

Відгук

на дисертаційну роботу

Злагоди Вікторії Сергіївни на тему «**Розробка складу та технології капсул для лікування захворювань серцево-судинної системи**», представлену до спеціалізованої вченої ради ДФ 64.605.099 у Національному фармацевтичному університеті для розгляду та проведення офіційного захисту на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація»

Актуальність теми. Захворювання серцево-судинної системи залишаються провідною причиною смертності у світі, уражаючи мільйони людей щорічно. Їх соціально-економічний вплив проявляється не лише через значні витрати на лікування та реабілітацію пацієнтів, але й через втрату працездатності, зниження продуктивності праці та збільшення демографічного навантаження. Особливої актуальності проблема набуває в умовах старіння населення та зростання поширеності цих захворювань серед економічно активної частини суспільства. Своєчасне та ефективне лікування є ключовим для зниження тягара цих захворювань на суспільство.

На сьогодні, в зв'язку з повномасштабним вторгненням РФ, практично зупинилася розробка вітчизняних оригінальних та комбінованих лікарських засобів, тому робота Злагоди Вікторії є доцільною. Крім того, хочеться зазначити, що розробка нових лікарських засобів у формі капсул, є важливим напрямком для покращення терапевтичного процесу. Капсули забезпечують інкапсуляцію різних видів наповнювачів, покращують стабільність і біодоступність активних речовин, а також спрощують процес їх прийому для пацієнтів. Інноваційний підхід до створення капсул з раувольфії екстрактом та триметазидину дигідрохлоридом сприяє підвищенню ефективності лікування пацієнтів з хронічними серцево-судинними захворюваннями. Це особливо важливо для людей похилого віку та осіб, які потребують тривалої терапії.

Крім того, технологія прямого інкапсулювання, що була використана при розробці цих капсул, відповідає сучасним викликам у фармацевтичному виробництві, зокрема в умовах економічної оптимізації та імпортозаміщення. Вона дозволяє знизити витрати на виробництво, забезпечуючи доступність препаратів для широкого кола пацієнтів. Урахування специфіки українського ринку та потреб населення робить це дослідження надзвичайно актуальним для покращення системи охорони здоров'я країни.

Виходячи з вищевказаного актуальною задачею сучасної фармації та медицини є розробка двох препаратів у формі капсул з раувольфії екстрактом та триметазидину дигідрохлоридом для результативної терапії.

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. Вперше обґрунтовано застосування технології прямого інкапсулювання для створення нових препаратів у формі капсул з раувольфії екстрактом та триметазидину дигідрохлоридом, що дозволяє скоротити тривалість виробничого циклу і підвищити економічну ефективність. Ця технологія також забезпечує покращення стабільності лікарської форми, що є важливим у контексті довгострокового зберігання та транспортування.

В роботі наведено нові підходи до створення капсул з рідким наповненням, які демонструють підвищену біодоступність активних речовин, що підтверджує їх конкурентоспроможність у порівнянні з традиційними формами. Запропоновано використання сучасних допоміжних речовин, таких як CompactCel®MAB, що дозволяють забезпечити однорідність капсульної маси та покращуючи споживчі характеристики.

Проведено валідацію аналітичних методик кількісного визначення алкалоїдів раувольфії та триметазидину дигідрохлориду методом ВЕРХ і

абсорбційної спектрофотометрії, що відповідають сучасним міжнародним вимогам фармацевтичного контролю.

Уперше здійснено порівняльний аналіз кінетики розчинення нових капсул з референтним препаратом, що підтвердило їх терапевтичну еквівалентність, високу якість та перспективність для широкого застосування у клінічній практиці.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблений склад і технологія двох препаратів у формі капсул із раувольфії екстрактом та триметазидину дигідрохлоридом сприяють підвищенню біодоступності активних компонентів та забезпечують стабільність препаратів протягом тривалого терміну зберігання. Запропоновані методи контролю якості, включаючи ідентифікацію, кількісне визначення та оцінку розчинення, відповідають сучасним вимогам фармакопей та сприяють гарантуванню ефективності й безпеки препаратів.

Економічна оцінка виробництва продемонструвала значне зниження собівартості капсул завдяки застосуванню технології прямого інкапсулювання, що скорочує витрати часу та ресурсів. Ця технологія дозволяє скоротити кількість стадій виробництва та витрати електроенергії. У результаті собівартість виробництва знижується на 37% для капсул із раувольфії екстрактом та на 28% для капсул із триметазидину дигідрохлоридом. Це робить продукцію більш конкурентоспроможною на ринку та забезпечує її доступність для широкого кола пацієнтів.

Результати дослідження впроваджено у виробничі процеси низки фармацевтичних підприємств України, а також у навчальний процес 3 закладів вищої освіти. Ці результати сприятимуть розширенню асортименту вітчизняних лікарських засобів для лікування серцево-судинних захворювань та підвищенню їх доступності для населення. Крім того, вони створюють основу для подальших наукових розробок у галузі фармацевтичних технологій.

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, 1 стаття у закордонному виданні, що входить до бази Scopus, 19 тез доповідей, 2 авторських права на твір.

Основні положення дисертаційної роботи доповідались і обговорювались на таких науково-практичних конференціях: науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 100-річчю Національного фармацевтичного університету «Відкриваємо нове сторіччя: здобутки та перспективи» (Харків, Україна, 2021); IX Міжнародна науково-практична Internet-конференція «Сучасні досягнення фармацевтичної технології» (Харків, Україна, 2021); VI Міжнародна науково-практична інтернет – конференція «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харків, Україна, 2021); VIII Міжнародна наукова конференція молодих вчених та студентів «Перспективи розвитку біології, медицини і фармації», при Фонді Нурсултана Назарбаєва та Південно-Казахстанська медична академія (Шимкент, Казахстан, 2021); the IV International Scientific and Practical Conference «Actual problems of practice and science and methods of their solution» (Мілан, Італія, 2022); II Міжнародна науково-практична конференція «Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології» (Харків, Україна, 2022); X Міжнародна науково-практична конференція «Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології» (Харків, Україна, 2022); VII Міжнародна науково-практична інтернет-конференція «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харків, Україна, 2022); III Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Youth pharmacy science» (Харків, Україна, 2022); VI Всеукраїнська науково-освітня internet конференція «Формування Національної лікарської політики за умов впровадження медичного страхування: питання освіти, теорії та практики» (Харків, Україна, 2023); III Всеукраїнська студентська науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання медико-біологічних і фармацевтичних наук» (Житомир, Україна, 2023); Міжнародна

навчально-практична конференція «Фармацевтичний ринок Таджикистану: проблеми та перспективи» (Душанбе, Таджикистан, 2023); III Міжнародна науково-практична конференція, присвячена 100-річчю з Дня народження Д. П. Сала «Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології» (Харків, Україна, 2023); the 5th International scientific and practical conference «Modern research in science and education» (Чикаго, США, 2024); VII Всеукраїнська науково-практична конференція «Формування Національної лікарської політики за умов впровадження медичного страхування: питання освіти, теорії та практики» (Харків, Україна, 2024); IV Всеукраїнська студентська науково-практична конференція «Актуальні питання медико-біологічних і фармацевтичних наук» (Житомир, Україна, 2024); Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасна фармація: реалії сьогодення та перспективи розвитку» (Одеса, Україна, 2024); I Міжнародна науково-практична конференція «Індустрія 4.0: сучасні напрями розвитку фармацевтичної галузі» з нагоди 95-річчя І.М. Перцева (Харків, Україна, 2024).

Аналіз дисертаційної роботи

Дисертаційна робота Злагоди В.С. викладена на 232 сторінках машинописного тексту (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 дисертантом проведено детальний аналіз поширеності серцево-судинних захворювань у світі та в Україні, що підкреслює актуальність проблеми. Здобувач досліджує державні програми реімбурсації лікарських засобів і надає огляд основних груп препаратів за АТС-класифікацією. Розглянуто сучасний стан ринку капсул, тенденції їхнього розвитку та аналіз асортименту формоутворюючих матеріалів. Результати дослідження демонструють важливість інновацій у галузі, що забезпечують підвищення біодоступності та стабільності лікарських засобів.

У другому розділі дисертантом досліджена розробка методології створення лікарських препаратів у формі капсул. Здобувач надає характеристики використаних активних компонентів та допоміжних речовин, обґрунтовує вибір технології виробництва. Особливу увагу приділено економічним аспектам, що дозволяють знизити собівартість виробництва. Проведено валідацію методів дослідження якості капсул, що забезпечує їх відповідність сучасним стандартам фармацевтичної розробки.

У третьому розділі досліджено фармакологічні властивості раувольфії екстракту. Проведено маркетинговий аналіз присутності препаратів на ринку, розроблено методики ідентифікації та кількісного визначення алкалоїдів. Здобувач обґрунтовує вибір допоміжних речовин, що забезпечують технологічність процесу та стабільність готового продукту. Результати досліджень демонструють можливість ефективного використання інноваційних підходів у розробці лікарських форм.

У четвертому розділі наведено аналіз фармакотехнологічних властивостей субстанції триметазидину дигідрохлориду та її комбінацій із допоміжними речовинами. Проведено структурний аналіз АТС-класифікації препаратів групи «Інші кардіологічні препарати» та їх присутність на вітчизняному фармацевтичному ринку. Вивчено вплив допоміжних речовин на фармакотехнологічні характеристики готових капсул. Результати експериментальних досліджень дозволили створити стандартизовані методики контролю якості та обґрунтувати вибір оптимального складу капсул.

Загальні висновки дисертаційної роботи висвітлюють результати експериментальних досліджень і узагальнюють об'ємний теоретичний матеріал.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота Злагоди В.С. є самостійним завершеним науковим дослідженням. Автором особисто здійснено пошук і аналіз літературних джерел, присвячених сучасним тенденціям і перспективам технології капсулювання, а також проведено

аналіз фармацевтичного ринку лікарських препаратів для лікування серцево-судинних захворювань.

У наукових публікаціях, виконаних у співавторстві, дисертант провів дослідження фармакотехнологічних характеристик лікарських субстанцій із триметазидину дигідрохлоридом і екстрактом раувольфії, а також їх сумішей із допоміжними речовинами. Було теоретично обґрунтовано та експериментально підтверджено склад і технологію виготовлення капсул із цими активними речовинами.

Окрім цього, вивчено властивості препаратів, розроблено та валідовано методики їх аналізу. Проведено техніко-економічне обґрунтування капсул, що містять екстракт раувольфії та триметазидину дигідрохлорид. Отримані результати фізико-хімічних, технологічних і економічних досліджень були оброблені, систематизовані та проаналізовані дисертантом.

Загальний аналіз роботи свідчить про те, що всі експериментальні дослідження виконані на високому науковому рівні із застосуванням сучасних методів аналізу. Вони ґрунтуються на глибокій теоретичній базі й якісному науковому матеріалі. Тематика дисертації є актуальною для сучасної медицини та фармації, а результати й висновки досліджень є логічними, деталізованими й обґрунтованими поставленими завданнями.

Зауваження і пропозиції.

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

1. У розділ 2 (2.2 Об'єкти досліджень Характеристика діючих речовин), на мій погляд було б доцільним додати виробника, серії субстанцій, які були використані в дослідженнях, крім того хотілося би дізнатися, які стандартні зразки ви використовували;

2. До розділу 3 (3.3 Стандартизація капсул з раувольфії екстрактом) та до розділу 4 (4.3 Стандартизація капсул з триметазидину дигідрохлориду)

для покращення сприйняття, необхідно було б додати таблицю з результатами кількісного визначення діючих речовин в капсулах;

3. У першому висновку до розділу 4 наводиться тільки констатація фактів, на мою думку необхідно цей висновок перефразувати;

4. В переліку літературних джерел зустрічаються джерела, яким більше 10 років (25, 28,35).

У порядку проведення наукової дискусії вважаю доцільним, щоб дисертантка відповіла на наступні запитання:

1. Техніко-економічне обґрунтування фармацевтичної розробки дозволяє прогнозувати позицію препарату на фармацевтичному ринку, а які чинники можуть впливати на збільшення його попиту та стабільність на ринку?

2. У дисертаційній роботі при розробці двох препаратів у формі капсул було складено цільовий профіль якості, де були наведені основні показники з якості і результати з тесту розчинення та їх профілі. Обґрунтуйте можливість використання результатів профілів розчинення на етапі апробації технології препаратів у промислових умовах?

Висновок

На підставі викладеного вважаю, що дисертаційна робота **Злагоди Вікторії Сергіївни «Розробка складу та технології капсул для лікування захворювань серцево-судинної системи»**, є самостійною працею, завершеним науковим дослідженням, в якому отримано нові науково обґрунтовані експериментальні результати, що відповідають вимогам щодо розроблення складу, технології і стандартизації лікарських препаратів на основі сировини природного походження та мають важливе суттєве значення для розвитку фармацевтичної науки і практики. За актуальністю, обсягом досліджень, рівню впровадження 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».

Опонент:

Завідувач кафедри фармацевтичної,
органічної та біоорганічної хімії
ЗДМУ, доктор фармацевтичних наук,
професорка



Л. І. Кучеренко