

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора фармацевтических наук, генерального директора компании ООО «Центр Фармацевтической Аналитики» **Шохина Игоря Евгеньевича** на диссертационную работу **Козлова Алексея Владимировича** «Разработка методики количественного анализа дабигатрана для задач фармакокинетики и лекарственного мониторинга», представленную в Диссертационный совет Д 208.040.09 при Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени 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

В профилактике и лечение тромбозов легочной артерии и их осложнений применяются новые оральные антикоагулянты, как наиболее эффективные лекарственные средства. Самый первый препарат этого класса является Дабигатран, который имеет ряд преимуществ перед другими аналогами. Из них можно выделить, что он не взаимодействует с цитохромом P450 и не вызывает большое количество нежелательных реакций, при длительной терапии, что можно отметить у препаратов старого поколения.

Но, как и у всех антикоагулянтов при длительном приеме возникают внутренние кровотечения разного типа. Поэтому нужно проводить исследование его фармакокинетики и проведение лекарственного мониторинга, т.к. повышение концентрации в крови человека дабигатрана может быть связано с возрастом, работой почечной системой, генотипом. Существующие экспресс-методы позволяют быстро, но не корректно и в маленьком диапазоне определять концентрацию препарата в плазме крови, а ныне действующие методики основаны на простой пробоподготовке, которая

не учитывает влияние эндогенных метаболитов. Все выше сказанное и определяет актуальность данного исследования.

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

Научные положения, рекомендации и выводы в диссертационном труде изложены в логичной форме и обоснованы. Научные выводы и рекомендации диссертации, основываются на экспериментальном материале и взаимосвязано вытекают из содержания работы и соответствуют поставленным задачам.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Новизна диссертационной работы Козлова А.В. заключается в разработке методики количественного определения дабигатрана в плазме крови человека методом ВЭЖХ-МС/МС с новым способом пробоподготовки. Достоверность полученных результатов доказана путем проведения валидации и предоставления обработанных статистических данных.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Практическая значимость полученных результатов заключается в использовании впервые разработанной и валидированной методики количественного определения дабигатрана в плазме крови человека методом ВЭЖХ-МС/МС новым способом пробоподготовки. Выбор данной пробоподготовки, осаждение белков с помощью ацетонитрила и дихлорометана, позволяет применять разработанную методику в фармакокинетических исследованиях и в терапевтическом лекарственном мониторинге.

Структура и содержание диссертации

Диссертационная работа написана в соответствии с существующими требованиями и изложена на 134 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, экспериментальной части, выводов, указателя литературы, списка сокращений и приложения. В диссертации представлены 21 таблица и 27 рисунков.

В введение представлена актуальность темы диссертационной работы, степень разработанности темы исследования, цели и задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, основные положения, выносимые на защиту, методология и методы, достоверность научных положений и выводов, связь темы исследования с планом фармацевтических наук, соответствие диссертации паспорту научной специальности, личный вклад автора, внедрение результатов исследования, сведения об апробации работы и имеющихся публикаций.

В первой главе приводится обзор литературы. Кратко описана патология самого заболевания, был рассмотрен каждый класс антикоагулянтов и их применение, положительные и отрицательные лекарственные эффекты. Был описан сам исследуемый препарат и его физико-химические и фармакокинетические свойства. Изучены основные методы определения антикоагулянтов, обоснован выбор использования ВЭЖХ-МС/МС и условия его пробоподготовки по сравнению с другими существующими методами. Вся данная глава построена на прочтение зарубежной и отечественной научной литературе.

Во второй главе представлены материалы и методы исследования с указанием используемого основного и вспомогательного оборудования, используемых реактивов и сертифицированных стандартов, и субстанций, приготовления исходных и стандартных растворов, дизайн исследования и способ обработки полученных результатов.

В третьей главе подробно представлен процесс разработки и валидации методики хроматографического разделения, его условия и способ пробоподготовки анализируемых образцов. Обоснован выбор хроматографических условий разделения и способ пробоподготовки. Была проведена валидация в соответствии с международными и отечественными документациями.

В четвертой главе диссертантом описана применение разработанной методики в терапевтическом лекарственном мониторинге и ее практическая значимость.

Общие выводы соответствуют поставленным задачам исследования.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Автором четко сформулированы цель и задачи исследования, выводы полностью соответствуют поставленным задачам. Несмотря на общую положительную оценку диссертационной работе, возник ряд вопросов:

1. В литературе опубликован ряд биоаналитических методик определения дабигатрана в плазме крови с целью фармакокинетических исследований и терапевтического мониторинга, например работа *Shamin Mohd Saffian. Bioanalysis. 2015;7(8):957-66. doi: 10.4155/bio.15.32*. нПКО дабигатрана в данной работе составляет 2,5 нг/мл, в работе диссертанта 5,0 нг/мл. В чем состоят преимущества методики автора перед опубликованными?
2. Автором при оценке долгосрочной стабильности изучалось два цикла заморозки-разморозки, а вывод сделан о том, что «*дабигатран в плазме крови устойчив к многократному замораживанию и размораживанию*».
3. Изучены не все виды стабильности, предусмотренные руководствами по валидации биоаналитических методик.
4. Рассчитанные теоретические значения максимальных концентраций дабигатрана (таблица 5 автореферата) имеют существенную ширину интервала, например, от 73,2 до 243,7 нг/мл. При этом лишь 64 % пациентов имеют измеренную C_{\max} в пределах рассчитанных значений (стр. 20 автореферата). В чем состоит предиктивная ценность математического метода, дающего столь широкий диапазон значений?

Приведенные вопросы и замечания не снижают научной и практической значимости диссертационной работы.

Заключение

Таким образом, диссертация Козлова Алексея Владимировича на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук на тему: «Разработка методики количественного анализа дабигатрана для задач фармакокинетики и лекарственного мониторинга» является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи по фармакокинетическим исследованиям и терапевтическому лекарственному мониторингу препарата дабигатрана у пациентов, находящиеся на профилактическом курсе лечения, что имеет существенное значение для отечественной фармации, что соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335 от 01.10.2018 г. № 116 8), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Официальный оппонент

Генеральный директор компании ООО

«Центр Фармацевтической Аналитики»

доктора фармацевтических наук

(специальность 14.04.02 – Фармацевтическая

химия, фармакогнозия)



Шохина Игоря Евгеньевича

«10» июня 2020 г

Подпись Шохина Игоря Евгеньевича заверяю:
Специалист отдела обеспечения качества *Андрей Аргаков Н.В.*