

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу **Бовтенка Володимира Олександровича** на тему: «**Фармацевтична розробка та стандартизація лікарських препаратів із сальбутамолу сульфатом у формі інгаляції під тиском**», представлену до захисту в спеціалізовану вчену раду Д 64.605.01 при Національному фармацевтичному університеті на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.03 – стандартизація та організація виробництва лікарських засобів

Хронічні захворювання органів дихання, що супроводжуються обструкцією бронхів, є однією з найактуальніших проблем медицини. Для лікування таких хвороб найбільш пошиrenoю є інгаляційна терапія, зокрема, застосування дозованих інгаляторів під тиском. Слід звернути увагу, що інгаляційні препарати у формі дозованих аерозолів під тиском на фармацевтичному ринку України були раніше представлені переважно імпортованими лікарськими засобами. Тому розробка вітчизняних препаратів на основі екологічно безпечних пропелентів була й залишається актуальною проблемою. Слід також зазначити, що інгаляційні препарати сальбутамолу призначені для надання першої допомоги при нападах задухи, а від їх якості може залежати життя хворих.

Дисертаційна робота Бовтенка Володимира Олександровича присвячена комплексним дослідженням з верифікації та валідації методик аналізу сальбутамолу сульфату та його супровідних домішок, фізичних і фізико-хімічних властивостей сальбутамолу сульфату, стабільності його суспензій і впливу стресових факторів на утворення продуктів його розкладання; вивченю взаємодії препаратів з матеріалами первинної упаковки, а також дослідженням функціональних характеристик препаратів у формі дозованих інгаляторів під тиском (pMDIs) залежно від різних чинників. За результатами досліджень здійснено фармацевтичну розробку та стандартизацію двох препаратів з сальбутамолу сульфатом у формі pMDIs на основі норфлурану, що є екологічно безпечним пропелентом.

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

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт ДП «ДНІЦЛЗ» за темами: «Розробка нормативно-технічної документації на препарат Сальбутамол, аерозоль» (№ державної реєстрації 0109U006242) і «Біофармацевтичні дослідження в області розробки експериментально-теоретичних основ створення нових лікарських препаратів в оптимальних лікарських формах і контроль їхньої якості» (№ державної реєстрації 0198U00864), а також відповідно до плану НДР ДНУ «НТК «Інститут монокристалів» НАН України» за темою: «Супрамолекулярна архітектура та властивості функціональних органічних матеріалів» (№ державної реєстрації 0116U001211).

Наукова новизна отриманих результатів полягає у тому, що вперше в Україні на основі екологічно безпечної пропеленту норфлурану було розроблено лікарські препарати із сальбутамолу сульфатом у формі pMDIs, що за якістю відповідають вимогам провідних фармакопей і ДФУ.

Досліджений вплив різних факторів на функціональні властивості pMDIs із сальбутамолу сульфатом. Показано, що доза дрібнодисперсних частинок залежить від розподілу за розмірами частинок субстанції, від вмісту етанолу в препараті та вмісту води в етанолі, а також від параметрів факелу розпилення. За результатами комплексу досліджень удосконалені поняття відносно ризиків для якості pMDIs із сальбутамолу сульфатом і запропоновано запобіжні дії.

Вперше обґрутовано застосування для фармацевтичної розробки та рутинного контролю якості pMDIs із сальбутамолу сульфатом нового показника «Однорідність дози дрібнодисперсних частинок».

Вперше розроблено методику визначення методом лазерної дифракції розподілу за розмірами частинок сальбутамолу сульфату в дозах, які послідовно випускають з балону, що відповідає розподілу за розмірами частинок в препараті.

Обрано нові умови хроматографування для визначення методом ВЕРХ гідрофобних речовин, що виділяються/екстрагуються з матеріалів дозуючих клапанів.

Практичне значення роботи полягає в тому, що розроблено реєстраційні документи на створені препарати. МОЗ України зареєстровано препарати Сальбу-

тамол-НЕО, інгаляція під тиском, 100 мкг/доза (РП № UA/10530/01/01) і Сальбутамол, інгаляція під тиском, сусpenзія, 100 мкг/доза (РП № UA/15683/01/01), їх впроваджено у виробництво відповідно на ТОВ «Мікрофарм» і ТОВ «Мультіспрей».

Розроблено нормативний документ (НД) на субстанцію сальбутамолу сульфату фірми «Lusochimica Spa» (Італія), що зареєстровано МОЗ України (РП № UA/15189/01/01).

Результати НДР використано компанією «Coster Technologie Speciali S.p.A.» (Італія) для розробки нових дозуючих клапанів 20 DR 376 і 20 DPH 6376, що вирішило проблему постачання на ринок України якісних дозуючих клапанів.

За участю дисертанта розроблено загальні статті ДФУ 1 видання: «Лікарські засоби, що знаходяться під тиском», «Лікарські засоби для інгаляції», а також «2.9.18. Лікарські засоби для інгаляції: аеродинамічне визначення дрібнодисперсних часток».

Достовірність отриманих результатів не викликає сумнівів, оскільки у роботі застосовані сучасні фізико-хімічні методи аналізу, такі як метод рентгенівської дифракції порошку, метод лазерної дифракції та оптичної мікроскопії, високо-ефективна рідинна хроматографія, абсорбційна спектрофотометрія в інфрачервоній області, абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовій і видимій областях, газова хроматографія, атомно-емісійна спектрометрія з індуктивно зв'язаною плазмою. Дослідження функціональних властивостей дозованих лікарських засобів у формі інгаляції під тиском, валідацію аналітичних методик і статистичну обробку результатів експерименту проводили за вимогами ДФУ. Отримані дані підтвердженні відповідним ілюстративним матеріалом.

Обґрунтованість наукових положень та висновків дисертації повною мірою доведена великим обсягом експериментальних даних з їх подальшою обробкою, оцінюванням та всебічним аналізом.

Оцінка змісту дисертації

Дисертація викладена на 325 сторінках, складається зі вступу, 5 розділів, висновків, списку використаних джерел, додатків. Обсяг основної частини дисертації становить 169 сторінок машинопису. Робота містить 70 таблиць і 109 рисун-

ків. До списку використаних джерел внесено 146 найменувань (88 – латиницею, 58 – кирилицею).

У Вступі міститься інформація про актуальність теми, також в ньому наведені мета та завдання роботи, зазначені наукова новизна та практичне значення, особистий внесок дисертанта, дані про апробацію роботи.

Перший розділ містить огляд наукової літератури, де проаналізовані та узагальнені дані щодо застосування в медицині препаратів у формі інгаляцій під тиском, головним чином, для лікування бронхіальної астми та хронічного обструктивного захворювання легень.

Наведений аналіз регуляторних вимог щодо розробки, досліджень та виробництва препаратів у формі дозованих інгаляторів під тиском. Визначені вимоги до якості таких препаратів, а також обговорено перелік необхідних досліджень відповідно до вимог чинних нормативних документів та міжнародних норм. Показано, що розробка препаратів у формі дозованих інгаляторів під тиском (навіть препаратів-генериків) є досить складним процесом, що визначає необхідність залучення наукового потенціалу та практичного досвіду.

Другий розділ традиційно присвячений:

- обґрунтуванню загальної методології досліджень із посиланнями на чинні вимоги регуляторних органів України та міжнародні норми;
- характеристиці об'єктів дослідження;
- опису методів дослідження та застосовуваних приладів, обладнання, стандартних зразків.

Слід зазначити актуальний методологічний рівень і сучасні методи досліджень, що включають як широко застосовувані фармакопейні методи (метод рентгенівської дифракції порошку, рідинна та газова хроматографія, спектрофотометрія в УФ і видимій областях, лазерна дифракція, атомно-емісійна спектрометрія з індуктивно зв'язаною плазмою, рідинна хроматографія/мас-спектрометрія), так і додаткові випробування, специфічні для інгаляційних препаратів, а саме визначення дози дрібнодисперсних частинок, розподілу часток за розмірами, факелу розпилення та геометрії аерозольного струменя, однорідності дози, що доставляється тощо.

У третьому розділі наведені результати верифікації/валідації аналітичних методик, застосовуваних на етапі фармацевтичної розробки та/або включених до нормативної документації для контролю якості розроблених препаратів. Валідацію методик здійснено відповідно до положень Державної Фармакопеї України, а також із застосуванням підходів, описаних в науковій літературі. Результати валідаційних досліджень достатньою мірою підтверджують коректність всіх аналітичних методик.

Проведено верифікацію або валідацію методик ідентифікації сальбутамолу сульфату методами абсорбційної спектрофотометрії в ІЧ області та ВЕРХ, методик кількісного визначення сальбутамолу методом ВЕРХ, методик кількісного визначення супровідних домішок сальбутамолу та сальбутамолу кетону методом ВЕРХ, описаних в монографії «Salbutamol Pressurised Inhalation» Британської Фармакопеї (ВР). Показано, що методика ідентифікації сальбутамолу сульфату методом ІЧ спектрофотометрії є специфічною при наявності у складі препарату етанолу та норфлурану, але стає неспецифічною при наявності олійового спирту та у разі виділення до препарату гідрофобних речовин з матеріалів дозуючих клапанів.

Доведено коректність методики кількісного визначення сальбутамолу методом ВЕРХ в діапазоні застосування, що є прийнятним для тестів «Кількісне визначення», «Однорідність дози, що доставляється» та «Доза дрібнодисперсних частинок» (з використанням приладу А). За результатами валідаційних досліджень обґрунтовано вибір методик кількісного визначення сальбутамолу методом ВЕРХ на ступенях приладу D і для тесту «Однорідність дози дрібнодисперсних частинок». Кількісний вміст сальбутамолу при випробуванні на однорідність дози дрібнодисперсних частинок вперше визначено за хроматографічних умов, описаних в розділі «Related substances» монографії «Salbutamol Pressurised Inhalation» ВР. Доведена коректність зазначеної методики в діапазоні застосування, потрібному для цього тесту. Крім того, доведено коректність нової альтернативної методики кількісного визначення сальбутамолу для тесту «Однорідність дози дрібнодисперсних частинок».

У четвертому розділі наведені результати дослідження фізичних та фізико-хімічних властивостей мікронізованих субстанцій сальбутамолу сульфату. Підтвер-

джено характерну для сальбутамолу сульфату кристалічну структуру, досліджено розподіл за розмірами частинок у субстанціях і оцінено їх придатність для pMDIs. Показано, що великий розмір частинок і низька в'язкість норфлурану є критичними факторами для стабільності суспензій до седиментації. Досліджено розчинність сальбутамолу сульфату в етанолі, норфлурані та їх сумішах. Встановлені критичні для стабільності сальбутамолу сульфату фактори.

Досліджено екстракцію та виділення до суміші норфлурану з етанолом речовин з матеріалів дозуючих клапанів. Обрано хроматографічні умови для визначення методом ВЕРХ гідрофобних речовин, що екстрагуються/виділяються. Досліджено виділення до препаратів елементів з алюмінієвих балонів без внутрішнього покриття та з пружин дозуючих клапанів. За результатами досліджень обґрунтовано вибір клапанів і балонів.

Розроблено методику визначення методом лазерної дифракції розподілу за розмірами частинок сальбутамолу сульфату в препараті та оцінено розмір частинок в референтних і розроблених препаратах.

Показано, що доза дрібнодисперсних частинок залежить від діаметра вихідного отвору насадки-інгалятора, вмісту етанолу в препараті, вмісту води в етанолі, вологи в субстанції сальбутамолу сульфаті та наявності у складі препарату деяких інших допоміжних речовин (наприклад, полісорбату 80).

З використанням приладів А, С, D, Е досліджено аеродинамічні характеристики pMDIs з сальбутамолу сульфатом. Обґрунтовано, що для визначення вмісту окремих фракцій сальбутамолу сульфату, середнього аеродинамічного діаметра маси (MMAD) і геометричного стандартного відхилення (GSD) слід використовувати прилад D або Е, а для рутинного визначення дози дрібнодисперсних частинок – прилад А.

Для препаратів у формі pMDIs обґрунтована доцільність нового показника якості «Однорідність дози дрібнодисперсних частинок».

П'ятий розділ присвячений фармацевтичній розробці та стандартизації двох препаратів у формі pMDIs на основі екологічно безпечної пропеленту норфлурану, що містять в номінальній дозі 100 мкг сальбутамолу та відповідають фармако-

пейним вимогам. Наведені результати порівняльного дослідження лікарських засобів і показано, що за функціональними характеристиками розроблені препарати мають переваги порівняно з препаратом Вентолін™ Евохалер™, аерозоль для інгаляції дозований 100 мкг/доза, а один з препаратів є еквівалентним *in vitro* препарату Сальбутамол-Тева, аерозоль для інгаляції дозований 100 мкг/доза. Обґрунтовано способи виробництва препаратів, проведено їх оцінку. Показано, що в ході виробничого процесу продукти розкладання сальбутамолу сульфату не утворюються, а вміст сальбутамолу у відміряній дозі, що характеризує його вміст у балонах, виявляється більш однорідним при виготовленні препарату за способом подвійного наповнення під тиском, ніж за способом модифікованого подвійного наповнення.

В розділі обґрунтовано показники якості препаратів. Зазначено, що на препарати розроблено відповідну реєстраційну документацію, їх зареєстровано як лікарські засоби та впроваджено в промислове виробництво.

Слід привернути увагу до того, що одержані наукові дані та практичні результати стосуються стандартизації якості лікарських засобів на самому вищому рівні – на фармакопейному. Так, показана можливість застосування різних імпіндjerів та імпакторів при проведенні фармакопейних тестів для контролю якості препаратів сальбутамолу у формі інгаляцій під тиском. Запропоновано дуже важливий новий тест – однорідність дози дрібнодисперсних частинок. Враховуючи значущість цих результатів, важливо розглянути питання про внесення відповідних положень до Державної Фармакопеї України. Вважаю, що фармацевтична спільнота зацікавлена, щоб науковий та практичний доробок, отриманий на етапі фармацевтичної розробки конкретних препаратів, був прийнятий на рівні фармакопейних рекомендацій.

Висновки відповідають поставленим задачам і повністю узгоджуються з одержаними експериментальними даними, вони повністю відображають отримані результати, є логічними та науково обґрунтованими. Проведені дослідження достатньо вичерпно висвітлені в 15 наукових працях: 9 статтях (з них 6 – у науковому фаховому виданні, рекомендованому МОН України, та 3 – у фахових наукових закордонних виданнях), 1 главі в колективній монографії, 5 матеріалах і тезах докторантур.

Автореферат повно відображає зміст дисертаційної роботи. Він містить всі нові наукові положення та основні результати експериментальних досліджень.

При рецензуванні роботи виникли такі запитання та зауваження:

1. У монографіях провідних фармакопей, наприклад, у монографії «Salbutamol Pressurised Inhalation» Британської Фармакопеї відсутні вимоги або рекомендації щодо застосування аналітичних методик кількісного визначення сальбутамолу при проведенні фармако-технологічних тестів. На Ваш погляд, чи раціонально ввести до Державної Фармакопеї України таку монографію зі стандартизованими методиками кількісного визначення вмісту сальбутамолу при проведенні тестів «Однорідність дози, що доставляється», «Доза дрібнодисперсних частинок» з використанням приладів А, D і E, а також визначення MMAD і GSD?

2. Настанова з фармацевтичної якості препаратів для інгаляції та назальних препаратів, а також загальні статті провідних фармакопей та ДФУ не передбачають визначення геометрії аерозольного струменя. Якими Ви користувалися методичними рекомендаціями з цього приводу, і яке застосовували обладнання?

3. Оскільки методики визначення супровідних домішок сальбутамолу є неспецифічними відносно речовин, що екстрагуються/виділяються, чи не раціонально ввести до нормативних документів з контролю якості тести щодо їх наявності або граничного визначення? Крім того, чи не доцільно проводити вибірковий контроль, наприклад, кожної десятої серії на наявність домішок елементів, що потенційно можуть виділитися до препарату з металевого обладнання або інших джерел?

Ці запитання не є принциповими й не впливають на позитивну оцінку дисертаційної роботи.

Загальний висновок щодо дисертаційної роботи. Дисертаційна робота Бовченка Володимира Олександровича на тему: «Фармацевтична розробка та стандартизація лікарських препаратів із сальбутамолу сульфатом у формі інгаляції під тиском» на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук є завершеною науковою працею, в якій отримані науково обґрунтовані результати, що у сучасності вирішують важливу наукову задачу. За актуальністю обраної теми, науково-

вою новизною, обсягом виконаних досліджень, достовірністю отриманих результатів, їх теоретичною та практичною значущістю, публікаціями у фахових виданнях, дисертаційна робота відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів» затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 р., які пред'являються до кандидатських дисертацій, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.03 – стандартизація та організація виробництва лікарських засобів.

Офіційний опонент,

заступник директора з наукової роботи та

начальник відділу валідації та стандартних зразків

ДП «Український науковий фармакопейний

центр якості лікарських засобів»,

доктор фармацевтичних наук,

старший науковий співробітник

Д. А. Леонтьєв

Підпис д. фарм.н., старшого наукового співробітника Леонтьєва Д. А. засвідчує:

Головний інспектор з кадрів

ДП «Український науковий фармакопейний

центр якості лікарських засобів»



Т. Л. Парусенко