

Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение  
высшего образования  
**«Казанский государственный  
медицинский университет»**  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации  
420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49  
Тел.: (843) 236-06-52, факс: 236-03-93  
E-mail: rector@kazangmu.ru



Россия Федерациясе сәламәтлек  
саклау министрлыгының  
**«Казан дәүләт медицина университеты»**  
югары белем биру федераль дәүләт  
бюджет мәгариф учреждениесе

420012, Казан шәһәре, Бутлеров ур., 49  
Тел.: (843) 236-06-52, факс: 236-03-93  
E-mail: rector@kazangmu.ru

ОКПО 01963640, ОГРН 1021602848189, ИНН / КПП 1655007760/165501001

№ 2968 / 15.05 2024 г.

На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_ 202\_\_ г.  
Г \_\_\_\_\_ Г \_\_\_\_\_

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор федерального государственного  
бюджетного образовательного учреждения  
высшего образования «Казанский  
государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской  
Федерации,

доктор медицинских наук, профессор  
\_\_\_\_\_ Д.И. Абдулганиева  
\_\_\_\_\_ 2024 г.



### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертационной работы

**Арчаковой Ольги Александровны «Разработка аналитических подходов к  
проведению исследований фармакокинетики препаратов лаптаконитина»,**  
представленной в диссертационный совет 21.2.063.01, созданный на базе федерального  
государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования  
«Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, на соискание ученой степени  
кандидата фармацевтических наук по научной специальности 3.4.2. Фармацевтическая  
химия, фармакогнозия (фармацевтические науки)

#### Актуальность темы исследований

Препараты лаптаконитина гидробромида используются в качестве  
антиаритмического средства IC класса на территории Российской Федерации уже в  
течение более 30 лет. Данные лекарственные средства активно используются для терапии  
желудочковой и наджелудочковой экстрасистолии, пароксизмальной наджелудочковой  
тахикардии, пароксизмах трепетания и мерцания предсердий и пароксизмальной

желудочковой тахикардии. Несмотря на высокую эффективность препаратов лапаконитина гидробромида в отношении различных видов аритмий, их применение пациентами ограничено ввиду высокой вероятности развития кардиальных и внекардиальных нежелательных реакций.

Для обеспечения эффективной и безопасной терапии аритмий данными лекарственными средствами необходимо проводить своевременную коррекцию режима дозирования на основании сопоставления фармакокинетических и фармакодинамических данных. И поскольку фармакокинетика препаратов лапаконитина гидробромида не изучена в полной мере, возникает необходимость разработки биоаналитической методики совместного определения лапаконитина и его активного метаболита N-дезацетиллапаконитина в биологической матрице человека.

### **Цель исследований**

Целью диссертационного исследования Арчаковой О. А. является разработка и валидация методики количественного определения лапаконитина и его активного метаболита N-дезацетиллапаконитина в плазме крови человека и в цельной крови человека методом ВЭЖХ-МС/МС.

Для реализации данной цели были поставлены следующие задачи:

1. Разработать методику совместного определения лапаконитина и его активного метаболита N-дезацетиллапаконитина в плазме крови человека и в цельной крови человека методом ВЭЖХ-МС/МС.
2. Провести выбор биологической матрицы для оценки полной валидации биоаналитической методики совместного определения лапаконитина и его активного метаболита N-дезацетиллапаконитина в плазме крови человека методом ВЭЖХ-МС/МС и анализа образцов от добровольцев в рамках клинического этапа исследования лекарственных препаратов на основе лапаконитина гидробромида.
3. Провести полную валидацию методики определения лапаконитина и N-дезацетиллапаконитина в выбранной биологической матрице методом ВЭЖХ-МС/МС.
4. Провести анализ образцов биологической матрицы здоровых добровольцев, принимавших участие в клиническом исследовании лекарственных препаратов на основе лапаконитина гидробромида на основании протокола клинического исследования, утвержденного Минздравом России.
5. Рассчитать фармакокинетические параметры на основании полученных концентраций лапаконитина и N-дезацетиллапаконитина в образцах биологической матрицы здоровых добровольцев в рамках проведения клинического исследования лекарственного

препарата Аллафорте®), таблетки пролонгированного действия 25 мг (АО «Фармцентр ВИЛАР», Россия).

#### **Научная новизна исследования**

Научная новизна диссертационной работы Арчаковой О. А. заключается в следующем:

- впервые изучены биоаналитические аспекты исследования фармакокинетики антиаритмических лекарственных препаратов на основе лапаконитина гидробромида, в том числе представлен подход к выбору биологической матрицы, а также предложен алгоритм выбора аналитических диапазонов в рамках проведения клинических исследований лекарственных препаратов, фармакокинетика которых не была ранее изучена;
- впервые проведен расчет основных фармакокинетических параметров лапаконитина и N-дезацетиллапаконитина в рамках клинического исследования препарата лапаконитина гидробромида в форме таблеток пролонгированного действия.

#### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения соответствуют паспорту специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия, конкретно пункту 4. Разработка методов анализа лекарственных веществ и их метаболитов в биологических объектах для фармакокинетических исследований, эколого-фармацевтического мониторинга, судебно-химической и наркологической экспертизы.

#### **Теоретическая и практическая значимость работы**

В диссертационной работе представлен подход к разработке биоаналитической методики лекарственного вещества для лекарственных препаратов с ранее неизученной фармакокинетикой на примере лапаконитина и N-дезацетиллапаконитина, которое включает в себя такие важные аспекты как выбор биологической матрицы и аналитических диапазонов.

Практическая значимость работы подтверждается внедрением результатов исследования в научно-практическую деятельность исследовательского центра ООО «ЦФА» (акт внедрения от 28.11.2023 г.), в образовательный процесс по токсикологической химии по разделу «Группа веществ, изолируемых из биоматериалов методом экстракции» и в научно-исследовательскую деятельность кафедры фармацевтической и токсикологической химии Южно-Казахстанской медицинской академии (акт внедрения от 22.12.2023 г.), в научно-исследовательскую деятельность ИЛ ЦККЛС ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России (акт внедрения от 15.03.2024 г.). Результаты изучения фармакокинетики лекарственного препарата Аллафорте®, таблетки

продолжительности действия 25 мг (АО «Фармцентр ВИЛАР», Россия) внесены в регистрационное досье фармацевтической компанией АО «Фармцентр ВИЛАР» (акт внедрения от 01.09.2023 г.).

#### **Личный вклад автора**

Арчаковой О. А. лично выполнены основные этапы диссертационного исследования: изучение литературных данных, разработка методики количественного определения лапаконитина и N-дезацетиллапаконитина в биологической матрице, проведения валидационного, аналитического и статистического этапов исследования, а также оформление диссертации и автореферата. Личный вклад автора составил не менее 90 %.

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

Метод высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием, который использовался при проведении диссертационного исследования, в настоящее время является методом выбора при проведении фармакокинетических исследований лекарственных препаратов.

Все этапы исследования были выполнены согласно актуальной отечественной (Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза (утверждены решением № 85 Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 г.), Руководство по экспертизе лекарственных средств / Под. ред. проф. А.Н. Миронова. Том I. – М.: Гриф и К, 2013. 328 с.) и зарубежной нормативной документации (Guidance for Industry: Bioanalytical method validation. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). U.S. Government Printing Office: Washington, DC, 2018, Guideline on bioanalytical method validation. European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use: London, 2012).

#### **Публикации**

По теме диссертационного исследования опубликовано 8 научных работ, в том числе 2 статьи в журналах перечня рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации, рекомендованные ВАК Минобрнауки России, которые включены в наукометрическую базу данных Scopus.

#### **Общая характеристика диссертационной работы**

Диссертационная работа Арчаковой О. А. имеет традиционную структуру и состоит из введения, трех глав, заключения, списка используемых сокращений и условных обозначений, списка литературы, включающего 126 источников, и приложения. Работа

изложена на 145 страницах компьютерного набора, иллюстрирована 21 рисунком и 69 таблицами.

Во введении приведены актуальность темы исследования, цели и задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, структура диссертационной работы, а также положения, выносимые на защиту.

Глава 1 «Обзор литературы» представлена на 17 страницах и посвящена описанию этиологии, механизмам развития, классификации и фармакотерапии аритмий. Особое внимание уделяется описанию фармакотерапии аритмий препаратами лаптаконитина гидробромида, включая информацию о доклинических и клинических исследованиях данных лекарственных средств. Глава заканчивается выводами.

Глава 2 «Материалы и методы» представлена на 14 страницах и посвящена описанию объектов исследования, реактивов и оборудования, которые были использованы при проведении диссертационного исследования. В данном разделе приведено описание приготовления стандартных растворов, элюентов, пробоподготовка биологических образцов. Глава заканчивается выводами.

Глава 3 «Результаты и обсуждения» представлена на 76 страницах и посвящена разработке, валидации и апробации методики совместного определения лаптаконитина и его активного метаболита N-дезацетиллаптаконитина в биологической матрице методом ВЭЖХ-МС/МС. Разработка методики совместного определения лаптаконитина и N-дезацетиллаптаконитина в плазме крови и цельной крови человека представлена следующими этапами:

- выбор внутреннего стандарта,
- разработка условий масс-спектрометрического детектирования,
- разработка условий хроматографического разделения, включающий выбор способа пробоподготовки биообразцов,
- выбор аналитических диапазонов для анализируемых веществ.

Описано проведение валидации биоаналитической методики определения лаптаконитина и N-дезацетиллаптаконитина, в рамках которой был проведен выбор биологической матрицы. Представлена апробация разработанной и валидированной методики, а именно проведены аналитический и фармакокинетический этапы в рамках клинического исследования препарата лаптаконитина гидробромида в форме таблеток пролонгированного действия. Глава заканчивается выводами.

В заключении диссертационной работы представлены выводы, соответствующие первоначально поставленным задачам диссертационного исследования. В приложении приведены акты внедрения результатов диссертационного исследования.

## **Достоинства и недостатки по содержанию, оформлению, общая оценка диссертации**

Диссертационная работа построена логично и достойна положительной оценки, однако имеются вопросы и замечания:

1. Какие подходы, приведенные в зарубежной нормативной документации, были использованы в процессе валидации методики?
2. Почему в процессе валидации методики проведена оценка отсутствия влияния разбавления образцов именно в 2 раза?
3. Оценка стабильности биообразцов проводилась при температуре от -35 °С до -40 °С. Соблюдался ли данный температурный режим в рамках описанного апробационного исследования при хранении биообразцов в клиническом центре, а также при их транспортировке? Допустимо ли использовать данную разработанную и валидированную методику в других клинических исследованиях препаратов лаппаконитина, в которых условия транспортировки и хранения биообразцов в клиническом центре отличаются от валидированных?
4. Глава 3 имеет слишком большой объем. Целесообразно было бы разделить данную главу на две: глава, посвященная разработке и валидации методики, и глава, посвященная апробации разработанной и валидированной методики.

Указанные вопросы и замечания не носят принципиального характера, являются лишь уточняющими и не снижают ценности проведенного исследования.

### **Рекомендации по использованию результатов для науки и практики**

Результаты проведенного диссертационного исследования представляют практический интерес для фармацевтической отрасли в рамках обеспечения эффективной и безопасной терапии аритмий препаратами лаппаконитина гидробромида.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:**

Учитывая все вышеизложенное, можно сделать заключение, что диссертационная работа **Арчаковой Ольги Александровны** на тему: «Разработка аналитических подходов к проведению исследований фармакокинетики препаратов лаппаконитина» является законченным научным исследованием, имеющим существенное значение для развития фармацевтической науки и практики. В данной 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.

Отзыв на диссертацию обсуждён на заседании Института фармации федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 9 от «14» мая 2024 г.).

Директор Института фармации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кандидат фармацевтических наук (15.00.01 – технология лекарств и организация фармацевтического дела), доцент «14» мая 2024 г.

  
Мустафин Руслан  
Ибрагимович

Профессор Института фармации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор фармацевтических наук (14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия), доцент «14» мая 2024 г.

  
Абдулина Светлана  
Геннадиевна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
Почтовый адрес: 420012, Приволжский федеральный округ, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, Телефон: +7(843)236-06-52, e-mail: rector@kazangmu.ru

Подпись собранных  
Казанского ГМУ заверяю.  
Учёный секретарь Учёного Совета ФГБОУ  
ВО Казанский ГМУ Минздрава России,  
д.м.н. И.Г. Мустафин  
« 14 » мая 2024 г.