

Отзыв официального оппонента

**Магницкой Ольги Валерьевны 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 проблемы

Группа селективных β -адреноблокаторов заслуженно занимает одно из основных мест в лечении и профилактике большинства социально значимых сердечно-сосудистых заболеваний. Однако, несмотря на многочисленность этой группы, препаратов с доказанной эффективностью, которые рекомендованы международными согласительными документами для лечения ИБС, гипертонической болезни, нарушений ритма сердца и ХСН на современном этапе, всего несколько. Один из них - метопролола сукцинат, явным преимуществом которого несомненно являются его фармакокинетические свойства.

С увеличением доли воспроизведенных лекарственных препаратов на фармацевтическом рынке, а также необходимостью импортозамещения, и появлением первого отечественного аналога метопролола сукцината важным становится вопрос определения его биоэквивалентности и терапевтической взаимозаменяемости. В связи с этим работа Якушева Вадима Александровича «Биофармацевтическое исследование препаратов метопролола сукцината», посвященная решению указанной задачи путем проведения фармацевтического анализа качества генерического препарата, получению доказательств его

фармацевтической и фармакокинетической эквивалентности оригинальному препарату, несомненно является актуальной.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа Якушева В.А. имеет традиционную структуру, изложена на 201 странице машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, 3-х глав результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, состоящего из 250 источников, 90 из которых – зарубежные, иллюстрирована 18 таблицами и 50 рисунками, оформлена в соответствии с существующими требованиями ГОСТ.

Во введении автор подчеркивает актуальность выбранной темы, формулирует цель и задачи исследования, приводит данные о научной новизне, научно-практической значимости, внедрении и апробации результатов исследования, указывает положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы представлен анализ отечественной и зарубежной научной литературы, посвященной аспектам подтверждения эквивалентности и взаимозаменяемости воспроизведенных препаратов, приведена история разработки лекарственного препарата метопролола сукцината и фармакокинетические особенности его лекарственных форм. Систематизирована принятая терминология в области анализа качества лекарственных средств, биофармацевтических и исследований биоэквивалентности, а также представлены варианты методологии их проведения, в том числе аналитической части биоэквивалентности. Критически проанализированы методологические подходы и имеющиеся результаты фармацевтических и биофармацевтических исследований.

В главах, представляющих результаты собственных исследований, изложен анализ качества новой субстанции и определения фармацевтической эквивалентности таблеток метопролола сукцината, итоги медико-

биологического исследования, подтверждающие фармакокинетическую эквивалентность и благоприятный профиль переносимости и безопасности нового воспроизведенного препарата. Показатель относительной биодоступности и величина отношения максимальных концентраций метопролола после приема испытуемого препарата и препарата сравнения статистически обработаны. Подтверждая *in vitro/in vivo* корреляцию уровня А, автор выдвигает предложение рекомендовать в дальнейшем частично или полностью отказаться от фармакокинетических исследований в пользу изучения сравнительной кинетики растворения таблеток метопролола сукцината.

В обсуждении результатов на основании проведенных исследований метопролола сукцината автор предлагает конкретный алгоритм контроля качества при регистрации нового воспроизведенного препарата одинакового состава.

По теме исследований опубликовано 10 печатных работ, 3 из них в журналах, рекомендованных ВАК МОН РФ. Результаты работы подробно представлены на конференциях всероссийского и международного уровня.

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

Новизна исследования и полученных результатов, степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Впервые проведены исследования субстанции метопролола сукцината и нового отечественного препарата Метозок (ОАО «Акрихин», Россия) методом БИК-спектрометрии. Показана возможность использования метода БИК-спектрометрии для установления подлинности субстанции и таблеток метопролола сукцината. Для таблеток Метозок разработана калибровочная

модель, позволяющая оценить содержание действующего вещества в режиме *in-line* на заводе производителя.

Предложена методика оценки межсерийной дисперсии таблеток метопролола сукцината с помощью БИК-спектрометрии, установлены количественные параметры, характеризующие воспроизводимость таблеток Метозок и Беталок ЗОК («АстраЗенека», Швеция) от серии к серии.

На основании сравнительной кинетики растворения определена эквивалентность *in vitro* таблеток Метозок и Беталок ЗОК и получена *in vitro/in vivo* корреляция уровня А.

Впервые продемонстрирована биоэквивалентность таблеток метопролола сукцината Метозок 100 мг и оригинального препарата Беталок ЗОК 100 мг путем изучения сравнительной фармакокинетики и безопасности, а также определен профиль безопасности и хорошая переносимость воспроизведенного отечественного препарата. Рассчитанные основные параметры фармакокинетического профиля нового препарата могут быть использованы для подбора индивидуального режима дозирования.

Диссертация выполнена на основании достаточного количества фактического материала. Все научные положения, выводы и практические рекомендации, выдвинутые автором, обоснованы результатами, полученными в ходе исследования. Достоверность результатов, полученных диссертантом, и адекватность поставленным задачам методов статистической обработки не вызывает сомнений.

Диссертация Якушева В.А. имеет очевидную практическую ценность. Подтверждение фармакокинетической эквивалентности в соответствии с действующими нормативными требованиями позволило зарегистрировать воспроизведенный отечественный лекарственный препарат таблетки метопролола сукцината пролонгированного действия Метозок.

Автором предложен конкретный алгоритм контроля качества при регистрации новых воспроизведенных препаратов одинакового состава. Разработанные в ходе исследования методики внедрены в практику контрольно-аналитической лаборатории и лаборатории физико-химических методов исследования научно-практических учреждений.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. Но в ней имеются опечатки, неудачные стилистические обороты, что, однако, не снижает общей высокой оценки выполненного диссертационного исследования.

Вопросы к соискателю, возникшие в ходе прочтения диссертации, носят дискуссионный характер и в целом не уменьшают достоинств работы:

1. В ходе проведения исследования биоэквивалентности вы использовали достаточно высокую дозу метопролола сукцината (100мг). Наблюдали ли вы эпизоды АВ-блокады у здоровых добровольцев?
2. Как вы объясняете, что полученный в результате фармакокинетического исследования средний период полувыведения препарата - 3ч, а время достижения максимальной концентрации - 6ч?
3. В практических рекомендациях вы предлагаете широкое внедрение препарата в клиническую практику. Как вы считаете, необходимо ли перед этим получение доказательства терапевтической эквивалентности нового препарата оригинальному в проспективных сравнительных клинических исследованиях, особенно в отношении влияния на прогноз заболеваний?

Заключение

Таким образом, диссертация Якушева Вадима Александровича «Биофармацевтическое исследование препаратов метопролола сукцината», является законченной научно-квалификационной работой и содержит решение актуальной задачи - проведения фармацевтического анализа качества

генерического препарата, получению доказательств его фармацевтической и фармакокинетической эквивалентности оригинальному препарату.

По актуальности темы, научной новизне, практической значимости, методическому уровню выполненного исследования, диссертация Якушева Вадима Александровича соответствует критериям, которым должны отвечать диссертации на соискание ученой степени кандидата наук (в соответствии с п.9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённым Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 №842), а автор работы заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальностям 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология и 14.04.02 Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Официальный оппонент:

д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии
и интенсивной терапии с курсами клинической
фармакологии ФУВ, клинической аллергологии ФУВ
ГБОУ ВПО Волгоградский ГМУ
Минздрава России

Магницкая Ольга Валерьевна

Телефон/факс:

+7(8442)-53-40-10

+7(8442)-53-40-15

400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Тел:+7 (8442) 38-50-05 Факс: +7 (8442) 55-17-70 E-mail: <http://www.volgmed.ru>
post@volgmed.ru

Подпись д.м.н., профессора Магницкой О.В. удостоверяю.

Начальник отдела кадров

ГБОУ ВПО «Волгоградский ГМУ» Минздрава России,

«___» _____ 2015 г.

Усачева О.Е.

Публикации, близкие к теме диссертационного исследования

1. Магницкая О.В., Смусева О.Н., Лиходеева Ю.В., Ерёменко А.С. АТС/DDD анализ потребления лекарственных средств для лечения хронических форм ИБС в стационарах Волгограда // Клиническая фармакология и терапия. – 2009. – № 6. – С. 90–92.
2. Петров В.И., Смирнова Л.А., Магницкая О.В., Рябуха А.Ф., Кузнецов К.А., Сучков Е.А. Количественное определение аторвастатина для проведения терапевтического лекарственного мониторинга, установления фенотипирования по активности СYP450 и межлекарственного взаимодействия у больных ИБС //Биомедицина. – 2010. – № 3. – С. 108–109.
3. Петров В.И., Магницкая О.В., Ерёменко А.С., Горбачёва О.В., Сидоркина А.В., Пономарёва Ю.В. Особенности лечения ишемической болезни сердца на фоне бронхообструктивной патологии (фармакоэпидемиологическое исследование) //Астраханский медицинский журнал. – 2011. - №1. – с.256-261.
4. Рябуха А.Ф., Кузнецов К.А., Магницкая О.В., Смирнова Л.А., Сучков Е.А., Ефимова А.А., Толкачёв Б.Е. Особенности количественного определения аторвастатина в плазме крови пациентов с ишемической болезнью сердца //Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2011. – вып.1 (37). – С. 53–55.
5. Рябуха А.Ф., Сучков Е.А., Кузнецов К.А., Магницкая О.В., Смирнова Л.А., Ефимова А.А., Толкачёв Б.Е. Разработка хроматографического метода количественного определения аторвастатина в плазме крови больных ишемической болезнью сердца //Ремедиум. Журнал о рынке лекарств и медицинской технике. – 2011. – № 4. – С. 181.
6. Кузнецов К.А., Рябуха А.Ф., Магницкая О.В., Смирнова Л.А., Сучков Е.А., Ефимова А.А. Количественное определение ивабрадина в плазме крови

методом ВЭЖХ у больных ишемической болезнью сердца //Ремедиум. Журнал о рынке лекарств и медицинской технике. – 2011. – № 4. – С. 180.

7. Кузнецов К.А., Рябуха А.Ф., Магницкая О.В., Смирнова Л.А., Сучков Е.А., Ефимова А.А. Количественное определение ивабрадина у больных ишемической болезнью сердца //Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2011. – вып.2 (38). – с. 48–50.

8. Петров В.И., Шишиморов И.Н., Магницкая О.В., Пономарева Ю.В. Фармакоэкономическая эффективность мониторинга уровня выдыхаемого оксида азота для персонафицированного назначения базисной терапии атопической бронхиальной астмы у детей. Саратовский научно-медицинский журнал 2014; 10 (1): 196–199.

9. Магницкая О.В., Пономарева Ю.В., Рязанова А.Ю., Ефимова А.А., Чечеткина Е.М., Идельбаева Э.С., Букина Н.Ю., Володина Л.А., Карташова Т.Р., Горюшкина А.А. Фармакоэпидемиологическое исследование терапии *H.pylori*-инфекции у взрослых и детей Волгограда. Саратовский научно-медицинский журнал. – 2014; 10(1): 185–188.

10. Экономическая оценка влияния коррекции сопутствующего дефицита магния на эффективность базисной терапии неконтролируемой бронхиальной астмы у детей Петров В.И., Шишиморов И.Н., Магницкая О.В., Пономарева Ю.В. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2014; 1: 21–25.