

Министерство здравоохранения
Российской Федерации



государственное бюджетное образовательное
учреждение

высшего профессионального образования
«ТЮМЕНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ
МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»

(ГБОУ ВПО ТюмГМА Минздрава России)

Одесская ул. д. 54, Тюмень, 625023

тел. (3452) 20-21-97, факс (3452) 20-62-00

E-mail: tgma@tyumsma.ru

ОКПО 01963551, ОГРН 1027200835859

ИНН/КПП 7203001010/720301001

20.05.2014 № _____

УТВЕРЖДАЮ
ректор ГБОУ ВПО «Тюменская
государственная
медицинская академия»,
член-корреспондент РАМН,
д.м.н., профессор



Ирина Васильевна
Медведева

20 мая 2014 г.

О Т З Ы В

ведущей организации о научной и практической значимости диссертационной работы Иванцова Евгения Николаевича «Разработка состава, технологии и методик анализа лекарственных препаратов гипотензивного действия лизиноприл и Де-Криз», представленной в диссертационный совет Д 208.068.01 при ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальностям 14.04.01 – технология получения лекарств и 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия

Актуальность темы выполненной работы.

Артериальная гипертензия остается серьезной проблемой в здравоохранении и занимает одно из ведущих мест по распространенности, социально-экономическому ущербу, влиянию на уровень здоровья и качество жизни населения РФ. В качестве основных объектов исследования автор избрал лекарственные субстанции лизиноприла дигидрата, амлодипина бесилата и их комплекс в таблетированной лекарственной форме. Лекарственные средства в форме таблеток являются одним из самых распространенных в фармацевтическом производстве препаратов, в том числе и для лечения данной нозологии. В России зарегистрировано только два оригинальных препарата производства зарубежных компаний: «Экватор» (Венгрия), и «Эквакард» (Индия), имеющие определенные преимущества в отношении безопасности и эффективности: в их составе содержатся проверенные практикой комбинации лизиноприла и амлодипина. Значительный объем представленных автором литературных данных клинического использования лизиноприла и амлодипина и проведенный маркетинговый анализ свидетельствуют о целесообразности производства отечественных препаратов на основе названных

субстанций. Однако составы, технология и качество исходных субстанций данных препаратов запатентованы зарубежными производителями, что затрудняет производство дженериков в условиях отечественных предприятий без проведения собственных исследований.

Согласно биофармацевтической концепции, производство отечественных аналогов препаратов в форме таблеток ввиду использования вспомогательных веществ, оборудования с различными технологическими характеристиками требует углубленных комплексных исследований по разработке состава, технологии, промежуточного и итогового контроля качества, изучения сроков хранения, безопасности и сравнительной биологической доступности в отношении применяемых в практике зарубежных аналогов.

Проведенное автором исследование несет высокую социальную значимость для здравоохранения и в полной мере отвечает задачам инвестиционной политики развития фармацевтической промышленности по расширению номенклатуры отечественных препаратов.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России, ЗАО «Медисорб» (номер государственной регистрации 01.9.50.007417).

Научная новизна исследований и полученных результатов.

Необходимо отметить, что диссертационная работа носит комплексный характер и при ее выполнении проведен значительный объем исследований с применением физико-химических, технологических, фармакологических, токсикологических и биофармацевтических методов. При изучении физико-химических и технологических свойств субстанции лизиноприла и амлодипина определены основные направления исследований по оптимизации состава таблетлируемых масс, учитывающие неудовлетворительные показатели сыпучести, насыпной плотности и распадаемости исходного сырья. При разработке препаратов автор уделяет особое внимание безвредности избранных вспомогательных веществ, качеству таблеток в соответствии с нормативными документами и экономической эффективности производства препаратов.

В результате проведенных экспериментальных исследований, в том числе и с применением метода математического планирования эксперимента, установлен оптимальный состав, включающий наполнители, связующие, антифрикционные и разрыхляющие вещества. Изучена и предложена рациональная технология таблеток лизиноприла и лекарственной смеси лизиноприла с амлодипином в соотношении 2:1 (Де-Криз), установлены оптимальные параметры прессования (давление прессования и остаточная влажность).

Автором проведен значительный объем исследований по разработке методик анализа субстанции лизиноприла и амлодипина и стандартизации их таблетированных форм. В связи с наличием вспомогательных веществ и проведением предварительных экспериментов различными методами в качестве основного был избран метод ВЭЖХ. Валидационная оценка разработанных методик анализа на основе метода ВЭЖХ проведена по ряду важных показателей

химического анализа: специфичность, пригодность хроматографической системы, предел определения, прецизионность и др. Следует отметить, что специфичность методик и высокая чувствительность анализа позволяют проводить оценку качества разработанных препаратов при взаимном присутствии лизиноприла и амлодипина, продуктов их деструкции и вспомогательных веществ.

Универсальность разработанных автором методик ВЭЖХ имеет важное значение при оценке содержания биологически активных веществ в разработанных препаратах и качества их по таким показателям, как «Подлинность», «Растворение» и «Однородность дозирования».

Автором проведены биофармацевтические исследования по сравнительной кинетике высвобождения действующих веществ из таблеток лизиноприла и Де-Криз, которые подтверждают их биоэквивалентность оригинальным препаратам: Ирумед фирмы «БЕЛУПО» и Экватор фирмы «Гедеон Рихтер» соответственно. В качестве основных критериев оценки результатов фармацевтической доступности («вращающаяся корзинка») были избраны основные параметры кинетики (период полурасстворения, коэффициент различия, коэффициент подобия).

Сравнительные результаты исследования острой и субхронической токсичности разработанных препаратов (Лизиноприл, Де-Криз) и их зарубежных аналогов (Ирумед, Экватор) в экспериментах на животных (мыши, крысы) свидетельствуют о равной безвредности и переносимости. Эквивалентность результатов подтверждена данными токсикометрии, по ряду биохимических показателей крови, морфологических и гистологических исследований.

В результате исследований впервые предложены промышленно адаптируемые технологии отечественных препаратов (Лизиноприл и Де-Криз) с максимально возможной биологической доступностью и стабильностью при хранении, не уступающие показателям качества оригинальных препаратов и отвечающие задаче перехода отечественной фармацевтической промышленности на требования GMP.

Значимость для науки и производства результатов, полученных автором диссертации.

Исследованиями физико-химических и технологических свойств субстанции лизиноприла и физической смеси лизиноприла и амлодипина установлены отрицательные характеристики, несовместимые с процессом таблетирования и требующие коррекции с использованием вспомогательных веществ. В результате эксперимента с модельными образцами прописей разрабатываемых препаратов и применением математического планирования эксперимента, обработки данных посредством дисперсионного анализа, Критерия Дункана и функции желательности установлены оптимальные составы лекарственных и вспомогательных веществ, отвечающие основным критериям процесса таблетирования и качества лекарственных форм.

Впервые разработана нормативная и нормативно-техническая документация на отечественные таблетки Лизиноприл 5 мг, 10 мг, 20 мг и два состава таблеток Де-Криз, содержащие физическую смесь амлодипина и лизиноприла 5мг + 10мг и 10мг + 20мг соответственно. Технология и методы стандартизации лекарственных форм с положительным результатом апробированы в условиях фармацевтического

предприятия ЗАО «Медисорб», что подтверждено актами апробации опытно-промышленных регламентов и воспроизводимости показателей качества на ряде производственных серий и сроках хранения препаратов.

Успешное проведение доклинических исследований послужило основанием для направления нормативных документов в Департамент государственного регулирования обращения лекарственных средств Минздрава РФ и получения разрешения на клинические испытания.

Анализ содержания диссертации Е.Н. Иванцова на предмет ее научно-практической значимости показывает, что выполненное научное исследование отвечает требованиям времени по решению важной проблемы практического здравоохранения, а именно разработке отечественных препаратов для лечения артериальной гипертензии.

Результаты научной работы также внедрены в учебный процесс при подготовке специалистов на соответствующих кафедрах ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия Минздрава России».

Степень обоснованности и достоверности научных результатов, положений и выводов диссертации.

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, общих выводов, списка литературы и приложения. Во введении автор убедительно доказывает актуальность проблемы. Данные литературы обобщены автором с критической точки зрения и свидетельствуют о хорошей ориентации в современной литературе по специальности. Глава «Материалы и методы» изложена логично и последовательно. Результаты собственных исследований (главы 3,4,5), представлены полно и рационально. Приведенные в тексте таблицы и рисунки информативны и статистически достоверны.

Следует отметить рациональное, логическое планирование и выполнение работы, продуманность постановки экспериментов в соответствии с поставленными задачами исследования. Результаты диссертационного исследования обсуждены на научных форумах и отражены в 13 публикациях, в том числе в 3-х рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК. Опубликованные в печати материалы исследования и автореферат отражают полноту проведенной работы и апробацию ее результатов.

Таким образом, диссертационная работа Иванцова Евгения Николаевича представляет собой результат целенаправленного научного поиска и характеризует автора как высококвалифицированного специалиста и исследователя в области фармацевтической науки и практики. Принципиальных замечаний нет.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы.

Успешное проведение клинических испытаний разработанных препаратов, регистрация их в Департаменте государственного регулирования обращения лекарственных Минздрава России и передача результатов исследования и НД на предприятия фармацевтической промышленности РФ для организации производства

будут способствовать решению проблемы обеспечения практического здравоохранения отечественными препаратами для лечения артериальной гипертензии.

Заключение.

Диссертационная работа Иванцова Евгения Николаевича «Разработка состава, технологии и методик анализа лекарственных препаратов гипотензивного действия лизиноприл и Де-Криз» является законченной научной квалификационной работой, в которой представлены научно-методические подходы и результаты исследования по решению задачи разработки новых лекарственных препаратов, их стандартизации и внедрения в производство. По актуальности научного направления, способам решения поставленных задач, объему и уровню исследований, новизне и практической значимости диссертация «Разработка состава, технологии и методик анализа лекарственных препаратов гипотензивного действия лизиноприл и Де-Криз» соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Иванцов Евгений Николаевич, заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальностям 14.04.01 – технология получения лекарств и 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Диссертация и отзыв обсуждены на заседании кафедры фармацевтической технологии и фармакогнозии с курсом ботаники ГБОУ ВПО ТюмГМА Минздрава России. Протокол заседания № 7 от 20 мая 2014 г.

Доктор фармацевтических наук, профессор,
профессор кафедры фармацевтической технологии и
фармакогнозии с курсом ботаники

ГБОУ ВПО ТюмГМА Минздрава России

Борис Никандрович
Бекетов

Подпись д.ф.н., проф. Бекетова Б.Н. заверяю,
ученый секретарь Ученого совета академии, к.м.н.



Светлана Владимировна
Платицына