

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу
Тригубчак Оксани Володимирівни
на тему «**Теоретичне та експериментальне обґрунтування створення і дослідження комбінованих твердих лікарських форм**»,
яка представлена до захисту в спеціалізовану вчену раду Д 26.613.04
при Національному університеті охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика
на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю
15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи
та судова фармация

Актуальність теми. Комбіновані лікарські засоби займають важоме місце при лікуванні багатьох захворювань, оскільки порівняно з монокомпонентними препаратами забезпечують комплексний вплив на всі ланки патологічного процесу, дають можливість зменшити кількість препаратів на один прийом та підвищують економічну доступність фармакотерапії. Цей сегмент засобів на фармацевтичному ринку України забезпечується, в основному, закордонними виробниками, що не є достатнім для забезпечення потреб пацієнтів.

Створення комбінованих лікарських засобів є складним завданням фармацевтичної технології, оскільки при їх розробці слід враховували фізичну та хімічну стабільноті активних фармацевтичних інгредієнтів, можливу їх взаємодію між собою, а також взаємодію активних фармацевтичних інгредієнтів та допоміжних речовин.

Тому актуальною на сьогодні проблемою є обґрунтування методології створення комбінованих лікарських засобів, зокрема дослідження О. В. Тригубчак присвячене створенню комбінованих лікарських засобів у твердих лікарських формах.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.
Дисертаційна робота виконана у відповідності з планом науково-дослідних робіт Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського «Маркетингові, фармакоекономічні та технологічні дослідження із створення лікарських засобів» (номер державної реєстрації

0115U001530) та планом розробки і впровадження нових лікарських засобів АТ «Фармак».

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій. У дисертаційній роботі чітко сформульована мета та визначені основні задачі дослідження. Аналіз матеріалів дисертаційної роботи показує, що дослідження виконані на сучасному науковому рівні. Експериментальні дослідження, наведені в роботі, супроводжуються використанням сучасних фізико-хімічних, математико-статистичних (дисперсійний та регресійний аналізи, метод випадкового балансу, функції бажаності та користі, метод нейронних мереж), фармако-технологічних та фармакологічних методів досліджень. Наукові положення, висновки та рекомендації, отримані О. В. Тригубчак у дисертаційній роботі, базуються на достатній кількості експериментального матеріалу та логічно витікають з одержаних результатів. Загальні висновки викладені чітко та повністю відображають результати дисертаційної роботи. Тому наукові положення, висновки та наведені рекомендації слід вважати об'єктивними та науково обґрунтованими.

Наукова новизна та теоретичне значення дисертаційних досліджень. У дисертаційній роботі О. В. Тригубчак запропоновано науково-методологічні підходи до розробки та оптимізації комбінованих твердих лікарських засобів.

Вперше теоретично обґрунтовано і практично підтверджено аспекти створення комбінованих твердих лікарських форм на прикладі 4-х препаратів: оригінального засобу – таблеток «Комбідерм» на основі порошків кріоліофілізованої ксенодерми свині 1-го і 2-го шарів, препарату фіксованої комбінації активних фармацевтичних інгредієнтів – таблеток ацетилсаліцилової кислоти з аторвастатином, засобу з добре вивченим медичним застосуванням - шипучих таблеток з комбінацією ацетилсаліцилової кислоти, парацетамолу і аскорбінової кислоти та генеричного лікарського засобу - порошку для орального розчину «Цитрік», до складу якого входять парацетамол, аскорбінова кислота, фенілефрину гідрохлорид і феніраміну малеат.

Вперше проведено поглиблене вивчення порошку кріоліофілізованої ксенодерми свині 2-го шару, доведено безпечність таблеток «Комбідерм», їх противиразкову та гіпоглікемічну активності.

Досліджено технологічні аспекти нового допоміжного багатокомпонентного засобу під торговою маркою Sorb-Cel для отримання шипучих твердих лікарських форм.

Експериментальні дослідження з розробки лікарських форм проведені на основі методів математичного планування та нейронних мереж.

Для розроблених твердих лікарських засобів доведено відсутність взаємодії між компонентами, підтверджено їх однакову ефективність та біодоступність з аналогічними оригінальними монопрепаратами та доведено економічні переваги комбінованих препаратів у порівнянні з відповідними монопрепаратами.

Оригінальність складу та технологію розроблених засобів захищено 2 патентами України – патентом на винахід № 118944 «Таблетки кріоліофілізованої ксенодерми свині» та патентом на корисну модель № 133371 «Таблетки ацетилсаліцилової кислоти з аторвастатином».

Практичне значення роботи. Одержані О. В. Тригубчак результати мають важливе практичне значення, оскільки дисертантом запропоновано для вітчизняного фармацевтичного виробництва чотири комбінованих твердих лікарських засоби: порошок для орального розчину «Цитрік» в саше № 10 в пачці, таблетки ацетилсаліцилової кислоти з аторвастатином 75/10 мг № 30, шипучі таблетки ацетилсаліцилової кислоти, парацетамолу і аскорбінової кислоти по 300/200/300 мг та таблетки «Комбідерм» № 50 в банці.

Для порошку для орального розчину «Цитрік» по 22,13 г в саше № 10 (10x1) в пачці, ПАТ «Фармак» отримано РП № UA/15885/01/01 від 29.03.2017 і акт впровадження від 25.04.2018. Таблетки АСК з аторвастатином, 75/10 мг № 30 (10x3) і шипучі таблетки АСК, парацетамолу, аскорбінової кислоти по 300/200/300 мг апробовано в дослідно-промислових умовах ПАТ «Фармак» (акти впровадження від 25.04.2018). Апробацію таблеток «Комбідерм» № 50 в банці у

ТОВ «Інститут біомедичних технологій» підтверджено актом впровадження від 26.12.2018.

Фрагменти дисертаційних досліджень впроваджено у навчальний процес ряду кафедр закладів вищої освіти фармацевтичного спрямування.

Повнота викладу основних результатів в наукових фахових виданнях. Результати дисертаційної роботи добре висвітлені у публікаціях. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 79 праць, зокрема, 29 статей у наукових фахових журналах і збірниках наукових праць, з яких 8 публікацій у наукових періодичних виданнях інших держав (3 цитуються в базі Scopus), 45 тез доповідей, 2 статті в інших журналах та 3 патенти.

Структура та зміст дисертації. Дисертація О. В. Тригубчак має традиційну структуру, складається з анотації, вступу, восьми розділів, загальних висновків, списку використаних джерел літератури і додатків. Список використаних джерел містить 378 найменувань, з яких 174 кирилицею та 204 латиницею. Робота ілюстрована таблицями та рисунками.

У вступі обґрунтовано актуальність теми, зв'язок роботи з науковими програмами, сформульовано мету та завдання дослідження, визначено наукову новизну та практичне значення отриманих результатів, наведено відомості про особистий внесок здобувача та апробацію результатів роботи, публікації, а також структуру дисертації.

У першому розділі «Сучасний стан створення, виробництва та дослідження комбінованих твердих лікарських форм» наведено результати аналізу даних літератури щодо сучасних підходів до створення комбінованих твердих лікарських засобів, зокрема таблеток із плівковим покриттям, одношарових, двошарових, тришарових таблеток, таблеток із пресованим покриттям і твердих желатинових капсул, шипучих таблеток і гранул, особливостей використання різних допоміжних речовин при розробці комбінованих твердих лікарських форм, зокрема проведено порівняльний аналіз традиційних і нових допоміжних речовин.

Наведено результати медичного застосування в Україні кріоліофілізованої ксенодерми свині 1-го шару, зокрема у формі дієтичної добавки «Ксенодерм»,

охарактеризовано 2-й шар дерми свині, який є доступним сировинним матеріалом, та показано доцільність його використання при розробці комбінованих таблеток.

Описано досвід використання математичного планування експерименту та штучних нейронних мереж при створенні твердих лікарських форм з огляду на необхідність вивчення багатофакторних залежностей, що дає можливість не тільки скоротити кількість експериментальних досліджень, але й отримати інформацію про взаємодію між рівнями досліджуваних факторів, а також зробити відбір найбільш раціональних допоміжних речовин і встановити оптимальні їх кількості в складі лікарського засобу.

Другий розділ «Методологічні аспекти загальної концепції, об'єктів та методів дослідження» присвячений обґрунтуванню загальної методології проведення досліджень, яка передбачає встановлення доцільності поєднання різних активних фармацевтичних інгредієнтів в одній лікарській формі, вибір складу і технології лікарського засобу залежно від взаємодії між компонентами, результатів біофармацевтичного та фармакологічного вивчення, розрахунку економічних витрат.

Запропоновано алгоритм теоретичного обґрунтування та експериментального дослідження з розробки комбінованих твердих лікарських форм.

У розділі наведено характеристику об'єктів дослідження та описано методи вивчення, зокрема фармако-технологічні, фізико-хімічні, фармакоекономічні, фармакологічні, математичного планування експерименту, штучних нейронних мереж та статистичні.

Третій розділ «Маркетингові та фармакоекономічні дослідження фармацевтичного ринку. Обґрунтування вибору об'єктів дослідження» присвячений маркетинговим дослідженням вітчизняного та світового ринку комбінованих засобів, в першу чергу, у твердих лікарських формах, оскільки вони становлять найбільшу частку даних засобів. Дослідження, проведені за даними Державного реєстру лікарських засобів України, показали, що комбіновані лікарські засоби характеризуються низькою конкуренцією та спостерігається

незначна частка випуску даних препаратів вітчизняними виробниками. Проведені дослідження світового ринку комбінованих препаратів показали доцільність розширення вітчизняного ринку новими комбінаціями активних фармацевтичних інгредієнтів.

На основі одержаних результатів обґрунтовано вибір об'єктів дослідження - комбінованих препаратів, різних за стратегією реєстрації: лікарський засіб оригінальний (таблетки «Комбідерм» на основі порошків кріоліофілізованої ксенодерми свині 1-го і 2-го шарів), лікарський засіб з фіксованою комбінацією активних фармацевтичних інгредієнтів (таблетки ацетилсаліцилової кислоти з аторвастатином), лікарський засіб з добре вивченим медичним застосуванням (шипучі таблетки з комбінацією ацетилсаліцилової кислоти, парацетамолу і аскорбінової кислоти) та генеричний препарат до препарату Терафлю компанії Novartis Consumer Health S.A., Швейцарія (порошок для орального розчину «Цитрік»).

Четвертий розділ «Створення і дослідження таблеток «Комбідерм» присвячений розробці складу та технології оригінального засобу «Комбідерм» у формі таблеток на основі кріоліофілізованої ксенодерми свині 1-го та 2-го шарів. Проведено вибір оптимальних умов подрібнення кріоліофілізованої ксенодерми свині та розміру частинок порошку. Обґрунтовано вибір співвідношення порошків кріоліофілізованої ксенодерми свині 1 та 2 шарів (1:10) у складі таблетки. Запропоновано виготовляти таблетки «Комбідерм» методом прямого пресування. З допомогою математичного планування експерименту вивчено вплив допоміжних речовин, зокрема структуроутворювачів, розпушувачів та ковзних речовин на фармако-технологічні властивості порошків кріоліофілізованої ксенодерми і таблеток «Комбідерм». Методом випадкового балансу встановлено оптимальні кількості допоміжних речовин на одну таблетку. При отриманні таблеток методом прямого пресування було встановлено, що одним з критичних параметрів процесу виробництва є зусилля пресування, тому були проведені дослідження із вивчення впливу питомого тиску пресування на

основні фармако-технологічні властивості таблеток «Комбідерм». Розроблено технологічну схему виготовлення таблеток методом прямого пресування.

Дослідження, наведені у даному розділі, лягли в основу розробки технологічного промислового регламенту на виробництво таблеток «Комбідерм» та отримання патенту на винахід № 118944 «Таблетки кріоліофілізованої ксенодерми свині».

П'ятий розділ «Розробка і дослідження таблеток кислоти ацетилсаліцилової з аторвастатином» присвячений розробці складу і технології кишково-розвчиних таблеток з фіксованою комбінацією ацетилсаліцилової кислоти з аторвастатином традиційними методами - прямого пресування та вологої грануляції. В результаті дослідження отримані незадовільні показники якості кишково-розвчинних таблеток, отриманих методом прямого пресування, за показниками сипучості таблеттої маси та вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів (спостерігалося дуже повільне вивільнення як ацетилсаліцилової кислоти, так і аторвастатину). Тому були проведені дослідження з оптимізації складу і технології лікарського засобу шляхом зв'язування дрібнодисперсного порошку аторвастатину кальцію у гранули з метою подолання взаємодії між компонентами, що також значно покращило сипучість маси для таблетування. За допомогою методу математичного планування експерименту на основі латинського кубу другого порядку проведено вибір допоміжних речовин при розробці таблеток ацетилсаліцилової кислоти з аторвастатином методом вологої грануляції. Встановлено оптимальний склад таблеток та підібрано оптимальні параметри їх пресування. Досліджено профілі розчинення активних фармацевтичних інгредієнтів з розробленої лікарської форми у порівнянні з монопрепаратами, в результаті чого підтверджено, що розроблені таблетки ацетилсаліцилової кислоти з аторвастатином є біоеквівалентними монопрепаратам порівняння. Розроблено технологічну схему виготовлення таблеток методом вологої грануляції.

За результатами проведених досліджень отримано патент України на корисну модель № 133371 «Таблетки ацетилсаліцилової кислоти з аторвастатином» та подано заявку на патент на винахід.

Шостий розділ «Дослідження з розробки шипучих твердих лікарських форм» присвячений розробці складу і технології 2 комбінованих лікарських засобів - з добре вивченим медичним застосуванням (шипучі таблетки ацетилсаліцилової кислоти, парацетамолу і аскорбінової кислоти) та комбінованого генеричного лікарського засобу, до складу якого входить парацетамол, аскорбінова кислота, фенілефрину гідрохлорид і феніраміну малеат.

При розробці шипучих таблеток вивченю можливість застосування нового комбінованого допоміжного компоненту Sorb-Cel® різних марок. Проведені дослідження дозволили вибрати співвідношення АСК з Sorb-Cel® (1:3), проте було встановлено, що застосування лише компоненту Sorb-Cel® не є придатним для виготовлення шипучих таблеток, тому додатково досліджували вплив допоміжних речовин різної природи на отримання шипучих таблеток. Дослідження проводились з використанням математичного планування експерименту, зокрема для вивчення впливу різних наповнювачів, розпушувачів та змащувальних речовин використовували гіпер-греко-латинський квадрат третього порядку. Важливим етапом роботи був підбір газоутворюючої суміші. При виготовленні шипучих таблеток запропоновано застосовувати комбінований спосіб введення інгредієнтів, який полягав у розділенні компонентів кислої (ацетилсаліцилова, аскорбінова і лимонна кислоти) та лужної (парацетамол і натрію гідрокарбонат) фракції в окремі гранули. Оцінку фармако-технологічних показників розробленої таблеттої маси та пошук оптимальної технології таблеток проводили на основі синтезованих нейронних мереж. Особливістю запропонованої технології стало введення деяких компонентів, зокрема сахарину натрію, ароматизатора лимонного і натрію стеарилфумарату на стадії опудрення.

При розробці комбінованого генеричного лікарського засобу у формі порошку для орального застосування «Цитрік» в пакетиках саше було проведено вибір допоміжних речовин лужної та кислотної фракцій, барвника, ароматизатор та наповнювачів. Експериментальні дослідження проводились з використанням математичного планування на основі латинського кубу другого порядку. Важливим етапом дослідження виявилось обґрунтування необхідного pH

розвину, від якого залежала розчинність порошку, та вибір допоміжних компонентів, які впливали на органолептичні характеристики одержуваного розвину. При виготовлення препарату «Цитрік» в пакетиках саше запропоновано використовувати метод компактування.

Препарат зареєстрований в Україні та серійно випускається АТ «Фармак».

Сьомий розділ «Наукове обґрунтування методів контролю якості та дослідження стабільності» присвячений розробці методів контролю якості та проведенню дослідження стабільності чотирьох розроблених засобів: таблеток «Комбідерм», таблеток ацетилсаліцилової кислоти з аторваститином, шипучих таблеток ацетилсаліцилової кислоти, парацетамолу і аскорбінової кислоти та порошку для орального розвину «Цитрік» в пакетиках саше.

При розробці методів контролю якості на таблетки «Комбідерм» як ідентифікаційний та кількісний маркер обрано наявність суми амінокислот у перерахунку на гліцин, зважаючи на його переважаючий вміст в обох шарах порошку кріоліофілізованої ксеродерми свині. Ідентифікацію та кількісний вміст амінокислот проводили спектрофотометричним методом. Для методик «Ідентифікація» та «Кількісне визначення» проведена валідація. Вивчено стабільність таблеток «Комбідерм» та встановлено умови зберігання і термін придатності – 2 роки при температурі (5 ± 3) °C в щільно закупореній тарі.

При розробці методів контролю якості на таблетки ацетилсаліцилової кислоти з аторваститином розроблено методики ідентифікації та кількісного визначення активних фармацевтичних інгредієнтів методом високоефективної рідинної хроматографії. В умовах кількісного визначення ацетилсаліцилової кислоти і аторваститину досліджено супровідні домішки у розроблених таблетках. Встановлено відсутність взаємодії між компонентами в лікарській формі шляхом рентгенодифракційного дослідження. Результатами дослідження стабільності розроблених таблеток підтверджено відповідність їх якості допустимим нормам впродовж 2 років зберігання при кімнатній температурі.

При розробці методів контролю якості на шипучі таблетки ацетилсаліцилової кислоти, парацетамолу і аскорбінової кислоти ідентифікацію і одночасне

кількісне визначення активних фармацевтичних інгредієнтів запропоновано проводити методом високоефективної рідинної хроматографії. Даний спосіб виявився більш зручним, ніж описані фармакопейні методики, де кожен активний фармацевтичний інгредієнт аналізують окремо. Проведені дослідження стабільності засвідчили, що при температурі (25 ± 2) °C та відносній вологості (65 ± 5) % розроблені таблетки є стабільними впродовж 2 років.

При розробці методів контролю якості на порошок для орального розчину «Цитрік» для кількісного визначення парацетамолу, фенілефрину гідрохлориду і феніраміну малеату запропоновано використовувати метод рідинної хроматографії, а для аскорбінової кислоти - титрування шляхом прямої йодометрії. За результатами вивчення стабільності встановлено умови зберігання і термін придатності засобу – 2 роки при кімнатній температурі.

Восьмий розділ «Специфічні дослідження розроблених таблеток» містить результати розрахунку економічних показників таблеток ацетилсаліцилової кислоти з аторваститином та результати вивчення безпечності і фармакологічної активності таблеток «Комбідерм».

Проведені розрахунки виробничої собівартості таблеток ацетилсаліцилової кислоти з аторваститином показали переваги комбінованого препарату в порівнянні з аналогічними витрати для монопрепаратів у 2,16 рази.

Встановлено, що розроблені таблетки «Комбідерм» відносяться до V класу токсичності (практично нетоксичні речовини) за класифікацією К. К. Сидорова. На моделі спиртово-преднізолонової виразки шлунку в щурів показано, що таблетки «Комбідерм» виявляють гастропротекторний вплив та стимулюють репаративні процеси в слизовій оболонці шлунку.

Вперше експериментально підтверджено цукрознижуvalьну дію таблеток «Комбідерм». Аналіз результатів досліджень показав, що таблетки «Комбідерм» у дозі 100 мг/кг в оральному тесті толерантності до глукози проявили більш виражену гіпоглікемічну дію ніж референс-препарат «Арфа комбі» в дозі 150 мг/кг.

Таким чином, в основу дисертації покладено методологічний підхід до розробки комбінованих лікарських засобів у твердих лікарських формах та всебічні експериментальні дослідження з обґрунтування складу, опрацювання технології та розробки методів контролю якості.

Автореферат повністю відповідає змісту та структурі дисертації.

Дисертаційна робота добре оформлена та структурована. Висновки до розділів та до роботи, в цілому, є чіткими та відображають одержані результати.

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

1. При розробці таблеток «Комбідерм» порошок кріоліофілізованої ксенодерми свині 1 та 2 шарів досліджено лише в одному співвідношенні 1:10. Доцільно було б вивчити інші співвідношення даних активних фармацевтичних інгредієнтів у складі лікарської форми з метою одержання оптимального ефекту.
2. В чому полягала непридатність застосування комбінованого допоміжного компоненту Sorb-Cel® для виготовлення шипучих таблеток у промислових умовах, якщо за результатами проведених досліджень з ацетилсаліциловою кислотою було доведено раціональне поєднання у співвідношенні 1:3.
3. Для порошків для приготування оральних розчинів важливими є не лише фармако-технологічні показники, але і споживчі властивості, зокрема смак і запах одержаного розчину. Які методи оцінювання даних показників були використані при проведенні досліджень з розробки складу препарату «Цирік», зокрема чи застосовувались методи оцінювання «смакової панелі» за бальною системою А.І. Тенцової або «смакової карти» І.А.Єгорова?
4. Висновки до деяких розділів, зокрема до розділів 6 та 7, не відображають весь масив проведеної роботи і применшують отримані результати.
5. У роботі зустрічаються орфографічні та стилістичні помилки.

Слід зауважити, що вказані недоліки не мають принципового характеру та не знижують цінності представленого наукового дослідження.

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження. Результати дисертаційної роботи О. В. Тригубчак можуть бути корисними для майбутніх розробок зі створення твердих комбінованих лікарських засобів. Проведені дослідження є перспективними щодо їх подальшого впровадження у виробництво.

Висновок про відповідність дисертації вимогам Положення. Дисертаційна робота на тему «Теоретичне та експериментальне обґрунтування створення і дослідження комбінованих твердих лікарських форм» є завершеною працею і за обсягом виконаних досліджень, рівнем одержаних результатів, які в сукупності вирішують важливу науково-прикладну проблему – створення комбінованих лікарських засобів у твердих лікарських формах, за науковим і практичним значенням, впровадженням результатів у практику та кількістю публікацій у фахових виданнях відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою КМУ № 567 від 24.07.2013 р. (зі змінами), а її автор Тригубчак Оксана Володимирівна заслуговує присудження наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація.

Офіційний опонент,
завідувач кафедри технології ліків і біофармації
Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького,
доктор фармацевтичних наук, доцент

С. Б. Білоус

Підпис засвідчує

Вчений секретар
Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького



С. П. Ягело