

ВІДГУК

офіційного опонента, доцента кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, кандидата фармацевтичних наук, доцента Демчук Мар'яни Богданівни на дисертаційну роботу **Злагоди Вікторії Сергіївни** на тему: **«Розробка складу та технології капсул для лікування захворювань серцево-судинної системи»**, подану до спеціалізованої Вченої ради ДФ 64.605.099 у Національному фармацевтичному університеті, що утворена наказом Національного фармацевтичного університету від 28.11.2024 р. № 98-Адм. для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація».

Актуальність теми дисертації.

Захворювання серцево-судинної системи - одна із актуальних медичних та соціальних проблем сьогодення. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, серцево-судинні захворювання (ССЗ) є причиною третини всіх летальних випадків у світі. Тому, розробка лікарських засобів (ЛЗ), що використовуються у лікуванні серцевої патології є важливим і актуальним завданням фармації.

Біофармацевтичні дослідження підкреслюють важливість лікарської форми (ЛФ) як ключового елемента фармакотерапії. Хоча таблетки залишаються найбільш популярними, капсули посідають впевнене друге місце серед твердих ЛФ. Завдяки таким перевагам як: висока біодоступність, точність дозування, стійкість і стабільність, здатність маскувати неприємний смак тощо. Технологія прямого інкапсулювання значно скорочує тривалість виробничого циклу, дозволяє мінімізувати використання обладнання, зменшити потребу у виробничих площах, а також скоротити енерговитрати і затрати праці. Як результат, знижується собівартість препарату, що робить його доступнішим для широких верств населення. Завдяки цим перевагам капсули залишаються

одними з найбільш затребуваних форм як серед виробників, так і серед споживачів ЛЗ.

Станом на 2024 р. в Державному реєстрі лікарських засобів України найбільшу частку фармацевтичного ринку складають готові ЛФ, а саме: таблетки (41,23%), розчини (15,81%) та капсули (8,96%). Серед усіх зареєстрованих ЛФ у групі С-засоби, що впливають на серцево-судинну систему у формі капсул представлено 96 позицій. Враховуючи обмежений асортимент ЛЗ у формі капсул для лікування ССЗ, розробка технології та дослідження капсул, що містять синтетичну субстанцію триметазидину дигідрохлориду та екстракт раувольфії рослинного походження набуває актуального наукового та практичного значення, адже дозволить поєднати високу терапевтичну ефективність із забезпеченням цінової доступності вітчизняних ліків, що є важливим для широкого кола пацієнтів.

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

Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету за темою «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини» (номер державної реєстрації № 0114U000945).

Структура і зміст основних положень дисертаційної роботи.

Дисертаційна робота Злагоди В.С. складається з вступу, огляду літератури, розділу, що містить відомості про вибір загальної методології досліджень, об'єкти та методи досліджень, двох розділів із результатами експериментальних досліджень, висновків, додатків і списку використаних літературних джерел. Дисертація викладена на 232 сторінках машинопису (160 сторінок основного тексту).

Результати експериментальних досліджень проілюстровані 39 таблицями та 54 рисунками. Бібліографія містить 120 джерел літератури, з них 32 - іноземні.

У вступі дисертантка обґрунтовує актуальність теми дослідження, зв'язок роботи з науковими програмами, формулює мету та завдання дослідження,

наводить методи дослідження, зазначає наукову новизну та практичне значення одержаних результатів, вказує особистий внесок здобувача, апробацію матеріалів дисертації, її обсяг та структуру.

У *першому розділі* дисертанткою наведено аналіз наукових джерел літератури щодо споживання ЛЗ для лікування ССЗ, представлено динаміку виписування електронних рецептів на ЛЗ для лікування цієї патології за період 2019-2024 рр. Автором здійснено аналіз наукової літератури, що висвітлює тенденції виробництва капсул провідними виробниками в різних країнах світу. Окрім того, визначено фармакологічні групи ЛЗ, для яких капсульна форма є найбільш популярною у виробництві. Дисертанткою детально проаналізовано різні види капсул тваринного та рослинного походження, досліджено сучасні формоутворюючі матеріали й наповнювачі, а також вплив інноваційних технологій капсулювання на біодоступність активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ). Ці аспекти надають виробникам ширші можливості для розробки нових ЛЗ та вдосконалення існуючих форм. Проведено ґрунтовний аналіз фармацевтичного ринку капсул в Україні, розглянуто розподіл зареєстрованих ЛЗ у формі капсул за АТС-класифікацією. Встановлено, що найчисленніше капсули представлено у групі N - засоби, які діють на нервову систему.

У *другому розділі* наведено методологічний підхід до фармацевтичної розробки капсул, методом прямого капсулювання із синтетичною субстанцією триметазидином дигідрохлоридом та рослинного походження - раувольфії екстракту. Представлено інформацію про об'єкти дослідження: раувольфії екстракт, триметазидину дигідрохлорид та сучасні допоміжні речовини (ДР), що були використані при розробці капсул. Запропоновано методи дослідження фізико-хімічних та фармако-технологічних властивостей порошків АФІ, ДР, мас для капсулювання, методи дослідження показників якості капсул.

У *третьому розділі* наведено результати експериментальних досліджень з розробки оптимального складу, технології, стандартизації та техніко-економічного обґрунтування виробництва капсул з раувольфії екстрактом.

Дисертантом проведено дослідження асортименту ЛЗ та харчових добавок

із вмістом алкалоїдів раувольфії, доступних на фармацевтичному ринку України. Встановлено, що серед ЛФ домінують таблетки, причому більшість із них виробляються іноземними компаніями.

На початковому етапі експерименту досліджено вплив різних ДР на фармако-технологічні властивості мас для капсулювання та капсул. На підставі визначення органолептичних і фармако-технологічних властивостей встановлено, що оптимальні показники отримали для зразків, що містили комплексну допоміжну речовину Prosolv SMCC HD90 та кальцію стеарат. Запропоновано раціональну технологію отримання капсул із раувольфії екстрактом.

Одним із ключових етапів досліджень дисертантки стала розробка цільового профілю якості лікарського препарату, що включав визначення критичних показників. Розроблено методики ідентифікації та кількісного визначення алкалоїдів групи резерпін-ресцинаміну в складі створеного препарату. Ці методики, разом із встановленими фармако-технологічними показниками, були включені до специфікації для контролю якості капсул з екстрактом раувольфії. Встановлено стабільність капсул протягом 24 місяців в оригінальній упаковці при температурі 25 ± 2 °C та відносній вологості 60 ± 5 %.

На основі проведеного порівняльного аналізу калькуляції собівартості виробництва таблеток і капсул з екстрактом раувольфії встановлено, що використання технології прямого інкапсулювання дозволяє значно оптимізувати виробничий процес. Зокрема, скоротити кількість технологічних стадій, а отже тривалість процесу та енергозатрати, що дозволить зменшити собівартість одиниці упаковки препарату.

У *четвертому розділі* наведено результати вивчення вітчизняного ринку ЛЗ триметазидину дигідрохлориду, а також дані експериментальних досліджень з розробки оптимального складу, технології, стандартизації та техніко-економічного обґрунтування виробництва капсул триметазидину дигідрохлориду.

Дисертанткою було проведено маркетинговий аналіз ЛЗ триметазидину дигідрохлориду та встановлено, що серед зареєстрованих на території України

ЛФ переважають таблетки (83,3%), тоді як частка капсул складає 16,7% асортименту.

Авторкою проведено дослідження щодо вибору ДР, обґрунтовано використання лактози моногідрату 200/25, маніту PARTECK M 200 та CompactCel®MAB у розробленому складі маси для капсулювання. На основі експериментальних досліджень визначено оптимальний склад і розроблено раціональну технологію виробництва капсул триметазидину дигідрохлориду.

Запропоновано методики ідентифікації, кількісного визначення, супровідних домішок та тесту «Розчинення» для контролю якості капсул триметазидину дигідрохлориду, які разом із встановленими показниками фармако-технологічних випробувань закладено до специфікації на препарат.

Були проведені дослідження з валідації методики кількісного визначення триметазидину дигідрохлориду, що засвідчили її відповідність критеріям прийнятності, що пред'являються до валідаційних характеристик: специфічність, правильність, збіжність (прецизійність), лінійність, діапазон застосування. Встановлено стабільність капсул протягом 24 місяців в оригінальній упаковці при температурі 25 ± 2 °C та відносній вологості 60 ± 5 %.

На основі проведеного порівняльного аналізу калькуляції собівартості виробництва таблеток і капсул триметазидину дигідрохлориду встановлено, що використання технології прямого інкапсулювання дозволяє значно оптимізувати виробничий процес і скоротити собівартість виробництва ЛЗ.

Загальні висновки дисертаційної роботи повністю висвітлюють результати експериментальних досліджень та узагальнюють теоретичний матеріал.

Ступінь обґрунтованості і достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертаційній роботі.

Розроблена методологія дослідження та обрані методики, є сучасними та відповідають концепції фармацевтичної розробки капсул, що дозволило повною мірою виконати поставлені завдання. Всі етапи досліджень виконані послідовно, з використанням загальнонаукових та спеціальних методів дослідження. Висновки, наведені в роботі обґрунтовані отриманими результатами, а їх

достовірність підтверджена статистичною обробкою отриманих результатів.

Наукова новизна одержаних результатів.

У дисертаційній роботі обґрунтовано науково-методичний підхід до фармацевтичної розробки капсул, який передбачає послідовне проведення комплексу досліджень: інформаційних, маркетингових, економічних, фізико-хімічних, фармако-технологічних та біофармацевтичних.

Дисертантом теоретично та економічно обґрунтовано доцільність застосування методу прямого інкапсулювання в технології вітчизняних ЛЗ із триметазидину дигідрохлоридом та раувольфії екстрактом. Розроблено методики стандартизації капсул, проведено їх валідаційні дослідження, визначені умови і терміни їх зберігання.

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

Практичне значення одержаних результатів.

На основі проведених комплексних фізико-хімічних, фармако-технологічних та біофармацевтичних досліджень розроблено та запропоновано для практичної фармації капсули на основі триметазидину дигідрохлоридом та капсули з раувольфії екстрактом. Розроблено проєкти технології виробництва, специфікації якості для розроблених капсул, апробацію яких проведено в умовах промислового виробництва ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я».

Проведено порівняльний економічний аналіз собівартості виробництва препаратів у таблетованій та капсульній формах із застосуванням вибраних АФІ методом прямого інкапсулювання. Реалізація цього методу відкриває можливості для розширення асортименту нових ЛЗ і оптимізації існуючих

технологічних рішень.

Окремі фрагменти дисертаційної роботи упроваджено у навчальний процес низки закладів вищої освіти: кафедри заводської технології ліків 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, з яких: 5 статей – у вітчизняних наукових фахових виданнях, 1 стаття - в спеціалізованому науковому виданні, що включене до міжнародної наукометричної бази Scopus, 2 статті – у збірниках науково-практичних конференцій, 2 свідоцтва про реєстрацію авторського права на твір, 17 тез доповідей, опублікованих в збірниках науково-практичних конференцій різного рівня. Публікації здобувачки в повній мірі відображають суть роботи та одержані результати дисертаційного дослідження.

Академічна доброчесність.

Дисертаційна робота Злагоди В.С. є самостійною завершеною працею. Під час аналізу роботи ознак академічної недоброчесності не зафіксовано. Авторка дисертації дотрималася норм законодавства щодо авторських прав. Ідеї та інформація інших авторів мають належні посилання на відповідні джерела літератури.

Дискусійні положення та зауваження до змісту дисертаційної роботи.

Оцінюючи дисертаційну роботу Злагоди Вікторії Сергіївни у цілому позитивно, відзначаючи її актуальність, наукову та практичну значимість, необхідно висловити деякі зауваження та пропозиції:

1. Дисертантом проведено дослідження асортименту лікарських форм з раувольфії екстрактом, які представлені як на вітчизняному, так і на світовому фармацевтичних ринках. Використані літературні посилання свідчать, що проаналізовано дані німецького фармацевтичного ринку. Вважаю, що потрібно було конкретизувати, на фармацевтичному ринку якої країни були проведені дослідження.

2. На мою думку, таблицю 4.3 «Фармако-технологічні властивості лактози моногідрата 200/25» і таблицю 4.4. «Фармако-технологічні властивості наповнювачів» доцільно перенести у розділ 2, п.2.2 для доповнення інформації про фармако-технологічні властивості використаних допоміжних речовин.

3. При проведенні фармако-технологічних досліджень доцільно було б розширити асортимент допоміжних речовин, що використовували для розробки складу капсульної маси з триметазидином дигідрохлоридом.

Проте недоліки та зауваження не зменшують загальної позитивної оцінки і значення дисертаційної роботи, яка є закінченим дослідженням з достатньою науковою новизною та практичним значенням одержаних результатів.

Під час ознайомлення із дисертацією виникли деякі дискусійні питання, які б хотілось задати дисертантці, зокрема:

1. Обґрунтуйте методологію, яку використовували при проведенні калькуляції собівартості виробництва розроблених капсул. Чому із усіх відомих методів ціноутворення зупинилися саме на методі «витрати плюс»?

2. Вами проведено вивчення кінетики вивільнення триметазидину дигідрохлориду з розроблених Вами капсул. Чому в якості референтного препарату ви обрали саме «Предуктал», таблетки, п/о по 20 мг («Les Laboratoires Servier», Франція)?

Загальний висновок.

Отже, дисертаційна робота **Злагоди Вікторії Сергіївни** на тему: **«Розробка складу та технології капсул для лікування захворювань серцево-судинної системи»**, є самостійною працею та завершеним науковим дослідженням. За актуальністю, обсягом досліджень, рівнем впровадження одержаних результатів, їх новизною та практичним значенням 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 за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація» галузі знань 22 «Охорона здоров'я».

Офіційний опонент

Доцент кафедри
управління та економіки фармації
з технологією ліків
Тернопільського національного
медичного університету
ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України
кандидат фармацевтичних наук, доцент



Мар'яна ДЕМЧУК