

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 нау-
кового ступеня доктора філософії
з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю
226 «Фармація, промислова фармація»

Обґрунтування вибору теми дослідження. Протягом десятиліть серцево-судинні захворювання (ССЗ) є основною причиною зниження тривалості та якості життя у всьому світі. За статистичними даними ВООЗ, смертність від ССЗ у 2021 році становила 20,5 млн осіб, що майже вдвічі більше, ніж у 1990 році (12,1 млн). В Європейському регіоні ССЗ щодня забирають життя приблизно 10 000 осіб. За даними Центру громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я, в Україні щороку від ССЗ помирає близько 450 тис. осіб (що складає 64 % усіх випадків), що обумовлено об'єктивними причинами (зокрема, відсутність належної уваги до профілактики та зниження впливу факторів ризику на всіх рівнях – від індивідуального до національного).

Враховуючи перспективність такої лікарської форми, як капсули, актуальним є їх розроблення з синтетичною субстанцією триметазидину дигідрохлоридом та субстанцією рослинного походження - раувольфії екстрактом, що дозволить розширити асортимент вітчизняних препаратів для лікування серцево-судинних захворювань.

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. Теоретично та експериментально обґрунтовано склад і розроблено технологію отримання нових лікарських препаратів (ЛП) у лікарській формі капсули з триметазидину дигідрохлоридом та раувольфії екстрактом для лікування серцево-судинних захворювань.

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

Авторкою економічно обґрунтовано застосування методу прямого інкапсулювання в технології капсул з триметазидином дигідрохлоридом та раувольфії екстрактом.

За результатами проведених досліджень отримано свідоцтва про реєстрацію авторського права на твір №119372 від 29.05.2023 р. «Вивчення впливу фармакотехнологічних та економічних чинників на фармацевтичну розробку капсул з триметазидином для лікування серцево-судинних захворювань» та №126310 від 08.05.2024 р. «Дослідження економічних та технологічних аспектів при розробці лікарського препарату з екстракту раувольфії».

Практичне значення одержаних результатів. Розроблено склад і технологію отримання капсул з триметазидину дигідрохлоридом та раувольфії екстрактом прямим інкапсулюванням та доведено методом «витрати плюс» зниження собівартості виробництва препарату з раувольфії екстрактом на 37 %, а з триметазидину дигідрохлоридом на 28 %.

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

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 дисертаційної роботи опубліковано 27 наукових праць, у тому числі 5 статей у наукових фахових виданнях, з них 1 у періодичному науковому виданні, яке входить до наукової 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, висновків, списку літератури і додатків. Робота ілюстрована 39 таблицями і 54 рисунками. Бібліографія містить 120 джерел літератури.

У першому детально викладено інформацію щодо використання лікарських засобів, які застосовуються для лікування серцево-судинних захворювань; проаналізовано сучасний стан та тенденції розвитку ринку лікарських препаратів у формі капсул у світі; описано новітні матеріали для виготовлення капсул та їх властивості; вплив новітніх технологій капсулювання на біодоступність АФІ та досліджено фармацевтичний ринок капсул в Україні.

У другому розділі викладено загальну методологію розроблення лікарських препаратів у формі капсул методом прямого інкапсулювання, враховуючи маркетингові дослідження та економічну доцільність виробництва.

Наведено стислу характеристику активних фармацевтичних інгредієнтів та допоміжних речовин, використаних у роботі. Наведено методи дослідження

У третьому розділі наведено результати проведеного маркетингового аналізу вітчизняного ринку щодо наявності препаратів та спеціальні харчові продукти із раувольфії екстрактом, з яких 90 % знаходяться у твердих лікарських формах та 10 % у рідких з перевагою засобів з Німеччини, які використовуються в гомеопатичній медицині.

Обґрунтовано і розроблено склад та технологію виготовлення капсул з раувольфії екстрактом.

Науково обґрунтовано використання таких допоміжних речовин як Prosolv SMCC HD 90 (наповнювач, розпушувач та ковзна речовина), кальцію стеарат (змащувальна речовина).

Для отриманих капсул визначено цільовий профіль якості та оцінено його критичні показники. Розроблено та провалідовано методики контролю якості; складено специфікацію на капсули раувольфії екстрактом, вивчено стабільність у процесі зберігання, запропоновано упаковку та встановлено термін придатності.

Проведено порівняльний аналіз калькуляції собівартості виробництва таблеток та капсул з раувольфії екстрактом методом «витрати плюс», яким доведено, 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 знизити собівартість виробництва препарату на 37 %.

У четвертому розділі науково обґрунтовано склад і технологію виготовлення капсул з триметазидину дигідрохлоридом; проведено їх стандартизацію.

Для розроблення оптимального складу капсул з триметазидину дигідрохлоридом (виробник Шарон Біо-Медісіне Лтд., Індія) було вивчено

фармакотехнологічні властивості субстанції з низкою допоміжних речовин із групи наповнювачів: лактоза моногідрат 200/25, МКЦ 102, ди-кальцію фосфат 9214, маніт PARTECK M 200 і сахарозу марки В. За результатами проведених досліджень обґрунтовано використання лактози моногідрату 200/25, маніту PARTECK M 200 та CompactCel®MAB.

Визначено цільовий профіль якості капсул з триметазидину дигідрохлоридом; оцінено його критичні показники; розроблено та валідовано методики ідентифікації і кількісного визначення основних АФІ, супровідних домішок та тесту «Розчинення» з використанням методів рідинної хроматографії, адсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій області спектру та характерної реакції на хлориди.

Складено специфікацію для контролю якості капсул триметазидину дигідрохлориду, досліджено стабільність під час зберігання, підібрано упаковку та термін придатності.

Під час проведення порівняльного аналізу калькуляції собівартості виробництва таблеток та капсул з триметазидином дигідрохлоридом встановлено, що пряме інкапсулювання скорочує час технологічного циклу 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. Дисертанткою В. Злагодою особисто проведено пошук і аналіз джерел наукової літератури щодо сучасних тенденцій та перспективи технології капсулювання, досліджено фармацевтичний ринок лікарських препаратів з раувольфії екстрактом та триметазидину дигідрохлоридом, а також загалом для лікування серцево-судинних захворювань.

У наукових працях, опублікованих зі співавторами, науковицею проведено дослідження фармакотехнологічних властивостей лікарських субстанцій триметазидину дигідрохлоридом і раувольфії екстракту, низки їх сумішей з допоміжними речовинами та безпосередньо отриманих препаратів. Теоре-

тично обґрунтовано та експериментально підтверджено склад і технологію виготовлення капсул з триметазидину дигідрохлоридом і раувольфії екстрактом. Авторкою особисто проводилось напрацювання зразків препаратів та їх всебічні дослідження. Результати фізико-хімічних, фармакотехнологічних, біофармацевтичних і економічних досліджень оброблені, систематизовані та проаналізовані дисертанткою особисто.

Персональний внесок в усіх опублікованих зі співавторами працях (Бобрицькою Л. О., Шпичаком 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 науковою керівницею.

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

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

Як результат, тематика роботи є актуальною для сучасної медицини й фармації, а наведені результати досліджень і висновки логічно витікають із поставлених завдань.

Зауваження і пропозиції.

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

1. Вважаю, що у фармацевтичній розробці препаратів варто було б більш детально зупинитись на виборі розміру капсул (№ 4).
2. У табл. 3.12 «Аналіз цін на препарати з раувольфії екстрактом за країнами походження та формами випуску» не доцільно наводити Хомвіотензин, бо він є гомеопатичним препаратом, а Норматенс не містить екстракту раувольфії. Тобто, з метою порівняння, достатньо було б препарату Раунатин.
3. У роботі зрідка зустрічаються невдалі висловлювання та одруківки.

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

1. З огляду на достатньо широкий асортимент субстанцій синтетичного та природного походження для лікування серцево-судинних захворювань, обґрунтуйте вибір саме триметазидину дигідрохлориду і екстракту раувольфії у вашій роботі?

2. Наведіть стислий аналіз стан ринку капсул у світі та Україні. Чи має ця лікарська форма перспективу до покращення та удосконалення?

Однак, означені вище зауваження та пропозиції не мають значного впливу на загальну високу оцінку виконаної дисертаційної роботи і не знижують її наукову та практичну цінність.

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», за-

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

Рецензентка:

завідувачка кафедри аптечної технології ліків
Національного фармацевтичного університету,
доктор фармацевтичних наук, професор

Лілія ВИШНЕВСЬКА