

Отзыв

официального оппонента профессора, заведующего кафедрой фармации федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора фармацевтических наук (15.00.01 – технология лекарств и организация фармацевтического дела), профессора Петрова Александра Юрьевича на диссертационную работу Булатова Ильи Петровича «Технология и стандартизация таблеток фелодипина и параминобензоилгидразида янтарной кислоты», представленную в диссертационный совет Д.208.068.02 при Пермской государственной фармацевтической академии на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – технология получения лекарств

Актуальность темы диссертации

В утвержденной Стратегии развития фармацевтической промышленности России на период до 2020 года большое внимание уделяется увеличению обеспеченности населения и учреждений системы здравоохранения жизненно необходимыми и важнейшими лекарственными средствами отечественного производства, к числу которых относятся препараты антидиабетического и гипотензивного действия.

Сахарный диабет является хроническим и социально значимым заболеванием и широко распространен во многих странах, включая и Россию. В связи с тем, что используемая в настоящее время терапия недостаточно эффективна и не позволяет полностью избежать всех последствий заболевания, создание нового эффективного антидиабетического пролонгированного препарата смешанного механизма действия является актуальным.

При лечении гипертонической болезни одним из наиболее эффективных и современных препаратов является фелодипин, который обладает сосудистой селективностью. В настоящее время в России зарегистрировано 4 производителя таблеток фелодипина пролонгированного

действия, которые в розничной аптечной сети представлены препаратами «Плендил» (АстраЗенека, Швеция) и «Фелодип» (Тева, Израиль).

Препараты пролонгированного действия поддерживают содержание лекарственного средства в крови и тканях на постоянном уровне, повышают эффективность лечения и снижают вероятность развития побочных эффектов. Они удобны для больных и медицинского персонала за счет уменьшения частоты приема, а также удешевляют лечение.

Поэтому разработка отечественных таблеток с пролонгированным высвобождением на основе фелодипина и пара-аминобензоилгидразида янтарной кислоты является актуальной задачей для российской фармацевтической промышленности.

Научная новизна исследований заключается в том, что в работе проведено изучение технологических свойств субстанций фелодипина и пара-аминобензоилгидразида янтарной кислоты, в результате которого выявлена необходимость использования, как метода прямого прессования, так и метода влажного гранулирования. На основании литературных данных автором был выбран определенный перечень вспомогательных веществ, которые легли в основу пролонгирующего комплекса при разработке препаратов. Научной новизной также характеризуются результаты фармакологических исследований по подбору дозы пара-аминобензоилгидразида янтарной кислоты в таблетках.

Научную значимость имеют результаты исследований по разработке методик количественного определения действующих веществ и посторонних примесей в разработанных таблетках фелодипина и пара-аминобензоилгидразида янтарной кислоты.

Практическая значимость результатов и их внедрение

Необходимо отметить высокий уровень практического внедрения разработок автора. Технология, методики контроля качества фелодипина таблеток пролонгированного действия, покрытые оболочкой 2,5 мг, 5 мг и

10 мг апробированы в промышленных условиях ЗАО «Березовский фармацевтический завод»; разработаны промышленный регламент и проект ФСП.

Разработанные методики оценки качества пролонгированных таблеток пара-аминобензоилгидразида янтарной кислоты 50 мг успешно апробированы в РИЦ «Фарматест» ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России.

Оценка содержания диссертации и ее завершенность

Диссертация Булатова И.П. написана по общепринятым плану и состоит из введения, обзора литературы, 3 глав экспериментальных исследований, общих выводов, списка литературы, который включает 165 источников, из них 29 на иностранных языках и приложения.

Работа изложена на 132 страницах машинописного текста, содержит 21 таблицу и 21 рисунок.

В приложении приведены хроматограммы теста «Растворение» раствора «плацебо» и испытуемого раствора таблеток фелодипина в определенные моменты времени, а также копии документов, подтверждающие внедрение результатов исследований в практику (акт аprobации методик анализа, проект ФСП, акт внедрения технологии, промышленный регламент).

Работа изложена научным языком с использованием общепринятых терминов и определений, имеет завершенную и логическую структуру.

Во введении автором обоснована актуальность темы, сформулированы цели и задачи исследования, охарактеризованы научная новизна, практическая значимость работы и внедрения результатов исследования, аprobация работы, личное участие автора в получении научных результатов, публикации, связь задач исследования с проблемным планом фармацевтических наук, положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы (глава 1) обосновано производство лекарственной формы с пролонгированным высвобождением, описаны способы увеличения времени высвобождения действующего вещества из таблетки и указаны основные вещества, подходящие для получения таблеток с замедленным высвобождением.

В обзоре также приведена классификация и краткое описание пролонгированных лекарственных форм, наиболее часто используемые методы таблетирования, приведена классификация вспомогательных веществ и описание вспомогательных веществ, использованных при разработке составов таблеток фелодипина и пара-аминобензоилгидразида янтарной кислоты.

В завершении главы автор приводит информацию о фармакотерапевтической эффективности препаратов и некоторые основные методы определения биодоступности (вращающаяся корзинка, лопастная мешалка и проточная ячейка).

Вторая глава традиционно посвящена материалам и методам, используемым автором. В данной главе достаточно подробно описаны свойства использованных субстанций и вспомогательных веществ, материалы первичной упаковки. Во второй половине указанной главы достаточно подробно описаны методики определения технологических свойств исходных субстанций и готовых лекарственных препаратов, которые использовались автором при проведении исследований.

В третьей и четвертой главах показаны результаты собственных исследований автора, содержащих большой экспериментальный материал, который иллюстрирован таблицами и рисунками.

Третья глава содержит экспериментальный материал по разработке состава и технологии нового воспроизведенного лекарственного препарата с пролонгированным высвобождением фелодипина.

Для разработки состава и технологии таблеток фелодипина автор использует обычную и микронизированную субстанции, используя при этом для получения таблеток метод прямого прессования и метод влажного гранулирования. Также автором представлена технология производства таблеток с получением твердой дисперсной системы, содержащей фелодипин. Таблетки покрывались защитной оболочкой. Проведенные исследования по изменению содержания лактозы в составе таблеток фелодипина и результаты теста «Растворение» позволили автору подобрать оптимальный состав и динамику высвобождения фелодипина из таблетки. Исследования по кинетике высвобождения действующего вещества из таблеток фелодипина подтвердили их биоэквивалентность с оригинальным препаратом.

Также в главе представлена валидация методик анализа таблеток по основным показателям (специфичность, линейность, правильность, воспроизводимость, предел количественного определения), результаты которой подтверждают применимость разработанных методик анализа к проверке качества разработанных таблеток. В процессе изучения стабильности предложенного состава таблеток в естественных условиях автором был установлен предварительный срок хранения таблеток.

Приведенные выводы по главе отражают основное содержание полученных и приведенных экспериментальных данных.

Четвертая глава посвящена составу и технологии таблеток параминобензоилгидразида янтарной кислоты из субстанции, синтезированной в ПГФА. По порядку изложения материала глава похожа на предыдущую главу, кроме начала, где рассматривается вопрос о выборе оптимальной

дозировки лекарственного препарата в разрабатываемых таблетках. Автором приведена спецификация на субстанцию пара-аминобензоилгидразида янтарной кислоты с последующим изложением основных технологических показателей субстанции. При разработке состава и технологии таблеток пара-аминобензоилгидразида янтарной кислоты 0,05 г проведен анализ четырех составов с контролем эффекта пролонгации по данным теста «Растворение» и выбор оптимального состава. На основании полученных данных разработана технологическая схема производства таблеток.

Также автором проведены исследования по биодоступности разработанных таблеток с использованием теста «Растворение». Процесс стандартизации включает разработку методики количественного определения действующего вещества и посторонних примесей. Важным моментом окончания разработки является изучение стабильности разработанной лекарственной формы в течение заявленного срока годности.

Выводы логически вытекают из поставленных задач и проведенных исследований.

Результаты, выносимые на защиту

Автор выносит на защиту следующие положения:

- результаты изучения физико-химических и технологических свойств субстанции фелодипина и пара-аминобензоилгидразида янтарной кислоты.
- результаты исследования по обоснованию состава и технологии таблеток фелодипина.
- результаты исследования по обоснованию состава и технологии таблеток пара-аминобензоилгидразида янтарной кислоты.
- результаты биофармацевтических исследований таблеток фелодипина и пара-аминобензоилгидразида янтарной кислоты.
- результаты изучения стабильности таблеток фелодипина и пара-аминобензоилгидразида янтарной кислоты.

- результаты разработки методов стандартизации таблеток фелодипина и пара-аминобензоилгидразида янтарной кислоты.

Совокупность результатов вышеуказанных исследований позволяет автору предложить решение актуальной задачи, направленной на разработку эффективных таблетированных лекарственных средств пролонгированного действия фелодипин и пара-аминобензоилгидразид янтарной кислоты.

Достоверность, обоснованность результатов и выводов

Экспериментальные данные, приведенные в диссертационной работе, не вызывают сомнения, так как базируются на достаточном по объему и количеству материале исследования, выполненных с помощью современных методов физико-химического анализа (СФМ, ВЭЖХ), методик технологических, биофармацевтических и фармакологических экспериментов. Полученные результаты исследований статистически обработаны. Научные положения и выводы, сформулированные в диссертации Булатова И.П., являются обоснованными и логически вытекают из результатов экспериментов.

Весь основной материал диссертации опубликован в 15 научных работах, из которых 2 статьи в журналах Перечня ВАК.

В заключении представлено авторское видение результатов исследований.

Положительно оценивая результаты диссертации в целом, следует отметить некоторые замечания:

Замечания.

1. Некоторые ссылки на литературу не отвечают содержанию текста, например, стр.12 [60] и т.д.

2. Раздел 1.1. обзора уж очень фрагментарен и краток для обсуждения проблемы. Наверное, коль скоро речь идет о таблетках пролонгированного действия, то и обзор надо было посвятить именно этой проблеме.

3. В разделе 1.5. обсуждаются вспомогательные материалы. Наверное, было бы более полезно привести и другие вспомогательные вещества, используемые для пролонгации, например, структурный полимер, используемый в производстве теопэка и т.д.

4. Раздел 1.6. Обсуждается фармакопейный тест растворение из ГФ 12, чего его обсуждать он четко регламентирован, можно было бы сравнить различные методы из фармакопей мира хотя бы или проанализировать требования ГФ 13.

5. Выводы по обзору. Вывод 1 безусловно правильный, но он совсем не следует из обзора.

6. Табл.2.1. МКЦ, лактоза, магния стеарат ПЭГ, аэросил – есть отечественные НД, например, на аэросил – Полисорб МП фармакопейный продукт.

7. Одна из целей – отечественные вспомогательные вещества – вся НД только импортная, так Вы достигли цель или нет?

8. На стр. 78 Автором проведена валидация методики количественного определения примесей, а где валидация методики определения действующего вещества, а когда была разработана сама методика?

9. Вывод 10 достаточно странен, причем тут технология и стандартизация, тогда следует вернуться к такому понятию как валидация технологического процесса, о чем, кстати, в ссылке [24] идет речь.

Вопросы.

Как Вы осуществляли процесс подбора состава ингредиентов для таблеток фелодипина?

Но высказанные замечания не влияют на положительную оценку работы Булатова Ильи Петровича.

Заключение: Диссертационная работа Булатова Ильи Петровича «Технология и стандартизация таблеток фелодипина и параминобензоилгидразида янтарной кислоты», является научно-квалификационной работой, в которой решен комплекс задач, связанных с разработкой новых лекарственных средств содержащих природные компоненты в качестве активных составляющих, что имеет важное значение для современной фармацевтической науки и практики.

По актуальности проведенных исследований, их научно-практической значимости, уровню внедрения в производство, уровню апробации и опубликованию основных положений в печати диссертация соответствует требованиям п. п. 9 – 14 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (в ред. от 28.08.2017 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор – Булатов Илья Петрович заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 - технология получения лекарств.

Официальный оппонент

доктор фармацевтических наук (15.00.01 – технология лекарств и организация фармацевтического дела), профессор,

заведующий кафедрой фармации федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,



Петров Александр Юрьевич

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
620028, Россия, г Екатеринбург, Свердловская область, ул. Репина, 3, (343) 214-85-20,
<http://usma.ru/>, e-mail: unitmp@yandex.ru

Подпись профессора д.ф.н. Петрова А.Ю. заверяю. Начальник УК ФГБОУ ВО УГМУ

24 августа 2018 г.

В.Д.Петренюк

