

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

профессора кафедры аналитической химии, сертификации и менеджмента качества ФГБОУ ВПО «Казанский национальный исследовательский технологический университет», доктора химических наук, профессора Гармонова Сергея Юрьевича на диссертационную работу Якушева Вадима Александровича «Биофармацевтическое исследование препаратов метопролола сукцината», представленную на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальностям 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология и 14.04.02 Фармацевтическая химия, фармакогнозия

Актуальность темы. Одно из важнейших направлений развития современной фармации составляет формулирование и применение принципов стандартизации, а также установление нормативов качества, обеспечивающих терапевтическую активность и безопасность лекарственных средств. Огромную роль при этом играет исследование биоэквивалентности воспроизведенных препаратов, а также совершенствование методологии используемых для этого биофармацевтических методов. Примером возрастающей роли дженериков в фармакотерапии является фармакологическая группа селективных β -адреноблокаторов. Стратегия развития фармацевтической промышленности России определяет появление новых отечественных препаратов из указанной группы, в частности метопролола сукцината. Для решения задач по внедрению в клиническую практику этого препарата требуются комплексные биофармацевтические исследования качества нового препарата пролонгированного действия и его соответствия имеющимся нормативным требованиям, среди которых особое место занимает подтверждение фармакокинетической эквивалентности. Лекарственные формы оригинального и воспроизведенного средств могут иметь различия в достижении замедленного высвобождения действующего вещества, поэтому разработка подходов по подтверждению биоэквивалентности является основным методологическим аспектом в оценке терапевтической взаимозаменяемости препаратов.

В связи с выше изложенным, актуальность и своевременность диссертационного исследования Якушева В.А., посвященного биофармацевтическому изучению препаратов метопролола сукцината зарубежных и отечественных производителей, решению проблемы доказательства их взаимозаменяемости и соответствия фармакопейным требованиям, не вызывает сомнения.

Научная новизна представлена в предложенных подходах по оценке фармацевтической эквивалентности таблеток метопролола сукцината, установления подлинности и содержания действующего вещества, природы вспомогательных компонентов, а также фармакокинетическому анализу

лекарственных форм разных производителей. При этом были разработаны оригинальные методики установления подлинности субстанции и лекарственной формы нового препарата, а также оценки межсерийной дисперсии таблеток метопролола сукцината при использовании метода спектроскопии в ближней ИК-области, что позволяет усовершенствовать алгоритмы контроля качества лекарственного средства. Проведена валидационная оценка методики определения метопролола в плазме крови методом ВЭЖХ с флуоресцентным детектированием и в ходе фармакокинетического исследования доказана фармакокинетическая эквивалентность первого отечественного дженерика и оригинального препарата метопролола сукцината. Результаты диссертационного исследования научно обосновывают и подтверждают взаимозаменяемость исследуемых препаратов.

Научно-практическая значимость. Благодаря комплексу биофармацевтических исследований, представленных в диссертационной работе, было зарегистрировано лекарственное средство «Таблетки метопролола сукцината, Метозок».

Применение теста сравнительной кинетики растворения (подтверждение эквивалентности *in vitro*), а также определение межсерийной воспроизводимости с помощью метода ИК-спектроскопии в ближней области спектра позволяет выявлять фальсифицированные и недоброкачественные образцы лекарственных средств.

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» 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.

На основании проведенных исследований предложен следующий алгоритм оценки качества при регистрации нового воспроизведенного препарата одинакового состава: анализ качества субстанции и подтверждение фармацевтической эквивалентности, проведение фармакокинетического исследования с обоснованием количества включенных добровольцев для изучения относительной биодоступности и безопасности лекарственного средства, подтверждение эквивалентности с помощью теста сравнительной кинетики растворения и определение возможности замены исследований

биоэквивалентности для новых регистрируемых воспроизведенных препаратов. При последующем контроле качества на пострегистрационном уровне для обнаружения межсерийных отличий наряду с тестом растворения рекомендован метод ИК-спектроскопии в ближнем диапазоне.

Основное содержание работы. Диссертационная работа изложена на 201 странице машинописного текста, состоит из введения, 5 глав (обзор литературы, материалы и методы, 3 главы результатов собственных исследований), обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, содержащей 160 источников отечественной литературы и 90 на иностранном языке. Диссертация проиллюстрирована 18 таблицами и 50 рисунками.

Диссертация написана хорошим литературным языком, оформлена в соответствии с действующими требованиями.

В обзоре литературы представлен критический анализ отечественных и зарубежных источников по выбранной теме диссертации, обосновывается актуальность поставленной цели в определении взаимозаменяемости исследуемых препаратов метопролола сукцината. Изучена роль воспроизведенных препаратов на фармацевтическом рынке мира и России, суммирован опыт проведения фармацевтического и биофармацевтического анализа лекарственных форм метопролола.

Во второй главе описаны материалы и методы исследования, используемые в диссертационной работе: современные хроматографические и спектроскопические методы позволили решить поставленные в диссертационной работе задачи. Практические экспериментальные исследования, проведенные автором, грамотно спланированы и выполнены на высоком техническом уровне.

Третья глава содержит результаты доказательства фармацевтической эквивалентности таблеток метопролола сукцината. С помощью ИК-спектроскопии в ближнем диапазоне разработан ряд новых методик для проведения фармацевтического анализа метопролола сукцината.

В главе 4 приводятся параметры фармакокинетики оригинального и воспроизведенного препаратов, которые позволяют подтвердить биоэквивалентность изучаемых лекарственных средств. Достоверность заключений подтверждается статистической обработкой результатов с помощью программного обеспечения и процедурой валидации используемой методики.

Пятая глава посвящена результатам определения эквивалентности *in vitro* и *in vitro/in vivo* корреляциям. Установлена эквивалентность исследуемых препаратов на основании эквивалентности профилей сравнительной кинетики растворения, и подтверждена корреляция уровня А для таблеток метопролола сукцината.

Высокая степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, подтверждается

адекватностью и обоснованностью выбора современных физико-химических методов анализа, грамотным планированием исследований, достаточным и достоверным экспериментальным материалом, наглядными иллюстрациями и табличными данными, проведенной статистической обработкой результатов экспериментов.

Выводы полностью соответствуют поставленным задачам и основным научным положениям, описываемым в главах собственных исследований, что характеризует логическую завершенность диссертации. Содержание автореферата полностью соответствует и основным положениям и выводам диссертации; и автореферат, и диссертационная работа Якушева В.А. полностью соответствуют паспортам специальностей 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология и 14.04.02 Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Результаты диссертационных исследований опубликованы в 10 работах, из них 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК РФ. Результаты исследований широко обсуждены на ряде представительных научных конференциях различного уровня.

Замечания по содержанию и оформлению работы. Возражений принципиального характера к диссертационной работе не имеется. Однако к числу замечаний и пожеланий можно отнести следующее:

1. При проведении валидационной оценки методики определения метопролола в плазме крови методом ВЭЖХ с флуоресцентным детектированием хотелось бы видеть параметры пригодности хроматографической системы (критерии разделения и селективности, фактор удерживания, число теоретических тарелок), интервалы их определяемых содержаний, а также оценку воспроизводимости определений аналита.

2. Из текста диссертации не совсем понятно, является ли использованные диссертантом способы пробоподготовки таблеток и экстракции лекарственного вещества из образцов плазмы крови (с. 64, 73) стандартными процедурами. Если эти приемы предлагаются диссертантом, то необходимо было привести данные по их сопоставлению с нормативными методиками пробоподготовки таблеток и биологических жидкостей.

3. Можно ли использовать предлагаемую методику ВЭЖХ определения метопролола в плазме крови для оценки межиндивидуальной вариабельности фармакокинетических параметров метопролола, обусловленных генетически детерминированной активностью изофермента CYP2D6?

4. В работе имеются опечатки и отклонения по оформлению. Так, на с. 17 приведен рисунок, который имеет нумерацию 1.1, а на с. 70 – № 1.

Тем не менее, следует подчеркнуть, что вышеперечисленные недостатки не оказывают принципиального влияния на существо работы, полученные результаты и выводы.

Безусловно, работа вносит существенный вклад в разработку подходов по

подтверждению биоэквивалентности воспроизведенных препаратов метопролола сукцината, что очень важно для внедрения этого препарата на отечественный рынок, учитывая значимость проблемы замещения импортных лекарственных средств в Российской Федерации.

Заключение. Диссертация Якушева Вадима Александровича «Биофармацевтическое исследование препаратов метопролола сукцината», представляет собой самостоятельную законченную научно-квалификационную работу, в которой решены актуальные задачи в области 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 2013 г., 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.

Официальный оппонент

профессор кафедры аналитической химии,
сертификации и менеджмента качества
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
профессионального образования
«Казанский национальный исследовательский
технологический университет»,
доктор химических наук (шифр: 14.04.02 –
фармацевтическая химия, фармакогнозия),

профессор

Гармонов Сергей Юрьевич

ФГБОУ ВПО «Казанский национальный
исследовательский технологический университет»
420015, г. Казань, К. Маркса, 68
e-mail: serggar@mail.ru
тел.: +7 (843) 231-89-10

Публикации, близкие к теме диссертационного исследования

1. Фармацевтический анализ: монография / Под ред. Г.К. Будникова и С.Ю. Гармонова – М.: Аргмак-медиа, 2013. – 778 с.
2. Medinskaia K., Garmonov S., Kozak J., Wieczorek M., Andruch V., Kościelniak P., Bulatov A. Stepwise injection determination of isoniazid in human urine samples coupled with generalized calibration method // *Microchemical Journal*. 2015. V.123. P. 11.
3. Bulatov A., Medinskaia K., Aseeva D., Garmonov S., Moskvina L. Determination of antipyrine in saliva using the dispersive liquid-liquid microextraction based on a stepwise injection system // *Talanta*. 2015. V.133. P. 66-70.
4. Дудник Т.В., Гармонов С.Ю. Оценка качества таблеток вальпроевой кислоты пролонгированного действия // *Вестник Казанского технологического университета*. 2014. Т. 17. № 22. С. 66-69.
5. Garmonov S.Yu., Nguyen Z.C., Mingazetdinov I.F., Yusupova L.M., Shitova N.S., Ismailova R.N., Sopin V.F. Spectrophotometric determination of mesalazine in urine for assessing the acetylation phenotype in vivo in humans // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. – 2012. - Vol. 45. - №. 12. - P.757-760.
6. Ахметова Л.Т., Гармонов С.Ю., Зеваков И.В., Максимова Т.В., Сибгатуллин Ж.Ж. Биологически активная субстанция на основе перги // *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина*. 2013. № 3. С. 73-76.
7. Количественное определение компонентов антигриппина методом высокоэффективной жидкостной хроматографии / С.Ю. Гармонов, И.А. Салахов // *Хим.-фарм. журн.* – 2009. – Т. 43, № 11. – С. 49-53.
8. Гармонов С.Ю., Салахов И.А., Нурисламова Г.Р. и др. Определение аскорбиновой кислоты, тиамин, рибофлавина, никотинамида и пиридоксина в лекарственном препарате «Гексавит» методом ВЭЖХ // *Хим.-фарм. журнал*. 2011. Т.45, №7. С. 48-51.