

Отзыв

официального оппонента на диссертационную работу Иванцова Евгения Николаевича «Разработка состава, технологии и методик анализа лекарственных препаратов гипотензивного действия лизиноприл и Де-Криз», представленную в диссертационный совет Д 208.068.01 при Пермской государственной фармацевтической академии на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальностям: 14.04.01 – технология получения лекарств и 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия

Актуальность темы. 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 относится группа гипотензивных лекарственных препаратов.

В указанном аспекте представляет интерес лизиноприл - ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, для которого доказана эффективность действия и снижение побочных эффектов в самых различных клинических ситуациях. Не менее интересна его комбинация с длительно действующим блокатором Ca^{2++} каналов - амлодипином, для которой в многоцентровых рандомизированных исследованиях доказано, что сочетание вышеуказанных лекарственных веществ существенно превосходит по антигипертензивному эффекту каждый из компонентов.

Вместе с тем, в России на настоящий момент зарегистрированы только две оригинальные фиксированные комбинации лизиноприла и амлодипина, одна из которых производится в Венгрии, другая индийского производства.

Исходя из вышеизложенного и учитывая широкую распространенность артериальной гипертензии в России, проведение комплекса исследований по разработке составов, технологии, методик анализа и способов стандартизации таблеток, отечественных антигипертензивных препаратов лизиноприла и комбинированного препарата Де-Криз является актуальным.

Оформление диссертационной работы. Диссертационная работа Иванцова Е.Н. изложена на 256 страницах машинописного текста (из них 69 страниц приложения). Работа состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, трех глав экспериментальной части, общих выводов, списка литературы, включающего 216 библиографических источника, из которых 122 на иностранных языках. Диссертационная работа проиллюстрирована 40 рисунками, экспериментальные данные сведены в 78 таблицах.

В приложениях приведены таблицы по изучению стабильности таблеток лизиноприла и комбинированных таблеток лизиноприла с амлодипином (таблеток Де-Криз) в различных дозировках и упаковках; а также копии документов, подтверждающие внедрение результатов исследований в практику (акты апробации технологий и методик анализа, проекты ФСП, опытно-промышленные регламенты, заявления о государственной регистрации предлагаемых препаратов, разрешения на проведение их клинических испытаний).

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

Результаты, выносимые на защиту. Автор выносит на защиту следующие положения:

- результаты выбора оптимального состава и технологии таблеток лизиноприла и таблеток Де-Криз;
- результаты биофармацевтического изучения исследуемых таблеток;
- методики стандартизации таблеток лизиноприла и таблеток Де-Криз;
- экспериментальные данные по изучению стабильности таблеток лизиноприла и таблеток Де-Криз.

Совокупность результатов вышеуказанных исследований позволяет автору предложить решение актуальной задачи, направленной на разработку эффективных таблетированных лекарственных препаратов гипотензивного действия лизиноприл и Де-криз.

Научная новизна исследований заключается в том, что в работе проведено изучение технологических свойств изучаемых субстанций и их смесей, в результате которого выявлена необходимость использования влажного гранулирования, кроме того, с применением метода математического планирования эксперимента определены оптимальные комбинации вспомогательных веществ и разработаны рациональные технологии производства таблеток лизиноприла и таблеток Де-Криз. Научной новизной также характеризуются результаты исследований по изучению кинетики высвобождения действующих веществ в опытах «in vitro» а также острой и субхронической токсичности таблеток лизиноприла и Де-Криз в сравнении с существующими оригинальными препаратами, результаты которых свидетельствуют об их эквивалентности «in vitro» и эквитоксичности.

Научную значимость имеют результаты исследований по разработке методик количественного определения действующих веществ и посторонних примесей методом ВЭЖХ в разработанных таблетках лизиноприла и таблеток Де-Криз, валидационная оценка которых показала их пригодность для использования для оценки качества разработанных препаратов.

Практическая значимость результатов и их внедрение. Практическая значимость диссертационной работы не вызывает сомнения и заключается в том, что на основании проведенных исследований разработаны и положительно оценены при апробации в промышленных условиях составы, технологии и методики стандартизации таблеток Лизиноприл и таблеток Де-Криз в различных дозировках. Практическая значимость работы подтверждается разработкой проектов фармакопейных статей на предлагаемые таблетки Лизиноприл и таблетки Де-Криз в предлагаемых дозировках, которые предоставлены в Департамент государственного регулирования обращения лекарственных средств МЗ РФ. Материалы диссертационной работы внедрены в учебный процесс кафедры фармацевтической химии ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России.

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, выполненного с помощью современных методов физико-химического анализа (СФМ, ВЭЖХ), методик технологических, биофармацевтических и фармакологических экспериментов. Разработанные методики валидированы, результаты исследований статистически обработаны. Научные положения и выводы, сформулированные в диссертации Иванцова Е.Н., являются обоснованными и логически вытекающими из результатов экспериментов.

Весь основной материал диссертации опубликован в 13 научных работах, из которых 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК.

Автореферат диссертации и опубликованные работы отражают основные результаты исследований.

Достоинства и недостатки по содержанию и оформлению диссертации. Диссертационная работа написана методически верно, грамотно, легко читается, тщательно оформлена. Однако при рассмотрении диссертации возникли следующие вопросы и замечания:

1. Рационально было включить в диссертацию раздел «Заключение по обзору литературы», а не ограничиваться краткими выводами по отдельным подразделам, что позволило бы в большей степени систематизировать материал и облегчило бы восприятие материала.

2. На наш взгляд, в разделе 3.1.1 было бы более правильным пользоваться термином «прессование с предварительной сухой грануляцией», а не «прямое прессование».

3. В таблицы 9 и 22 и их описанию к таким характеристикам технологических свойств лактозы и исследуемых лекарственных веществ, как прочность на истирание, прочность на сжатие и распадаемость, следовало бы добавить фразу «экспериментальных таблеток (или прессовок), полученных на ее (их) основе».

4. В работе не указано, к какому классу согласно биофармацевтической классификации относятся исследуемые лекарственные вещества. Учитывая это и тот факт, что на данном этапе исследований установлена только

сопоставимость профилей растворения (разделы 3.2.3 и 3.2.4) более правильно было бы использование термина «эквивалентность «in vitro», а не биоэквивалентность?»

Заключение. Диссертация Иванцова Евгения Николаевича «Разработка состава, технологии и методик анализа лекарственных препаратов гипотензивно действия Лизиноприл и «Де-Криз» является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение такой задачи, имеющей существенное значение для фармацевтической отрасли, как расширение ассортимента эффективных, стабильных отечественных таблетированных препаратов гипотензивного действия и повышение уровня их стандартизации.

Диссертационная работа по актуальности избранной темы, степени обоснованности, достоверности и новизне научных положений и выводов, сформулированных в диссертации, соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г, а ее автор Иванцов Евгений Николаевич заслуживает присвоения искомой степени кандидата фармацевтических наук по специальностям: 14.04.01 – технология получения лекарств и 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Официальный оппонент:

Заведующая кафедрой фармацевтической технологии ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России,
доктор фармацевтических наук,
профессор
адрес 656038, г. Барнаул,
проспект Ленина, 40,
телефон: 8 (3852) 66-71-64,
e-mail: vft@agmu.ru



Турецкова Вера Феопеновна

14.05.2014 г

