

**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 ДОКТОРА НАУК**

аттестационное дело № \_\_\_\_\_

решение диссертационного совета от 24.09.2024 г. № 25

О присуждении **Комарову Тимофею Николаевичу**, гражданину Российской Федерации, ученой степени доктора фармацевтических наук.

Диссертация «Методологические основы биоаналитических исследований препаратов для терапии новой коронавирусной инфекции» по научной специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия принята к защите 04 июня 2024 г., протокол № 18 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 Комаров Тимофей Николаевич, 18 августа 1990 года рождения.

В 2012 г. окончил государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (в настоящее время – 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».

В 2015 г. окончил очную аспирантуру в государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (в настоящее время – федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет) по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Диссертацию на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук на тему «Изучение фармакокинетики противоопухолевых препаратов с помощью методов ВЭЖХ-МС и ГХ-МС» защитил в 2015 г. в диссертационном совете Д 208.040.09, созданном на базе государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (в настоящее время – федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет) по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Работает директором исследовательского центра общества с ограниченной ответственностью «Центр фармацевтической аналитики».

Диссертация выполнена в лаборатории биоаналитических исследований общества с ограниченной ответственностью «Центр фармацевтической аналитики».

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

Официальные оппоненты:

1. 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 факультета фундаментальной медицины, заведующая.

2. 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.

3. Сливкин Алексей Иванович – доктор фармацевтических наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, кафедра фармацевтической химии и фармацевтической технологии, заведующий

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Томск) в своем положительном отзыве,

подписанном Белоусовым Михаилом Валерьевичем, доктором фармацевтических наук, профессором, заведующим кафедрой фармацевтического анализа, указала, что диссертационная работа Комарова Тимофея Николаевича на тему: «Методологические основы биоаналитических исследований препаратов для терапии новой коронавирусной инфекции» является законченным научным исследованием, имеющим существенное значение для развития фармацевтической науки и практики. В работе представлено решение важнейшей научной проблемы, заключающейся в алгоритмизации проведения биоаналитических исследований как этапа исследования фармакокинетики лекарственных препаратов, применяемых для терапии новой коронавирусной инфекции. Решение данной научной проблемы имеет важнейшее социально-экономическое значение как для государства, так и для медицинской и фармацевтической науки и практики в целом.

По актуальности и важности темы, объему и глубине исследования, теоретической и практической значимости, обоснованности и достоверности результатов и выводов диссертационная работа Комарова Тимофея Николаевича 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 докторским диссертациям, а ее автор, Комаров Тимофей Николаевич, заслуживает присуждения ученой степени доктора фармацевтических наук по научной специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Соискатель имеет 72 опубликованные работы, в том числе по теме диссертации опубликовано 26 работ, из них в рецензируемых научных

изданиях опубликовано 16 работ. Общий объем опубликованных работ составляет 16,5 печатных листа, авторский вклад – 71%. 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. Раменская, Г. В. Определение пиридоксина в плазме крови человека методом ВЭЖХ с УФ-детектированием/ Г. В. Раменская, И. Е. Шохин, Т. Н. Комаров, Ю. В. Медведев, К. В. Козадаева, Ю. Е. Болдина, А. А. Львова, Е. Ю. Мидруев, Л. А. Меньшикова // Биофармацевтический журнал. – 2015. – Т. 7. – № 5. – С. 30-34.

2. Медведев, Ю. В. Определение гозерелина в плазме крови человека методом ВЭЖХ с масс-селективным детектированием/ Ю. В. Медведев, И. Е. Шохин, Е. Н. Фишер, Т. Н. Комаров, Е. С. Мельников, Г. В. Раменская // Биофармацевтический журнал. – 2017. – Т. 9. – № 3. – С. 34-39.

3. Комаров, Т. Н. Разработка и валидация методики определения фавипиравира в плазме крови человека методом ВЭЖХ-УФ / Т. Н. Комаров, П. К. Карнакова, О. А. Арчакова, Д. С. Щелгачева, Н. С. Багаева, И. Е. Шохин, К. Я. Заславская, П. А. Белый // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2022. – Т. 11. – № 3. – С. 220-229.

4. Комаров, Т. Н. Совместное определение основного метаболита молнупиравира ( $\beta$ -D-N4-гидроксицитидина) и фавипиравира в плазме крови человека методом ВЭЖХ-МС/МС / Т. Н. Комаров, П. К. Карнакова, О. А. Арчакова, Д. С. Щелгачева, Н. С. Багаева, И. Е. Шохин, К. Я. Заславская, П. А. Белый // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2023. – Т. 12. – № 1. – С. 215-226.

5. Комаров, Т. Н. Совместное определение нирматрелвира и ритонавира в плазме крови человека методом ВЭЖХ-МС/МС / Т. Н. Комаров, П. К.

Карнакова, О. А. Арчакова, Д. С. Щелгачева, Н. С. Багаева, И. Е. Шохин, К. Я. Заславская, П. А. Белый // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2023. – Т. 12. – № 2. – С. 135-145.

6. Комаров, Т. Н. Изучение фармакокинетики препарата для инфузионного введения Арепливир®(МНН: фавипиравир) (ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия) в рамках фазы I клинического исследования / Т. Н. Комаров, Н. С. Багаева, К. К. Карнакова, И. Е. Шохин, К. Я. Заславская, П. А. Белый // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2023. – Т. 12. – № 2. – С. 146-153.

7. Комаров, Т. Н. Определение фавипиравира в плазме крови человека методом ВЭЖХ-МС/МС / Т. Н. Комаров, П. А. Карпова, О. А. Арчакова, Д. С. Щелгачева, П. К. Карнакова, Н. С. Багаева, К. Я. Заславская, П. А. Белый, И. Е. Шохин // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2023. – Т. 12. – № 3. – С. 229-239.

8. Комаров, Т. Н. Оценка взаимного влияния монокомпонентов комбинированного лекарственного препарата, содержащего молнупиравир и фавипиравир, на фармакокинетику в рамках фазы I клинического исследования / Т. Н. Комаров, К. К. Карнакова, Н. С. Багаева, О. А. Арчакова, М. О. Попова, В. С. Щербакова, К. Я. Заславская, П. А. Белый, И. Е. Шохин // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2024. – Т. 13. – № 1. – С. 272-280.

9. Комаров, Т. Н. Изучение фармакокинетики препарата Арепливир® Цинк (МНН: фавипиравир + цинка глюконат) (ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия) в рамках фазы I клинического исследования / Т. Н. Комаров, К. К. Карнакова, Н. С. Багаева, О. А. Арчакова, Д. С. Щелгачева, В. С. Щербакова, К. Я. Заславская, П. А. Белый, А. В. Таганов, И. Е. Шохин // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2024. – Т. 13. – № 1. – С. 281-290.

10. Komarov, T. Development and Validation of a High-Performance Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometry (HPLC-MS/MS) Method for Quantification of Major Molnupiravir Metabolite ( $\beta$ -D-N4-hydroxycytidine) in

Human Plasma / T. Komarov, P. Karnakova, O. Archakova, D. Shchelgacheva, N. Bagaeva, M. Popova, P. Karpova, K. Zaslavskaya, P. Bely, I. Shohin // Biomedicines. – 2023. – Т. 11. – № 9. – С. 2356.

11. Shohin, I. E. Russia, Belarus & Kazakhstan / I. E. Shohin, V. Y. Medvedev, T. N. Komarov, D. A. Rozhdestvenskiy, D. Y. Grebenkin // AAPS Advances in the Pharmaceutical Sciences Series. – 2017. – Vol. 28. – P. 199-227. (раздел в монографии).

12. Риск-ориентированный подход к созданию лекарственного препарата / Карлина М.В., Косман В.М., Абрамович Р.А., О. А. Арчакова, Т. Н. Барыбина, Ю. В. Власенко, Л. С. Гузеватых, Е. Л. Ковалева, Т. Н. Комаров, А. В. Корель, Д. В. Кошиц, В. Р. Нягматуллина, Е. М. Петрова, Д. А. Рождественский, А. Ю. Романенко, А. В. Стрелкова, // Консультант GLP-Planet 2023. Мнение фармацевтической отрасли. – Санкт-Петербург: Акционерное общество «Научно-производственное объединение «ДОМ ФАРМАЦИИ», 2023, С. 47-72. (раздел в монографии).

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

1. От профессора института фармации ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктора фармацевтических наук, доцента Абдуллиной С.Г. Отзыв положительный, замечаний и вопросов к диссертанту нет.

2. От директора ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий» ФМБА России, доктора медицинских наук, профессора Каркищенко В.Н. Отзыв положительный, замечаний и вопросов к диссертанту нет.

3. От научного руководителя АО «Научно-производственное объединение «ДОМ ФАРМАЦИИ», доктора медицинских наук, профессора, Макарова В.Г. Отзыв положительный, но имеется вопрос: применимы ли разработанные подходы к выполнению биоаналитического этапа в рамках доклинических исследований? Данный вопрос не снижает достоинств рассматриваемой работы.

4. От заведующего лабораторией фармакокинетики ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» Минобрнауки России, доктора медицинских наук Мирошниченко И.И. Отзыв положительный, но имеется вопрос: какие фармакокинетические модели использовались при расчете фармакокинетических свойств лекарственных препаратов? Вопрос имеет уточняющий характер и не снижает положительной оценки работы.

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: учитывая большой диапазон дозировок, а также сферу применения инфузионного препарата фавипиравира (среднетяжёлое и тяжёлое течение заболевания, условия стационара, линейные и реанимационные отделения), возможно ли применение разработанной методики при проведении терапевтического лекарственного мониторинга для индивидуального подбора дозы? Вопрос носит уточняющий характер с точки зрения возможного практического применения результатов исследования и не снижает научной ценности проведённого исследования.

6. От заведующей кафедрой фармации и фармакологии ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, доктора биологических наук, профессора Слободенюк Е.В. Отзыв положительный, замечаний и вопросов к диссертанту нет.

7. От профессора кафедры фармакогнозии ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России, доктора фармацевтических наук, доцента Турышева А.Ю. Отзыв положительный, но имеется вопрос: при использовании в качестве внутреннего стандарта веществ, отличных от изотоп-меченых соединений, изучалось ли влияние на степень извлечения внутреннего стандарта относительно исследуемого вещества различных подвидов биологических матриц (с повышенным содержанием липидов или после гемолиза)? Вопрос не снижает высокого уровня представленной работы.



8. От ректора, заведующего кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктора медицинских наук, профессора, академика РАН Хохлова А.Л. Отзыв положительный, но имеются вопросы: 1) Изучали ли вы возможность обратной конверсии метаболитов для исследуемых веществ, например, для гидроксцитидина, по которому оценивалась фармакокинетика молнупиравира? 2) В нормативной документации ЕАЭС не отмечена необходимость оценки степени извлечения. В чем состоит практический смысл оценки данного валидационного параметра с помощью предлагаемого подхода? Вопросы носят дискуссионный характер и не снижают научной ценности рассматриваемой работы.

9. От заведующего кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет» имени академика И. П. Павлова Минздрава России, доктора биологических наук, доцента Черных И.В. Отзыв положительный, но имеется вопрос: в чем состоит практическое значение отдельной оценки степени извлечения, не регламентированного отечественной нормативной документацией, при условии соблюдения нормативных требований к правильности и прецизионности разрабатываемых методик? Данный вопрос не снижает научно-практической ценности рассматриваемой работы.

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 с помощью методов высокоэффективной жидкостной хроматографии, фармакокинетических и биоаналитических исследований, значительным числом опубликованных научных и учебно-методических работ, соответствующих тематике диссертационного исследования соискателя, что позволяет им квалифицированно определить научную и практическую ценность диссертации Комарова Тимофея Николаевича.

**Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:**

– *разработаны* систематизированные и обобщенные в виде алгоритмов для принятия решений методологические подходы к проведению биоаналитических исследований лекарственных препаратов, применяемых в терапии новой коронавирусной инфекции, с помощью методов высокоэффективной жидкостной хроматографии с различными способами детектирования;

– *предложены* алгоритмы выбора биологической матрицы, внутреннего стандарта, способа пробоподготовки, выбора аналитического метода, разработки методик хроматографического разделения и детектирования для анализируемой группы веществ при проведении аналитической части исследований фармакокинетики и биоэквивалентности лекарственных средств с учетом риск-ориентированного подхода;

– *доказана* пригодность разработанных методик для использования в рамках фармакокинетических исследований путём проведения валидации согласно актуальной нормативной документации и апробацией разработанных методик в рамках изучения фармакокинетики лекарственных препаратов, содержащих изучаемые соединения;

– *введены* новые принципы проведения разработки биоаналитических методик на этапах исследований фармакокинетики лекарственных препаратов в рамках процедуры ускоренной регистрации в условиях пандемии с учетом аналитического и риск-ориентированного подходов.

### **Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:**

- *доказана* актуальность применения систематического подхода к проведению исследований фармакокинетики и биоэквивалентности лекарственных препаратов, применяемых в терапии новой коронавирусной инфекции в рамках ускоренной регистрации лекарственных средств;
- *применительно к проблематике диссертации результативно использовано* сопоставление аналитического и риск-ориентированного подходов в разработке биоаналитических методик, что позволяет оптимизировать процедуру разработки в условиях проведения исследований в период пандемии новой коронавирусной инфекции;
- *изложены* экспериментально разработанные условия биоаналитических методик определения фавипиравира,  $\beta$ -N-гидроксицитидина (активного метаболита молнуниравира), а также совместного определения нирматрелвира и ритонавира, фапириравира и  $\beta$ -N-гидроксицитидина в плазме крови человека с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии;
- *раскрыты* факторы, оказывающие решающее влияние на выбор аналитических условий при определении лекарственных веществ в плазме крови человека при проведении фармакокинетических исследований;
- *изучены* фармакокинетические параметры для инфузионной лекарственной формы фавипиравира, пероральной лекарственной формы молнуниравира в виде монопрепарата, а также комбинированных твердых дозированных лекарственных форм молнуниравира и фавипиравира, фавипиравира и цинка глюконата в рамках апробации разработанных биоаналитических методик;
- *проведена модернизация* подходов к проведению валидации разработанных методик, целью которой является полноценное подтверждение применимости выбранных аналитических параметров.

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

– разработаны и внедрены биоаналитические методики, а также результаты фармакокинетических исследований в состав модуля «Клинические исследования» регистрационных досье на лекарственные препараты в рамках процедуры регистрации, по результатам которой были получены регистрационные удостоверения: РУ № ЛП-007856 от 03.02.2022 ЛП: Эсперавир® (МНН: Молнупиравир), капсулы 200 мг и 400 мг; РУ № ЛП-008056 от 20.04.2022 ЛП: Скайвира® (МНН: Нирматрелвир+Ритонавир), таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 300 мг + 100 мг; РУ № ЛП-007598 от 12.11.2021 ЛП: Арепливир® (МНН: Фавипиравир), лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий 400 мг и 800 мг; РУ № ЛП-008815 от 01.08.2023 ЛП: Арепливир® Цинк (МНН: Фавипиравир+Цинк), таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 200 мг + 10 мг. Препараты были включены в клинические Временные методические рекомендации Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», Версия 18 от 26.10.2023. По результатам исследования были сформулированы «Методические рекомендации по разработке биоаналитических методик для проведения аналитического этапа исследований фармакокинетики и биоэквивалентности лекарственных средств для терапии новой коронавирусной инфекции в период пандемии», утверждённые 20.01.2022. Данные рекомендации предназначены для биоаналитических лабораторий, работающих в сфере исследований фармакокинетики и биоэквивалентности. Результаты исследования внедрены: в научную деятельность международных организаций в виде раздела в монографии по проведению исследований биоэквивалентности: Russia, Belarus & Kazakhstan / I. E. Shohin, V. Y. Medvedev, T. N. Komarov [et al.] // AAPS Advances in the Pharmaceutical Sciences Series. – 2017. – Vol. 28. – P. 199–227. – DOI 10.1007/978-3-319-68078-1\_8. – EDN PUFOHU, в научную и образовательную деятельность

российских и зарубежных учебных заведений: Санкт-Петербургский Химико-Фармацевтический Университет (акты внедрения от 15.03.2024), Пермская Государственная Фармацевтическая Академия (акт внедрения от 27.11.2023), Российский Университет Дружбы Народов им. П. Лумумбы (акт внедрения от 17.11.2023), Южно-Казахстанская Медицинская Академия (г. Шымкент, Казахстан, акт внедрения № 5 от 22.12.2023), Казахский Национальный Медицинский Университет им. С. Д. Асфендиярова (г. Алма-Ата, Казахстан) (акт внедрения № 1 от 27.11.2023), в практическую деятельность аналитических центров, проводящих исследования фармакокинетики и биоэквивалентности: ООО «Центр фармацевтической аналитики» (акт внедрения от 28.11.2023), ООО «Экзактэ лабс» (акт внедрения от 16.11.2023), НОРЦ Фармация РУДН (акт внедрения от 17.11.2023), в практическую деятельность контрактно-исследовательских организаций: ООО «Солюр-Фарм» (акт внедрения от 30.11.2023), ООО «Экселлена» (акт внедрения от 15.12.2023), ООО «Клифармдевелопмент» (акт внедрения от 05.03.2024) при проведении планирования клинических исследований, в практическую деятельность производственных предприятий: ГК «Промомед» (акт внедрения от 28.11.2023), АО «Фармпроект» (акт внедрения от 28.12.2023), ГК «Герофарм» (акт внедрения от 20.03.2024), АО «Фармцентр ВИЛАР» (акт внедрения № 3 от 29.11.2023), в исследовательскую и клиническую деятельность клинического центра ООО «НИЦ Эко-безопасность» (акт внедрения от 29.02.2024);

– *определены* дальнейшие перспективы практического применения предложенных методологических исследований при проведении фармакокинетических исследований лекарственных препаратов из других фармакологических групп в постпандемийный период;

– *созданы* методические указания, описывающие выбор способа пробоподготовки, подбор внутреннего стандарта, выбор метода исследования, выбор хроматографической колонки, разработку программы градиентного элюирования, основанные на сопоставлении аналитического и

риск-ориентированного подходов при проведении биоаналитического этапа фармакокинетических исследований лекарственных препаратов в период пандемии новой коронавирусной инфекции;

– *представлены* практические рекомендации по совершенствованию подходов к проведению биоаналитических исследований в рамках исследований фармакокинетики лекарственных средств.

**Оценка достоверности результатов исследования выявила:**

– *для экспериментальных работ* использовалось современное оборудование, имевшее актуальный статус поверки на момент проведения исследования;

– *теория* построена на систематизации практического материала, полученного в ходе выполнения эксперимента и международного опыта в области проведения биоаналитических исследований;

– *идея* базируется на общепринятых мировых подходах к проведению биоаналитических исследований при проведении изучения фармакокинетики лекарственных препаратов и сопоставлении влияния различных факторов, определяющих выполнение биоаналитического этапа исследований фармакокинетики в рамках процедуры ускоренной регистрации лекарственных средств;

– *использованы* общепринятые математические методы статистической обработки результатов эксперимента (расчёты относительной погрешности, относительного стандартного отклонения, метод наименьших квадратов);

– *установлено* соответствие разработанных биоаналитических методик требованиям действующей на территории Российской Федерации нормативной документации, а именно Правилам проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза (утверждены решением № 85 Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 г.) по результатам проведения процедуры валидации;

– *использованы* основные методы математической статистики для проведения фармакокинетических расчётов. Распределение фармакокинетических параметров описано мерами центральной тенденции (среднее арифметическое, среднее геометрическое, медиана) и мерой разброса данных (стандартное отклонение, коэффициент вариации, минимальное значение, максимальное значение).

**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 использованием подписей к рисункам таких дефиниций как «Схема подходов», «Алгоритм», «Дерево принятия решений» в качестве синонимов при отсутствии единообразия, а также были заданы уточняющие вопросы о том, почему при разработке ряда методик использовались различные растворители в качестве осадителя белков и элюентов в рамках одной методики и в качестве осадителя для одного и того же вещества в рамках различных методик. Также был высказан вопрос, оценивалась ли обратная конверсия метаболитов для изучаемых лекарственных средств в рамках данного исследования.

Соискатель Комаров Тимофей Николаевич ответил на задаваемые ему в ходе заседания вопросы, согласился с замечаниями и аргументировал употребление понятий-синонимов отсутствием общепринятой терминологии по данному вопросу. Использование различных растворителей в качестве осадителя белков и элюентов в рамках одной методики и в качестве осадителя для одного и того же вещества в процессе разработки разных методик обусловлено отличающимися друг от друга аналитическими характеристиками в каждом конкретном случае. Относительно оценки обратной конверсии метаболитов диссертант ответил, что согласно

литературным данным, для изучаемых соединений она не характерна, вместе с тем согласился, что данный факт следовало бы отдельно отразить в литературном обзоре.

На заседании 24 сентября 2024 г. диссертационный совет за решение научной проблемы, имеющей приоритетное значение для фармации и заключающейся в разработке и внедрении инновационных методологических подходов к проведению биоаналитических исследований с учетом возможных рисков при изучении фармакокинетики лекарственных средств, применяемых в терапии новой коронавирусной инфекции, имеющей важное социально-экономическое значение для государства, медицинской и фармацевтической науки, принял решение присудить Комарову Тимофею Николаевичу ученую степень доктора фармацевтических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 19 человек, из них 6 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 – 19, против – нет.

Председатель

диссертационного совета 21.2.063.01,

доктор фарм. наук, профессор

 Наркевич Игорь Анатольевич

Ученый секретарь

диссертационного совета 21.2.063.01,

кандидат фарм. наук, доцент

 Орлов Александр Сергеевич

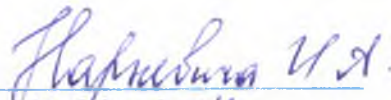

24.09.2024 г.

Подпись руки

удостоверяю

Начальник отдела документации

ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России

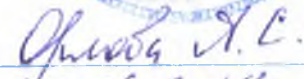
  
24.09.2024  


Подпись руки

удостоверяю

Начальник отдела документации

ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России

  
24.09.2024  
