

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.2.063.01,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФГБОУ ВО «САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ» МИНЗДРАВА РОССИИ, ПО ДИССЕРТАЦИИ НА
СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК**

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 27.06.2024 г. № 24

О присуждении **Арчаковой Ольге Александровне**, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата фармацевтических наук.

Диссертация «Разработка аналитических подходов к проведению исследований фармакокинетики препаратов лаппаконитина» по научной специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия принята к защите 23 апреля 2024 г., протокол № 14 диссертационным советом 21.2.063.01, созданным на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197022, г.Санкт-Петербург, вн.тер.г. муниципальный округ Аптекарский остров, ул.Профессора Попова, д.14, лит. А) на основании приказа Минобрнауки России № 105/нк от 11.04.2012 г.

Соискатель Арчакова Ольга Александровна, 2 апреля 1995 года рождения.

В 2018 г. окончила федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по специальности «Фармация».

Работает заведующей лабораторией биоаналитических исследований исследовательского центра общества с ограниченной ответственностью «Центр фармацевтической аналитики».

Диссертация выполнена в исследовательском центре общества с ограниченной ответственностью «Центр фармацевтической аналитики».

Научный руководитель – доктор фармацевтических наук Шохин Игорь Евгеньевич, общество с ограниченной ответственностью «Центр фармацевтической аналитики», генеральный директор.

Официальные оппоненты:

1. Селиванова Ирина Анатольевна – доктор фармацевтических наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), кафедра химии, профессор.

2. Каленикова Елена Игоревна – доктор фармацевтических наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», кафедра фармацевтической химии и организации фармацевтического дела, заведующая

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Казань) в своем положительном отзыве, подписанном Мустафиным Русланом Ибрагимовичем, кандидатом фармацевтических наук, доцентом, директором Института фармации и Абдуллиной Светланой Геннадиевной, доктором фармацевтических наук, доцентом, профессором Института фармации, указала, что диссертационная работа Арчаковой Ольги Александровны на тему: «Разработка аналитических подходов к проведению исследований фармакокинетики препаратов лаптаконитина» является законченным научным исследованием, имеющим существенное значение для развития фармацевтической науки и практики. В работе решена актуальная научная задача, а именно разработана

биоаналитическая методика определения лаппаконитина и N-дезацетиллаппаконитина, которая может быть использована для изучения фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов лаппаконитина гидробромида. По актуальности и важности темы, объему и глубине исследования, теоретической и практической значимости, обоснованности и достоверности результатов и выводов диссертационная работа Арчаковой Ольги Александровны соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335, от 02.08.2016 г. № 748, от 29.05.2017 г. № 650, от 28.08.2017 г. № 1024, от 01.10.2018 г. № 1168, от 20.03.2021 г. № 426, от 11.09.2021 г. № 1539, от 26.09.2022 г. № 1690, от 26.01.2023 г. № 101, от 18.03.2023 г. № 415, от 26.10.2023 г. № 1786, от 25.01.2024 г. № 62), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Арчакова Ольга Александровна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по научной специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Соискатель имеет 8 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 8 работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 2 работы. Общий объем опубликованных работ составляет 4,1 печатных листа, авторский вклад – 80%. Опубликованные работы, в которых представлены теоретические и экспериментальные данные, полученные автором, отражают основное содержание диссертации.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных работах, в которых изложены основные научные результаты исследования.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Арчакова, О.А. Определение лаппаконитина, дитерпенового алкалоида, получаемого из растений *Aconitum leucostomum*, и его активного метаболита N-дезацетиллаппаконитина в плазме крови человека и в цельной

крови человека / О. А. Арчакова, Т. Н. Комаров, А. В. Рогов, Д. С. Щелгачева, А. В. Алешина, Н. С. Багаева, И. Е. Шохин // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2021. – Т. 10. – № 3. – С. 105-113.

2. Арчакова, О.А. Изучение фармакокинетики пролонгированного антиаритмического препарата лаптаконитина гидробромида (Аллафорте®, АО «Фармцентр Вилар», Россия) / О. А. Арчакова, Н. С. Багаева, Т. Н. Комаров, А. В. Рогов, Д. С. Щелгачева, А. В. Суворова, П. К. Карнакова, П. А. Карпова, И. Е. Шохин // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2022. – Т. 11. – № 1. – С. 140-147.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

1. От ведущего научного сотрудника отделений острых отравлений и соматопсихиатрических расстройств ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», доктора биологических наук, доцента Беловой М.В. Отзыв положительный, но имеются вопросы и замечания: 1) Рассматривались ли Вами возможности использования метода ВЭЖХ с УФ-детектированием, и если да, почему предпочтение было отдано методу ВЭЖХ с тандемным масс-детектированием? 2) Каким образом проводили сравнение фармакокинетических параметров исследуемого лекарственного препарата с аналогичными препаратами, зарегистрированными на территории Российской Федерации? 3) В автореферате не указано количество и концентрация вводимого внутреннего стандарта, что необходимо было сделать; 4) В подписи к рис. 10 и 11 – хроматограммы модельных образцов – стоило указать концентрации всех компонентов пробы. Отмеченные вопросы и замечания не снижают значимости проведенных исследований и достоинств работы.

2. От заведующего кафедрой фармацевтического анализа ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктора фармацевтических наук, профессора Белоусова М.В. Отзыв положительный, имеется вопрос: почему при проведении определения

исследуемых веществ в плазме крови Вы использовали для детектирования режим мониторинга множественных реакций, а не проводили детектирование по молекулярному иону (SIM-режим)? Вопрос носит уточняющий характер и не снижает достоинств рассматриваемой работы.

3. От главного эксперта управления № 1 по эффективности и безопасности лекарственных средств Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, кандидата медицинских наук, доцента Еременко Н.Н. Отзыв положительный, замечаний и вопросов к диссертанту нет.

4. От доцента кафедры фармацевтической химии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, кандидата фармацевтических наук Лигостаева А.В. Отзыв положительный, но имеются вопросы: 1) Какие еще методы осаждения были использованы в ходе пробоподготовки биологических образцов? 2) Почему при разработке методики определения лаппаконитина и его активного метаболита N-дезацетиллаппаконитина выбрали метод ВЭЖХ-МС/МС, а не другие физико-химические методы? Вопросы носят уточняющий характер и не влияют на положительное заключение.

5. От заведующей кафедрой фармацевтической и токсикологической химии АО «Южно-Казахстанская медицинская академия», доктора фармацевтических наук, профессора Ордабаевой С.К. Отзыв положительный, но имеется вопрос: возможно ли применение разработанной методики определения лаппаконитина и N-дезацетиллаппаконитина в плазме крови человека в клинической практике при проведении терапевтического лекарственного мониторинга в рамках концепции персонализированной медицины? Вопрос носит уточняющий характер и не снижает научной ценности проведенного исследования.

6. От химика-эксперта Центра персонализированной медицины ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница имени И.В. Давыдовского Департамента здравоохранения города Москвы», кандидата химических наук

Родиной Т.А. Отзыв положительный, но имеется вопрос: одним из наиболее распространенных в научном мире способов пробоподготовки в рамках проведения фармакокинетических исследований является осаждение белков органическими растворителями, основанное на плохой растворимости белковых молекул в данных растворителях. Изучали ли Вы при разработке условий пробоподготовки возможность проведения осаждения белков растворами трифторуксусной или трихлоруксусной кислот и влияние закисления пробы на химическую устойчивость лапаконитина? Вопрос имеет дискуссионный характер и в значительной степени является рекомендацией к проведению исследований в будущем.

7. От заведующего кафедрой фармацевтической химии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет» Минобрнауки России, доктора фармацевтических наук, профессора Сливкина А.И. Отзыв положительный, замечаний и вопросов к диссертанту нет.

8. От профессора кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии фармацевтического факультета ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет» Минобрнауки России, доктора фармацевтических наук, доцента Тринеевой О.В. Отзыв положительный, замечаний и вопросов к диссертанту нет.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их соответствием критериям, предъявляемым пунктами 22 и 24 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335, от 02.08.2016 г. № 748, от 29.05.2017 г. № 650, от 28.08.2017 г. № 1024, от 01.10.2018 г. № 1168, от 20.03.2021 г. № 426, от 11.09.2021 г. № 1539, от 26.09.2022 г. № 1690, от 26.01.2023 г. № 101, от 18.03.2023 г. № 415, от 26.10.2023 г. № 1786, от 25.01.2024 г. № 62), а также их широкой известностью в области анализа лекарственных средств, значительным числом опубликованных научных и учебно-методических

работ, соответствующих тематике диссертационного исследования соискателя, что позволяет им квалифицированно определить научную и практическую ценность диссертации Арчаковой Ольги Александровны.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

– *разработана* новая экспериментальная методика совместного определения лаппаконитина и N-дезацетиллаппаконитина в плазме крови человека методом ВЭЖХ-МС/МС, позволяющая провести изучение фармакокинетики препаратов, содержащих лаппаконитина гидробромид;

– *предложены* подходы к выбору аналитического диапазона для лекарственных веществ с неустановленным значением максимальной концентрации лекарственного вещества в плазме крови (C_{max}), а также подходы к выбору биологической матрицы в рамках проведения биоаналитических исследований;

– *доказана* пригодность разработанной методики для использования в биоаналитической практике путем проведения валидации согласно актуальной нормативной документации, а также апробации в рамках проведения клинического исследования лекарственного препарата на основе лаппаконитина гидробромида;

– *введено* новое понятие в рамках предложенного подхода к выбору аналитических диапазонов для лекарственных веществ, а именно «оценочный подход».

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

– *доказана* актуальность разработки методики совместного определения лаппаконитина и N-дезацетиллаппаконитина в плазме крови человека с целью проведения аналитического этапа фармакокинетических исследований;

– *применительно к проблематике диссертации результативно использован* современный физико-химический метод анализа (высокоэффективная жидкостная хроматография с tandemным масс-спектрометрическим детектированием) в сочетании с экспериментально

подобранными условиями, что согласуется с парадигмой современных биоаналитических исследований;

– *изложены* экспериментально установленные условия масс-спектрометрического детектирования, хроматографического разделения и пробоподготовки биологических образцов для лапаконитина и N-дезацетиллапаконитина;

– *раскрыты* основные факторы, определяющие условия количественного определения анализируемых веществ в биологических образцах (физико-химические свойства анализируемых веществ, режим и условия элюирования, параметры неподвижной фазы);

– *изучены* фармакокинетические параметры лекарственного препарата на основе лапаконитина гидробромида в рамках апробации разработанной и валидированной методики;

– *проведена модернизация* подхода к проведению валидации биоаналитической методики, который применим при необходимости выбора биологической матрицы.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

– *разработаны и внедрены* подходы к разработке и валидации методики совместного определения исследуемых лекарственных веществ в научно-практическую деятельность исследовательского центра ООО «Центр фармацевтической аналитики» (акт внедрения от 28.11.2023 г.), кафедры фармацевтической и токсикологической химии Южно-Казахстанской медицинской академии (акт внедрения от 22.12.2023 г.), ИЛ ЦККЛС ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России (акт внедрения от 15.03.2024 г.), результаты фармакокинетического этапа исследования, полученные в рамках апробации разработанной и валидированной методики, внесены в регистрационное досье АО «Фармцентр ВИЛАР» (акт внедрения от 01.09.2023 г.);

– *определены* перспективы практического использования предложенного подхода к выбору биологической матрицы в разработке

биоаналитических методик определения лекарственных веществ с неустановленной фармакокинетикой;

– *создан* новый подход к аналитической оценке фармакокинетики лаптаконитина и N-дезацетиллаптаконитина в рамках клинических исследований, который состоит в выборе аналитического диапазона для анализируемых веществ;

– *представлены* практические рекомендации по дальнейшему применению результатов исследования, позволяющие скорректировать режим дозирования препаратов лаптаконитина гидробромида при терапии аритмий.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

– *для экспериментальных работ* результаты получены с использованием квалифицированного и поверенного оборудования, обеспечивающего воспроизводимость результатов исследования;

– *теория* построена на обобщении подходов к разработке биоаналитических методик и согласуется с опубликованными экспериментальными данными по теме исследования;

– *идея базируется* на систематизации передового международного опыта в области проведения биоаналитических исследований (согласно отечественной и зарубежной нормативной документации);

– *использовано* сравнение рассчитанных фармакокинетических данных, полученных в рамках апробации разработанной и валидированной методики, и представленных в литературных источниках значений периода полувыведения лаптаконитина ($T_{1/2}$) и времени достижения максимальной концентрации лаптаконитина (T_{max}) для препаратов на основе лаптаконитина гидробромида в форме таблеток, которое показывает корреляцию полученных результатов с изучаемой лекарственной формой;

– *установлено* соответствие результатов оценки валидационных параметров для разработанной методики критериям приемлемости согласно Правилам проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза (утверждены

решением № 85 Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 г.);

– *использованы* современные методы статистической обработки результатов, позволяющие надлежащим образом провести валидационный, аналитический и фармакокинетический этапы исследования.

Личный вклад соискателя состоит в постановке цели и задач диссертационного исследования, в проведении всех этапов экспериментальных работ, анализе и интерпретации полученных результатов, а также подготовке публикаций по теме диссертационного исследования, написании диссертационной работы и автореферата.

В ходе защиты диссертации были высказаны критические замечания, связанные с неоправданным повсеместным использованием термина «биологическая матрица», в том числе и в отношении биоматериала от добровольцев, а также были заданы уточняющие вопросы о том, является ли допустимым хранение биообразцов в рамках клинического исследования препаратов лаптаконитина в температурном режиме, который отличается от использованного в процессе валидации методики, почему в процессе валидации методики проведена оценка валидационного параметра «Отсутствие влияния разбавления образцов» именно в 2 раза.

Соискатель Арчакова Ольга Александровна ответила на задаваемые ей в ходе заседания вопросы, согласилась с замечаниями и привела собственную аргументацию, указав на то, что термин «биологическая матрица» регламентируется к использованию при характеристике разновидности биоматериала согласно Правилам проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза (утверждены решением № 85 Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 г.). Для хранения биообразцов в рамках клинических испытаний в температурных режимах, которые отличаются от использованных в процессе валидации методики, необходимо провести дополнительную оценку параметра «Долгосрочная стабильность анализа в матрице» при необходимом температурном режиме. В процессе

подбора аналитических диапазонов для лаптаконитина и N-дезацетиллаптаконитина были выбраны большие значения концентраций верхнего предела количественного определения для каждого из анализируемых веществ, в связи с чем при планировании аналитического этапа исследования не ожидалось получения значений концентраций исследуемых веществ в образцах от добровольцев, превышающих верхний предел количественного определения более чем в два раза.

На заседании 27 июня 2024 г. диссертационный совет за решение научной задачи, заключающейся в разработке и валидации биоаналитической методики совместного определения лаптаконитина и N-дезацетиллаптаконитина для изучения фармакокинетики препаратов лаптаконитина гидробромида, имеющей существенное значение для развития отечественного здравоохранения, принял решение присудить Арчаковой Ольге Александровне ученую степень кандидата фармацевтических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 5 докторов наук по научной специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия (фармацевтические науки), участвовавших в заседании, из 20 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 17, против – нет.

Заместитель председателя

диссертационного совета 21.2.063.01,

доктор фарм. наук, профессор

 Каухова Ирина Евгеньевна

Ученый секретарь

диссертационного совета 21.2.063.01,

кандидат фарм. наук, доцент

 Орлов Александр Сергеевич

27.06.2024 г.

