

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента зам. главного технолога филиала ФГУП «НПО «Микроген» Минздрава России в г. Пермь «Пермское НПО «Биомед» на диссертационную работу Иванцова Евгения Николаевича «Разработка состава, технологии и методик анализа лекарственных препаратов гипотензивного действия лизиноприл и Де-Криз®, представленную на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – технология получения лекарств и 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия».

### **Актуальность темы диссертационной работы**

Артериальная гипертензия является одним из наиболее широко распространенных заболеваний человечества и главным фактором риска сердечно-сосудистой, цереброваскулярной заболеваемости и смертности населения.

Одним из наиболее известных, хорошо изученных и АПФ с широким спектром действия и доказанными органопротективными свойствами является препарат лизиноприл. В Государственном реестре лекарственных средств зарегистрировано 11 российских производителей таблеток Лизиноприла, имеющих разные составы и технологию.

Имеется достаточно данных об эффективности и безопасности комбинированных препаратов лизиноприла с амлодипином в сравнении с монотерапией лизиноприлом и амлодипином.

В настоящее время в России зарегистрировано две оригинальные комбинации лизиноприла и амлодипина «Экватор» (Венгрия) и «Эквакард» (Индия).

Маркетинговые исследования, проведенные ЗАО «Медисорб», г. Пермь, показали целесообразность производства таблеток лизиноприла и комбинированного препарата Де-Криз®, содержащего лизиноприл и амлодипин.

Составы, технологии и методики анализа лизиноприла и его комбинации с амлодипином, как правило, запатентованы производителями. Субстанции и вспомогательные вещества разных производителей имеют различные физические и технологические свойства, при производстве используется оборудование с различными техническими характеристиками.

Поэтому для реализации производства указанных препаратов на ЗАО «Медисорб» становятся актуальными исследования по разработке собственных составов, технологий и методик анализа таблеток лизиноприла и комбинированного препарата Де-Криз®.

### **Соответствие содержания диссертации заявленной специальности и отрасли науки**

Диссертационная работа соответствует основным направлениям научно-исследовательских работ ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России, номер государственной регистрации 01.9.50. 007417.

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.04.01 – технология получения лекарств и специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

### **Научная новизна исследований**

Автором в результате комплексного исследования технологических свойств субстанций лизиноприла и амлодипина, а также их смеси, установлена необходимость введения вспомогательных веществ и использования метода влажного гранулирования. С помощью математического метода планирования эксперимента разработаны оптимальные составы и рациональная промышленная технология производства таблеток лизиноприла и Де-Криз®.

Изучение кинетики высвобождения действующих веществ в опытах «*in vitro*», острой и субхронической токсичности разработанных таблеток показало их биоэквивалентность и эквивалентность с оригиналными препаратами.

Разработаны методики ВЭЖХ для количественной оценки действующих веществ и посторонних примесей в таблетках лизиноприла и Де-Криз®. Аттестация методик доказала их пригодность для практического использования.

### **Практическая значимость работы**

Необходимо отметить высокий уровень практического внедрения разработок автора. Технология, методы контроля качества лизиноприл таблетки 5, 10 и 20 мг; «Де-Криз®» таблетки 5 мг+10 мг и 10 мг+20 мг апробированы в промышленных условиях ЗАО «Медисорб»; разработаны ОПР.

ФСП на разработанные таблетки представлены в Департамент государственного регулирования обращения лекарственных средств Минздрава России для государственной регистрации. Получены разрешения для проведения клинических испытаний на лизиноприл таблетки 20 мг, «Де-Криз®» таблетки 10 мг+20 мг.

Материалы диссертации внедрены в учебный процесс кафедры фармацевтической химии факультета очного обучения ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России.

### **Оценка содержания диссертации и ее завершенность.**

Диссертация Иванцова Е.Н. написана по общепринятому плану. Она состоит из введения, обзора литературы, и 4 глав экспериментальных исследований, общих выводов, списка литературы, который включает 216 источников из них 122 на иностранных языках и приложения.

Работа изложена на 256 страницах машинописного текста (из них 69 страниц приложения), содержит 78 таблиц и 40 рисунков.

Основные положения диссертации широко обсуждены на конференциях республиканского и международного значения и конгрессе.

По результатам исследований опубликовано 13 печатных работ, из них 9 статей, в том числе 3 в изданиях Перечня ВАК.

**Во введении** автором обоснована актуальность темы, сформулированы цели и задачи исследования, охарактеризованы научная новизна, практическая значимость работы и внедрения результатов исследования, апробация 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)** рассмотрены значение лизиноприла и комплексных препаратов лизиноприла с амлодипином в клинической практике, методы определения лизиноприла в лекарственных формах, приведена оценка качества комбинированных лекарственных форм, содержащих амлодипина бензилат. Показано влияние ряда фармацевтических факторов, таких как природа и физическое состояние лекарственных веществ, природа и количество вспомогательных веществ, технология на биодоступность, терапевтическую активность и безопасность лекарственных препаратов.

В обзоре приведены составы таблеток лизиноприла 11 российских производителей, из которых видно, разнообразие составов таблеток лизиноприла и использование только двумя производителями метода прямого прессования.

Такое разнообразие составов и технологий, большинство которых защищено патентами, заставляет при освоении производства таблеток лизиноприла проводить комплекс исследований по разработке состава и технологии.

**Глава 2 (материалы и методы исследования)** содержит данные по физико-химическим свойствам лекарственных и вспомогательных веществ, результаты входного контроля субстанций лизиноприла и амлодипина, используемые стандартные образцы субстанций, технологическим, химическим, фармакологическим и физико-химическим методам исследования.

**В 3, 4 и 5 главах** отражены результаты собственных исследований автора и содержат большой фактический материал, который иллюстрирован таблицами и рисунками. Изложение материала построено достаточно логично.

**Третья глава** содержит обширный материал по разработке составов и технологии таблетированных лекарственных препаратов лизиноприла и Де-Криз®.

На основании изучения физико-химических и технологических свойств субстанции лизиноприла и смеси лизиноприла и амлодипина 2:1 автор установил необходимость введения вспомогательных веществ (наполнителей, связующих, антифрикционных и разрыхляющих) и использование метода влажного гранулирования.

В качестве наполнителя автор предлагает использовать лактозу, гранулирующего агента ПВП, разрыхляющего – крахмал картофельный и кукурузный, скользящего вещества – кальция стеарат, магния стеарат и их комбинацию с тальком.

Исследования, проведенные доктором наук диссертантом с помощью математического планирования эксперимента и обработки экспериментальных данных с использованием дисперсионного анализа, критерия Дункана и функции желательности, позволили выявить зависимость показателей качества таблеток от вспомогательных веществ и разработать оптимальные составы и технологию таблеток лизиноприла и Де-Криз®.

Автором изучены условия прессования и предложены оптимальные параметры процесса – остаточная влажность гранулята не более 2 %, давление прессования от 60 до 90 МПа. Исследования по кинетике высвобождения действующих веществ из таблеток лизиноприла и Де-Криз® подтвердили биоэквивалентность таблеток с оригинальными препаратами.

**Четвертая глава** посвящена разработке методик стандартизации таблеток лизиноприла 5, 10 и 20 мг. Автор изучил возможность

использования УФ-спектрофотометрии для количественной оценки таблеток лизиноприла. Изучены спектры лизиноприла и вспомогательных веществ и таблеток в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты, 0,1 М растворе натрия гидроксида и в воде. Установлено мешающее влияние вспомогательных веществ, они поглощают свет в той же области, что и сам лизиноприл.

Метод ВЭЖХ, позволяющий провести стандартизацию таблеток по показателям подлинность, посторонние примеси, количественное определение, в настоящее время широко используется в фармацевтическом анализе. Диссертантом проведены все необходимые исследования по подбору условий хроматографирования. На основании химических свойств и строения лизиноприла были подобраны условия для количественной оценки: состав подвижной фазы (ацетонитрил – фосфатный буферный раствор pH 7,0 с тетрабутиламмония гидросульфатом 15:85), длина волны детектирования, скорость потока, температура колонки, объем вводимой пробы. В этих же условиях наблюдалось и удовлетворительное разделение лизиноприла и примеси лизиноприла – дикетопиперазина. Разработанная методика аттестована (провалидирована) по специфичности, линейности, правильности, прецизионности, пригодности хроматографической системы, пределу определения лизиноприла, пределу обнаружения примеси. Автором установлены нормы содержания примесей: лизиноприла дикетопиперазина не более 1,5 %; неидентифицируемой примеси не более 0,5 %, суммарное содержание не более 2 %.

Методика ВЭЖХ включена в проект ФСП ЗАО «Медисорб» для определения показателей «Подлинность», «Растворение», «Однородность дозирования», «Посторонние примеси», «Количественное определение».

Срок годности таблеток установлен в условиях естественного хранения при температуре  $(25\pm2)$  °C и составляет 3 года.

**В пятой главе** описаны исследования по разработке методик стандартизации таблеток Де-Криз® 5 мг+10 мг и 10 мг+20 мг. Показано, что

для оценки качества таблеток нельзя использовать УФ спектрофотометрию. Диссертантом проведены все исследования для разработки метода ВЭЖХ, установлены оптимальные условия хроматографии для совместного количественного определения амлодипина и лизиноприла: состав подвижной фазы (вода – метанол – ацетонитрил – 0,15 М раствор триэтиламина pH 3,5 в режиме линейного градиента от соотношения 80:10:0:10 до достижения соотношения 20:10:60:10), длина волны детектирования, скорость потока, температура колонки, объем вводимой пробы. Методика аттестована на модельных смесях по специфичности, линейности, правильности, прецизионности, пригодности хроматографической системы, пределу определения лизиноприла и амлодипина.

Автором доказана возможность использования метода ВЭЖХ для определения посторонних примесей амлодипина и лизиноприла в таблетках Де-Криз®. Установлены оптимальные условия разделения субстанции и примесей: состав подвижной фазы (вода-ацетонитрил-0,15 М раствор триэтиламина pH 4,5 в режиме линейного градиента от соотношения 85:5:10 до достижения соотношения 51,3:38,7:10), длина волны детектирования лизиноприла 210 нм, амлодипина 235 нм, скорость потока, температура колонки, объем вводимой пробы. Определение специфичности методики показало, что пики лизиноприла, лизиноприла дикетопиперазина, амлодипина и продукта его окисления на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы хорошо отделены от системных пиков и пиков вспомогательных веществ.

Методика ВЭЖХ включена в проект ФСП ЗАО «Медисорб» для определения показателей «Подлинность», «Растворение», «Однородность дозирования», «Посторонние примеси», «Количественное определение».

Срок годности таблеток установлен в условиях естественного хранения при температуре  $(25\pm2)$  °C и составляет 2 года.

**Выводы** логически вытекают из сущности проведенных исследований и соответствуют задачам исследования. Основные положения диссертации достаточно полно отражены в автореферате.

### **Замечания по содержанию и оформлению работы**

В целом работа представляет собой завершенное исследование. Поставленные автором цель и задачи выполнены. Вместе с тем, диссертационная работа не лишена некоторых недостатков:

1. В главе 2 входной контроль субстанции амлодипина проведен по НД с истекшим сроком действия 2002 г.
2. В главе 3 при выборе оптимальных составов таблеток лизиноприла и Де-Криз® не приведены исследуемые составы, только номера.
3. Учитывая разные технологические свойства субстанций, для практики представляло бы интерес создание таблеток из субстанций разных производителей для включения этих субстанций в проекты ФСП.
4. Как Вы объясните неустойчивую базовую линию на хроматограммах СО амлодипина и лизиноприла, таблеток Де-Криз®?
5. В тексте диссертации встречаются неудачные выражения, опечатки, дублирование текста на страницах 29, 33, 72 и др.

Сделанные замечания не снижают достоинства и значимость проведенных исследований.

### **Заключение**

По актуальности, объему, уровню исследования, новизне, практической значимости, достоверности полученных результатов, уровню аprobации, публикациям в печати диссертационная работа Иванцова Евгения Николаевича «Разработка состава, технологии и методик анализа лекарственных препаратов гипотензивного действия лизиноприл и Де-Криз®, представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – технология получения лекарств и 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия, соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых

степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г, а её автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.01 – технология получения лекарств и 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Официальный оппонент  
зам. главного технолога  
филиала ФГУП «НПО «МикроГен»  
Минздрава России в г. Пермь  
«Пермское НПО «Биомед»,  
канд. фармац. наук,

27.05.2014 г

Почтовый адрес: 614089, г. Пермь, ул.Братская,177

Тел.8(342)262 33 89

El-mail: n.a.vankova@microgen.ru

Подпись Ваньковой Н.А. заверяю

Начальник отдела кадров

филиала ФГУП «НПО «МикроГен»

Минздрава России

в г. Пермь «Пермское НПО «Биомед»

Нина Алексеевна Ванькова

*Нина*

Л.В. Макурина

