

ВІДГУК

офіційного опонента доктора фармацевтичних наук, професора Васюк Світлани Олександрівни на дисертацію **Гурєвої Світлани Миколаївни** на тему «Теоретичне та експериментальне обґрунтування технології твердих лікарських форм з урахуванням біофармацевтичної системи класифікації активних фармацевтичних інгредієнтів», представлену в спеціалізовану вчену раду Д 35.600.02 при Львівському національному медичному університету імені Данила Галицького на здобуття наукового ступеня доктора 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 програмами, пріоритетними напрямками розвитку науки і техніки. Розробка і впровадження у промислове виробництво нових твердих лікарських форм, а саме, таблеток і твердих желатинових капсул з діючими речовинами різних класів біофармацевтичної кваліфікаційної системи, які поповнять асортимент лікарських засобів вітчизняного виробництва, що за своєю ефективністю та якістю не поступаються зарубіжним аналогам і зміцнять позиції національного фармацевтичного виробника як на внутрішньому, так і на зовнішньому ринку, є перспективними напрямками розвитку фармацевтичної галузі та вітчизняної промислової фармації. Саме тому дисертаційна робота Гурєвої Світлани Миколаївни на тему «Теоретичне та експериментальне обґрунтування технології твердих лікарських форм з урахуванням біофармацевтичної системи класифікації активних фармацевтичних інгредієнтів» є актуальною і на часі.

Дисертаційна робота виконана згідно з планами науково-дослідних робіт кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України» «Фармакоекономічне обґрунтування створення, отримання, розробки субстанцій лікарських речовин і лікарських засобів на основі продуктів хімічного синтезу й біологічно активних речовин рослинного походження, їх стандартизація та фармакологічне вивчення» (номер державної реєстрації 0111U003756), «Маркетингові, фармакоекономічні та

технологічні дослідження із створення лікарських засобів» (номер державної реєстрації 0115U001530); планами розробки і впровадження нових лікарських засобів у промислових умовах ПАТ «Фармак». Дисертантом особисто проведено теоретичне та експериментальне обґрунтування складу та технології ТЛФ у промислових умовах, зокрема, таблеток та капсул з урахуванням БСК АФІ.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Дисертаційна робота Гурєєвої Світлани Миколаївни виконана на високому науковому рівні з використанням сучасних методів досліджень у фармацевтичній галузі.

Для вирішення поставлених у дисертаційній роботі задач дисертант використала наступні фармако-технологічні, фізико-хімічні, математико-статистичні та мікробіологічні методи: фізичні й фармако-технологічні методи дослідження АФІ (розмір часток, насипна густина, густина після усадки та ін.), порошкових і модельних сумішей для таблетування (текучість, кут природного укосу, насипна густина та густина після усадки), таблеток (зовнішній вигляд, однорідність маси, стиранисть, стійкість до роздавлювання, розпадання); математико-статистичні методи планування експерименту і обробки результатів дослідження (плани дисперсійного та регресійного аналізу); фізико-хімічні методи ідентифікації та кількісного визначення АФІ (високоєфективна рідинна та газова хроматографія, спектрофотометрія тощо); рентгеноструктурний аналіз поліморфних модифікацій об'єктів дослідження; метод лазерної дифракції та мікроскопії для визначення розміру та форми часток; біофармацевтичні методи дослідження (Сасо-2 для вивчення проникності, метод дослідження кінетики розчинення *in vitro* ТЛФ, метод вивчення біоеквівалентності *in vivo*); визначення мікробіологічної чистоти АФІ, ДР, напівпродуктів та готових лікарських засобів; валідаційні методи оцінки методик контролю та технологічного процесу.

Дисертаційна робота включає значний обсяг експериментального матеріалу, результати експериментальних досліджень якісно представлено у

вигляді таблиць, діаграм, графічних залежностей, їх достовірність підтверджена статистичною обробкою. Наукові положення та висновки, сформульовані у дисертації є теоретично та експериментально обґрунтованими, об'єктивними відповідно до методології і логіки наукових досліджень у фармацевтичній галузі.

Новизна дисертаційних досліджень. Вирішено важливе теоретичне та практичне завдання – встановлення науково-методологічних підходів створення та впровадження у виробництво ТЛФ з АФІ різних класів, розроблених на засадах та принципах БСК. Опрацьовано алгоритм процесу створення, дослідження та виведення на ринок ТЛФ шляхом вивчення фармакотехнологічних властивостей АФІ: розчинність, проникність, поліморфізм тощо; фармацевтичної розробки ТЛФ; їх біофармацевтичного дослідження: порівняльної кінетики вивільнення *in vitro* та біоеквівалентності *in vivo* в процесі розробки та реєстрації ЛЗ.

Обґрунтовано технологічні аспекти створення ТЛФ відповідно до класу БСК АФІ:

- склад та технологію ТЛФ з АФІ 1 класу БСК на прикладі ЛЗ Бісопрол 10 мг, таблетки; Торсид 10 мг, таблетки та Барбовал, тверді капсули;
- розробку таблеток на основі пелет з АФІ 2 класу БСК езомепразолу магнію тригідрат на прикладі препарату Езонека 40 мг таблетки в/о;
- склад і технологію ТЛФ з АФІ 3 класу БСК валацикловіру гідрохлорид на прикладі таблеток Валавір 500 мг, в/о та вдосконалення складу і технології таблеток Амізону 0,25 г в/о;
- вдосконалення складу та технології ТЛФ з речовиною 4 класу на прикладі таблеток Антралю 0,2 г в/о.

Вперше показано, як поліморфні модифікації в ТЛФ пов'язані з біоеквівалентністю ГЛЗ по відношенню до референтних препаратів. Проведено рентгенофазовий аналіз порівняння структури кристалів та вивчено вплив поліморфізму АФІ у складі ТЛФ: бісопрололу фумарату, торсеміду, валацикловіру гідрохлориду на якість та біодоступність ТЛФ з даними АФІ. З метою підтвердження біоеквівалентності розроблених

препаратів за процедурою біолейвер для препаратів із АФІ 1 класу торсемід та бісопрололу фумарат проведено порівняння профілів розчинення з референтними препаратами: Трифас, «BerlinChemie», Німеччина для таблеток Торсид; Конкор, Мерск, Німеччина для таблеток Бісопрол, що дозволило зробити висновок про їх ефективність та біодоступність на основі досліджень *in vitro*.

На прикладі АФІ амізон проведено дослідження з розчинності та проникності методом Сасо-2 *in vitro* з метою визначення класу БСК.

Для АФІ 3 класу валацикловіру гідрохлорид та препарату Валавір, таблетки в/о проведено порівняння профілів розчинення з препаратом Вальтрекс, GSK&B, Великобританія, що дало можливість зробити висновок про біодоступність *in vitro* та підтвердити біоеквівалентність *in vivo* в дослідженнях на здорових добровольцях.

За допомогою планів дисперсійного аналізу досліджено вплив виду вивчених ДР на фармако-технологічні показники створених ТЛФ. Рівняннями регресії першого та другого порядку встановлено взаємозв'язок між кількісними фармацевтичними факторами та фармако-технологічними властивостями таблеток торсеміду, бісопрололу фумарату, амізону, валацикловіру гідрохлориду, антраю, езомепразолу. Новизна досліджень захищена 3 патентами України на винахід (№ 87771, № 90325, № 95549) та 3 патентами України на корисну модель (№ 33960, № 33989, № 71711).

Практичне значення результатів дослідження. Розроблено склад і технологію ТЛФ, нормативні документи на виробництво та контроль якості, підібрано первинне пакування, вивчено стабільність, встановлено терміни придатності та умови зберігання. Розроблені препарати впроваджено в промислове виробництво ПАТ «Фармак» та внесено до Державного реєстру ЛЗ України: Торсид табл., 10 мг (РП № UA/9173/01/02, акт впровадження від 24.02.2016 р.); Бісопрол табл., 10 мг (РП № UA/3214/01/02, акт впровадження від 25.02.2016 р.); Амізон 0,25, табл. в/о (РП № UA/6493/01/01, акт впровадження від 01.03.2016 р.); Антраль 0,2 г, табл. в/о (РП № UA/6893/01/01, акт впровадження від 02.03.2016 р.); Валавір 500 мг, табл.

в/о (РП №UA/5386/01/01, акт впровадження від 02.03.2016 р.); Езонекса 40 мг, табл. в/о (РП № UA/8279/01/02, акт впровадження від 04.03.2016 р.); Барбовал, тверді капсули (РП № UA/1196/02/01, акт впровадження від 05.03.2016 р.).

Фрагменти роботи впроваджені у науково-педагогічний процес кафедри фармації Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова (акт впровадження від 10.03.2016 р.), кафедри фармацевтичної хімії та технології лікарських засобів Одеського національного медичного університету (акт впровадження від 10.03.2016 р.), кафедри фармації Буковинського державного медичного університету (акт впровадження від 14.03.2016 р.), кафедри організації та економіки фармації і технології ліків Івано-Франківського національного медичного університету (акт впровадження від 17.03.2016 р.), кафедри аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (акт впровадження від 29.03.2016 р.), кафедри управління та економіки фармації з технологією ліків ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України» (акт впровадження від 08.04.2016 р.), кафедри технології ліків та біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (акт впровадження від 20.04.2016 р.).

Повнота викладу основних результатів дисертації в наукових фахових виданнях. За матеріалами дисертації опубліковано 58 наукових праць, зокрема 1 монографія у співавторстві, 28 статей у фахових журналах України, 5 статей у іноземних журналах (Чехія, Білорусія, Казахстан, Росія), 4 статті в інших наукових виданнях, 3 патенти України на винахід, 4 патенти України на корисну модель, 13 тез доповідей на наукових форумах різного рівня.

Зауваження щодо змісту і оформлення дисертації та автореферату, завершеності дисертації в цілому. Дисертаційна робота Гурєєвої Світлани Миколаївни має структуру відповідну паспорту спеціальності 15.00.01 – Технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація.

Зміст розділів дисертації повністю розкриває теоретичне і експериментальне вирішення задач дослідження та підтверджує досягнення поставленої мети і виконання задач дослідження. Ґрунтовним теоретичним аналізом забезпечена ефективність експериментальних досліджень.

У першому розділі дисертації висвітлено сучасний стан створення та дослідження таблетованих лікарських препаратів у відповідності з вимогами біоеквівалентності та біодоступності, проведено аналіз літератури з основних аспектів БСК, її роль в розробці, вивченні біодоступності, біоеквівалентності ЛЗ та регуляції препаратів на світовому фармацевтичному ринку. Проаналізовано літературні дані щодо технологічних прийомів створення ГЛФ в залежності від класу БСК. Обґрунтовано доцільність використання принципів БСК у проведенні досліджень *in vitro* та *in vivo* для підтвердження біодоступності та біоеквівалентності ГЛЗ. Висвітлено основні критерії проведення досліджень *in vitro* за процедурою біокейвер, вивчення біоеквівалентності *in vivo* та значення кореляції цих досліджень. Показано основні методи отримання таблеток, сучасні аспекти створення та дослідження таблеток з оболонкою, мультипартикулярних систем. Розглянуто основні принципи та методи математичного планування експерименту в дизайні досліджень та розробки ГЛФ.

Другий розділ присвячений обґрунтуванню загальної концепції, об'єктів та методів дослідження наведено алгоритм теоретичного обґрунтування та експериментального дослідження з розробки ГЛФ в залежності від класу БСК, що окреслює основні кроки розробника під час створення нового оригінального або генеричного ЛЗ у вигляді ГЛФ. Показана послідовність проведення досліджень фізичних та фармако-технологічних властивостей АФІ, напівпродуктів та ГЛЗ: розчинність, проникність, поліморфізм, форма і розмір часток, текучість, насипна густина та густина після усадки. Визначено методи та умови біофармацевтичних досліджень ГЛФ: порівняльної кінетики вивільнення *in vitro* за процедурою біокейвер для АФІ 1 або 3 класу БСК (вивільнення не менше 85 % АФІ за 15 хв), клінічних досліджень або біоеквівалентності *in vivo* для АФІ 2 і 4 класу

БСК та 3 класу (вивільнення не менше 85 % АФІ за 30 хв) з метою підтвердження біодоступності та біоеквівалентності створених препаратів. Наведено характеристику та властивості предметів дослідження: АФІ для інноваційних ТЛФ – амізону, антралю та компонентів ЛЗ Барбовал, капсули; АФІ для генеричних ЛЗ – торсеміду, бісопрололу фумарату, валацикловіру гідрохлориду, езомепразолу магнію тригідрату, різних класів БСК, що були використані в процесі дослідження. Обґрунтовано вибір методик для проведення фізико-хімічних, фармако-технологічних, математико-статистичних, аналітичних, мікробіологічних і біофармацевтичних досліджень.

У третьому розділі висвітлено дослідження асортименту лікарських форм та допоміжних речовин, які представлені в лікарських засобах, що зареєстровані на території України, вивчення асортименту наявних ЛЗ на ринку України. Всього проаналізовано 10710 найменувань ЛЗ. Встановлено, що таблетки займають 49,51 % серед інших лікарських форм. Серед ТЛФ найбільш розповсюджені таблетки, вкриті оболонкою. Для з'ясування тенденцій розвитку сучасного виробництва ТЛФ вивчено найбільш поширені групи допоміжних речовин для виробництва таблеток без оболонки та з оболонкою, спеціальних видів таблеток.

У четвертому розділі визначено технологічні основи розробки і виробництва твердих лікарських форм з діючими речовинами 1 класу БСК (торсемід, бісопрололу фумарат, фенобарбітал). Представлено результати експериментальних досліджень з розробки складу та технології таблеток торсеміду 10 мг, бісопрололу фумарату 10 мг та твердих капсул Барбовал. АФІ 1 класу БСК мають високу розчинність та високу проникність, тому під час розробки ГЛЗ з досліджуваними речовинами немає обмежень у використанні виду та кількості ДР, біодоступність ЛЗ обумовлюють фармако-технологічні показники таблеток та кінетика вивільнення *in vitro*, яка для генерика має співпадати з референтним препаратом. Обґрунтовано і представлено експериментальні дослідження з розробки складу і технології: таблеток із діючих речовин торсеміду та бісопрололу фумарату методом

прямого пресування; лікарського засобу Барбовал®, тверді капсули з рідкими діючими речовинами з леткими властивостями та фенобарбіталом.

У п'ятому розділі визначено технологічні та біофармацевтичні основи розробки твердих лікарських форм з діючими речовинами 3 класу БСК (амізон, валацикловіру гідрохлорид), представлено результати експериментальних досліджень з розробки технології таблеток на основі АФІ 3 класу БСК: амізону та валацикловіру гідрохлориду. Досліджувані з АФІ 3 класу БСК ТЛФ мають високу розчинність та низьку проникність, остання впливає на вибір дози ЛЗ. Розкрито особливості створення таблеток із добре розчинних діючих речовин (на прикладі таблеток Амізон) методом пресування з попередньою вологою грануляцією. З метою маскування гіркого смаку амізону запропоновано нанесення полімерної плівкової оболонки на таблетки-ядра. Для оптимального складу оболонки було обрано готову систему плівкоутворювачів OPADRY II 85F Clear (полівініловий спирт (ПВС), поліетиленгліколь (ПЕГ), твін 80, тальк) фірми Colorcon Великобританія, підібрано технологічні параметри процесу, обрано оптимальні режими нанесення оболонки.

Досліджено особливості створення твердих лікарських форм на основі діючої речовини 3 класу БСК валацикловіру гідрохлориду, зокрема проведені дослідження з АФІ 3 класу БСК валацикловіру гідрохлориду з метою створення оптимального складу та технології таблеток валацикловіру гідрохлориду, вкритих оболонкою. Встановлено, що найбільш важливими показниками якості для таблеток валацикловіру гідрохлориду 500 мг були розпадання та стираність таблеток. Для визначення оптимального складу полімерної оболонки для таблеток-ядер на основі валацикловіру гідрохлориду досліджено вплив 10-ти плівкоутворюючих систем на основні показники якості покритих таблеток валацикловіру гідрохлориду: зовнішній вигляд, стійкість до роздавлювання, розпадання. За результатами дослідження фармако-технологічних показників таблеток Валавір з плівковими оболонками відібрано оптимальний склад плівкоутворюючої системи. Це плівкоутворююча система на основі Sepifilm 050 фірми Seppic,

Франція з додаванням кандурину (4:1). З метою підбору оптимальних параметрів технологічного процесу було вивчено кількісні фармацевтичні фактори для встановлення оптимальних параметрів технологічного процесу. За результатами досліджень запропоновано оптимальний склад таблеток Валавір 500 мг, в/о, препарат зареєстровано під торговою назвою Валавір.

У шостому розділі «Розробка та дослідження таблеток з полімерною оболонкою на основі діючих речовин 2 і 4 класу БСК (антраль, езомепразол)» приведено результати експериментальних досліджень з розробки складу та технології ТЛФ на основі АФІ 2 класу БСК з низькою розчинністю та високою проникністю – езомепразолу магнію тригідрату та 4 класу БСК з низькою розчинністю і низькою проникністю – антралю. На основі попередніх досліджень було встановлено, що для виробництва таблеток антраль раціонально використовувати метод пресування з попередньою вологою грануляцією. При цьому необхідно підібрати раціональний наповнювач, розпушувач, зволожувач, змашувальні та ковзні ДР, а також солюбілізатор, який покращуватиме змочування АФІ при зволоженні та поверхні таблеток-ядер під час нанесення полімерної оболонки, так як частинки порошку антралю мають гідрофобну поверхню. Дисперсійний аналіз експериментальних даних показав, що при використанні плівкоутворюючої системи Opadry II 85G 25557 red отримано таблетки з найвищими оцінками експертів щодо зовнішнього вигляду та розпадання. Наступним кроком в розробці було вивчення кількісних факторів, а саме концентрації розчину плівкового покриття та оптимальних параметрів нанесення. За сукупністю отриманих даних обрано оптимальний склад таблеток Антраль 0,2 г, в/о.

Обґрунтовано та здійснено розробку оптимального складу лікарського засобу з езомепразолу магнію тригідратом у вигляді таблеток в/о. У ході дослідження автор переконливо доводить, що оскільки пелети при пресуванні в таблетку можуть руйнуватися, необхідно створити амортизаційну подушку у вигляді грануляту, який би зменшував руйнівний вплив пресування та підібрати такий склад грануляту, щоб при різних

технологічних операціях не виникало розшарування маси для таблетування, тому при розробці складу таблеток-ядер езомепразолу вирішено використовувати метод пресування з попередньою вологою грануляцією та різні технологічні прийоми введення ДР в таблетку для отримання маси із задовільним фракційним складом гранул. На основі проведених досліджень обрано оптимальний склад таблеток Езомепразол, 40 мг, в/о, препарат зареєстровано під торговою назвою Езонека.

У сьомому розділі здійснено спеціальні дослідження якості твердих лікарських форм, які забезпечують створення біодоступних лікарських засобів» приведено результати дослідження розчинності та проникності на прикладі АФІ амізон, вивчення явища поліморфізму ЛР в ТЛФ на основі торсеміду, бісопрололу фумарату та валацикловіру гідрохлориду, порівняльні кінетики вивільнення з ЛФ досліджених та референтних препаратів *in vitro* та результати дослідження біоеквіваентності *in vivo* на прикладі готових ЛЗ на основі валацикловіру гідрохлориду.

У восьмому розділі «Наукове обґрунтування методів контролю якості і дослідження стабільності» приведено стислий опис методів контролю якості та результати дослідження стабільності розроблених ГЛЗ. Розробка та валідація методів контролю якості препаратів Торсид, таблетки 10 мг, Бісопрол 10 мг, табл., Амізон 0,25 г табл. в/о, Валавір 500 мг, табл. в/о, Антраль 0,2 г, табл. в/о, Барбовал, капсули, Езонека 40 мг, табл. в/о проведена в умовах Центральної лабораторії фармацевтичної розробки ПАТ «Фармак». У результаті аналізу й оцінки необхідності й достатності показників якості розроблених препаратів в МКЯ на вищезазначені таблетки та капсули було включено наступні показники: опис, ідентифікація, середня маса, однорідність дозованих одиниць, розчинення, мікробіологічна чистота, супровідні домішки та кількісне визначення. У відділі контролю якості ПАТ «Фармак» проведено апробацію даних методів контролю в процесі розробки препаратів та використання при виробництві промислових серій препаратів. В результаті вивчення стабільності ГЛЗ встановлено терміни придатності та умови зберігання розроблених препаратів.

Робота Гурєвої С. М. відрізняється значним фактичним матеріалом, оригінальними сучасними підходами до вирішення задач. Загальні висновки логічно витікають із основного змісту дисертації. Висновки до розділів і загальні висновки є науково обгрунтованими та експериментально доведеними, підтвердженими результатами статистичної обробки даних.

Автореферат дисертації як за структурою, так і за змістом відповідає основним положенням дисертації.

Проте, поряд з позитивною характеристикою дисертаційної роботи є деякі питання та зауваження:

1. Інколи (табл. 8.4, 8.6, 8.8) у результатах розрахунків наведено зайві значущі цифри, які не забезпечені результатами вимірів.

2. Текст третього розділу дисертації дещо переобтяжений деталізованими поясненнями щодо застосування допоміжних речовин у виготовленні твердих форм. На нашу думку, фрагменти цього розділу доцільно було б перенести у додатки, так як з вказаного питання опубліковано 4 наукові статті.

3. Дослідження із використанням основних принципів БСК в нашій країні проведені вперше. Опрацьована методологія, однак цікаво наскільки змінюється дизайн досліджень і випадку використання основних положень БСК та без використання їх при розробці ТЛФ. Дисертанту доцільно було б дати порівняння алгоритму проведення досліджень з розробки ТЛФ без використання БСК АФІ та із застосуванням її принципів.

Проте, наведені зауваження не є суттєвими та не впливають на загальну позитивну оцінку рецензованої роботи, яка написана сучасною науковою українською мовою, добре оформлена.

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці. Результати дослідження мають широке практичне використання: впроваджені у фармацевтичне виробництво – серійний випуск таблетованих лікарських форм ПАТ «Фармак» та у науково-педагогічний процес на кафедрах технології ліків фармацевтичних факультетів. Результати дослідження можуть бути рекомендованими для підготовки магістрів та

