

## 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

Бронхіальна астма і хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) вже багато десятиліть залишаються актуальною проблемою як для медиків, так і для фармацевтів. Постійне погіршення екології, фактор спадковості у етіології цих захворювань призводять до щорічного збільшення кількості хворих як у світі, так і в Україні. Великі соціальні втрати, скорочення тривалості життя, обмеження працездатності і погіршення якості життя хворих з хронічними обструктивними захворюваннями бронхів та легень є причиною постійного пошуку та вдосконалення методів і засобів для їх лікування.

Успішність цього лікування залежить від правильності вибору базового препарату і препарату «швидкої допомоги», яким найчастіше є сальбутамолу сульфат у формі дозованого інгалятора під тиском. Інгаляційна терапія є «золотим стандартом» лікування ХОЗЛ і бронхіальної астми. Вимоги Монреальського протоколу 1987 року щодо заміни хлорфторвуглеводнів на екологічно безпечні пропеленти, створили наприкінці 1990-х, початку 2000 років кризову ситуацію в лікарському забезпеченні хворих ХОЗЛ і бронхіальною астмою в Україні. Виникла нагальна і термінова потреба розробки вітчизняних дозованих інгаляторів під тиском, які відповідають вимогам міжнародних стандартів до засобів інгаляційної терапії. Тому дисертаційна робота Бовтенка Володимира Олександровича, присвячена створенню лікарських препаратів із сальбутамолу сульфатом у формі дозованого інгалятора під тиском з використанням екологічно безпечного пропеленту є актуальною.

Дисертація Бовтенка В.О. містить результати верифікації та валідації аналітичних методик кількісного визначення сальбутамолу сульфату та його домішок, результати фармацевтичної розробки та стандартизації дозованих препаратів для інгаляції з сальбутамолу сульфатом під тиском, зокрема, комплексного дослідження фізичних і фізико-хімічних властивостей сальбутамолу сульфату, взаємодії компонентів первинної упаковки (аерозольних балонів, дозуючих клапанів та насадок-інгаляторів) з препаратами, дослідження впливу різних факторів на функціональні характеристики препаратів для інгаляцій, обґрунтування та оцінки технологічних процесів тощо.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами.** Дисертація виконана згідно з планом науково-дослідних робіт ДП «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції» (ДП «ДНЦЛЗ») за темами «Розробка нормативно-технічної документації на препарат Сальбутамол, аерозоль» (№ державної реєстрації 0109U006242) та «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 планом науково-дослідних робіт ДНУ «НТК «Інститут монокристалів» НАН України» за темою: «Супрамолекулярна архітектура та властивості функціональних органічних матеріалів» (№ державної реєстрації 0116U001211).

**Наукова новизна роботи** полягає в тому, що вперше в Україні розроблено лікарські препарати з сальбутамолу сульфатом у формі дозованих інгаляторів під тиском, що містять екологічно безпечний пропелент норфлуран, та за якістю відповідають вимогам міжнародних стандартів. Визначені ризики для якості препаратів із сальбутамолу сульфатом у формі дозованих інгаляторів під тиском та запропоновано заходи щодо їх попередження.

Запропоновано новий показник «Однорідність дози дрібнодисперсних частинок» і критерії для його оцінки на етапі фармацевтичної розробки і рутинного контролю якості препаратів у формі дозованих інгаляторів під тиском; розроблено та провалідовано методики кількісного визначення сальбутамолу сульфату для

цього випробування.

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.

Розроблено хроматографічні умови для визначення методом високоефективної рідинної хроматографії гідрофобних речовин, що виділяються/екстрагуються з матеріалів дозуючих клапанів. За результатами досліджень дисертанта фірмою «Coster Technologie Speciali S.p.A.» (Італія) визначено матеріали і розроблено нові типи дозуючих клапанів, що серійно виробляються і використовуються для виробництва аерозолів для інгаляцій на основі норфлурану.

**Практичне значення роботи** полягає у державній реєстрації та дозволу до медичного застосування розроблених лікарських препаратів *Сальбутамол-НЕО інгаляція під тиском 100 мкг/доза* та *Сальбутамол інгаляція під тиском, суспензія, 100 мкг/доза*, а також у впровадженні їх у промислове виробництво на підприємствах фармацевтичної галузі України (довідка від ТОВ «Мікрофарм» про впровадження результатів НДР від 17.10.2019 р. та акт від ТОВ «Мультиспрей» про впровадження результатів НДР від 11.01.2019 р.). За результатами досліджень компанією «Coster Technologie Speciali S.p.A.» (Італія) розроблено нові типи дозуючих клапанів 20 DR 376 і 20 DRH 6376, що серійно виробляються і використовуються для виробництва аерозолів для інгаляцій на основі норфлурану (документ про використання результатів наукових робіт, листонад 2019 р.).

Розроблено загальні статті Державної Фармакопеї України 1-е видання «Лікарські засоби для інгаляцій», «Лікарські засоби, що знаходяться під тиском» та «2.9.18. Лікарські засоби для інгаляції: аеродинамічне визначення дрібнодисперсних часток» (акт впровадження від 21.05.2008 р.).

Крім того, розроблено нормативний документ (НД) на сальбутамолу сульфат фірми «Lusochimica Spa» (Італія), що зареєстровано МОЗ України (РП № UA/15189/01/01).

**Достовірність** отриманих результатів забезпечена використанням у роботі сучасних фізико-хімічних методів аналізу, таких як високоефективна рідинна хро-

матографія, газова хроматографія, абсорбційна спектрофотометрія в ІЧ області, абсорбційна спектрофотометрія в УФ і видимій області, рентгенівська дифракція порошку, седиментаційний аналіз ваговим методом, атомно-емісійна спектрометрія, визначення аеродинамічних властивостей аерозолів, а також належною обробкою отриманих даних. Коректність результатів доведена результатами валідаційних досліджень аналітичних методик за вимогами ДФУ.

**Обґрунтованість** наукових положень та висновків дисертації базується на вагомому об'ємі експериментальних даних, виконаних в рамках сучасних підходів і вимог провідних фармакопей і інших міжнародних нормативних документів, а також всебічному аналізі результатів досліджень.

### **Оцінка змісту дисертації**

Дисертація викладена на 325 сторінках машинопису, складається з вступу, 5 розділів, висновків, списку використаних джерел, додатків. Обсяг основної частини дисертації становить 169 сторінок. Робота містить 70 таблиць і 109 рисунків. До списку використаних джерел внесено 146 найменувань (88 – латиницею, 58 – кирилицею).

У **вступі** обґрунтовано вибір теми дослідження, зазначено зв'язок роботи з темами НДР, сформульовано мету й завдання, об'єкт і предмет дослідження, а також указано застосовані методи дослідження. Зазначено наукову новизну й практичну значимість результатів роботи. Визначено особистий внесок здобувача, вказано наукові форуми, де відбулася апробація результатів НДР, структуру та обсяг дисертації.

У **першому розділі** на підставі аналізу джерел наукової літератури показано, що лікування хронічного обструктивного захворювання легень і бронхіальної астми є актуальною проблемою медицини. Розглянуто основні групи лікарських засобів для їх терапії, встановлено, що найбільш перспективними є лікарські препарати для інгаляції, зокрема, дозовані інгалятори під тиском. Проведено аналіз та узагальнення міжнародних вимог стосовно розробки, дослідження та виробництва цих препаратів. В Україні до 2008 р. були відсутні фармакопейні норми до дозованих інгаляторів під тиском, а показники якості виробляємих промисловістю не відпові-

дали міжнародним стандартам. В технології єдиного вітчизняного аерозолю з салбутамолом використовувався екологічно небезпечний пропелент, заборонений до застосування Монреальським протоколом. Необхідність заміни пропеленту обумовила розробку та стандартизацію нових препаратів, що мали бути виготовлені вже у нових типах первинної упаковки за принципово іншими технологічними процесами.

**У другому розділі** наведено й обґрунтовано загальну методологію досліджень, основу на вимогах європейських нормативних документів та настанови СТ-Н МОЗУ 42-3.8:2013 «Лікарські засоби. Фармацевтична якість препаратів для інгаляції та назальних препаратів». Наведено характеристику об'єктів і матеріалів досліджень, а також методів досліджень. Об'єктами досліджень, окрім діючих і допоміжних речовин, були компоненти первинної упаковки: алюмінієві балони, дозуючі клапани, насадки-інгалятори.

**У третьому розділі** наведено результати верифікації методик ідентифікації та кількісного визначення салбутамолу сульфату, його супровідних домішок і салбутамолу кетону, що описані в Британській Фармакопеї, а також результати верифікації та валідації методик, призначених для визначення однорідності дози дрібнодисперсних частинок, дози дрібнодисперсних частинок, однорідності дози дрібнодисперсних частинок, розподілу салбутамолу на ступенях імпакторів, середнього медіанного діаметра маси та геометричного стандартного відхилення. Підтверджено коректність процедур підготовки проб для тестів «Доза дрібнодисперсних частинок» і «Однорідність дози, що доставляється». Верифікацію та валідацію навіть відомих методик кількісного визначення виконано в необхідних для кожного з тестів діапазонах застосування, що з огляду на численність цих тестів потребувало дуже великого обсягу експериментальних робіт.

**В четвертому розділі** наведені результати дослідження фізичних і фізико-хімічних властивостей салбутамолу сульфату, зокрема, кристалічної структури, розподілу частинок за розмірами, розчинності в станолі та норфлурани, що є важливими для фармацевтичної розробки. Методом лазерної дифракції досліджено розподіл частинок за розмірами мікронізованих субстанцій салбутамолу сульфа-

ту і визначено їх придатність для виробництва дозованих інгаляторів під тиском. Досліджено стабільність суспензій залежно від різних факторів: природи дисперсійного середовища, введення поверхнево-активних речовин, розміру частинок сальбутамолу сульфату.

Наведено результати досліджень взаємодії алюмінієвих балонів і клапанів з сумішами норфлурану і етанолу. Доведено, що в процесі зберігання в препарати сальбутамолу не виділяються елементи з алюмінієвих балонів та пружин клапанів. За результатами досліджень речовин, що екстрагуються та виділяються з матеріалів клапанів, обрано дозуючі клапани для препаратів. Результати досліджень стали основою для вибору матеріалів для 2 клапанів, що наразі виробляє італійська фірма «Coster Technologie Speciali S.p.A.».

Дисертантом досліджено вплив таких факторів, як розмір часток, склад дисперсійного середовища, параметри факелу розпилювання на функціональні характеристики аерозолів для інгаляції з сальбутамолом. Обґрунтовано доцільність використання для різних випробувань фармакопейних приладів А, С, D і E. Так для рутинного визначення дози дрібнодисперсних частинок сальбутамолу доцільно використовувати прилад А, а для кількісного визначення окремих фракцій сальбутамолу прилади D і E.

У четвертому розділі також приведено результати впливу стресових факторів на стабільність сальбутамолу сульфату в розчинах, визначено профіль домішок, що утворюються під впливом таких критичних факторів, як УФ випромінювання та розчин перекиєу водню.

Результати досліджень, викладених в четвертому розділі, фактично є фундаментом фармацевтичної розробки препаратів сальбутамолу сульфату для інгаляції під тиском.

**В п'ятому розділі** обґрунтовано склади, вибір первинної упаковки, показники якості та виробничі процеси двох препаратів у формі інгаляцій під тиском, що містять в одній дозі 100 мкг сальбутамолу сульфату (у перерахунку на сальбутамол). Показано, що первинна упаковка забезпечує герметичність балонів і втрата за рік не перевищує масу двох доз препарату. З урахуванням складів препаратів роз-

роблено та оцінено їх виробничі процеси. Узагальнено результати мікробіологічних досліджень, за якими в норфлурані відсутні умови для підтримки життєздатності бактерій і грибів, внаслідок чого антимікробні консерванти у складі дозованих інгаляторів з сальбутамолу сульфатом не потрібні.

МОЗ України зареєстровані 2 лікарські препарати: *Сальбутамол-НЕО інгаляція під тиском 100 мкг/доза* і *Сальбутамол інгаляція під тиском, суспензія, 100 мкг/доза*, які впроваджені у серійне промислове виробництво.

**Висновки** роботи відповідають поставленим завданням і повністю відображають результати проведених досліджень, які добре висвітлені в 15 наукових працях: 9 статтях (з них 6 – у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 3 – у фахових наукових закордонних виданнях), 1 глава у колективній монографії та 5 тез доповідей на наукових форумах різного рівня.

Зміст автореферату в повній мірі відображає зміст дисертаційної роботи. В авторефераті відображені всі нові наукові положення та висвітлено основний масив отриманих експериментальних результатів.

При рецензуванні роботи виникло такі запитання і зауваження:

1. У дисертації відсутні експериментальні дані щодо заміни сальбутамолу на сальбутамолу сульфат. Чим така заміна була обумовлена? Чи були одержані Вами особисто якісь експериментальні дані, що підтверджують раціональність такої заміни?

2. В таблиці 7 автореферату, стосовно репрезентативних даних для балона № 4, необхідно більш детально пояснити, які фактори ризику призводять до визначеної неоднорідності дози, що доставляється.

3. Навіщо ви проводили валідацію методики кількісного визначення сальбутамолу сульфату або супровідної домішки сальбутамолу, якщо вона є ідентичною до методики в Британській фармакопеї?

4. При визначенні витоку норфлурану з балонів в процесі зберігання за один рік, якими критеріями ви керувались і в яких міжнародних нормативних документах вони наведені? Чи підходять ці норми до препаратів з різним об'ємом напов-

нення, тобто для препаратів, що мають видавати 200 доз, але розроблені з клапанами з різним об'ємом дозуючої камери: 25 мкл, 50 мкл і 63 мкл?

5. Вами були розроблені загальні статті стосовно інгаляцій під тиском для Державної Фармакопеї України 1 видання. Чи було внесено до них суттєвих змін у Державній Фармакопеї України 2 видання?

Наведені зауваження не є принциповими та не пливають на позитивну оцінку даної роботи.

**Загальний висновок щодо дисертаційної роботи.** Дисертаційна робота Бовтенка Володимира Олександровича «Фармацевтична розробка та стандартизація лікарських препаратів з салбутамолу 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 сукупності вирішують важливе наукове завдання. За актуальністю обраної теми, науковою новизною, обсягом виконаних досліджень, достовірністю отриманих результатів, їх теоретичною та практичною значимістю, 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,  
професор кафедри промислової фармації та економіки Національного фармацевтичного університету, доктор фармацевтичних наук, професор



В. К. Яковенко

Підпис проф. Яковенко В. К. засвідчує

*Провідник факультету*



*В. І. Жуврицька*