхід до створення лікарських засобів протигрибкової, антимікробної та кератолітичної дії у формі розчинів з подальшим їх використанням у лікарських флаконах-олівцях (маркерах) під умовною назвою «Прополіс–Дерма» («Прополіс – ПНГ», «Прополіс – ПСХ» та «Прополіс – ПХД»). Науково обгрунтована доцільність поєднання у розроблюваних розчинах прополісу настойки та субстанцій вищезазначеної дії, зокрема нафтифіну гідрохлориду,

хлоргексидину диглюконату 20 % розчину, хлорхінальдолу, кислоти саліцилової з наступним їх заповненням у флакони-олівці (маркери).

На підставі фізичних, фізико-хімічних, мікробіологічних і фармакологічних досліджень вперше теоретично обґрунтований склад та експериментально розроблена технологія виготовлення 3-х рідких лікарських засобів у вигляді розчинів, розроблені сучасні методики визначення якісного складу та кількісного вмісту активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) у складі запропонованих засобів, які включені до проєктів МКЯ. Підібрано раціональне пакування – флакони-олівці (маркери) у пачці з картону, досліджені оптимальні умови зберігання та встановлені терміни придатності, що забезпечують стабільність ЛЗ протягом 2-х років.

Наукова новизна захищена патентом України на корисну модель № 115974 від 10.05.2017 р. «Фармацевтична композиція з протигрибковою, протимікробною і кератолітичною активністю» та патентами України на корисну модель № 122333 від 26.12.2017 р. і на винахід № 117330 від 15.11.2017 р. «Склад лікарського препарату протигрибкової, протимікробної та кератолітичної дії».

Практичне значення результатів дослідження.

Створено та запропоновано для застосування в галузі охорони здоров’я нові лікарські засоби протигрибкової, антимікробної та кератолітичної дії під умовною назвою «Прополіс-Дерма» для лікування мікозів та інших грибкових уражень шкіри.

Розроблено нормативну документацію (рецептури РЦ № 3320715444-01:2016, РЦ № 3320715444-02:2016, РЦ № 3320715444-03:2016) до державного стандарту України ДСТУ 4093-2002 «Лосьйони та тоніки косметичні. Технічні умови» на лосьйони косметичні «Прополіс–ПСХ», «Прополіс–ПХД», «Прополіс–ПНГ» відповідно, погоджену Державною службою України з питань безпечності харчових продуктів та захисту споживачів (висновки Державної санітарно-епідеміологічної експертизи №

05.03.02-07/22191 та № 05.03.02-04/22198 від 30.06.2016 р.). з метою їх подальшого використання у комплексній терапії мікозів шкіри та нігтів.

Розроблено промислову технологію та встановлено критичні параметри виробництва ЛЗ «Прополіс–Дерма» із подальшим їх наповненням у флакони-олівці (маркери) марки ФК-132.

Розроблені проєкти ТР та МКЯ на ЛЗ «Прополіс–ПНГ», «Прополіс–ПСХ» та «Прополіс–ПХД» у формі розчинів, які апробовано в умовах промислового виробництва ФО-П Ленчин В. М. (м. Харків) (акт апробації від 20.12.2017 р.).

Розроблений та затверджений Укрмедпатентінформ інформаційний лист № 182-2017 «Технологія фармацевтичних композицій з протигрибковою, антимікробною і кератолітичною активністю», який упроваджено в роботу ряду аптек з екстемпоральним виробництвом лікарських засобів.

Автором теоретично обґрунтовані й поглиблені емпіричні положення виготовлення екстемпоральних прописів для лікування грибкової інфекції. Підготовлені та видані методичні рекомендації «Виготовлення екстемпоральних лікувально-профілактичних засобів та їх використання в медико-фармацевтичній практиці».

Результати дисертаційної роботи упроваджені у науково-педагогічний процес низки профільних кафедр закладів вищої освіти медичного (фармацевтичного) профілю України та Казахстану, що підтверджено відповідними актами впровадження.

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

Наукові положення, висновки і рекомендації, що викладені у дисертації, базуються на достатньому експериментальному матеріалі з використанням надійних методів статистичної обробки результатів досліджень.

Усі розділи дисертаційної роботи виконані на високому науковому рівні з використанням сучасних фізико-хімічних, фармако-технологічних, мікробіологічних і фармакологічних методів досліджень. Наукові положення і висновки, сформульовані в дисертації, викладені чітко, коректно, є науково обґрунтованими та логічно витікають з одержаних результатів.

Повнота викладення основних результатів дисертації в опублікованих роботах і авторефераті

Результати дисертаційної роботи викладені та опубліковані у 30 наукових працях, зокрема у 15 наукових статтях, з них 7 – у фахових наукових виданнях, з яких 2 – у закордонних виданнях, 1 з них опублікована у виданні, що внесено до наукометричної бази Scopus, 8 статтях в інших виданнях, зокрема в збірниках науково-практичних конференцій, 1 методичних рекомендаціях, 1 інформаційному листі, 9 тезах доповідей. Одержано 3 патенти України (2 – на корисну модель, 1 – на винахід) та 1 свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір.

Обсяг та структура дисертації.

Обсяг наукових досліджень, виконаних дисертантом, повністю відповідає поставленій меті та завданням. Викладення матеріалу дисертаційної роботи є логічним та послідовним, а власне дисертація відповідає паспорту спеціальності.

Дисертаційна робота має традиційну структуру, підготовлена у відповідності з вимогами, що висуваються до оформлення дисертацій, визначених МОН України, викладена на 238 сторінках друкованого тексту (обсяг основного тексту 164 сторінки) і складається з анотації, вступу, 5-ти розділів (огляду літератури і 4-х розділів експериментальної частини), загальних висновків, списку використаних джерел та додатків. Робота проілюстрована 38 таблицями і 30 рисунками. Список використаної літератури включає 147 джерел, з них 79 кирилицею та 68 латиницею.

У **вступі** обґрунтовано вибір теми дослідження, викладено мету і завдання, об’єкт і предмет дослідження, наведено використані у роботі

методи дослідження, наукову новизну і практичне значення отриманих результатів, відомості про впровадження результатів досліджень, визначено особистий внесок здобувача, представлено обсяг і структуру дисертації та апробацію її результатів.

Розділ 1 «Сучасні аспекти фармакотерапії мікозів та інших уражень шкіри (огляд літератури)»

Дисертантом проведено аналіз даних сучасних літературних джерел щодо принципів і підходів до місцевого лікування дерматологічних захворювань, зокрема мікозів та деяких інших уражень шкіри. Автором запропоновано та обґрунтовано доцільність використання сумісного поєднання одного з найбільш відомих препаратів на основі продуктів бджільництва – прополісу настойки із синтетичними речовинами протигрибкової, антимікробної та кератолітичної дії, які застосовуються як активні фармацевтичні інгредієнти (АФІ) у лікарських засобах (ЛЗ) для місцевого лікування дерматомікозів шкіри та встановлена доцільність створення на основі вище означених комбінацій рідких ЛЗ у формі розчинів із подальшим їх наповненням в умовах аптечного виготовлення та промислового виробництва у флакони-олівці (маркери), як одну з найбільш зручних та альтернативних форм для зовнішнього застосування і зберігання рідких ЛЗ.

Проаналізовано та узагальнено результати динаміки розподілу щодо асортименту ЛЗ групи «D01A – Протигрибкові препарати для місцевого застосування в дерматології», представлених на фармацевтичному ринку України, з урахуванням усіх форм їх випуску за ціновою категорією з визначенням найнижчої, середньої і найвищої їх цін в Україні у період з 2017 по 2019 рр. Визначено доцільність розробки нових ефективних вітчизняних ЛЗ для місцевого лікування дерматомікозів, доступних за ціною для більшості верств населення країни. Обґрунтовано вибір лікарської форми – розчини та переваги ЛЗ протигрибкової, антимікробної та кератолітичної дії у формі флаконів-олівців (маркерів).

Розділ 2 «Обґрунтування загальної концепції дослідження. Об'єкти та методи досліджень»

Основні напрями дисертаційного дослідження, визначені автором, спрямовані на забезпечення обгрунтування основних методологічних підходів до розробки ЛЗ протигрибкової, антимікробної та кератолітичної дії під загальною умовною назвою «Прополіс–Дерма». У даному розділі наведено характеристику АФІ та допоміжних речовин, що входять до складу препаратів «Прополіс–ПНГ», «Прополіс–ПСХ» та «Прополіс–ПХД». Викладено опис основних методів фізико-хімічних, фармакотехнологічних, мікробіологічних та фармакологічних досліджень, які дозволили об'єктивно оцінювати якість дослідних тест-зразків та розроблених ЛЗ. Обґрунтовано вибір методик ідентифікації та кількісного визначення, які були використані для проведення досліджень і дозволили встановити ефективну і безпечну концентрацію АФІ та допоміжних речовин у досліджуваних препаратах «Прополіс–Дерма».

Розділ 3 «Теоретичне та експериментальне обґрунтування складу та розробка технології рідких лікарських засобів «Прополіс–Дерма»

3-й розділ присвячений теоретичному обґрунтуванню складу та експериментальній розробці технології одержання рідких лікарських засобів «Прополіс–ПНГ», «Прополіс–ПХС» та «Прополіс–ПХД» під загальною умовною назвою «Прополіс–Дерма» антимікробної, протигрибкової та кератолітичної дії з використанням прополісу настойки та субстанцій синтетичного походження.

Автором проведено планування цільових профілів якості (*Quality target product profile – QTPP*) для розроблюваних рідких лікарських засобів «Прополіс–ПНГ», «Прополіс–ПСХ» та «Прополіс–ПХД», які стали основою в ході планування фармацевтичної розробки лікарських засобів «Прополіс–Дерма».

З метою вибору допоміжних речовин у складі розроблюваних лікарських засобів вивчено розчинність АФІ, зокрема нафтифіну

гідрохлориду, хлорхінальдолу, кислоти саліцилової та розчину хлоргексидину диглюконату в обраних концентраціях у розчинниках різної природи та у прополісу настойці, яку було обрано як найбільш раціональний розчинник для лікарських засобів «Прополіс–Дерма». Мікробіологічними та доклінічними фармакологічними дослідженнями обґрунтовано дози АФІ у складі комбінованих лікарських препаратів. На підставі проведених експериментальних досліджень теоретично обґрунтовано склад та запропоновано раціональну технологію приготування розчинів в умовах промислового виробництва та аптечного виготовлення. Як первинну упаковку для РЛЗ «Прополіс–Дерма» було запропоновано флакони-олівці (маркери), які застосовуються для зберігання та нанесення наповнених у них розчинів АФІ на уражені ділянки шкіри та її придатки.

Дисертантом розроблено та затверджено технологічну нормативну документацію на виробництво 3-х лосьйонів косметичних «Прополіс–Дерма»: «Прополіс–ПСХ», «Прополіс–ПХД» та «Прополіс–ПНГ» та одержано висновки державної санітарно-епідеміологічної експертизи України (№ 0.503.02.-07/22191 та 05.03.02-04/22198 від 30.06.2016 р.) відповідно до ДСТУ 4093-2002 «Лосьйони та тоніки косметичні. Технічні умови».

На підставі науково обґрунтованих технологічних підходів до виробництва рідких лікарських форм та з урахуванням фізико-хімічних властивостей АФІ, що входять до складу лікарських засобів «Прополіс-Дерма», розроблено блок-схеми технологічного процесу виготовлення в аптечних умовах та виробництва в промислових умовах на препарати «Прополіс–ПНГ», «Прополіс–ПСХ» та «Прополіс–ПХД». Результати досліджень покладені в основу розробки технологічної інструкції та інформаційного листа на приготування лосьйонів-розчинів протигрибкової дії, який впроваджено в роботу ряду аптек України з екстемпоральним виготовленням та проекту технологічного регламенту, апробованого в умовах промислового виробництва ФОП Ленчін В.М., (м. Харків).

Проведено аналіз розрахунків проєктної собівартості та роздрібної ціни розроблених препаратів «Прополіс-Дерма» у порівнянні з найбільш близьким до них за фармакологічною дією – препаратом «Фукорцин». Встановлено, що розраховані ціни розроблених РЛЗ на рівні 15–19 грн. є близькими до ціни вітчизняного препарату «Фукорцин» у схожій упаковці, що у 4-5 разів є нижчими за ціну препарату «Леккер-ФК» виробництва Російської Федерації.

За результатами проведеного аналізу встановлено, що розроблені автором препарати «Прополіс–Дерма» за рахунок своєї ефективності можуть мати конкурентну перевагу у порівнянні з їх аналогами на фармацевтичному ринку України.

Розділ 4 «Розробка методик контролю якості лікарських засобів під умовною назвою «Прополіс–Дерма»

На підставі проведених фізико-хімічних досліджень експериментально розроблено методики контролю якості для досліджуваних рідких лікарських засобів «Прополіс–Дерма».

Автором були підібрані умови та показана можливість здійснення ідентифікації активних фармацевтичних інгредієнтів у лікарських препаратах «Прополіс–Дерма» за даними хроматографічних (ВЕРХ) та спектральних параметрів. Запропоновані умови, розроблена методика та показана можливість кількісного визначення активних фармацевтичних інгредієнтів в лікарських засобах «Прополіс–ПНГ», «Прополіс–ПСХ» та «Прополіс–ПХД» методом обернено-фазової ВЕРХ. Достовірність (правильність) результатів визначення кількісного вмісту АФІ доведена та підтверджена методом добавок. Встановлена відповідність досліджуваних препаратів вимогам ДФУ, що висуваються до лікарських засобів для місцевого (нашкірного) застосування за результатами проведених випробувань МБЧ комбінованих розчинів з настойкою прополісу та синтетичними сполуками.

Вивчено умови зберігання та досліджено терміни придатності РЛЗ «Прополіс–Дерма», стабільність яких підтверджена протягом 24 місяців

зберігання у флаконах з оранжевого скла марки НС-1 та флаконах-олівцях (маркерах) марки ФК-132 при температурі 15–25 °С.

За підсумком проведених досліджень розроблено відповідні розділи контролю якості досліджуваних препаратів, які увійшли до проектів МКЯ на розроблені препарати, апробовані в умовах виробництва ФОП Ленчін В.М., (м. Харків).

Розділ 5 «Мікробіологічні та фармакологічні дослідження рідких лікарських засобів «Прополіс–Дерма»

У 5-му розділі дисертантом проаналізовано та узагальнено результати мікробіологічних і фармакологічних досліджень розроблених лікарських засобів «Прополіс–Дерма» («Прополіс–ПНГ», «Прополіс–ПСХ» та «Прополіс–ПХД»). За результатами випробувань встановлено, що досліджувані зразки препаратів «Прополіс–ПНГ», «Прополіс–ПСХ» та «Прополіс–ПХД» виявляють виражені антагоністичні властивості по відношенню до грампозитивних бактерій (S. aureus, B. subtilis), вибіркову антибактеріальну здатність до E. coli та виражену антифунгальну дію відносно штамів грибів роду Candida albicans.

Результати визначення токсикологічних параметрів показали, що досліджувані препарати «Прополіс–Дерма» («Прополіс–ПХС», «Прополіс–ПХД» та «Прополіс–ПНГ», при нашкірному нанесенні відносяться до VI класу токсичності «Відносно нешкідливі речовини» та не проявляють місцевоподразнювальної дії на шкіру при одноразовому та багаторазовому нанесенні. Відсутня наявність кумулятивної місцевоподразнювальної дії як в умовах одноразової тривалої експозиції, так і при повторних аплікаціях.

Встановлено виразні протизапальні властивості лікарських засобів «Прополіс–Дерма» при співставленні з препаратом порівняння «Пантенол» на моделі гострого термічного запалення. За виразністю дії досліджувані препарати можна розташувати таким чином: «Прополіс–ПХД» – 61 %, «Прополіс–ПХС» – 30 %; «Прополіс–ПНГ» – 21 %.

Наявність протигрибкової, протимікробної і кератолітичної активності

досліджуваних композицій «Прополіс – ПНГ», «Прополіс–ПСХ» та «Прополіс – ПХД», відсутність місцевоподразнювальної дії і нешкідливість зумовлюють доцільність їх застосування для лікування інфекційних захворювань шкіри та її придатків, спричинених дріжджоподібними грибами роду Candida та стафілококами (S. aureus).

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

Представлений автореферат та основні положення дисертації викладені логічно і послідовно та є ідентичними. На основі переліку та аналізу результатів роботи слід відзначити її наукову новизну, практичне значення, достовірність наукових теоретичних положень і практичних результатів, які не викликають сумнівів.

Однак, відмічаючи безперечну актуальність, наукову і практичну значимість дисертаційної роботи **Оксенюк Оксани Євгеніївни** вважаю доцільним висловити деякі зауваження та рекомендації:

1. У розділі 3, підрозділі 3.2.1 в опису стадій технологічного процесу виробництва флаконів-олівців, що містять лікарські засоби «Прополіс-Дерма», зустрічається термін «штангласи з дезінфікуючими розчинами». Слід відзначити, що в умовах промислового виробництва цей термін не застосовується.

2. Не зовсім зрозуміло, яким чином Ви встановили показник цільового профілю якості для розроблюваного препарату «Прополіс-ПХД» «сили дії / дози» для хлоргексидину диглюконату в концентрації 0,02-0,1%?

3 Розроблені препарати «Прополіс-Дерма» затримують ріст тест-зразків штамів грибів роду C. albicans. Проте оніхомікози і дерматомікози, зазвичай, є наслідком ураження нігтів і шкіри іншими грибами – дерматофітами. Як Ви можете пояснити вибір патогених мікроорганизмів для дослідження?

4. Зазвичай препаратами порівняння у фармакологічних дослідженнях є препарати з аналогічною дією. Чому Ви обрали «Пантенол» як референтний препарат?

5. У роботі мають місце неточні вирази і граматичні помилки.

В цілому робота науково обгрунтована, має наочний графічний супровід; висловлені зауваження не знижують високої оцінки дисертації.

ВИСНОВОК

На основі вищевикладеного вважаю, що дисертаційна робота **Оксенюк Оксани Євгеніївни «Розробка складу та технології антисептичних засобів для лікування мікозів і уражень шкіри»** є завершеною працею і по актуальності і об'єму виконаних досліджень, новизні отриманих результатів, їх теоретичному і практичному значенням, міри обгрунтованості наукових положень повністю відповідає вимогам пункту 11 положень «Об затвердження Порядку присудження наукових ступенів» постанови № 567 Кабінету міністрів України від 24 липня 2013 року зі змінами, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук зі спеціальності 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація.

Офіційний опонент:

Завідувач кафедри технології ліків
Запорізького державного медичного університету,
доктор фармацевтичних наук, професор В. В. Гладишев

Власноручний підпис
ПІДТВЕРДЖУЮ
Нач. відділу кадрів Запорізького
державного медичного університету
« » 20 р. Підпис