

ОТЗЫВ

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение
высшего образования
«Новосибирский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
630091, г. Новосибирск, Крайний проспект, 52

Официального оппонента, доктора фармацевтических наук, профессора
Ивановской Елены Алексеевны на диссертационную работу **Фишер**

Елизаветы Николаевны «Фармакокинетические исследования инновационных противоопухолевых пептидных лекарственных средств», 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

Онкологические заболевания представляют собой одну из основных причин смерти во всем мире, тем самым показывая существующую проблему в терапии. Выбор лекарственных препаратов, имеющих пептидное строение, во многом оправдывает себя, доказывая эффективность лечения и минимизируя риски появления тяжелых побочных действий.

Исследование фармакокинетики необходимо проводить как для оригинального инновационного лекарственного средства, так и для воспроизведенного аналога, подтверждая его безопасность и эффективность. Кроме того, разработанная и валидированная методика количественного определения сразу нескольких пептидных лекарственных средств, относящихся к разным аналогам эндогенных гормонов, может быть использована для исследования фармакокинетики инновационных лекарственных средств, имеющих схожее структурное строение с исследуемыми молекулами, что определяет актуальность данного исследования.

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

Сформулированные в диссертационной работе научные положения, выводы и рекомендации логично изложены 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 Фишер Е.Н. заключается в разработке методики совместного количественного определения производных гонадотропин-рилизинг гормона (гозерелин, трипторелин, бусерелин) и соматостатина (октреотид) в плазме крови человека и животного методом ВЭЖХ-МС/МС. Достоверность полученных результатов доказана путем проведения валидации разработанной методики и предоставления статистически обработанных данных.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Практическая значимость полученных результатов заключается в использовании впервые разработанной и валидированной методики количественного определения гозерелина, бусерелина, трипторелина и октреотида в плазме крови методом ВЭЖХ-МС/МС с двумя возможными способами пробоподготовки. Выбор способа пробоподготовки, осаждение белков метанолом или твердофазная экстракция, позволяет применять разработанную методику в области доклинических или клинических исследований с целью изучения фармакокинетики.

Структура и содержание диссертации

Диссертационная работа написана в соответствии с существующими требованиями и изложена на 136 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, экспериментальной части, выводов, указателя литературы, списка сокращений. В диссертации представлены 45 таблиц и 39 рисунков.

В введении представлена актуальность темы диссертационной работы, степень разработанности темы исследования, цель 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. Рассмотрен термин «инновационное лекарственное средство» в различных международных и отечественных источниках. Рассмотрены противоопухолевые лекарственные средства, производные коротких пептидов, на примере аналогов гонадотропин-рилизинг гормона и аналога соматостатина и особенности их фармакокинетики, которые связаны со строением и физико-химическими свойствами молекул. Изучены основные методы определения пептидных молекул, обоснован выбор использования метода ВЭЖЖ-МС/МС по сравнению с иммунохимическими методами анализа и капиллярным электрофорезом. Перечислены физико-химические свойства исследуемых веществ.

Во второй главе представлены материалы и методы исследования с указанием реактивов, основного и вспомогательного оборудования, методикой приготовления исходных и стандартных растворов, методика пробоподготовки способом твердофазной экстракции и осаждением белков метанолом и условия хроматографического разделения.

В третьей главе подробно представлены процесс разработки и валидации методики хроматографического разделения, МС/МС-детектирования, обоснован выбор способа пробоподготовки. Также диссертантом описана практическая значимость разработанной методики.

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. Не смотря на общую положительную оценку диссертационной работы, возник ряд вопросов:

1. Одним из параметров, по которому проводилась валидация биоаналитической методики, является стабильность анализируемых веществ и внутреннего стандарта. В каких условиях хранились стандартные растворы и биологическая матрица? В течение какого времени была оценена стабильность пептидных молекул?
2. В Таблицах 25-28 приведены средние значения степеней извлечения и эффекта матрица для аналитов на различных уровнях концентрации. Из какого количества проведенных измерений складывалось среднее значение?
3. В главе 3 п. 3.3 на Рисунках 23 и 24 изображены калибровочные графики, отображающие калибровочную зависимость для исследуемых веществ. Тем не менее заметно наложение калибровочных графиков трипторелина и октреотида, в результате чего на Рисунках видны графики только для трех из четырех веществ. Возможно, следовало бы добавить отдельные калибровочные графики для октреотида.
4. Было ли рассчитано влияние биологической матрицы на количественное определение одного из олигопептидов триптодерина?
5. Чем руководствовались при выборе дня отбора крови у пациентов, таблица №45 с.112.?
6. В тексте встречаются некоторые опечатки и стилистические неточности

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

