

"УТВЕРЖДАЮ"

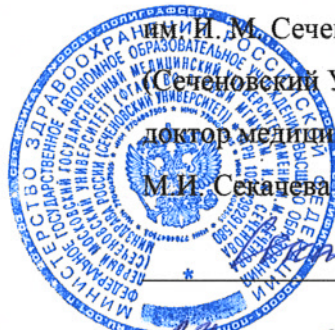
Проректор по научно-исследовательской  
работе

ФГАОУ ВО Первый МГМУ

им. И. М. Сеченова Минздрава России  
(Сеченовский Университет)

доктор медицинских наук, профессор

М.И. Секачева



«1 июля» 2019 г.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский  
университет имени И. М. Сеченова Минздрава России  
(Сеченовский Университет)**

Диссертация Козлова Алексея Владимировича на тему «Разработка методики количественного анализа дабигатрана для задач фармакокинетики и лекарственного мониторинга» на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 Фармацевтическая химия, фармакогнозия выполнена на кафедре фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева Института Фармации ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

В период подготовки диссертации Козлов А.В. обучался в очной аспирантуре с 2016 года.

В 2019 г. окончил очную аспирантуру в ФГАОУ ВО Первый МГМУ им И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) на кафедре фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 783/Ао выдана в 2019 г. ФГАОУ ВО Первый МГМУ им И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Диплом об окончании аспирантуры (очная) № 19-0132 от «28» июня 2019 года.

Научный руководитель: Раменская Галина Владиславовна, директор Института Фармации, доктор фармацевтических наук, профессор, заведующая кафедрой фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева Института Фармации ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

**Актуальность темы исследования.**

«Прадакса» (Дабигатран) - препарат нового поколения, который был синтезирован из тромбина сотрудниками немецкой компании «Boehringer Ingelheim» в 2007 г. В том же году он был зарегистрирован Европейским Агентством по лекарственным средствам.

Необходимые исследования фармакокинетических и фармакодинамических показателей препарата были проведены в клинических условиях, в процессе которых были определены терапевтические дозы - минимальная - 40 мг, а максимальная - 400 мг. Концентрацию Дабигатрана в плазме крови определяли высокоэффективной жидкостной хроматографией с масс-спектрометрическим детектором.

Проведен анализ разных методик по определению препарата в плазме крови для терапевтического мониторинга. Так, например, было проведено сравнительное исследование эффективности ВЭЖХ-МС/МС и хромогенной методики для анализа Дабигатрана в крови пациента.

Было выявлено, что применяемые методики не учитывают влияние эндогенных липофильных компонентов и/или других препаратов, которые могут менять хроматографические характеристики препарата и надежность обнаружения дабигатрана.

Таким образом, разработка современных, селективных методик для изучения фармакокинетических параметров Дабигатрана и терапевтического мониторинга его концентраций в организме при применении, крайне актуальна и перспективна.

Диссертационная работа Козлова А.В. выполнена в соответствии с планом научной работы ФГАОУ ВО Первый МГМУ им И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и является фрагментом выполняемых в ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) исследований по теме: "Совершенствование образовательных технологий додипломного и последипломного медицинского и фармацевтического образования", номер государственной регистрации 01.2.011.68237 и «Основные направления создания и оценки качества лекарственных средств», номер государственной регистрации 01.02.009.07.07145.

#### **Научная новизна.**

Разработана и валидирована методика количественного определения Дабигатрана в плазме крови пациентов методом ВЭЖХ-МС/МС, имеющая широкий аналитический диапазон, селективность, которая может быть применена, как для терапевтического лекарственного мониторинга, так и для проведения фармакокинетических исследований. Разработанная методика отличается процедурой очистки пробы от белков и липофильных эндогенных компонентов за счет последовательного применения ацетонитрила и дихлорметана, что обеспечивает точность анализа, не допускает размывания пиков и элюирования анализируемого вещества с мертвым временем.

#### **Научно-практическая значимость.**

Разработанная методика количественного определения Дабигатрана в плазме крови была валидирована по следующим параметрам: селективность, линейность, правильность, прецизионность, предел количественного определения, перенос пробы, эффект матрицы и стабильность.

Разработанная биоаналитическая методика количественного определения Дабигатрана в плазме крови человека методом ВЭЖХ-МС/МС успешно применена в клиническом исследовании по определению концентрации препарата с целью терапевтического мониторинга.

Изучена фармакокинетика Дабигатрана в плазме крови пациентов, перенесших операцию на коленном суставе при терапевтическом приеме препарата.

**Личное участие автора в получении научных результатов, изложенных в диссертации.**

Научные результаты, обобщенные в диссертационной работе Козлова А.В., получены им самостоятельно на базе лаборатории Центра доклинических и клинических исследований ЦКП (НОЦ) РУДН и кафедры фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева. ФГАОУ ВО Первый МГМУ им И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Количественное определение Дабигатрана в плазме крови проводили у 30 пациентов, принимавших его после операции по эндопротезированию на коленном суставе. Автор принимал непосредственное участие в разработке и валидации высокоселективной методики количественного определения Дабигатрана в плазме крови для задач фармакокинетики и лекарственного мониторинга. Проанализированы результаты терапевтического лекарственного мониторинга пациентов послеоперационного периода, определено количественное содержание дабигатрана в плазме крови, определены превышающие значения препарата в плазме крови и их причины возникновения. Проведена статистическая обработка показателей валидации и терапевтического лекарственного мониторинга пациентов с использованием статистических программ.

## **Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций.**

Автором проделана большая работа по разработке и валидации количественной методики определения Дабигатрана в плазме крови человека и фармакокинетическое исследование у 30 пациентов, перенесших операцию на коленном суставе при терапевтическом приеме препарата. Выводы и практические рекомендации автора диссертации основаны на результате ведения достаточного количества пациентов, принимавших препарат с антикоагулятивным действием. Разработка и валидация методики определения Дабигатрана в плазме крови соответствует Российским и международным документам по разработке и валидации биоаналитических методик. Результаты исследования научно обоснованы. Достоверность полученных результатов подтверждена проведенным статистическим анализом.

Проверена первичная документация (лабораторный журнал проведения испытаний, масс-спектры исследуемого препарата, результаты проведения ВЭЖХ-МС/МС, базы данных)

### **Внедрение результатов диссертации в практику**

Разработанная биоаналитическая методика количественного определения Дабигатрана в плазме крови человека методом ВЭЖХ-МС/МС успешно применена в клиническом исследовании по определению концентрации препарата с целью терапевтического мониторинга.

Изучена фармакокинетика Дабигатрана в плазме крови пациентов, перенесших операцию на коленном суставе, при терапевтическом приеме препарата.

### **Полнота опубликования в печати**

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, из них 4 в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки Российской Федерации и Scopus.

1. А.В. Козлов Методы определения дабигатрана в биологических объектах/ Козлов А.В., Раменская Г.В., Сычев Д.А.// Вестник ЮКГФА. – 2016. - №4(77), Т. 2. – С. 130-131
2. А.В. Козлов Валидация методики количественного анализа дабигатрана в крови человека/ Козлов А.В., Раменская Г.В., Чистяков В.В., Степанова Е.С., Макаренкова Л.М.// Вестник ЮКГФА. – 2017. - №4(81), Т. 6. – С. 3-4
3. А.В. Козлов, Г.В. Раменская Применение современных методов для анализа дабигатрана / Козлов А.В., Раменская Г.В. // Вестник ЮКГФА. – 2018. - №4(84), Т. 3. – С. 6-7
4. А.В. Козлов Методы определения дабигатрана в лекарственной форме капсулы / Козлов А.В. // Материалы 7-й Международной научно-методической конференции «Фармобразование-2018»: сб. материалов конф. – Воронеж, 28 – 30 марта 2018. - С. 681.
5. A.S. Dmitriy, The impact of ABCB1 (rs1045642 and rs4148738) and CES1 (rs2244613) gene polymorphisms on dabigatran equilibrium peak concentration in patients after total knee arthroplasty / Dmitriy A.S., Alexander N.L., Tatiana V.S., Pavel O.B., Natalia P.D., Kristina A.R., Karin B.M., Elena A.G., Mikhail A.G., Galina V.R., Aleksei V.K., Tanya B. // Pharmacogenomics and Personalized Medicine. – 2018. – Vol. 11 - С. 127 – 137. Scopus
6. А.В. Козлов Современные подходы к поиску эффективных антикоагулянтов / Козлов А.В., Щепочкина О.Ю., Передеряев О.И., Гегечкори В.И., Байбуртский Ф.С. // Естественные и технические науки. – 2019. - №. 4 – С. 73 – 78. ВАК
7. А.В. Козлов, Сравнительный анализ методик для количественного определения дабигатрана в плазме крови человека, прошедшего эндопротезирование коленного сустава / Козлов А.В., Смирнов В.В., Сычев Д.А., Бочков О.П., Чистяков В.В., Степанова Е.С., Макаренкова

Л.М. // Химико-фармацевтический журнал. – 2019. – Т. 53, №. 8 – С. 59-63. ВАК

8. Ramenskaya\_G.V. An improved extraction protocol for therapeutic dabigatran monitoring using HPLC-MS/MS / Kozlov A.V., Ramenskaya G.V., Sychev D.A., Vlasov A.M., Makarenkova L.M., Stepanova E.S., Gegechkori V.I., Snezana Agatonovic-Kustrin, Chistyakov V.V. // Journal of Chromatography B – 2019. – Vol. 1130 - 1131. – С. 121808. Scopus

**Основные положения диссертации были доложены** и обсуждены на IV, V и VI международных научных конференциях молодых ученых и студентов «Перспективы развития биологии, медицины и фармации» (г. Шымкент, 2016-2018 гг.); VII международной научно-методической конференции «Фармобразование-2018» (г. Воронеж, 2018 г.).

Работа апробирована на заседании кафедры фармацевтической и токсикологической химии им А.П. Арзамасцева ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

### **Заключение**

Диссертационная работа Козлова А.В. на тему «Разработка методики количественного анализа дабигатрана для задач фармакокинетики и лекарственного мониторинга» по специальности 14.04.02 Фармацевтическая химия, фармакогнозия является законченной научно-квалификационной работой и полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Диссертация соответствует требованиям п. 14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Диссертация Козлова Алексея Владимировича на тему «Разработка методики количественного анализа дабигатрана для задач фармакокинетики и лекарственного мониторинга» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук в диссертационном совете по специальности 14.04.02 Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Заключение принято на совместном заседании кафедры фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Присутствовало на заседании 25 человек.

Результаты голосования: «за» - 25 чел., «против» - нет, «воздержалось» - нет, протокол № 12 от «29» июля 2019 г.

Председатель

д.ф.н., профессор, профессор кафедры фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева Института Фармации

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова  
Минздрава России (Сеченовский Университет)

Прокофьева В.И.