

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу **Арчаковой Ольги Александровны**
«Разработка аналитических подходов к проведению исследований фармакокинетики препаратов лаппаконитина», представленную 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 исследования

Фармакотерапия играет важную роль в лечении сердечных аритмий. Эти состояния могут увеличить риск инсульта, сердечной недостаточности и других сердечно-сосудистых заболеваний. Фармакотерапия аритмий нередко сопровождается нежелательными явлениями, что требует индивидуального подхода в каждом клиническом случае с учетом особенностей фармакокинетики конкретного лекарственного препарата.

На территории Российской Федерации в течение многих лет для терапии аритмий используют препараты лаппаконитина гидробромида. Данные лекарственные средства характеризуются высокой эффективностью, однако их применение пациентами ограничено ввиду высокой вероятности развития нежелательных реакций. В то же время, фармакокинетика лаппаконитина до сих пор остается малоизученной. Очевидно, что разработка и валидация методики определения лаппаконитина и его активного метаболита N-дезацетиллаппаконитина в биоматериале для

последующего изучения фармакокинетики препаратов лаптаконитина гидробромида является актуальной задачей.

Цель диссертационного исследования Арчаковой Ольги Александровны – разработка и валидация методики определения лаптаконитина и его активного метаболита N-дезацетиллаптаконитина в крови и плазме крови человека методом ВЭЖХ-МС/МС для последующего изучения фармакокинетики антиаритмических лекарственных препаратов на основе лаптаконитина гидробромида. Данная цель исследования была полностью реализована путем выполнения всех поставленных задач.

Научная новизна исследования

В данной работе представлена впервые разработанная и валидированная методика совместного определения лаптаконитина и N-дезацетиллаптаконитина в плазме крови человека, которая может быть использована для изучения фармакокинетики препаратов лаптаконитина гидробромида в различных дозировках.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения соответствуют паспорту научной специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия, а именно 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 Арчаковой О. А. представлены подходы к разработке и валидации методики совместного определения лаптаконитина и N-дезацетиллаптаконитина в биологическом материале методом ВЭЖХ-МС/МС. Предложены алгоритмы выбора аналитического диапазона и вида биологического материала для изучения фармакокинетики препаратов лаптаконитина гидробромида.

Предложенные методологические основы и подходы к разработке, описанные в настоящей работе, внедрены в научно-практическую деятельность исследовательского центра ООО «ЦФА» (акт внедрения от 28.11.2023 г.). Результаты изучения фармакокинетики лекарственного препарата Аллафорте®, таблетки пролонгированного действия 25 мг (АО «Фармцентр ВИЛАР», Россия) внесены в регистрационное досье фармацевтической компанией АО «Фармцентр ВИЛАР» (акт внедрения от 01.09.2023 г.). Методика определения лаптаконитина и его активного метаболита в плазме крови человека методом ВЭЖХ-МС/МС внедрена 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.). Аналитические подходы к проведению исследований фармакокинетики препаратов лаптаконитина внедрены в научно-исследовательскую деятельность ИЛ ЦККЛС ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России (акт внедрения от 15.03.2024 г.).

Рекомендации по использованию результатов для науки и практики

Разработанная в диссертационной работе и валидированная методика определения лаптаконитина и N-дезацетиллаптаконитина в плазме крови человека методом ВЭЖХ-МС/МС может быть использована для изучения фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов лаптаконитина гидробромида в различных лекарственных формах и дозировках. Предложены подходы в разработке биоаналитической методики для лекарственного препарата с ранее неизученной фармакокинетикой, которые можно также рекомендовать к применению при разработке биоаналитических методик определения других малоизученных лекарственных веществ.

Личный вклад автора составляет не менее 90 %. Арчаковой О. А. самостоятельно проведен литературный обзор по теме исследования, разработана и валидирована методика количественного определения лаптаконитина и N-дезацетиллаптаконитина, проведены аналитический и фармакокинетический этапы в рамках клинического исследования лекарственных препаратов на основе лаптаконитина гидробромида.

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

Все этапы исследования выполнены в соответствии с Правилами проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза (утверждены решением № 85 Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 г.). Данный нормативный документ является регламентирующим при проведении исследований фармакокинетики на территории Российской Федерации.

Диссертационное исследование выполнено с использованием современного физико-химического метода анализа – высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием, на поверенном оборудовании. Данный метод анализа широко используется во всем мире при проведении биоаналитических исследований.

Публикации

По теме исследования опубликовано 8 научных работ, среди которых 2 статьи в журналах перечня рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертации, рекомендованные ВАК Минобрнауки России, а также включенных в наукометрическую базу данных Scopus.

Общая характеристика диссертационной работы

В диссертационной работе Арчаковой О. А. представлены следующие разделы: общая характеристика работы, глава 1 «Обзор литературы», глава 2

«Материалы и методы», глава 3 «Результаты и обсуждения», заключение, список используемых сокращений и условных обозначений, список литературы, который включает в себя 126 ссылок на отечественные и зарубежные литературные источники, и приложение. Диссертационная работа изложена на 145 страницах компьютерного набора, иллюстрирована 21 рисунком и 69 таблицами.

Анализ диссертации по главам

Во введении представлены актуальность и степень разработанности темы диссертационной работы, сформулированы цели и задачи исследования, научная новизна полученных результатов, теоретическая и практическая значимость работы, а также положения, выносимые на защиту.

Первая глава посвящена обзору литературных источников по вопросам этиологии, классификации и механизмов развития аритмий. Арчаковой О. А. рассмотрены подходы к фармакотерапии аритмий, в частности препаратами лаппаконитина гидробромида. Приведены известные на сегодня, крайне ограниченные сведения о метаболизме, фармакокинетике и биоаналитических методиках анализа лаппаконитина.

Вторая глава посвящена описанию материалов и методов, которые были использованы при проведении диссертационного исследования.

Третья глава отражает результаты разработки и валидации методики количественного определения лаппаконитина и его активного метаболита N-дезацетиллаппаконитина в цельной крови и плазме крови человека методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemным масс-спектрометрическим детектированием. На основании сравнения валидационных характеристик и технических факторов проведения анализа лаппаконитина и его метаболита в цельной крови и плазме автор отдает предпочтение плазме крови в качестве анализируемого биоматериала. Далее в данной главе представлены результаты апробации разработанной и валидированной методики, а именно результаты анализа испытуемых

образцов плазмы крови от здоровых добровольцев, последующий расчет фармакокинетических параметров и построение усредненных фармакокинетических профилей для лекарственного препарата на основе лаппаконитина гидробромида.

В **заключении** представлены обобщенные выводы согласно поставленным задачам исследования.

Автореферат диссертации полностью отражает основное содержание работы.

Достоинства и недостатки по содержанию, оформлению, общая оценка диссертации

Принципиальных замечаний и вопросов по диссертационной работе не возникло. К отдельным замечаниям, не влияющим на общую высокую оценку исследования в целом, относятся следующие:

1. В обзоре литературы сведения о метаболизме, фармакокинетике и биоаналитических методах определения лаппаконитина представлены слишком лаконично. Несмотря на ограниченное количество источников на эту тему, подробный анализ каждого из них был бы полезен для обоснования постановки цели.
2. Представляется неоправданным повсеместное использование по тексту диссертации термина «биологическая матрица»: не только в случае приготовления разведений препарата в цельной крови и плазме для разработки методики определения и проведения валидации, но и в отношении биоматериала от добровольцев.
3. В тексте имеется ряд неудачных выражений, формулировок и опечаток. Отмеченные замечания не являются принципиальными и не влияют на положительную оценку диссертационной работы.

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 диссертационной работе представлено решение одной из актуальных научных задач фармацевтической науки, а именно изучение биоаналитических аспектов исследования 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.

ОФИЦИАЛЬНЫЙ ОППОНЕНТ

Заведующая кафедрой фармацевтической химии и организации фармацевтического дела федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский

государственный университет имени М. В. Ломоносова»,
доктор фармацевтических наук
(14.04.02. Фармацевтическая химия, фармакогнозия,
14.03.06. Фармакология, клиническая фармакология),

профессор



Каленикова Е. И.

« 05 » 06 _____ 2024 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждения
высшего образования «Московский государственный университет имени М.
В. Ломоносова»

Почтовый адрес: 119991, г. Москва, Ленинские горы, д. 1

Телефон: +79164650251

e-mail: eikaleni@yandex.ru

Подпись Калениковой Е.И. подтверждаю

Декан факультета фундаментальной медицины

Федерального государственного бюджетного

образовательного учреждения высшего образования

«Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова»,

Академик РАН



 В.А.Ткачук