

**«УТВЕРЖДАЮ»**

**Проректор – начальник Управления  
научной политики и  
организации научных исследований  
МГУ имени М.В. Ломоносова  
доктор физико-математических наук,  
профессор А.А. Федянин**

« \_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2015 г.

### **ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова» на диссертацию Якушева Вадима Александровича «Биофармацевтическое исследование препаратов метопролола сукцината», представленную в диссертационный совет Д 208.008.02 при Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальностям 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология и 14.04.02 Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

#### **Актуальность темы диссертационного исследования**

Использование селективных  $\beta$ -адреноблокаторов в рамках рациональной фармакотерапии артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, аритмии и хронической сердечной недостаточности в настоящее время связано

с проблемой импортозамещения и взаимозаменяемости лекарственных средств. Оптимизация фармакотерапии с помощью отечественных воспроизведенных препаратов, появляющихся благодаря реализации стратегии развития фармацевтической промышленности России, является широко обсуждаемой темой в связи с необходимостью соблюдения международных и отечественных рекомендаций по лечению и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний.

Фармакокинетические особенности высоко востребованной оригинальной лекарственной формы метопролола сукцината – таблеток с замедленным высвобождением – уже изучались в нескольких международных клинических исследованиях. На сегодняшний день актуальны биофармацевтические исследования нового отечественного воспроизведенного препарата метопролола в лекарственной форме таблеток с замедленным высвобождением, цель которых – продемонстрировать качество дженерика, в том числе соответствие оригинальному препарату его биофармацевтических свойств, фармакокинетических профилей, а также эффективности и безопасности.

### **Структура диссертации**

Диссертационная работа оформлена в соответствии с существующими требованиями, изложена на 201 странице машинописного текста, состоит из введения, 5 глав (обзор литературы, материалы и методы, три главы результатов собственных исследований), обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, содержащей 250 источников, из них 90 – на иностранном языке. Диссертация проиллюстрирована 18 таблицами и 50 рисунками.

### **Научная новизна полученных результатов, выводов и рекомендаций**

Автором были проведены биофармацевтические исследования нового отечественного воспроизведенного лекарственного средства метопролола

сукцината. Впервые продемонстрированы возможности метода БИК-спектрометрии для установления подлинности нового препарата в субстанции и лекарственной форме, для оценки межсерийной дисперсии таблеток метопролола сукцината на пострегистрационном этапе контроля качества. В ходе медико-биологического исследования была доказана биоэквивалентность первого отечественного дженерика и оригинального препарата метопролола сукцината. Результаты диссертационного исследования составляют серьезную научную основу для заключения о взаимозаменяемости исследуемых препаратов и для рекомендации замещения в клинической практике оригинального препарата воспроизведенным.

### **Научно-практическая значимость и внедрение полученных результатов**

Подтверждение качества новой субстанции метопролола сукцината и воспроизведенного препарата, доказательство фармацевтической эквивалентности оригинальному препарату способствовали проведению сравнительного исследования фармакокинетики и биодоступности. Подтверждение фармакокинетической эквивалентности в соответствии с нормативными требованиями позволило получить регистрационное удостоверение на Метозок – таблетки метопролола сукцината пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой.

Методика подтверждения эквивалентности *in vitro* по тесту сравнительной кинетики растворения наряду с БИК-спектрометрией позволяет усовершенствовать контроль качества продукции для выявления фальсифицированных и недоброкачественных образцов.

Результаты диссертационной работы являются основой для разработки проектов фармакопейных статей на субстанцию и таблетки метопролола сукцината.

Разработанные методики внедрены в практику контрольно-аналитической лаборатории ООО «КоАЛ Фарманализ», принимающей участие в процедуре декларирования качества лекарственных средств. Рекомендации по проведению теста сравнительной кинетики растворения внедрены в практическую деятельность лаборатории физико-химических методов исследования «Центра коллективного пользования» ФГАОУ ВО РУДН. Материалы и рекомендации диссертации используются в учебном процессе кафедры фармацевтической и токсикологической химии по дисциплине «Современные методы стандартизации и контроля качества лекарственных средств» и кафедры общей и клинической фармакологии РУДН.

### **Основное содержание работы и достижения автора**

**Первая глава** диссертации (обзор литературы) содержит исчерпывающую информацию по аспектам клинической фармакологии и физико-химическим свойствам метопролола, фармацевтического и биофармацевтического анализа лекарственных форм метопролола сукцината. Автор приводит анализ терминологии, принятый в области биофармацевтических исследований, краткую историческую справку о появлении молекулы метопролола и его солей. Актуальность выбранной темы диссертационного исследования обосновывается незаменимостью воспроизведенных лекарств на мировом фармацевтическом рынке. Критический анализ сравнительных исследований метопролола позволяет оценить уровень разработанности темы диссертации и достижения науки в области медико-биологических исследований дженериков. Интерес представляет разбор методологических аспектов проведения исследований биоэквивалентности с учетом отечественных регламентирующих документов и международного опыта. Описание методов анализа качества субстанции и подтверждения

фармацевтической эквивалентности и эквивалентности *in vitro* метопролола сукцината демонстрирует состояние вопроса наличия отечественной нормативной документации.

Таким образом, в диссертационной работе представлен критический обзор литературы, показана актуальность поставленных задач исследования и важность достижения цели, которая заключается в определении взаимозаменяемости исследуемых препаратов метопролола сукцината.

**Вторая глава** содержит детальное описание материалов и методов исследования, используемых в диссертационной работе. Автором применены современные фармакопейные хроматографические (обращенно-фазная высокоэффективная жидкостная хроматография с УФ- или флуоресцентной детекцией) и спектрофотометрические (УФ-, ИК- и БИК-спектрометрия) инструментальные методы, которые позволили провести фармацевтический и биофармацевтический анализ объектов исследования на высоком доказательном уровне и решить поставленные задачи.

**Третья глава** отражает результаты анализа качества новой субстанции и определения фармацевтической эквивалентности таблеток метопролола сукцината Метозок оригинальному препарату Беталок ЗОК. В ходе исследований в рамках БИК-спектрометрии были разработаны методики определения подлинности субстанции, калибровочная модель оценки содержания действующего вещества в лекарственной форме в режиме *in-line*, оценки межсерийной дисперсии таблеток метопролола сукцината. Автором доказана фармацевтическая эквивалентность двух исследованных препаратов и продемонстрированы возможности фармакопейных методов на пред- и пострегистрационном этапах контроля качества препаратов метопролола сукцината.

**Четвертая глава** содержит результаты медико-биологического исследования. Приведены параметры фармакокинетического профиля оригинального и воспроизведенного препаратов, на основании которых рассчитаны и статистически обработаны показатель относительной биодоступности и величина отношения максимальных концентраций метопролола после приема испытуемого препарата и препарата сравнения. Приведенные расчеты позволяют сделать вывод о биоэквивалентности изучаемых препаратов согласно действующим нормативным документам. Подтверждение высокого профиля переносимости и безопасности основывается на тщательном мониторинге нежелательных явлений за период исследования. Автором продемонстрировано владение методологией проведения исследований фармакокинетической эквивалентности; достоверность полученных результатов гарантирована статистической обработкой данных.

**Пятая глава** посвящена определению эквивалентности *in vitro* и установлению *in vitro/in vivo* корреляции. В работе была изучена сравнительная кинетика растворения и получены профили высвобождения метопролола сукцината. Значение фактора подобия свидетельствует об эквивалентности *in vitro* исследуемых препаратов. При изучении *in vitro/in vivo* корреляции для исследуемых препаратов была выявлена линейная зависимость уровня  $A_{\infty}$ , что позволило автору дать рекомендацию частично или полностью отказаться от фармакокинетических исследований в пользу изучения сравнительной кинетики растворения.

**Степень обоснованности основных научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Научные положения диссертационной работы обоснованы теоретическим анализом литературы и результатами экспериментов. Биофармацевтические исследования были проведены с использованием современных инструментальных методов анализа, результаты статистически обработаны с помощью программного обеспечения. Хемометрическая обработка результатов исследований в методе БИК-спектрометрии является адекватным и достоверным методом статистического анализа данных. Аналитическая методика в фармакокинетическом исследовании была валидирована в соответствии с современными требованиями, результаты валидации приведены в диссертации и автореферате работы. Выводы и рекомендации, основанные на результатах исследования, научно обоснованы и достоверны.

### **Соответствие автореферата основным положениям диссертации**

Автореферат оформлен в традиционном стиле согласно нормативным требованиям и раскрывает основное содержание диссертационной работы.

### **Публикации и апробация**

По теме исследований опубликовано 10 печатных работ, в том числе 3 работы в журналах, рецензируемых ВАК РФ. Результаты работы достаточно полно представлены на всероссийских и международных конференциях.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения и результаты проведенного исследования диссертации соответствуют формуле по специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология – пункту 9 «Исследование биоэквивалентности лекарственных средств у здоровых добровольцев и пациентов».

Научные положения и результаты проведенного исследования диссертации соответствуют формуле по специальности 14.04.02

Фармацевтическая химия, фармакогнозия – пункту 2 «Формулирование и развитие принципов стандартизации и установление нормативов качества, обеспечивающих терапевтическую активность и безопасность лекарственных средств», пункту 3 «Разработка новых, совершенствование, унификация и валидация существующих методов контроля качества лекарственных средств на этапах их разработки, производства и потребления».

### **Достоинства и недостатки по содержанию и оформлению диссертационной работы**

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

### **Заключение**

Диссертация Якушева Вадима Александровича «Биофармацевтическое исследование препаратов метопролола сукцината» представляет собой самостоятельную законченную научно-квалификационную работу, в которой решены актуальные задачи клинической фармакологии и фармацевтической химии.

По объему выполненных исследований, актуальности, новизне, научной и практической ценности, уровню обсуждения результатов, достоверности выводов кандидатская диссертация Якушева Вадима Александровича соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а сам автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальностям 14.03.06 Фармакология,

клиническая фармакология и 14.04.02 Фармацевтическая химия,  
фармакогнозия.

Отзыв обсужден на заседании кафедры фармацевтической химии,  
фармакогнозии и организации фармацевтического дела ФФМ МГУ имени  
М.В.Ломоносова, протокол № 6 от 17 ноября 2015 г.

Заведующая кафедрой фармацевтической химии,  
фармакогнозии и организации фармацевтического дела  
факультета фундаментальной медицины  
ФГБОУ ВО «Московский государственный университет  
имени М.В. Ломоносова»

Доктор фармацевтических наук, доцент

Каленикова Елена Игоревна

Тел. +7 (495) 932 99 11

e-mail: eikaleni@fbm.msu.ru

Адрес: 119192 Москва, Ломоносовский проспект, д.31, корпус 5

Подпись д.ф.н., доцента Е.И. Калениковой заверяю

### **Публикации, близкие к теме диссертационного исследования**

1. Белоусова М.А., Корсакова Е.А., Городецкая Е.А., Каленикова Е.И., Медведев О.С. Новые антиоксиданты как нейропротекторы при ишемических повреждениях головного мозга и нейродегенеративных заболеваниях – Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2014. – Т. 77. – № 11. – С. 36–44.
2. Токарева О.Г., Иванов А.В., Данилова Н.В., Городецкая Е.А., Мальков П.Г., Гайфуллин Н.М., Каленикова Е.И., Медведев О.С. Влияние коэнзима Q10 на миокард в острой стадии повреждения при экспериментальном инфаркте – Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2014. – Т. 77. – № 7. С. 8–10.
3. Ivanov A., Tokareva O., Gorodetskaya E., Kalenikova E., Medvedev O. Cardioprotection with intravenous injection of Coenzyme Q10 is limited by time of administration after onset of myocardial infarction in rats – Journal of Clinical and Experimental Cardiology. – 2014. – Т. 5. – № 4.
4. Иванов А.В., Городецкая Е.А., Каленикова Е.И., Медведев О.С. Однократное внутривенное введение коэнзима Q10 защищает миокард, подвергшийся необратимой ишемии – Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2013. – Т. 155. – № 6. – С. 736–739.
5. Каленикова Е.И., Городецкая Е.А., Белоусова М.А., Харитоновна Е.В., Токарева О.В., Артемьева М.М., Медведев О.С. Внутривенное введение коэнзима Q10 повышает его содержание в головном мозге крыс – Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2014. – Т. 77. – № 10. – С. 36–37.

6. Токарева О.Г., Харитонов Е.В., Мареев В.Ю., Каленикова Е.И., Медведев О.С. Влияние коэнзима Q10 в составе стандартной терапии больных хронической сердечной недостаточностью на плазменные уровни мозгового натрийуретического пептида Журнал сердечная недостаточность. – 2014. – Т. 15. – № 4 (85). – С. 232–237.
7. Медведев О.С., Каленикова Е.И., Городецкая Е.А., Шашурин Д.А. Коэнзим Q10 в кардиологической практике – теоритические основы и результаты клинических исследований – Кардиология. – 2010. – № 6. – С. 34.