

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу

Тораєва Какагельди Нуралієвича

«Розробка складу та технології комбінованого препарату на основі метформіну і бенфотіамину», представлена до спеціалізованої вченої ради Д 64.605.02 при Національному фармацевтичному університеті на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01- технологія ліків та організація фармацевтичної справи

Обґрунтування вибору теми дослідження. На сьогоднішній день одним з найважливіших пріоритетів системи охорони здоров'я більшості країн світу є проблема оптимізації терапії цукрового діабету 2-го типу, який з категорії ендемічного захворювання за останні десятиріччя перетворився у глобальну епідемію.

Актуальним завданням сучасної медицини та фармації у аспекті фармакотерапії ЦД2 є створення комбінованих ЛЗ, здатних надавати комплексну різноспрямовану дію на ланки патогенезу захворювання, запобігати розвитку ускладнень, знижувати побічні ефекти лікарських препаратів, завдяки чому можливо їх тривале використання.

Тому проведення комплексних досліджень щодо розробки складу нового комбінованого препарату для лікування сахарного діабету 2 типу, у тому числі обґрунтуванню нової композиції, фармакологічним дослідженням специфічної активності, розробці складу та технології готової лікарської форми та розробці методів контролю якості є актуальним та своєчасним науково - практичним завданням.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами.

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету та проблемної комісії «Фармація» МОЗ та АМН України та є фрагментом комплексної теми «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини» (№ державної реєстрації 0114U000945); робота була запланована згідно з НДР «Технологія одержання оригінальних та комбінованих фармацевтичних засобів у різних лікарських формах» (номер державної реєстрації 0108U009174), тема дисертаційної роботи затверджена Вченою радою НФаУ (протокол № 74 від 15.02.2012 р.).

Наукова новизна отриманих результатів. Запропоновано методологічний підхід до створення фармацевтичної комбінації на базі відомих АФІ для розробки нових комбінованих лікарських препаратів.

Вперше теоретично обґрутована та запропонована нова антидіабетична комбінація Метформіну гідрохлорида (400 мг) та Бенфотіаміну (20 мг), всебічно вивчена фармакологічна активність нової комбінації АФІ Метформіну гідрохлорида (400 мг) та Бенфотіаміну (20 мг) та

доведена її перевага перед стандартною схемою лікування середньотерапевтичною дозою метформіну.

Вперше в Україні обґрунтовано та експериментально розроблено склад і технологію ЛЗ на основі нової антидіабетичної комбінації Метформіну гідрохлорида 400 мг та Бенфотіаміну 20 мг у формі капсул.

Експериментально апробовано в умовах промислового виробництва напрацювання капсул Метформіну гідрохлорида 400 мг та Бенфотіаміну 20 мг під умовною назвою ЛЗ «Бенфомет, капсули» за розробленою технологією.

Розроблено методики кількісного визначення АФІ в ЛЗ спектрофотометричним методом, проведено валідацію методик.

Обґрунтовано та запропоновано методики стандартизації ЛЗ у формі капсул Метформіну гідрохлорида 400 мг і Бенфотіаміну 20 мг, розроблено проект МКЯ на препарат у формі капсул Метформіну гідрохлорида 400 мг і Бенфотіаміну 20 мг.

Новизна досліджень підтверджена та захищена деклараційним патентом України на корисну модель № u201612858 «Фармацевтична композиція з антидіабетичною дією для лікування цукрового діабету II-го типу» (10.05.2017 р.).

За результатами дослідження оформлено інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я «Антидіабетичний засіб», № 53-2018 (протокол ПК «Фармація» № 103 від 25.10.2017 р.).

Практичне значення отриманих результатів. За результатами експериментальних досліджень розроблено нову антидіабетичну комбінацію Метформіну гідрохлорида 400 мг та Бенфотіаміну 20 мг.

Обґрунтовано склад і розроблено технологію виробництва ЛЗ капсули Метформіну гідрохлорида 400 мг та Бенфотіаміну 20 мг.

Розроблено технологічну схему та проект технологічного регламенту на виробництво капсул, що містять Метформіну гідрохлорида 400 мг та Бенфотіаміну 20 мг. Визначені критичні точки виробництва, параметри їх контролю та МКЯ.

Розроблено документацію з контролю якості: специфікацію та проект МКЯ на ЛЗ капсули Метформіну гідрохлорида 400 мг і Бенфотіаміну 20 мг (капсули тверді №20 (10×2) під умовною назвою «Бенфомет, капсули»).

Виробництво ЛЗ у формі капсул, що містять Метформіну гідрохлорида 400 мг та Бенфотіаміну 20 мг по 10 капсул у блістері, по 2 блістери у пачці опрацьовано в умовах промислового виробництва ПрАТ «Технолог» (м. Умань) відповідно до розробленого технологічного регламенту ТР 64-14181442-180-2017 (акт впровадження від 25.11.2017 р.) Згідно акту впровадження, перевірена відтворюваність параметрів технологічного виробництва препарату і встановлено повне відтворення технології, що викладена у проекті регламенту, а виготовлені зразки відповідали вимогам проекту МКЯ на даний ЛЗ.

ЛЗ у формі капсул Метформіну гідрохлорида 400 мг і Бенфотіаміну 20 мг включено до перспективного плану розвитку ПрАТ «Технолог» на 2018-2019 рр.

Повнота викладення матеріалів дослідження в опублікованих роботах і авторефераті, а також їх апробації. Основний зміст дисертаційної роботи викладено у 17 наукових робіт, в тому числі 7 наукових статей у фахових виданнях, з них 1 у виданнях інших держав; 8 тез доповідей, 1 патент України на корисну модель та 1 інформаційний лист про нововведення у системі охорони здоров'я.

Кількість фахових публікацій відповідає вимогам до кандидатських дисертацій. Зміст дисертаційної роботи повністю розкрито в наукових публікаціях та в авторефераті.

Аналіз основного змісту дисертаційної роботи. Дисертаційна робота викладена на 203 сторінках машинописного тексту (обсяг основного тексту дисертації 162 сторінки), складається зі вступу, 5 розділів, загальних висновків, списку використаних джерел та 8 додатків. Робота проілюстрована 33 таблицями, 27 рисунками. Список використаних джерел містить 114 найменувань, з них 69 кирилицею та 45 латиницею.

У вступі висвітлено актуальність теми, охарактеризованій зв'язок роботи з науковими програмами, зазначено мету та завдання досліджень, наукове і практичне значення одержаних результатів, вказаний особистий внесок аспіранта.

У першому розділі (огляд літератури) представлено аналіз даних щодо поширеності в Україні захворювань на цукровий діабет та застосування лікарських засобів на основі метформіну та інших АФІ для їх лікування. Проаналізовано фактори патогенезу ЦД2, здійснено аналіз механізмів фармакологічної дії протидіабетичних ЛЗ, наявних на ринку, а також порівняння їх ефективності та їх побічної дії, обґрутований підхід створення нового комбінованого антидіабетичного препарату.

У другому розділі описані об'єкти та методи досліджень. При виконанні експериментальних досліджень були використані технологічні, аналітичні та фармакологічні випробування, фізико-хімічні методи, які описані у ДФУ 2.0.

Третій розділ присвячений обґрунтуванню концепції створення комбінованого лікарського засобу на основі метформіну гідрохлориду і бенфотіаміну.

Визначено, що нова комбінація на основі метформіну і бенфотіаміну дозволить забезпечити зниження побічної дії метформіну за рахунок зниження на 20% його дози без зміни ефективності, а також дозволить знизити ймовірність і тяжкість довготривалих ускладнень захворювання за рахунок впливу бенфотіаміну. Дозування лікарських субстанцій та специфічна активність підтверджено фармакологічними дослідженнями як високоефективний антидіабетичний засіб з вираженим антиоксидантним ефектом і здатністю відновлювати клітинний енергодефіцит, що є суттєвою

перевагою нової комбінації перед стандартними схемами лікування, що включає монотерапію середньодобовими дозами метформіну.

У четвертому розділі проведена розробка оптимального складу препарату, обрано лікарська форма та проведені технологічні дослідження фармакотерапевтичних властивостей діючих речовин. Розроблена технологія виробництва препарату у капсулах, виявлені критичні стадії технологічного процесу.

У п'ятому розділі проведена стандартизація розроблюваного лікарського засобу - методи контролю якості згідно вимогам ДФУ 2.0. Розроблена методика кількісного визначення бенфотіаміну в двокомпонентній лікарській формі капсули метформіну гідрохлориду (400 мг) + бенфотіаміну (20 мг) методом абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій і видимій областях може бути використана для тестів «Однорідність дозованих одиниць», «Кількісне визначення» і «Розчинення». Проведено валідаційні дослідження аналітичних методів.

Додатки містять копії: патенту на корисну модель, інформаційний лист, проекту МКЯ та технологічного регламенту на виробництво лікарського засобу капсул, акту впровадження технології в промислових умовах ПрАТ «Технолог» (м. Умань), актів впровадження пропозицій у навчальний процес кафедр технології НФаУ, сертифікатів виробників АФІ, таблиці вивчення стабільності препарату З-х серій.

Дисертаційна робота добре оформлена та структурована. Висновки до розділів та до роботи в цілому є чіткими та лаконічними. Автореферат повністю відповідає змісту та структурі дисертації.

Оформлено Інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею, присвяченою розробці науково обґрунтованого складу нової фармацевтичної комбінації та комбінованого ЛЗ на її основі, технології одержання твердої лікарської форми антидіабетичної дії.

Особисто автором проведено інформаційний пошук за темою дисертаційної роботи, проведено аналіз ринку та узагальнено стан сучасних досліджень за визначеною проблематикою. Усі експериментальні технологічні дослідження, наведені у дисертаційній роботі, виконані дисертантом особисто на базі сектору технології лікарських форм ДНДЛ з КЯЛЗ НФаУ, проаналізовано, систематизовано та статистично оброблено результати випробувань.

За участю автора розроблено проект технологічного промислового регламенту на виробництво капсул Метформіну гідрохлориду 400 мг і Бенфотіаміну 20 мг і проведено їх напрацювання в умовах промислового виробництва.

Розроблено та апробовано методики контролю якості ГЛЗ на базі ДНДЛ з КЯЛЗ НФаУ. Дисертантом оброблено, систематизовано та проаналізовано результати фізико-хімічних та фармако-технологічних

досліджень, визначені валідаційні характеристики методик кількісного визначення АФІ у ГЛФ.

Проведені дослідження специфічної фармакологічної активності нової фармацевтичної комбінації на базі ЦНДЛ НФаУ. Дисертантом оброблено, систематизовано та проаналізовано результати досліджень.

Постановка мети та завдань, обговорення результатів та узагальнення висновків проведено разом з науковим керівником.

Зауваження і пропозиції.

Робота Тораєва Какагельди Нураділовича базується на значних власних експериментальних даних, які було отримано сучасними технологічними методами. Достовірність фактичного матеріалу не викликає сумнівів. Проведено глибокий аналіз одержаних результатів, сформульовано ґрунтовні висновки. Дисертаційна робота написана грамотно, добре проілюстрована і в цілому має позитивне значення. Проте, поряд з позитивними характеристиками роботи необхідно відмітити деякі зауваження і пропозиції.

1. Розділ 4.1. «Характеристика діючих речовин» зайвий, оскільки ці дані наведено в розділі 2. У характеристиці субстанцій бажано було б вказати наявність поліморфних модифікацій метформіну гідрохлориду та бенфотіаміну.

2. Доцільно було б зробити висновки з рис. 4.3 та рис. 4.4. Який же розмір часток має основна маса? В технологічному процесі необхідне подрібнення субстанції до якогось визначеного розміру чи ні?

3. Дуже детально описані операція 2.1. «Зважування компонентів» та операція 5.2. «Пакування у вторинну упаковку», які можна було б скоротити.

4. В розділі 5.3. при обґрунтуванні вибору показників якості необхідно було б додати показник «Мікробіологічна чистота» та вказати його критерій прийнятності. Доцільно було б вказати, які визначались «Супровідні домішки» та нормування критерія прийнятності. А також навести критерій прийнятності показників «Кількісне визначення метформіну» і «Кількісне визначення бенфотіаміну», оскільки на основі цих досліджень було розроблено специфікації та проект МКЯ.

5. При довгострокових випробуваннях стабільності препарату згідно «Настанови 42-3.3:2004 Настанови з якості. Лікарські засоби. Випробування стабільності» відбір проб проводиться кожні 3 місяці протягом першого року, кожні 6 місяців протягом другого року, тому контроль в 15 міс. та 21 міс. не є обов'язковим. Бажано було б показник «Опис» наводити так, як зазначено в проекті МКЯ.

6. У роботі зустрічаються друкарські помилки та неточності.

Слід зауважити, що означені недоліки не мають принципового характеру та не впливають на загальну позитивну оцінку представленого наукового дослідження.

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження у практиці.

Результати, які викладені в дисертаційній роботі, створюють підґрунтя для подальших досліджень, спрямованих на розробку і впровадження у виробництво нового комбінованого лікарського засобу.

Висновок про відповідність дисертації вимогам Положення.

Дисертаційна робота Тораєва Какагельди Нуралієвича «Розробка складу та технології комбінованого препарату на основі метформіну і бенфотіамину» є самостійною, завершеною, науково-кваліфікаційною роботою яка направлена на вирішення актуальної для сучасної фармації проблеми і повністю відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів», що висуваються до кандидатських дисертацій, а її автор, Тораєв Какагельди Нуралієвич, заслуговує присудження наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 — технологія ліків та організація фармацевтичної справи.

Офіційний опонент:

Старший науковий співробітник
лабораторії технології готових
лікарських засобів ДП «Державний
науковий центр лікарських засобів і
медичної продукції», д.ф. н., професор,
в.о. директора

М.О. Казарінов

Підпис офіційного опонента

М.О. Казарінова засвідчує:

в.о. інспектора з кадрів ДП «Державний
науковий центр лікарських засобів і
медичної продукції»



І.А. Азар'ян