

## ВІДГУК

офіційного опонента, докторки фармацевтичних наук, професорки

**Коритнюк Раїси Сергійвни** на дисертаційну роботу

**Тригубчак Оксани Володимирівни** на тему:

**«Теоретичне та експериментальне обґрунтування створення і дослідження комбінованих твердих лікарських форм»,**

подану до спеціалізованої вченої ради 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 фармація

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** Тверді лікарські форми займають суттєву частку на фармацевтичному ринку України та світу. На сьогоднішній день майже 75 % усіх препаратів виготовляється у вигляді твердих лікарських форм, проте таблетки займають домінуючі позиції.

В останні роки дослідники особливу увагу приділяють розробці комбінованих препаратів. Встановлено, що комбінована терапія часто використовується для лікування різних захворювань, які виявилися складними для лікування за допомогою однокомпонентних лікарських засобів, включаючи артеріальну гіпертензію, цукровий діабет, туберкульоз, рак, малярію, синдром набутого імунодефіциту тощо. Оскільки комбіновані препарати дозволяють підвищити комплаенс та економічну ефективність фармакотерапії, то їх розробка є актуальним і перспективним напрямком. Проте відсутність узгодженого підходу до розробки комбінованих твердих лікарських форм потребує технологічного обґрунтування їх рецептури, виробництва та контролю.

У зв'язку з цим, дисертаційна робота Тригубчак Оксани Володимирівни, що присвячена теоретичному та експериментальному обґрунтуванню науково-методичного підходу до створення, дослідження та виведення на ринок комбінованих твердих лікарських форм, є актуальну проблемою сучасної фармацевтичної науки та практики.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами.** Дисертаційна робота виконана як фрагмент науково-дослідної роботи Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського за темою «Маркетингові, фармакоекономічні та технологічні дослідження із створення лікарських засобів» (номер державної реєстрації 0115U001530) та у відповідності до плану розробки і впровадження нових лікарських засобів у промислових умовах АТ «Фармак» з самостійним виконанням автором їх окремих частин.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею, у якій здобувачці належить вирішальна роль у визначені мети дослідження, завдань для її досягнення, проведенні літературного огляду світового і вітчизняного інформаційного масиву даних із досліджуваних питань, організації та проведенні експериментальної частини, обробці й інтерпретації результатів дослідження, а також в узагальненні одержаних результатів і на їх основі обґрунтуванні наукових висновків та положень, що виносяться на захист.

Усі наукові результати дисертаційного дослідження отримані автором особисто. В роботах, що написані у співавторстві, здобувачці належить фактичний матеріал і основний творчий доробок.

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій.** Здобувачкою Тригубчак О.В. застосовано комплексний, системний та кваліфікований підходи до формулювання проблеми дисертаційної роботи, визначення її мети, завдань, об'єкту та предмету дослідження. Сформульовані завдання пов'язані з темою дисертації та науковими положеннями, які виносяться на захист. Використано загальноприйняті методи дослідження, що відповідають меті та завданням дослідження. Вирішення поставлених у роботі наукових завдань базується на грамотному використанні загальнонаукового діалектичного методу пізнання, який передбачає застосування документального, бібліографічного, нормативно-правового, соціологічного, маркетингового,

фармакоекономічного, технологічного, кореляційного, статистичного, фізико-хімічного, фармакологічного, порівняльного, графічного методів аналізу.

Структура роботи характеризується грамотним і логічним викладом всебічно обґрунтованого наукового матеріалу. Одержані у процесі дослідження результати є достовірними, підтверджуються розумінням сутності поставленої мети дослідження, аргументованим аналізом праць вітчизняних та іноземних дослідників, присвячених питанням створення і дослідження комбінованих твердих лікарських форм. Сформульовані у дисертації теоретичні і практичні рекомендації та висновки є науково обґрунтованими, послідовними та повною мірою відповідають поставленим завданням. Обґрунтованість наукових положень та висновків, що містяться у дисертації, підтверджується вагомим теоретичним підґрунтям, яке включає методологію та фундаментальні положення концепції фармацевтичної розробки.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Ознайомлення з дисертацією, авторефератом та основними науковими працями Тригубчак О. В. дозволило визначити науково-методичні положення і прикладні висновки, які характеризуються науковою новизною, сформульовані дисеранткою самостійно та відображають її науковий внесок у розв'язання важливої для фармації наукової задачі щодо обґрунтування науково-методологічних підходів до фармацевтичної розробки комбінованих твердих лікарських форм.

Наукова новизна дисертаційного дослідження пояснена авторкою системно, чітко й логічно, обумовлюється як сукупністю визначеної теми і поставлених завдань, так і засобами їх розв'язання. Більшість сформульованих в дисертаційній роботі положень, висновків та рекомендацій обґрунтовано й розроблено вперше.

Зокрема, до *вперше* отриманих Тригубчак О. В. результатів дослідження необхідно віднести:

- запропоновано алгоритм теоретичного та експериментального обґрунтування створення і дослідження комбінованих твердих лікарських форм;
- теоретично обґрунтовано і практично підтверджено аспекти створення комбінованих твердих лікарських форм (розроблено склад, технологію, запропоновано методи аналізу, підтверджено стабільність 4 лікарських засобів: таблеток «Комбідерм», таблеток ацетилсаліцилової кислоти з аторвастатином, шипучих таблеток ацетилсаліцилової кислоти, парацетамолу і аскорбінової кислоти та порошку для орального розчину «Цитрік» в пакетиках саше);
- вивчено фармако-технологічні властивості та хімічний склад порошку кріоліофілізованої ксенодерми свині 2-го шару;
- показано безпечності таблеток «Комбідерм», виявлено їх протиризкову та гіпоглікемічну активності;
- експериментальні дослідження проаналізовано за допомогою нейронних мереж;
- підтверджено відсутність взаємодії між компонентами в готовому продукті;
- встановлено біоеквівалентність розроблених комбінованих таблеток ацетилсаліцилової кислоти з аторвастатином аналогічним оригінальним монопрепаратам;
- доведено економічні переваги комбінованих препаратів у порівнянні з відповідними монопрепаратами.

Під час виконання роботи дисертантою були удосконалені методики математичного планування експерименту та підходи їх послідовного логічного застосування.

У роботі Тригубчак О. В. знайшли *подальшого розвитку* технологічні аспекти багатокомпонентного продукту під торговою маркою Sorb-Cel для отримання шипучих твердих лікарських форм.

Наукова новизна і теоретична цінність дисертаційного дослідження та наукові розробки захищенні патентами на винахід (№118944 від 25.03.2019 р.) та патентом на корисну модель (№133371 від 10.04.2019 р.).

**Значущість дослідження для практики та шляхи його використання.** В комплексі результати дослідження Тригубчак О. В. становлять науково-методичну основу для реалізації та практичного впровадження принципів фармацевтичної розробки комбінованих твердих лікарських форм в практику роботи закладів охорони здоров'я, науково-дослідну роботу і навчальний процес.

За результатами проведеної роботи розширено вітчизняний фармацевтичний ринок 4 новими комбінованими препаратами, що підтверджується РП № UA/15885/01/01 від 29.03.2017 та 4 актами впровадження.

Фрагменти дисертації впроваджено в науково-дослідну роботу Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського.

Практичне значення дисертаційної роботи підтверджується впровадженням отриманих результатів у навчальний процес Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Тернопільського державного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України, Запорізького державного медичного університету, Національного університету «Львівська політехніка», Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, Буковинського державного медичного університету, Одеського національного медичного університету, Івано-Франківського національного медичного університету, Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова, Національного фармацевтичного університету та втілений в практику закладів охорони здоров'я, що підтверджено 13 актами впровадження.

**Повнота викладу основних результатів дисертації в опублікованих працях.** Повнота відображення наукових положень в опублікованих роботах є достатньою. За матеріалами дисертації опубліковано у 79 наукових роботах: 31 стаття, з яких 3 статті, що індексуються у міжнародній наукометричній базі Scopus; 8 статей – в зарубіжних наукових виданнях; 21 стаття у фахових виданнях України; 2 статті в інших виданнях; 3 патенти; 45 тез доповідей на науково-практичних конференціях різного рівня. Перелік опублікованих праць за темою дисертації відображає зміст роботи відповідно до вимог МОН України.

Аналіз публікацій здобувачки дозволяє зробити висновок, що основні положення дисертації знайшли достатнє за кількістю та повне відображення в авторефераті та вітчизняних і закордонних наукових фахових виданнях, а також широко апробовані на науково-практичних заходах різного рівня. Автореферат повною мірою відображає зміст роботи та одержані автором результати досліджень.

**Оцінка змісту, структури та оформлення дисертації.** Зміст дисертаційної роботи Тригубчак О. В. повністю відповідає меті та поставленим завданням. Загальна структура дисертації цілком логічна і дозволяє послідовно вирішувати сформульовані науково-дослідні завдання, а також створює можливість для цілісного й об'єктивного сприйняття результатів проведених дисертантом досліджень. Дисертація складається із вступу, 8 розділів, загальних висновків, переліку використаних джерел літератури та 57 додатків. Робота викладена автором на 372 сторінках машинописного тексту (обсяг основного тексту 284 сторінки). Дисертація ілюстрована 76 таблицями та 127 рисунками. Список використаних джерел налічує 378 найменувань, з них 174 кирилицею і 204 латиницею.

У *вступі* дисертаційної роботи авторкою кваліфіковано формується проблема дослідження, визначається його мета та завдання, які поетапно вирішуються у процесі власних досліджень. Він має традиційне викладення: обґрунтування вибору теми дослідження; зв'язок роботи з науковими

програмами, планами, темами, грантами; визначені мета та завдання, об'єкти, предмет та методи досліджень; наукова новизна отриманих результатів; їх практичне значення; особистий внесок здобувача; відображення апробація результатів дисертації; публікації; структура та обсяг дисертації.

У *першому* розділі дисертації «Сучасний стан створення, виробництва та дослідження комбінованих твердих лікарських форм» проведено аналіз даних наукової літератури відповідно до тематики дослідження. Авторкою досліджено теоретичні підходи до створення лікарських засобів при комбінації діючих речовин, що застосовуються в одній схемі лікування. Здобувачка продемонструвала переконливе розуміння основних технологічних аспектів комбінованих препаратів. У цілому слід зазначити, що основні проблемні питання щодо виробництва та дослідження комбінованих твердих лікарських форм, описані дисертанткою у першому розділі належним чином, детально та всебічно.

У межах *другого* розділу «Методологічні аспекти загальної концепції, об'єктів та методів дослідження» Тригубчак О.В. описано запропонований власний алгоритм теоретичного обґрунтування та експериментального дослідження з розробки комбінованих твердих лікарських форм, визначено напрями, методи, а також очікувані результати по кожному етапі дослідження. Для узагальнення та більш наочного сприйняття матеріалу схематично показано методологічну основу роботи, що складається з 9 етапів. Слід зазначити, що дисертанткою вдало диференційовано об'єкти дослідження в залежності від стратегії для реєстрації, наведена їх характеристика. У ході виконання роботи використано сучасні маркетингові, фармакоекономічні, технологічні, фізико-хімічні, фізичні, хімічні, фармакологічні, статистичні методи аналізу, що дозволило вирішити завдання дисертаційного дослідження.

У *третьому* розділі «Маркетингові та фармакоекономічні дослідження фармацевтичного ринку. Обґрунтування вибору об'єктів дослідження» представлено місце і структуру комбінованих лікарських

засобів на фармацевтичному ринку України. Авторкою виділено домінуючі позиції комбінованих твердих лікарських форм. На основі проведеного системного всебічного аналізу світового фармацевтичного ринку дисертанткою здійснено вибір об'єктів дослідження, що співставляється з напрямками фармацевтичної розробки в залежності від стратегії для реєстрації.

**Четвертий** розділ дисертації «*Створення і дослідження таблеток «Комбідерм»* присвячений дослідженням з розробки складу та технології оригінального засобу – комбінованих таблеток на основі кріоліофілізованої ксенодерми свині 1-го та 2-го шарів. Зокрема, дисертанткою проведено техніко-економічне обґрунтування активних фармацевтичних інгредієнтів у співвідношенні (1:10). Авторкою запропоновано оптимальний розмір частинок та технологію подрібнення вихідних порошків. Крім того, в результаті опрацювання експериментальних результатів за допомогою дисперсійного аналізу, методу випадкового балансу та регресійного аналізу показано методологію фармацевтичної розробки. На підставі проведених досліджень для таблеток «Комбідерм» дисертанткою запропоновано оптимальний склад і технологію методом прямого пресування, встановлено межі зусилля пресування.

У **п'ятому** розділі «*Розробка і дослідження таблеток кислоти ацетилсаліцилової з аторвастатином*» наведено результати експериментальних досліджень з розробки складу і технології засобу з фіксованою комбінацією активних фармацевтичних інгредієнтів – таблеток ацетилсаліцилової кислоти з аторвастатином. У ході дослідження дисертанткою опрацьовано методи прямого пресування та вологої грануляції. Методами математичного планування експерименту здобувачкою вивчено вплив 46 допоміжних речовин на 16 фармако-технологічних показників напівпродуктів і таблеток. Науково обґрунтовано склад таблеток ацетилсаліцилової кислоти з аторвастатином. Також, дослідженнями *in vitro* підтверджено їх біоеквівалентність у порівнянні з оригінальними

монопрепаратами. Запропоновано вибір форми таблеток і оптимальних режимів пресування.

У *шостому* розділі «*Дослідження з розробки шипучих твердих лікарських форм*» вивчено сутність і особливості виготовлення комбінованих шипучих твердих лікарських форм. Авторкою встановлено технологічні властивості 3 типів Sorb-Cel®.

Здобувачкою описано створення засобу з добре вивченим медичним застосуванням – шипучі таблетки ацетилсаліцилової кислоти, парацетамолу і аскорбінової кислоти. Визначальне місце Тригубчак О.В. надала підбору газоуттворюючої суміші. На підставі багатофакторних досліджень дисерантка розробила науково-обґрунтований склад шипучих таблеток. За допомогою синтезованих нейронних мереж вдалося визначити оцінки показників для поєднань рівнів факторів, з якими не було проведено експериментів, що дозволило мінімізувати кількість експериментів та отримати повну картину дослідження. Використовуючи комбінований спосіб введенні інгредієнтів, показано технологічний прийом розділення потенційно реакційноздатних компонентів. Крім того, авторкою здійснено вибір форми і розмірів таблеток.

У цьому розділі також показано особливості створення і дослідження генеричного комбінованого препарату у формі порошку для орального застосування під торговою назвою «Цитрік», до складу якого входить парацетамол, аскорбінова кислота, фенілефрину гідрохлорид і феніраміну малеат. Методами математичного планування експерименту дисеранткою описано вибір допоміжних речовин, їх кількостей та запропоновано оптимальний склад лікарської форми. В ході досліджень вивчено послідовність введення інгредієнтів та обґрунтовано оптимальну технологію методом компактування.

*Сьомий* розділ дисертації «*Наукове обґрунтування методів контролю якості та дослідження стабільності*» присвячений розробці методів контролю якості та підтвердженню стабільності розроблених 4 комбінованих

препаратів. Крім того, проведено порівняльний аналіз складу макро-, мікроелементів та амінокислот у порошку 1-го і 2-го шарів кріоліофілізованої ксенодерми свині. За допомогою рентгенодифракційного дослідження розроблених таблеток ацетилсаліцилової кислоти з аторвастатином встановлено відсутність взаємодії між компонентами.

У *восьмому* розділі дисертації «*Специфічні дослідження розроблених таблеток*» на прикладі розроблених таблеток ацетилсаліцилової кислоти з аторвастатином показано економічні переваги комбінованого засобу в порівнянні з аналогічними витрати для монопрепаратів. Результати фармакологічного вивчення оригінальних таблеток «Комбідерм» підтверджують їх безпечності та фармакологічну активність: експериментально підтверджено противиразкову та гіпоглікемічну дії.

*Загальні висновки* дисертаційної роботи узагальнюють результати виконаних досліджень. Зроблені авторкою висновки є об'єктивними, чіткими та належним чином аргументованими. Обсяг матеріалу проведених наукових досліджень є достатнім для формування обґрунтованих та достовірних висновків і рекомендацій.

Завершується робота достатнім й кваліфіковано структурованим списком використаних джерел.

Робота містить 57 *додатків*, в яких наведено: список публікацій здобувача (додаток А); допоміжні речовини, що використовувались при дослідженні (додаток Б); анкета для збору інформації доцільності використання ацетилсаліцилової кислоти в комбінації з іншими речовинами (додаток В); лікарські засоби ацетилсаліцилової кислоти у поєднанні з статинами (додаток Г); асортимент шипучих таблеток, зареєстрованих в Україні (додаток Д); асортимент лікарських засобів з комбінацією парацетамолу, аскорбінової кислоти, фенілефрину гідрохлориду і феніраміну малеату в Україні (додаток Е); результати статистичної обробки результатів експерименту при створенні таблеток «Комбідерм» і технологічна схема процесу їх виготовлення (додаток Ж); дисперсійний аналіз

експериментальних даних з дослідження таблеток ацетилсаліцилової кислоти з аторвастатином; нейронна мережа для прогнозування розпадання таблеток АСК з аторвастатином з одним прихованим шаром, що містить 18 нейронів; методика визначення кінетики розчинення та технологічна схема виробництва (додаток З); характеристика складу лікарських засобів на основі ацетилсаліцилової кислоти, парацетамолу і аскорбінової кислоти; результати дисперсійного аналізу шипучих таблеток; графічні залежності оцінки показників і технологічна схема виробництва (додаток І); результати дисперсійного аналізу даних дослідження порошку для орального розчину «Цитрік» і технологічна схема виробництва (додаток К); методики дослідження, результати визначення, проекти методів контролю якості, валідація аналітичних методик, результати дослідження стабільності 4 розроблених засобів (додаток Л, М, Н, П); патенти (додаток Р); реєстраційне посвідчення (додаток С); акти впровадження результатів дослідження у виробництво (додаток Т); акти впровадження в навчальний процес (додаток У).

Автореферат відображає зміст дисертації та основні результати дослідження. Основні положення дисертації та автореферату є ідентичними.

Текстовий виклад дисертації та автореферату виконано грамотною державною мовою з додержанням наукового стилю. Оформлення дисертаційної роботи та автореферату повністю відповідає чинним вимогам, що встановлені Міністерством освіти і науки України.

Дисертація Тригубчак О. В. є завершеним науковим дослідженням, яке вносить вклад в наукове обґрунтування принципів фармацевтичної технології при розробці комбінованих твердих лікарських форм. Структура роботи повністю відповідає меті та завданням дослідження, тема – змісту і паспорту спеціальностей. Викладене вище дає підстави для висновку, що наукове дослідження охоплює широкий спектр проблем і водночас характеризується глибиною і комплексністю.

### **Зауваження щодо змісту і оформлення дисертації та автореферату.**

Під час рецензування дисертаційної роботи та огляду автореферату виникла низка дискусійних питань і зауважень, що потребують пояснення:

1. Чому для подрібнення порошку 1-го шару доцільно використовувати ножовий млин, а для 2-го шару – шнековий?
2. Чим обумовлено співвідношення складу таблеток «Комбідерм»: 0,04 г порошку кріоліофілізованої ксенодерми свині 1-го шару та 0,4 г 2-го шару в розрахунку на 1 таблетку?
3. Який механізм стабілізації кислоти лимонної у таблетках кислоти ацетилсаліцилової з аторвастатином?
4. Який хроноекономічний ефект було отримано при використанні синтезованої Вами нейронної мережі, коли у результаті побудови такої нейронної мережі Ви не проводили експеримент для 9-ти поєднань рівнів факторів для таблетних мас шипучих таблеток?
5. У дисертації зустрічаються невдалі вирази і друкарські помилки.

Проте загалом вищеперечислені зауваження не знижують загальної високої оцінки дисертації Тригубчак О. В., не зменшують актуальності, наукової новизни, практичної значимості роботи і не є принциповими, що засвідчує її належну наукову кваліфікацію та компетенцію.

### **Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам.**

Дисертаційне дослідження на тему «Теоретичне та експериментальне обґрунтування створення і дослідження комбінованих твердих лікарських форм» є логічно завершеною, оригінальною, кваліфікаційною науковою працею, в якій на підставі виконаних особисто здобувачкою досліджень з необхідною повнотою представлено новий, авторський підхід до вирішення наукової проблеми, що має важоме значення для розвитку теорії і практики промислової технології, зокрема створення методології фармацевтичної розробки комбінованих твердих лікарських форм відповідно до міжнародних стандартів і норм.

Зміст дисертаційної роботи відповідає паспорту спеціальності 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація, за якою її подано до захисту. Основні положення та результати наукових досліджень, за якими Тригубчак О. В. захистила кандидатську дисертацію на тему: «Розробка складу і технології таблеток, що містять кислоту ацетилсаліцилову в поєднанні з тіотриазоліном» (2010), не містяться в представлений докторській дисертації та не виносяться на її захист.

Таким чином, за своїм змістом, оформленням, актуальністю теми, сучасним рівнем і обсягом виконаних досліджень, науковою новизною, ступенем обґрунтованості та достовірністю наукових положень, практичним значенням отриманих результатів, кількістю публікацій дисертаційна робота Тригубчак Оксани Володимирівни повністю відповідає вимогам до дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора наук, зокрема пунктам 9, 10, 12 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 року № 567 (із змінами), а її авторка заслуговує на присудження наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація.

### **Офіційний опонент:**

професорка кафедри фармацевтичної технології і біофармації  
Національного університету охорони здоров'я України  
імені П.Л. Шупика

докторка фармацевтичних наук, професорка  
Заслужений працівник фармації України

Р.С. КОРИТНЮК



Підпис д.фарм.н., проф. Коритнюк Р. С. засвідчує:

*Р. С. Коритнюк*

*О. В. Тригубчак*