

РЕЦЕНЗІЯ

на дисертаційну роботу

Злагоди Вікторії Сергіївни

на тему *«Розробка складу та технології капсул для лікування захворювань
серцево-судинної системи»*,

представлену до разової спеціалізованої вченої ради ДФ 64.605.099

у Національному фармацевтичному університеті

для розгляду та проведення офіційного захисту дисертації на здобуття

наукового ступеня доктора філософії

з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю

226 «Фармація, промислова фармація»

Обґрунтування вибору теми дослідження. За сучасних умов реформування вітчизняної системи охорони здоров'я все більшої актуальності набуває надання хворим на соціально важливі патології доступної, якісної та ефективної як медичної, так й фармацевтичної допомоги.

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) є основною причиною захворюваності та смертності працездатного населення, в основному від ішемічної хвороби серця (ІХС) та гіпертонічної хвороби (ГХ).

Відповідно до уніфікованої анатомо-терапевтично-хімічної класифікації (АТС) лікарські засоби (ЛЗ), що рекомендовані для лікування ГХ та ІХС відносяться до груп: С01D – органічні нітрати, С03А –сечогінні препарати з помірною активністю, тіазидної групи, С07 – блокатори β -адрено-рецепторів, С08 – антагоністи кальцієвих каналів, С09А – інгібітори АПФ, С09С – блокатори рецепторів ангіотензину-II, С10А – статини, В01А – антитромботичні засоби.

На фармацевтичному ринку України лікарські препарати наведених груп представлені у формі таблеток, які посідають перше місце серед

лікарських форм, але існує тенденція до зростання попиту препаратів у формі капсул. Тому фармацевтичні розробки двох препаратів у формі капсул для лікування ССЗ на основі синтетичної субстанції триметазидину дигідрохлориду та субстанції рослинного походження - раувольфії екстракту дозволять розширити асортимент вітчизняних препаратів за доступною ціною.

Застосування та впровадження новітніх технологій інкапсулювання призведе до покращення конкурентоспроможності вітчизняних фармацевтичних препаратів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт НФаУ «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини» (№ державної реєстрації 0114U000945).

Наукова новизна одержаних результатів. Для лікування ССЗ теоретично та експериментально обґрунтовано склад і технологію нових лікарських препаратів (ЛП) в капсулах з триметазидину дигідрохлоридом та раувольфії екстрактом.

Застосування методу прямого інкапсулювання в технології вітчизняних ЛП було технологічно та економічно обґрунтовано на прикладі фармацевтичних розробок капсул для лікування ССЗ з триметазидину дигідрохлоридом та раувольфії екстрактом.

У роботі розроблено методики стандартизації капсул, проведено їх валідаційні дослідження, визначені умови і термін їх зберігання.

За результатами проведених досліджень отримано свідоцтва про реєстрацію авторського права на твір №119372 від 29 травня 2023 р.: «Вивчення впливу фармакотехнологічних та економічних чинників на фармацевтичну розробку капсул з триметазидином для лікування серцево-судинних захворювань» та №126310 від 08 травня 2024 р.: «Дослідження

економічних та технологічних аспектів при розробці лікарського препарату з екстракту раувольфії».

Практичне значення одержаних результатів. Для лікування ССЗ розроблено склад і технологію капсул, що містять як діючі речовини триметазидину дигідрохлорид та раувольфії екстракт.

На базі ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я» проведено апробацію технології та методів контролю якості розроблених капсул (акт апробації від 31.07.2023 р.).

Методом «витрати плюс» доведено, що застосування методу прямого інкапсулювання дозволяє знизити собівартість виробництва препарату з раувольфії екстрактом на 37 %, а з триметазидину дигідрохлоридом на 28 %.

Фрагменти роботи упроваджено у навчальний процес низки закладів вищої освіти: кафедри промислової технології ліків та косметичних засобів Національного фармацевтичного університету (акт впровадження від 02.09.2024 р.); кафедри військової фармації Української військово-медичної академії (акт впровадження від 17.09.2024 р.); кафедри фармацевтичної технології, стандартизації та сертифікації ліків Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету (акт впровадження від 25.09.2024 р.).

Повнота викладення матеріалів дослідження в опублікованих роботах, а також їх апробації. За матеріалами дисертації опубліковано 27 наукових робіт, у тому числі 5 статей у наукових фахових виданнях, з них 1 у періодичному науковому виданні, яке входить до бази Scopus, 19 тез доповідей та 2 авторських свідоцтва на твір.

Аналіз дисертаційної роботи.

Дисертаційна робота викладена на 232 сторінках машинопису (обсяг основного тексту 160 сторінок), складається зі вступу, огляду літератури (розділ 1), 3 розділів експериментальних досліджень, загальних висновків,

списку літератури і додатків. Робота ілюстрована 39 таблицями і 54 рисунками. Бібліографія містить 120 джерел літератури, з них 32 іноземних.

У першому розділі показано, що захворювання серцево-судинної системи у світі та Україні з кожним роком мають тенденцію до зростання. На підставі цього в Україні впроваджено урядову програму реімбурсації лікарських засобів «Доступні ліки», що дозволяє знизити вартість лікування та підвищує доступність ліків для населення. Проведено огляд основних груп лікарських препаратів за АТС-класифікацією, що впливають на серцево-судинну систему та встановлено, що найбільш чисельна група C09 – засоби, які впливають на ренін-ангіотензинову систему, а серед лікарських форм – таблетки. Аналізуючи сучасний стан ринку капсул у світі встановлено, що він має тенденцію до розвитку, тому що найбільший сегмент застосування капсул представлено серед груп препаратів широкого використання, а саме антибактеріальні препарати, вітаміни та дієтичні добавки, для серцево-судинної терапії, від кашлю та застуди. Узагальнено та описано новітні формоутворюючі матеріали для капсульних оболонок.

У другому розділі запропоновано загальну методологію розробки лікарських препаратів у формі капсул із застосуванням способу прямого інкапсулювання, враховуючи маркетингові дослідження та економічну доцільність виробництва. Наведено характеристику раувольфії екстракту, триметазидину дигідрохлориду та сучасних допоміжних речовин, які були використані у роботі. Наведено методи дослідження показників якості капсул з раувольфії екстрактом та триметазидину дигідрохлоридом. Описано метод «витрати плюс», який застосовували для розрахунку калькуляції собівартості виробництва таблеток та капсул.

У третьому розділі описано фармакологічні властивості рослинної субстанції – раувольфії екстракту та його застосування у медицині, а також результати дослідження ринку лікарських препаратів та спеціальних харчових продуктів. Маркетинговий аналіз показав, що на вітчизняному

ринку представлено лише 3 торговельні назви у формі таблеток, а за кордоном присутні спеціальні харчові продукти із раувольфії екстрактом, з яких 90 % у твердих лікарських формах та 10 % у рідких з перевагою засобів з Німеччини, які використовуються в гомеопатії.

Для застосування технології прямого інкапсулювання з раувольфії екстрактом виробництва Індо Фітокем Фармасьютікалз, Індія, спочатку було проаналізовано дані аналітичного листа «Фармацевтичної компанії «Здоров'я», потім проведено дослідження фармакотехнологічних властивостей цієї субстанції. Для розробки складу капсульної маси, що містить раувольфії екстракт, у роботі були використані сучасні допоміжні речовини із групи наповнювачів, розпушувачів та антифрикційних агентів. Було виготовлено п'ять серій капсул № 4 з корпусом білого та кришкою зеленого кольору.

Установлено, що використання наповнювача PROSOLV® SMCC HD 90 покращило плинність та однорідність маси з порошком раувольфії екстракту. Багатофункціональність цієї допоміжної речовини, яка має властивості наповнювача, розпушувача та ковзної речовини, дозволяє легко застосовувати технологію прямого інкапсулювання, замінити та скоротити кількість допоміжних речовин і таким чином підвищити ефективність виробництва.

У розділі обґрунтовано використання наступних допоміжних речовин: Prosolv SMCC HD 90 (наповнювач, розпушувач та ковзна речовина), кальцію стеарат (змащувальна речовина).

Для капсул з раувольфії екстрактом визначено цільовий профіль якості та оцінено його критичні показники. Розроблено методи контролю якості з валідацією аналітичних методик. Запропоновано ідентифікацію діючої речовини проводити методом тонкошарової хроматографії за характерною реакцією на алкалоїди. Визначення кількісного вмісту алкалоїдів групи

резерпін-ресцинаміну запропоновано проводити методом абсорбційної спектрофотометрії. За результатами проведених досліджень складено специфікацію для контролю якості капсул раувольфії екстракту, вивчено стабільність у процесі зберігання, запропоновано упаковку та встановлено строк придатності.

Методом «витрати плюс» проведено порівняльний аналіз калькуляції собівартості виробництва таблеток та капсул з раувольфії екстрактом. Встановлено, що при застосуванні технології прямого інкапсулювання скорочується час виготовлення на 86 %, кількість стадій технологічного процесу на 60 %, відповідно, й витрати електроенергії на 91 %, що дозволяє суттєво знизити собівартість виробництва препарату на 37 %.

У четвертому розділі описано фармакологічні властивості триметазидину дигідрохлориду та його застосування у клінічній практиці в Україні та світі.

Для розробки складу капсул з триметазидину дигідрохлоридом (виробник Шарон Біо-Медісіне Лтд., Індія) були вивчені фармакотехнологічні властивості, для покращення яких застосовували допоміжні речовини із групи наповнювачів: лактоза моногідрат 200/25, МКЦ 102, ди-кальцію фосфат 9214, маніт PARTECK М 200 і сахарозу марки В. Встановлено, що маніт PARTECK М 200 у кількості 10 мг покращує плинність, однорідність та гомогенність маси.

Для забезпечення розпадання капсул було обрано комбіновану допоміжну речовину CompactCel®MAB: тонкодисперсна суміш порошків кремнію діоксиду, кальцію карбонату, мікрокристалічної целюлози і тальку. У роботі показано, що ця речовина забезпечує однорідність капсульованої маси.

На підставі проведених досліджень для капсул обґрунтовано використання наступних допоміжних речовин: лактози моногідрату 200/25, маніту PARTECK М 200 та CompactCel®MAB.

Визначено цільовий профіль якості капсул з триметазидину дигідрохлоридом та оцінено його критичні показники. Розроблено та стандартизовано специфічні методики ідентифікації, кількісного визначення, супровідних домішок та тесту «Розчинення» для контролю якості капсул з використанням методів рідинної хроматографії, адсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій області спектру та за характерною реакцією на хлориди.

Здійснено порівняльні дослідження кінетики розчинення зразків препарату триметазидину дигідрохлориду, капсули по 20 мг з кінетикою розчинення референтного препарату «Предуктал» таблетки по 20 мг, на підставі яких встановлено еквівалентність профілів вивільнення в середовищах з рН 1,2, 4,5 і 6,8. Складено специфікацію для контролю якості капсул триметазидину дигідрохлориду, досліджено стабільність при зберіганні, визначено упаковку та строк придатності.

При проведенні порівняльного аналізу калькуляції собівартості виробництва таблеток та капсул з триметазидином дигідрохлоридом встановлено, що при технології прямого інкапсулювання час технологічного циклу скорочується на 63 %, кількість стадій на 33 %, електровитрати у 2,6 рази, собівартість виробництва препарату на 28 %.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею. Дисертантом особисто проведено пошук і аналіз джерел літератури щодо сучасних тенденцій та перспективи технології капсулювання, досліджено фармацевтичний ринок ЛП для лікування ССЗ.

У наукових працях, опублікованих зі співавторами, здобувачем проведено дослідження фармакотехнологічних властивостей лікарських субстанцій з триметазидину дигідрохлоридом і раувольфії екстрактом, а також їх сумішей з допоміжними речовинами. Теоретично обґрунтовано та експериментально підтверджено склад і технологію капсул з цими діючими речовинами. Вивчено властивості і проведено розробку та валідацію методів

аналізу препаратів. Проведено техніко-економічне обґрунтування капсул з раувольфії екстрактом та триметазидину дигідрохлоридом. Результати фізико-хімічних, технологічних, економічних досліджень оброблені, систематизовані та проаналізовані дисертантом.

Персональний внесок в усіх опублікованих зі співавторами працях (Бобрицькою Л. О., Шпицаком О. С., Гриценко В. І., Назаровою О. С., Івко Т. І., Германюк Т.А., Назаркіною В.М., Тарасенко В.О., Мусозода С.М., Міщенко В.І., Ковальовим В.В.) наведено за текстом дисертації у фахових виданнях.

Постанову мети та завдань, узагальнення результатів та формулювання висновків проведено разом із науковим керівником.

Розробку методів контролю якості капсул з раувольфії екстрактом і триметазидину дигідрохлоридом та їх специфікацій, валідаційні дослідження проводили під керівництвом к. фарм. н., с.н.с., начальника відділу фармацевтичної розробки АТ «БІОЛІК» Назарової О. С.

Техніко-економічне обґрунтування фармацевтичних розробок у формі капсул з раувольфії екстрактом та триметазидину дигідрохлоридом проводили під керівництвом д. фарм. н., професора кафедри соціальної фармації Назаркіної В.М.

Тематика роботи є актуальною для сучасної медицини й фармації, а наведені результати і висновки досліджень деталізовані та логічно витікають із поставлених завдань.

Зауваження і пропозиції.

Оцінюючи дисертаційну роботу Злагоди Вікторії Сергіївни позитивно, відзначаючи її актуальність, наукову та практичну значущість, вважаю за необхідне висловити деякі зауваження і пропозиції:

1. У роботі доцільно було б навести результати визначення кристалографічних характеристик раувольфії екстракту та його фракційного складу.
2. У розділі 2 при описанні активних фармацевтичних інгредієнтів доцільно вказати ботанічну назву раувольфії, екстракт з якої було використано у роботі. Чому для досліджень було обрано екстракт раувольфії блювотної? Чи відрізняється він за складом та вмістом БАР від екстракту раувольфії зміїної?

У порядку проведення наукової дискусії вважаю доцільним, щоб дисертант відповів на наступні запитання:

1. Чи розглядав дисертант можливість використання нежелатинових капсул для отримання препаратів, що були розроблені? Тим більше, що в огляді літератури наведено їх характеристику та переваги.
2. Чи відрізняються методологічні підходи до фармацевтичної розробки капсул з рослинної та синтетичної сировини?

Відмічені вище зауваження та пропозиції не мають значного впливу на загальну високу оцінку виконаної роботи і не принижують її наукової та практичної цінності.

Висновок

Дисертаційна робота **Злагоди Вікторії Сергіївни** на тему **«Розробка складу та технології капсул для лікування захворювань серцево-судинної системи»**, є самостійною працею, завершеним науковим дослідженням. За актуальністю, обсягом досліджень, рівнем упровадження одержаних результатів, їх новизною та практичною значимістю дисертаційна робота відповідає вимогам «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої

освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою КМУ від 12 січня 2022 року № 44, а її автор, **Злагода Вікторія Сергіївна**, заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація».

Рецензент:

Завідувачка кафедри промислової технології ліків
та косметичних засобів
Національного фармацевтичного університету,
доктор фармацевтичних наук, професор

Олена РУБАН