ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу Тораєва Какагельди Нуралієвича *«Розробка складу та технології комбінованого препарату на основі метформіну і бенфотіаміну»*, яка представлена до офіційного захисту у спеціалізовану Вчену раду Д 64.605.02 при Національному фармацевтичному університеті на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація.

Актуальність теми дисертаційної роботи. На сьогодні цукровий діабет є міжнародною проблемою, оскільки у світі хворих на цю недугу близько 450 млн., і це надає їй ознак пандемії.

В Україні на цукровий діабет хворіють близько 1,3 млн. осіб, а за останні десять років кількість таких хворих подвоїлась. Близько 90% із них – це хворі на цукровий діабет 2-го типу (ЦД2). Як і в усьому світі, в Україні кількість хворих зростає здебільшого через захворюваність на ЦД2.

У 2006 році була прийнята резолюція ООН, що закликала уряди держав прийняти національні програми щодо профілактики та лікування діабету. Наразі більш ніж 155 країн світу вже мають національні програми з лікування діабету. Враховуючи, що в Україні немає такої програми, проблема подолання цієї хвороби відноситься до найважливіших пріоритетів вітчизняної охорони здоров'я.

З огляду на це для сучасної медицини та фармації актуальним завданням є створення комбінованих антидіабетичних лікарських засобів (ЛЗ), здатних надавати комплексну спрямовану дію на патогенез захворювання, запобігати розвитку ускладнень, знижувати побічні ефекти препаратів, що є вкрай важливим для тривалого використання ліків хворими на ЦД2.

У зв'язку з викладеним, особливої актуальності та практичного значення набувають комплексні дослідження щодо фармацевтичної розробки складу нового вітчизняного комбінованого препарату для лікування ЦД2.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертаційна робота виконана згідно плану науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету (НФаУ) та є фрагментом комплексної теми «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини» (№ державної реєстрації 0114U000945, термін дії 2014–2019); робота була запланована згідно з НДР «Технологія одержання оригінальних та комбінованих фармацевтичних засобів у різних лікарських формах» (номер державної реєстрації 0108U009174; термін дії 2008–2013), тема дисертаційної роботи затверджена Вченою радою НФаУ (протокол № 74 від 15.02.2012 р.).

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 203 сторінках машинописного тексту (обсяг основного тексту 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.

Аналіз основного змісту роботи. Дисертаційна робота має традиційну структуру.

Вступна частина дисертації розкриває актуальність теми, зв'язок роботи з науковими програмами, мету та основні завдання досліджень, наукову новизну і практичне значення одержаних результатів, особистий внесок дисертанта, відомості про впровадження, апробацію результатів дослідження та публікації.

У першому розділі на основі вивчення та аналізу літературних джерел визначено, що проблема розвитку ЦД2 має тенденцію до зростання та за даними ВООЗ набуває епідемічного характеру. Проаналізовано фактори патогенезу ЦД2, здійснено аналіз механізмів фармакологічної дії антидіабетичних лікарських засобів, що зареєстровані в Україні. Обґрунтований підхід до створення нового комбінованого антидіабетичного

лікарського препарату. Визначено можливість використання меншихтерапевтичних доз активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) для комбінованих ЛЗ, що сприятиме кращій їх переносимості, зменшить частоту побічних ефектів. Проаналізовано можливість додаткової коригуючої терапії бенфотіаміном щодо ускладнень ЦД2 для зниження їх розвитку.

Аналіз вітчизняного фармацевтичного ринку показав, що аналогів комбінованого препарату цукрознижувальної дії, що містить метформін та бенфотіамін (у капсулах) не зареєстровано в Україні.

Другий розділ присвячений опису об'єктів, методології, плану експеримента та методів досліджень. При виконанні експериментальних досліджень були використані технологічні, аналітичні та фармакологічні випробування, фізико-хімічні методи, які описані у ДФУ 2.0.

У третьому розділі запропоновано методологічний підхід до створення нового комбінованого ЛЗ на основі відомих АФІ та розроблено модель для лікування цукрового діабету ІІ-го типу на основі метформіну гідрохлориду і бенфотіаміну, оскільки в Україні відсутні подібні комбінації.

Визначено, що нова комбінація метформіну гідрохлориду (400 мг) та бенфотіаміну (20 мг) дозволить забезпечити зменшення побічної дії метформіну за рахунок зниження на 20% його дози без зміни ефективності, а також дозволить знизити тяжкість довготривалих ускладнень захворювання за рахунок впливу бенфотіаміну. Склад такої комбінації, дозування субстанцій та їх специфічну активність підтверджено результатами фармакологічних досліджень. Запропоновану композицію можна вважати високоефективним антидіабетичним засобом з вираженим антиоксидантним ефектом, що є суттєвою перевагою перед стандартними схемами монотерапії середньодобовими дозами метформіну. Визначено також, що нова комбінація метформіну і бенфотіаміну відновлює досліджувані показники енергетичного обміну, при цьому достовірно перевищує ефективність препарату порівняння - метформін.

У четвертому розділі здійснено комплекс експериментальних досліджень щодо фармакотехнологічного вивчення діючих речовин і допоміжних речовин, які дозволили обгрунтувати оптимальний склад нового препарату у капсулах. Виявлені критичні етапи технологічного процесу, а також визначено контрольні параметри таких етапів та критерії прийнятності відповідно до вимог ДФУ. Розроблено технологічний процес та проект технологічного регламенту виробництва лікарського препарату під умовною назвою «Бенфомет» капсули, які містять метформіну гідрохлориду 400 мг і бенфотіаміну 20 мг, згідно Настанови СТ-Н МОЗУ 42-01-2003 «Лікарські засоби. Технологічний процес. Документація».

П'ятий розділ дисертації присвячений стандартизації запропонованого лікарського препарату, а саме розроблені методи контролю якості (МКЯ) згідно вимог ДФУ 2.0. Оцінена можливість використання спектрофотометричного методу для розробки методик кількісного визначення бенфотіаміну у субстанції та в лікарському препараті методом стандарту. Розроблена спектрофотометрична методика кількісного визначення бенфотіаміну у двокомпонентній лікарській формі «Бенфомет» капсули для тестів на однорідність дозованих одиниць, кількісне визначення і розчинення.

У результаті проведених досліджень розроблено проект МКЯ на лікарський препарат «Бенфомет» капсули, які містять: метформіну гідрохлориду 0,400 г і бенфотіаміну 0,020 г, по 10 капсул у блістері ; по 2 блістери у пачці.

Проведено дослідження терміну придатності лікарського засобу «Бенфомет» капсули. Встановлено, що термін придатності становить 2 роки.

Розроблена технологія лікарського препарату «Бенфомет» капсули апробована в умовах промислового виробництва ПрАТ «Технолог».

Наукова новизна дослідження та одержаних результатів. Запропоновано методологічний підхід до створення фармацевтичної комбінації на базі відомих АФІ для розробки нових комбінованих ЛЗ, який дозволив розробити технологію нового комбінованого препарату для лікування ЦД2.

Уперше теоретично обґрунтована та розроблена нова комбінація метформіну гідрохлориду (400 мг) та бенфотіаміну (20 мг), вивчена фармакологічна активність нової композиції АФІ та доведена її перевага перед стандартною схемою фармакотерапії на основі середньотерапевтичних доз метформіну.

Уперше в Україні обґрунтовано та експериментально розроблено склад і технологію лікарського мпрепарату на основі нової антидіабетичної комбінації метформіну гідрохлориду 400 мг та бенфотіаміну 20 мг у формі капсул.

Експериментально апробовано в умовах промислового виробництва напрацювання капсул під умовною назвою «Бенфомет» (метформіну гідрохлориду 400 мг та бенфотіаміну 20 мг) за розробленою технологією.

Розроблено методики кількісного визначення АФІ в лікарському препараті спектрофотометричним методом, здійснено валідацію методик. Запропоновано методики стандартизації ГЛФ капсул метформіну гідрохлориду 400 мг і бенфотіаміну 20 мг, розроблено проект МКЯ.

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

За результатами дослідження підготовлено *Інформаційний лист нововведення* в системі охорони здоров’я «Антидіабетичний засіб», № 53-2018 (протокол ПК «Фармація» № 103 від 25.10.2017 р.).

Практичне значення результатів дослідження. За результатами експериментальних досліджень розроблено нову комбінацію метформіну гідрохлориду (400 мг) та бенфотіаміну (20 мг).

Запропоновано склад та розроблено технологію лікарського препарату метформіну гідрохлориду 400 мг та бенфотіаміну 20 мг в капсулах. Визначені критичні точки виробництва, параметри їх контролю та МКЯ. Розроблено технологічну схему і проект технологічного регламенту на виробництво препарату у формі капсул.

Розроблено документацію з контролю якості: специфікацію і МКЯ на лікарський препарат метформіну гідрохлориду 400 мг і бенфотіаміну 20 мг (капсули тверді №20 (10х2) під умовною назвою «Бенфомет»).

Виробництво лікарського препарату в капсулах, що містять метформіну гідрохлориду 400 мг та бенфотіаміну 20 мг, апробовано в промислових умовах ПрАТ «Технолог», перевірено і підтверджено відтворюваність параметрів технологічного процесу згідно розробленого технологічного регламенту ТР 64-14181442-180-2017 (*акт впровадження від 25.11.17 р.*). Виготовлені зразки відповідають вимогам проекту МКЯ на розроблений лікарський препарат.

Лікарський препарат у формі капсул з метформіну гідрохлоридом 400 мг і бенфотіаміном 20 мг включено до перспективного плану розвитку ПрАТ «Технолог» на 2018-2019 рр.

Окремі фрагменти роботи впроваджені у науково-педагогічний процес кафедр управління та економіки фармації з технологією ліків ІПКСФ і заводської технології ліків НФаУ (акти від 24.12.2014 р. і 24.02.2015 р. відповідно).

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці. Запропонований дисертантом алгоритм фармацевтичної розробки комбінованих лікарських препаратів може слугувати базовим при аналогічних наукових розробках та використовуватись у навчальному процесі. Розроблений склад та технологія

нового вітчизняного комбінованого лікарського препарату з метформіну гідрохлоридом 400 мг і бенфотіаміном 20 мг можуть використовуватись фармацевтичними підприємствами для його виробництва.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій. Наукові положення, висновки і рекомендації достатньо обґрунтовані. Дослідження виконані на сучасному науковому рівні, що свідчить про високий рівень знань, теоретичної та практичної підготовки дисертанта. Достовірність та новизна наукових висновків і положень не викликають сумнівів.

Повнота викладу основних результатів дисертаційного дослідження в наукових працях. Основні результати досліджень, які представлені у дисертації, повною мірою висвітлені у наукових публікаціях та доповідались на наукових форумах. За матеріалами дисертації опубліковано 17 наукових робіт, у 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.

Зауваження щодо змісту і оформлення дисертації та автореферату, завершеності дисертації в цілому. Дисертаційна робота Тораєва Какагельди Нуралієвича є в цілому є завершеною науковою працею, викладена чітко і логічно, добре оформлена та структурована. Висновки до розділів та до роботи в цілому є чіткими та лаконічними.

Автореферат дисертації як за структурою так і за змістом відповідає основним положенням дисертаційної роботи.

При загальній позитивній оцінці дисертації, відмічаючи її безперечну актуальність, наукову новизну та практичну значимість, слід навести деякі зауваження та побажання:

1. Підрозділ 1.9 за змістом є експериментальним, тому доцільно було б його розмістити у експериментальній частині дисертації та провести порівняльний аналіз тенденцій розвитку ринку антидіабетичних ЛЗ на

основі метморфіну в світі, Україні та Туркменістані, а не тільки в Україні

2. Чому не визначалась текучість магнію стеарату при вивченні фармакотехнологічних характеристик допоміжних речовин?
3. Не зовсім коректним є розгляд допоміжної речовини – лактози моногідрату при вивченні фармакотехнологічних характеристик у складі антидіабетичної композиції (табл. 2 автореферату).
4. До рисунків 4.3 та 4.4 на сторінках 92 та 93 відсутній опис гранулометричного складу, в таблиці 4.3 на сторінці 98 у складі компонентів сумішей не вказані кількості допоміжних речовин і чому вибраний саме склад №1.
5. Чи вивчалась, окрім наведеної у дисертації взаємодії між метформіну гідрохлоридом і бенфотіаміном, можлива взаємодія цих АФІ з допоміжними речовинами?
6. У роботі зустрічаються друкарські та орфографічні помилки, невдалі та неточні вирази.

Проте, зазначені зауваження, побажання та недоліки не мають принципового характеру і не знижують загальної позитивної оцінки та значення дисертаційної роботи, її наукової та практичної цінності.

Висновок про відповідність дисертації вимогам. Дисертаційна робота ***«Розробка складу та технології комбінованого препарату на основі метформіну і бенфотіаміну»*** є завершеною науковою працею, яка за своєю актуальністю, ступенем обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, достовірністю і науковою новизною одержаних результатів, обсягом виконаних досліджень, теоретичним і практичним значенням, впровадженням, повнотою висвітлення результатів у опублікованих працях повністю відповідає вимогам до кандидатських дисертацій п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів…», а її автор, *Тораєв Какагельди Нуралієвич*, заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата

фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація.

Офіційний опонент:

головний технолог
ТОВ «Виробничо-торгівельна фірма «ЕКМІ»,
доктор фармацевтичних наук, доцент **В. П. Попович**

Підпис Поповича В.П. засвідчую:
начальник відділу кадрів ТОВ «ВТФ «ЕКМІ» *Т. В. Герасименко*