

ВІДЗИВ

офіційного опонента на дисертаційну роботу

МОГИЛЮКА ВАЛЕНТИНА ВОЛОДИМИРОВИЧА

на тему «НАУКОВО-ПРАКТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ТА

ТЕХНОЛОГІЇ МАТРИЧНИХ ТАБЛЕТОК З ПРОЛОНГОВАНИМ

ВИВІЛЬНЕННЯМ НА ПРИКЛАДІ ТРИМЕТАЗИДИНУ

ДИГІДРОХЛОРИДУ», яка представлена до захисту в спеціалізовану вчену раду Д 26.613.04 при Національній медичній академії післядипломної освіти імені П.Л.Щупика на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація

Актуальність теми дисертації та її зв'язок з державними чи галузевими науковими програмами, пріоритетними напрямками розвитку науки і техніки. Розпочинаючи з 1995 року, коли Гордоном Амідоном була введена біофармацевтична система класифікацій (БСК) лікарських речовин, спеціалісти із створення лікарських препаратів з позиції біодоступності стараються виконати наукові дослідження таким чином, щоб їх ефективність була найвищою. До активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) 1-го класу, які володіють доброю розчинністю та швидкою проникністю, головним завданням постає досягти пролонгованого ефекту. Насамперед, це важливо для лікарських засобів, що використовуються в кардіології. В Україні дослідження із створення твердих лікарських форм (ТЛФ) із уповільненим вивільненням виконуються дуже рідко. Понад 20 року тому таку спробу здійснював М. В. Штейнгарт, в 2009 році була захищена докторська дисертація А. М. Дашевським щодо дослідження лікарських форм з модифікованим вивільненням діючої речовини. Однак, наукові праці А. М. Дашевського висвітлені у більшості випадків у зарубіжних журналах і мало відомі вітчизняним дослідникам. Практично не ведуться наукові дослідження в науково-дослідних центрах базових вітчизняних фармацевтичних підприємств.

Пояснити таку ситуацію можливо за рахунок відсутності наукових та практичних рекомендацій з дизайну досліджень із створення таблеток пролонгованої дії та ефективних допоміжних речовин (ДР). Тому звернення дисертанта до науково-практичного обґрунтування складу та технології матричних таблеток з пролонгованим вивільнення та вибір в якості об'єкта дослідження метаболічного препарату – триметазидину дигідрохлориду оправдано як з теоретичної, так і практичної точки зору.

Дисертаційна робота виконана у відповідності із планом науково-дослідних робіт НМАПО імені П. Л. Шупика, МОЗ України (№ державної реєстрації 01.12.U002360), тема затверджена на проблемній комісії «Фармація» МОЗ та НАМН України (протокол № 64 від 22.06.2011 р.).

Ступінь обґрунтованості та достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Концепція дисертаційного дослідження є обґрунтованою. Дисертант кваліфіковано виявляє і формулює сутність наукової проблеми, логічно визначає мету, завдання, об'єкт і предмет дослідження. Він добре обізнаний з матеріалом, відчувається ґрунтовне опрацювання інформаційних джерел. Список використаної літератури містить 220 джерел.

Наукові положення, висновки і рекомендації, які сформульовані в дисертації, базуються на експериментальних даних і отримані:

- шляхом вивчення впливу на кінетику вивільнення *in vitro* триметазину гідрохлориду з матричних таблеток в залежності від типу розчинного полімеру;
- вивчення впливу на кінетику вивільнення *in vitro* триметазину гідрохлориду з матричних таблеток в залежності від типу нерозчинного матриксоутворювача;
- вивчення впливу на кінетику вивільнення *in vitro* триметазину гідрохлориду з матричних таблеток в залежності від типу наповнювачів та інш.

Отримані висновки дисертації конкретні і повністю відповідають меті і завданням дослідження. При його організації та інтерпретації отриманих результатів дисертантом використані фармако-технологічні та фізико-хімічні методи аналізу. Обробка експериментальних даних проводилась із застосуванням статистичних методів, як визначення: середньої арифметичної

величини, середнього квадратичного (стандартного) відхилення, коефіцієнта детермінації, коефіцієнта подібності.

Дисертаційна робота В. В. Мигилюка викладена на 180 сторінках машинопису, складається зі вступу, 7 розділів, списку використаних джерел та додатків. Список використаної літератури містить 220 джерел, з них – 203 іноземних авторів. Робота ілюстрована 62 таблицями та 69 рисунками.

У вступі дисертаційної роботи наведено актуальність теми, сформульовано мету та основні завдання досліджень, відзначено наукову новизну і практичне значення отриманих результатів.

В першому розділі «Сучасний стан досліджень матричних таблеток» узагальнено інформацію щодо класифікації і механізму вивільнення АФІ з матричних таблеток, їх виробництва та факторів, що впливають на кінетику вивільнення АФІ. Наведений перелік гідрофільних і гідрофобних матричних полімерів та механізм вивільнення АФІ із утворених гідрофільних чи гідрофобних матриць. Із багатьох наукових публікацій, що висвітлюються на сторінках періодичних видань, відібрані найбільш коректні. З врахуванням отриманої інформації дисертантом вибрано напрямки експериментальних досліджень та ДР для утворення матричних таблеток.

Другий розділ присвячений розгляду інформації щодо об'єктів дослідження (триметазидиду гідрохлориду і кофеїну безводного), використаних ДР (лактози моногідрат, сорбітол, кальцію гідрофосфат дигідрат, мікрокристалічна целюлоза, етилцелюлоза, ГПЦ, ГПМЦ, полівінілпіролідон, полівінілацетат, Kollidon SR, Kollicoat SR 30D, Polyox WSR-301, кислота поліакрилова поперечношита (ПАК; Carbopol 71G), Eudragit RS PO, гліцерил пальмітостеарат (Precirol ATO 5), кремнію діоксид колоїдний та інш.)

Наведена інформація стосовно методів дослідження та характеристика приладів, які використані при проведенні досліджень. Зазначу, що перелік ДР відповідає сучасним пропозиціям на фармацевтичному ринку цієї групи речовин, а використані для проведення досліджень прилади враховують сучасні вимоги щодо техніки проведення експериментальних досліджень.

У третьому розділі вивчено вплив типу гідрофільного полімеру на ерозію матричних таблеток без впливу гідродинамічних сил. Встановлено, що здатність до утворення стійкого до ерозії гідратованого полімерного шару для різних за хімічною будовою матриксоутворювачів, без впливу гідродинамічних сил, зменшується в послідовності: Klucel HXF > Methocel K15M > Polyox WSR-301 > Kollidon K-90; для однакових за хімічною будовою, але різних за молекулярною масою, матриксоутворювачів у послідовності: Methocel K100M > K15M > K100LV. Збільшення здатності до уповільнення вивільнення корелює зі збільшенням здатності розчинних полімерів до утворення в'язких водних розчинів та збільшенням здатності до утворення стійкої гідратованої матриці. У середовищі розчинення з рН 6,8 спостерігається катіонно-аніонне взаємодія між іонізованими ПАК та триметазидином, що впливає на структуру і механічні властивості таблетки, механізм та кінетику вивільнення триметазидину із таблеток з матриксоутворювачем Carbopol 71G.

Четвертий розділ дисертації присвячений вивченню впливу типу нерозчинного полімеру на кінетику вивільнення триметазидину дигідрохлориду *in vitro* з матричних таблеток. Вивчено вивільнення ДР з матричних таблеток триметазидину дигідрохлориду з матриксоутворювачем Kollidon SR та вивчено впливу типу нерозчинного матриксоутворювача на кінетику вивільнення Granulac 200 *in vitro* з матричних таблеток. Досліджена здатність до набухання матричних таблеток з нерозчинним матриксоутворювачем Kollidon SR. Встановлено, що використання Kollidon значно уповільнює вивільнення триметазидину дигідрохлориду, а здатність до уповільнення вивільнення зменшується зі зменшенням молекулярної маси полімеру. Доведено, що набухання гідратованої матричної системи Kollidon SR відбувається за рахунок набухання часток полімеру та асоційованого з цим пружного відновлення сферичної форми його часток.

П'ятий розділ дисертації присвячений вивченню впливу типу наповнювачів та розміру часток розчинних наповнювачів на кінетику вивільнення триметазидину дигідрохлориду *in vitro* з матричних таблеток. При цьому вивчений вплив наповнювача, вплив розчинних наповнювачів з різним

розміром частинок на кінетику вивільнення кофеїну *in vitro* з матричних таблеток Kollidon SR. Встановлено раціональне поєднання ДР. Так, вивільнення АФІ із матричних таблеток з матриксоутворювачами Ethocel 10, Kollidon SR та Methocel K4M при використанні сорбітолу була вищою, ніж при використанні Emcompress та Avicel PH-101. Вивільнення триметазидину дигідрохлориду з матричних таблеток з Emcompress залежить від рН. Вивільнення АФІ з матричних таблеток уповільнюється зі зменшенням розчинності АФІ від триметазидину дигідрохлориду до кофеїну та при зменшенні розчинності наповнювачів від сорбітолу до лактози моногідрату. Збільшення розміру часток розчинних наповнювачів лактози моногідрату та сорбітолу: уповільнює вивільнення АФІ з нерозчинних матричних таблеток Ethocel 10 та Kollidon SR; не впливає на вивільнення АФІ з розчинних матричних таблеток Methocel K4M.

В шостому розділі вивчається вплив діаметру та висоти, маси та розміру таблетки на кінетику вивільнення триметазидину дигідрохлориду *in vitro* з матричних таблеток з різними матриксоутворювачами у порівнянні з кофеїном. Встановлено, що збільшення діаметру та зменшення висоти таблетки без зміни її маси супроводжується збільшенням співвідношення поверхневої площі до об'єму таблеток (S/V). Встановлено, що збільшення маси та розміру таблетки супроводжується зменшенням співвідношення (S/V). Дифузійне вивільнення триметазидину дигідрохлориду і кофеїну зменшується незалежно від розчинності матриксоутворювачів Kollidon SR та Methocel K4M і розчинності АФІ, разом зі зменшенням початкового співвідношення S/V та знаходиться у близькій до лінійної залежності від початкового співвідношення S/V .

В сьомому розділі вивчений вплив механічного навантаження на кінетику вивільнення АФІ із матричних таблеток. Встановлено, що стійкість таблеток до механічного впливу, що імітує механічний вплив перистальтичних скорочень антрального відділу шлунка, зменшується зі збільшенням частки менш в'язкого полімеру Methocel K100LV. Стійкість таблеток з матриксоутворювачем Methocel K4M до механічного впливу у тесті «Розпадання таблеток» у середовищі 0,1 Н розчину кислоти хлористоводневої, при використанні наповнювачів, зменшується в послідовності: Avicel PH-101 >

Emcompress > Granulac 200. Стійкість таблеток до імітованого навантаження, що імітує механічний вплив пілоричного сфінктера, при використанні різних матриксоутворювачів. Таблетки з нерозчинним ненабухаючим Ethocel 10 не зазнали впливу від механічного навантаження і зміни кінетики вивільнення триметазидину дигідрохлориду, в той час як вплив навантаження на таблетки з нерозчинним набухаючим матриксоутворювачем Kollidon SR був меншим, ніж вплив на таблетки з розчинним набухаючим Methocel K4M. Розроблено та обґрунтовано фармацевтичну композицію з пролонгованим вивільненням триметазидину дигідрохлориду та відповідну технологію. Запропонований склад, з етилцелюлозою у якості матриксоутворювача, та відповідна технологія забезпечують підвищену механічну міцність матричних таблеток, яка дозволяє знизити вплив механічного навантаження на кінетику вивільнення триметазидину дигідрохлориду у порівнянні з таблетками Preductal MR, що містять в якості матриксоутворювача гідроксипропілметилцелюлозу.

Новизна наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Дослідження дисертанта характеризуються науковою новизною низки обґрунтованих положень. Вважаю за необхідне підтвердити задекларовані Могилюком В. В. у дисертації компоненти наукової новизни роботи. На прикладі модельної субстанції триметазидину дигідрохлориду з високою розчинністю вперше вивчено та систематизовано основні фактори впливу на кінетику вивільнення АФІ першого та третього класу за БСК з матричних таблеток *in vitro*. Встановлено залежність кінетики вивільнення АФІ *in vitro* від властивостей АФІ, допоміжних речовин, матриксоутворювачів, від співвідношення поверхневої площі до об'єму таблетки. Теоретично та експериментально обґрунтовано вплив кожного з факторів. Досліджено вплив навантаження, що імітує вплив антрального відділу шлунка та пілоричного сфінктера, на кінетику вивільнення АФІ *in vitro* із матричних таблеток з різними матриксоутворювачами. Наукову новизну отриманих результатів підтверджено патентом України на корисну модель «Фармацевтична композиція матричних таблеток з пролонгованим вивільненням триметазидину» (UA 103061 U, від 17.09.2015 р.).

Теоретичне значення результатів дослідження. Підтверджую, що Могилюк В. В. на основі власних експериментальних досліджень обґрунтував та експериментально підтвердив раціональний склад та технологію матричних таблеток з АФІ, що відносяться до 1-го і 3-го класу БСК і виконані дослідження можуть слугувати в якості моделі для вирішення подібних наукових завдань.

Значення одержаних результатів для науки й практики та рекомендації щодо їх можливого використання. Результати досліджень стали підґрунтям для створення та запровадження для практичної фармації моделі розробки матричних таблеток з регульованою кінетикою вивільнення АФІ *in vitro*. Практичні результати впроваджено на вітчизняних фармацевтичних підприємствах: ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» (акт від 27.08.2015 р.), ТОВ «Тернофарм» (акт від 20.05.2015 р.).

Фрагменти дисертаційної роботи впроваджено в навчальний процес низки вищих медичних і фармацевтичних навчальних закладів України III-IV рівнів акредитації.

Повнота викладу основних результатів дисертації в наукових фахових виданнях і авторефераті. За матеріалами дисертації опубліковано 21 роботу, з яких 11 наукових статей (в тому числі 6 статей у фахових виданнях, 3 – у закордонних науко-метричних виданнях, 2 – в інших виданнях), 1 патент України на корисну модель, 9 тез доповідей. Основний зміст дисертації повністю опублікований у наукових фахових періодичних виданнях. Відповідні публікації висвітлюють основні наукові положення дисертації, зокрема ті, які дисертант виносить на захист.

Відповідність змісту автореферату основним положенням дисертації. Основні наукові положення, отримані результати і рекомендації виконаного дисертаційного дослідження досить вичерпно описані в авторефераті. Автореферат відповідає вимогам, що ставляться МОН України до авторефератів дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата наук.

Зміст автореферату та основні положення дисертації є ідентичними.

Отже, дисертаційна робота Могилюка В. В. за змістом, логікою побудови основних композиційних частин, а також за оформленням відповідає вимогам ДАК України, викладеним в «Основних вимогах до дисертацій і авторефератів дисертацій».

Відповідність дисертації спеціальності і галузі науки, за якими вона представлена до захисту. Дисертаційна робота відповідає паспорту наукової спеціальності 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація, а саме напрямом: методичне забезпечення для створення складу та технології таблеток з пролонгованим вивільненням на прикладі АФІ 1-го класу БСК триметазидину дигідрохлориду.

Зауваження щодо змісту і оформлення дисертації та автореферату, завершеності дисертації в цілому. При рецензуванні дисертаційної роботи виникли деякі зауваження і пропозиції:

1. Дисертаційна робота перевантажена графіками та таблицями, що є наслідком великого об'єму експериментальних даних.
2. У роботі відсутні прямі обґрунтування введення до складу матричних таблеток таких допоміжних речовин як стеарил фумарат натрію та кремнію діоксид колоїдний марки Aerosil 200 Ph та обґрунтування їх відсоткового вмісту.
3. Цікаво почути коментарі стосовно вибору 50 % вмісту матриксоутворювачів у складі таблеток (табл. 2.1-2.5);
4. Доцільно висловити думку стосовно можливих подальших напрямків дослідження, що можуть стати продовженням цієї дисертаційної роботи. Насамперед це стосується лікарських речовин 3-го класу БСК.

Зазначені дискусійні моменти суттєво не впливають на цінність дослідження. Дисертаційна робота виконана на високому теоретико-методичному рівні, характеризується єдністю змісту, стилем викладення

наукових положень і висновків, що забезпечує доступність сприйняття та осмислення матеріалів дослідження.

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці. Результати дисертаційної роботи Могилюка В. В. мають значення для практичної фармації, так як методичних підходів щодо дизайну досліджень ТЛФ з регульованим вивільненням у вітчизняних публікаціях немає. Рекомендую продовжити роботу з набуття експериментального досвіду створення матричних таблеток та довести прикладну частину досліджень до реєстрації вітчизняного ЛПІ пролонгованої дії.

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам. Дисертаційна робота «Науково-практичне обґрунтування складу та технології матричних таблеток з пролонгованим вивільненням на прикладі триметазидину дигідрохлориду» є завершеною кваліфікаційною науковою працею, в якій отримані нові науково обґрунтовані результати, що в сукупності вирішують конкретне науково-прикладне завдання – методичне забезпечення для створення складу та технології таблеток з пролонгованим вивільненням на прикладі АФІ 1-го класу БСК.

Актуальність обраної теми дисертації, ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, новизна та повнота викладу в опублікованих працях повністю відповідають вимогам до кандидатських дисертацій.

Оформлення дисертації і автореферату в цілому, з урахуванням зазначених вище зауважень, відповідає діючим нормативним документам.

Рецензована праця за актуальністю тематики, обсягом виконаних досліджень, достовірністю, новизною, значенням отриманих результатів, ступенем обґрунтованості наукових положень і рекомендацій, результатами впровадження в практику, повнотою викладу результатів роботи у наукових фахових виданнях, теоретичним і практичним значенням відповідає вимогам порядку присудження наукових ступенів і

присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника, затвердженого постановою КМ України № 567 від 24.07.2013, а її автор – Могилюк Валентин Володимирович заслуговує присудження наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація.

Офіційний опонент

Завідувач кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків
Тернопільського державного медичного університету імені

І. Я. Горбачевського, д.фарм.н., професор

Т. А. Грошовий



завіряю

Помічник ректора з кадрових питань
Тернопільського медуніверситету