

Минздрав России

УТВЕРЖДАЮ

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Сибирский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации
(ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России)

И.о. ректора ФГБОУ ВО СибГМУ

Минздрава России

доктор медицинских наук

Е.С. Куликов

«12» 10. 2020 г.



Московский тракт, д. 2, г. Томск, 634050
Телефон (3822) 53 04 23;
Факс (3822) 53 33 09
e-mail: office@ssmu.ru
<http://www.ssmu.ru>

ОКПО 01963539 ОГРН 1027000885251
ИНН 7018013613 КПП 701701001

12.10.2020 № 10
На № _____ от _____

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертационной работы

**Козлова Алексея Владимировича на тему: «Разработка методики
количественного анализа дабигатрана для задач фармакокинетики и
лекарственного мониторинга»**

представленную в Диссертационный совет ДСУ 208.002.01 при ФГАОУ ВО

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения

Российской Федерации (Сеченовский Университет)

на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук

по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Актуальность темы исследования

Вопросы оптимизации фармакотерапии и обеспечение лекарственного мониторинга у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями крайне актуальная тема на территории Российской Федерации. Одним из способов достижения положительной динамики лечения таких тяжелых и

распространённых заболеваний, как инфаркт, инсульт и тромбоэмболия является комплексная терапия, включающая, в том числе, антикоагулянты. Дабигатран является одним из самых используемых препаратов из класса новых оральных антикоагулянтов в профилактике и лечении указанных нозологий. Его выбор в лекарственной терапии оправдывает себя своей эффективностью перед препаратами предыдущего поколения.

Проведение всесторонних фармакокинетических исследований и лекарственного мониторинга у больных из разных клинико-статистических групп необходимо для предотвращения возникновения нежелательных лекарственных реакции, связанных с активностью ферментов метаболизма и функционированием различных систем организма. Существующие подходы и методики позволяют быстро, но не достаточно эффективно и в меньшем диапазоне определять концентрацию препарата в плазме крови человека, что и определяет актуальность данного исследования.

Связь работы с проблемным планом фармацевтических наук

Диссертационная работа выполнена в соответствии с тематикой и планом научных исследований кафедры фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева «Совершенствование образовательных технологий додипломного и последипломного медицинского и фармацевтического образования» (№ государственной регистрации 01.2.011.68237).

Научная новизна исследования и полученных результатов

Автором впервые разработана и валидирована методика количественного определения дабигатрана в плазме крови человека методов ВЭЖХ-МС/МС. Разработанная методика отличается от ранее предложенных процедурой очистки пробы от белков и липофильных эндогенных компонентов за счет последовательного применения ацетонитрила и

дихлорометана, что обеспечивает точность анализа, не допускает размывания пиков.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

В диссертационной работе научно обоснован выбор способа пробоподготовки дабигатрана в плазме крови человека. Для выполнения фармакокинетических исследований и терапевтического лекарственного мониторинга плазмы крови человека предложено осаждение белков с помощью дихлорометана и ацетонитрила. Подобраны условия хроматографирования.

Материалы диссертационной работы доложены 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 «Фармообразование-2018» (г. Воронеж, 2018 г.).

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль в выполнении описанных экспериментальных исследований, разработке и валидации методики, анализе и обобщении полученных результатов, проведении аналитической и статистической обработки результатов, написании текста.

Рекомендации по практическому использованию результатов исследования

Полученные автором результаты могут быть использованы для исследования фармакокинетики дабигатрана в плазме крови человека в рамках клинических исследований. Подобранные условия хроматографического разделения и пробоподготовки могут быть применены в терапевтическом лекарственном мониторинге больных с сердечно-

сосудистыми заболеваниями, в том числе инфаркт, инсульт и тромбоэмболия.

Публикации по теме

По материалам диссертационной работы опубликовано 8 печатных работ, из них 2 - в журналах, рекомендованных ВАК РФ и 2 - в изданиях, включенных в базу данных Scopus.

Содержание опубликованных работ соответствует содержанию диссертационной работы.

Содержание диссертации

Диссертационная работа Козлова А.В. изложена на 134 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, экспериментальной части, выводов, указателя литературы, списка сокращений и приложения. В диссертации представлены 21 таблица и 27 рисунков. Каждый раздел представляет собой завершённый этап исследования.

В введении автором показана актуальность выбранной темы, сформулированы цели и задачи, представлена научная новизна, изложены теоретическая и практическая значимость исследования. Достоверность научных положений и выводов подтверждена предоставлением первичной документации, проведением валидации и статистической обработки результатов исследования.

Первая глава диссертационной работы посвящена заболеваниям, в терапии которых применяются антикоагулянты и классам препаратов. Рассмотрены преимущества и недостатки каждого класса препарата и самого дабигатрана. Описаны физико-химические методы, которые применяются для количественного и качественного анализа указанного препарата. В данной главе был приведен сравнительный анализ возможных

хроматографических методик, применяемых для анализа антикоагулянтов, для количественного анализа дабигатрана в плазме крови человека.

Вторая глава представляет собой материалы и методы работы. В главе указаны используемые реактивы и оборудование, описаны методики приготовления стандартных растворов, математическая обработка результатов и дизайн исследования.

Третья глава посвящена валидации разработанной методики, в которой подробно описана разработка методики хроматографического разделения и МС/МС-детектирования, обоснован выбор способа пробоподготовки плазмы крови. В главе представлены результаты валидации методики количественного анализа.

Четвертая глава данной работы посвящена применению разработанной методики в терапевтическом лекарственном мониторинге. В главе представлены результаты терапевтического мониторинга и фармакокинетического исследования.

Выводы диссертационной работы полностью соответствуют поставленным задачам и результатам исследования.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации.

На фоне общего благоприятного впечатления от дизайна, качества, объема выполненных исследований при ознакомлении с материалами диссертации и автореферата возникли следующие вопросы и замечания:

1. Корректно ли проведение валидации методики количественного определения, предназначенной для определения аналита непосредственно в крови (у добровольцев отбиралась цельная кровь), с применением калибровочных растворов, приготовленных с использованием плазмы?
2. Изучалось ли влияние этапа подготовки пробы крови, в частности влияние антикоагулянта при заборе крови, на метрологические характеристики разработанной методики?

3. На хроматограмме вещества и стандарта в концентрации 0,5 нг/мл видно, что соотношение сигнал-шум превышает 10 единиц. Не понятно, какой метод использовал диссертант для определения LOD, LLOQ?
4. Чем обусловлен выбор всего шести калибровочных растворов для столь широкого диапазона определяемых концентраций? Чем обусловлен выбор верхнего уровня концентрации?
5. Чем можно объяснить сложность профиля значений коэффициента вариации (CV,%) при определении прецизионности методики в диапазоне 5-1000 нг/мл (таблицы 9-11)?
6. Почему помимо возраста пациентов при анализе данных фармакокинетики не рассматривались такие параметры, как пол и масса пациентов?
7. Не корректны названия рисунков 1-4 (автореферат) и 8-11 (диссертация), поскольку запись масс-спектров не проводили путем прямого ввода раствора в детектор.
8. Автор в работе называет дейтерированный стандартный образец дабигатрана «фармацевтической субстанцией». Насколько корректно использование данного термина?

Заключение

По своей актуальности, структуре, научной новизне, методическому уровню, теоретической и практической значимости диссертация Козлова Алексея Владимировича на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук на тему: «Разработка методики количественного анализа дабигатрана для задач фармакокинетики и лекарственного мониторинга» полностью соответствует требованиям п. 16 «Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский

Университет), утвержденным приказом Сеченовского университета от 31.01.2020 г. №0094/Р, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Отзыв на диссертационную работу Козлова А.В. на тему: «Разработка методики количественного анализа дабигатрана для задач фармакокинетики и лекарственного мониторинга» заслушан и утвержден на заседании кафедры фармацевтического анализа Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 13/20 от 16.06.2020 года.

Заведующий кафедрой фармацевтического анализа
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования «Сибирский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
доктор фармацевтических наук
(15.00.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия;
14.00.25 – фармакология, клиническая фармакология
(фармацевтические науки)

Михаил Валерьевич Белоусов



634050, Томск, Московский тракт, д. 2
тел. 8(3822)53-04-23, 909-823,
Электронная почта: rector@ssmu.ru