

Минздрав России

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Сибирский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации
(ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России)

Московский тракт, д. 2, г. Томск, 634050
Телефон (3822) 53 04 23;
Факс (3822) 53 33 09
e-mail: office@ssmu.ru
<http://www.ssmu.ru>

ОКПО 01963539 ОГРН 1027000885251
ИНН 7018013613 КПП 701701001

05 09 2024 № 4715
На № 08-904 от 04.06.2024

УТВЕРЖДАЮ

Ректор
д-р мед. наук, доцент

Е.С. Куликов

2024



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертационной работы
Комарова Тимофея Николаевича «Методологические основы биоаналитических исследований препаратов для терапии новой коронавирусной инфекции»,
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 доктора фармацевтических наук по научной специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия (фармацевтические науки)

Актуальность темы

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) – опасное инфекционное заболевание, впервые обнаруженное в Китае в конце 2019 года, стремительное распространение которого в мире получило статус пандемии весной 2020 года. В последнее время число новых случаев заболевания значительно снизилось, однако несмотря на это, по-прежнему существует вероятность возникновения новых вспышек инфекции, связанно с высокой подверженностью коронавирусной частицы мутационной изменчивости. Тем не менее, к настоящему времени новая коронавирусная инфекция уже унесла жизни нескольких миллионов людей по всему миру.

Поиск лекарственных средств для этиотропной противовирусной фармакотерапии коронавирусной инфекцией являлся первостепенной задачей ученых во всем мире с

самого начала пандемии. Специалистами были предложены подходы к проведению противовирусной терапии COVID-19 с применением различных лекарственных средств, как уже активно применявшихся в терапии других заболеваний, так и не включенных в существующие схемы лечения. Важнейшей частью процедуры разработки, регистрации и внедрения в клиническую практику данных лекарственных средств, является изучение их фармакокинетики, при этом проведение подобного рода исследований в условиях пандемии должно проводиться с применением так называемого риск-ориентированного подхода. Это обуславливает необходимость выработки алгоритмов и методологических подходов к проведению биоаналитических исследований в рамках проведения исследований фармакокинетики лекарственных препаратов, применимых в терапии новой коронавирусной инфекции, позволяющих ускорить процесс разработки биоаналитических методик, а, следовательно, и сократить время проведения всего фармакокинетического исследования в целом.

Цель исследований

Целью диссертационного исследования Комарова Т. Н. является разработка методологических основ биоаналитических исследований противовирусных препаратов для терапии новой коронавирусной инфекции.

Для реализации данной цели были поставлены следующие задачи:

1. Провести информационный поиск и обзор литературы (публикации в российских и иностранных рецензируемых журналах, российская и международная нормативная документация, методические рекомендации) по актуальным аспектам планирования, выполнения и интерпретации результатов исследований фармакокинетики и биоэквивалентности лекарственных средств, научно обосновать выбор объектов исследования.

2. Разработать и валидировать методики количественного определения фавипиравира, β -N4-гидроксицитидина (метаболита молнупиравира), в том числе при совместном присутствии, а также нирматрелвира и ритонавира при совместном присутствии в плазме крови человека хроматографическими методами.

3. Изучить фармакокинетику впервые разработанных препаратов фавипиравира в форме лиофилизата для приготовления растворов для инфузий, фавипиравира и цинка, молнупиравира и ритонавира в составе комбинированных лекарственных форм, а также молнупиравира в виде монопрепарата с целью оценки применимости разработанных биоаналитических методик для проведения фармакокинетических исследований. На основании полученных данных сделать

заклучение о наличии или отсутствии влияния молнупиравира и солей цинка в составе комбинированных лекарственных форм на фармакокинетику фавипиравира.

4. Разработать алгоритм выбора биологической матрицы, способа пробоподготовки с учётом химической структуры и физико-химических свойств исследуемых веществ, а также других лекарственных средств противовирусного действия при проведении фармакокинетических исследований в условиях пандемии COVID-19 с учётом риск-ориентированного подхода.

5. Научно обосновать выбор внутренних стандартов при проведении биоаналитических исследований методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с учётом химической структуры и физико-химических свойств исследуемых веществ.

6. Научно обосновать выбор метода анализа для проведения биоаналитических исследований противовирусных лекарственных средств, в том числе с неизученной ранее фармакокинетикой. Предложить алгоритм разработки методик хроматографического разделения (выбора неподвижной фазы, разработки программы градиентного элюирования) и детектирования исследуемой группы соединений.

7. Разработать методологический подход и сформулировать рекомендации к проведению биоаналитических исследований в рамках исследований фармакокинетики и апробировать его в рамках изучения фармакокинетики противовирусных лекарственных препаратов, применяемых в терапии новой коронавирусной инфекции с учётом риск-ориентированного подхода в период пандемии новой коронавирусной инфекции.

8. На основании сформулированных рекомендаций предложить деревья принятия решений на этапах выбора биологической матрицы, внутреннего стандарта, способа пробоподготовки, разработки методик хроматографического разделения и детектирования при проведении биоаналитических исследований противовирусных лекарственных средств.

Научная новизна исследования

Научная новизна диссертационной работы Комарова Т. Н. заключается в следующем:

– Сформулирован методологический подход к проведению биоаналитических исследований препаратов, применяемых в терапии новой коронавирусной инфекции, заключающийся в алгоритмизации выбора биологической матрицы, выбора способа пробоподготовки, подбора внутреннего стандарта, предложены рекомендации разработки условий хроматографического разделения и детектирования при проведении исследований;

– впервые проведено исследование фармакокинетики инновационной инфузионной лекарственной формы фавипиравира, комбинированных лекарственных форм молнупиравира и фавипиравира, фавипиравира и цинка. Проведены аналитические этапы и рассчитаны фармакокинетические параметры изучаемых препаратов, подтверждающие применимость предложенных методологических подходов.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения, сформулированные в диссертации, 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 представлены методологические подходы по проведению разработки биоаналитических методик на аналитическом этапе фармакокинетики и биоэквивалентности лекарственных средств, применяемых в терапии новой коронавирусной инфекции. Разработанные подходы алгоритмизированы и представлены в виде готовых деревьев решений, позволяющих применять их при проведении биоаналитических исследований в рамках клинических исследований. Предложенные алгоритмы разработаны с учетом риск-ориентированного подхода, позволяющего сократить процесс разработки биоаналитических методик, что особенно актуально во время пандемии, однако могут быть применены и в период после пандемии коронавирусной инфекции для более широкой группы лекарственных средств.

В ходе выполнения работы впервые в мире изучена фармакокинетика инфузионной лекарственной формы фавипиравира, фармакокинетика комбинированного препарата фавипиравира и соли цинка и фармакокинетика комбинированного препарата фавипиравира и молнупиравира, разработана методика совместного определения фавипиравира и β -N⁴-гидроксицитидина (метаболита молнупиравира) в рамках данного исследования.

Результаты проведенных исследований (биоаналитические методики, фармакокинетические расчеты) легли в основу регистрационных досье на изучаемые препараты (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. Данные препараты были включены в клинические Временные методические рекомендации Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой), что отмечено в работе, а сами препараты включены в действующие в настоящее время клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации по лечению новой коронавирусной инфекции.

Практическая значимость работы подтверждается внедрением результатов исследования в научную и образовательную деятельность российских и зарубежных высших 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 биоаналитических лабораторий: 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 фармацевтических 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). Также 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 PUFONU, изданную за несколько лет до начала пандемии коронавируса, что подтверждает глубокую методологическую проработку материала и широту возможностей применения результатов работы, позволившие автору применить ряд сложившихся методических наработок на практике в период пандемии коронавируса. Результаты работы доложены на различных форумах и научно-практических

конференциях с международным участием в г. Москва, Санкт-Петербург, Воронеж, Ярославль, Томск и в г. Шымкент (Республика Казахстан).

Личный вклад автора

Работа является самостоятельным научным трудом автора. Автору принадлежит ведущая роль в направлении исследования, постановки цели и целевых задач исследования, планировании и выполнении экспериментальных работ. Автором лично разработаны и валидированы биоаналитические методики, проведены валидационные статистические расчеты, проанализированы исследуемые образцы, проведена статистическая обработка экспериментальных данных, рассчитаны фармакокинетические параметры, обобщены и систематизированы экспериментальные данные, сформулированы и алгоритмизированы методологические подходы в рамках проведения биоаналитических исследований лекарственных средств для терапии коронавирусной инфекции. В рамках выполнения диссертационной работы автором сформирована полноценная научная группа, принимавшая участие в проведении эксперимента и публикации результатов. Личный вклад автора оценивается не менее, чем в 90%.

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

Экспериментальная часть работы выполнена с применением общепринятых мировых подходов при проведении исследований в области фармакокинетики лекарственных средств. Применялись наиболее распространенные и применимые в биоаналитике способы пробоподготовки, методы жидкостной хроматографии с различными способами детектирования. Используемое оборудование имело актуальный статус поверки на момент проведения исследования. Разработанные методики валидированы в соответствии с действующими на момент исследования российскими и зарубежными нормативными документами (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). При проведении статистических расчетов использованы современные методы математической статистики. Фармакокинетические расчеты проведены с

помощью современного программного обеспечения. Методические рекомендации, вывод и заключения, сформулированные в диссертации, научно обоснованы и логически вытекают из полученных экспериментальных данных.

Публикации

По теме диссертационной работы опубликовано 26 научных работ, среди которых 20 статей в изданиях, включенных в наукометрическую базу данных Scopus, в том числе 16 статей в журналах перечня рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации, рекомендованные ВАК Минобрнауки России, а также главы в двух монографиях.

Общая характеристика диссертационной работы

Диссертационная работа Комарова Т. Н. имеет традиционную структуру и состоит из введения, девяти глав, заключения, списка используемых сокращений и условных обозначений, списка литературы, включающего 342 источника (из них 232 на иностранных языках), и приложения. Работа изложена на 395 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 65 рисунками рисунком и содержит 143 таблицы.

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

В главе 1 «Обзор литературы» рассмотрены краткие эпидемиологические аспекты пандемии COVID-19, основные фармакотерапевтические подходы к лечению новой коронавирусной инфекции, подтверждающие актуальность выбранной темы. Также в литературном обзоре научно обоснован выбор объектов исследования, рассмотрены физико-химические и химические свойства изучаемых соединений, рассмотрены существующие биоаналитические методики, опубликованные в научной литературе, и их практическое применение. Глава заканчивается выводами.

Экспериментальная часть состоит из 7 глав. Каждая глава имеет традиционную структуру и поделена на два раздела: «материалы и методы» и «результаты и обсуждение».

Глава 2 посвящена разработке и валидации методики определения фавипиравира в плазме крови человека методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с УФ-спектрофотометрическим детектированием. Приведено обоснование выбора представленного метода анализа применительно к проведению изучения фармакокинетики инфузионной лекарственной формы фавипиравира. Научно обоснован выбор пробоподготовки и внутреннего стандарта. Приведены валидационные расчеты,

показывающие применимость разработанной биоаналитической методики с учетом заявленных целей. Глава заканчивается обсуждением результатов и выводами.

В главе 3 приводятся результаты исследования фармакокинетики инфузионной лекарственной формы фавипиравира, проведенные впервые в мире, подтверждающие применимость представленной в главе 2 биоаналитической методики. Представлены фармакокинетические расчеты, фармакокинетические графики. Глава заканчивается обсуждением результатов и выводами.

В главе 4 представлены результаты разработки и валидации независимых методик отдельного определения фавипиравира и гидроксцитидина (активного метаболита молнупиравира) в плазме крови человека с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием, разработанные в ходе проведения исследования фармакокинетики фавипиравира в комбинации с цинка глюконатом и молнупиравира в качестве монопрепарата. Приведено научное обоснование выбора аналитического метода, способа пробоподготовки, внутренних стандартов. Приведены валидационные расчеты, проведенные в соответствии с требованиями современной и актуальной нормативной документации, и показывающие применимость разработанных методик и их соответствие заявленным целям и задачам. Глава заканчивается обсуждением результатов и выводами.

В главе 5 представлено исследование фармакокинетики комбинированной пероральной лекарственной формы фавипиравира с цинка глюконатом (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 + 70 мг). Данное исследование проведено впервые. Приведены результаты фармакокинетических расчетов, фармакокинетические профили для фавипиравира и ионов цинка. Показано отсутствие влияния ионов цинка на фармакокинетику фавипиравира при совместном применении. Глава заканчивается обсуждением результатов и выводами.

В главе 6 представлено исследование фармакокинетики гидроксцитидина в рамках оценки фармакокинетики молнупиравира в виде монопрепарата (капсулы, 200 мг). Приведены результаты расчетов фармакокинетических параметров гидроксцитидина как активного метаболита молнупиравира, фармакокинетические профили. Результаты отражают возможность практического применения разработанной биоаналитической методики при проведении фармакокинетических исследований. Глава заканчивается обсуждением результатов и выводами.

В главе 7 представлены результаты разработки и валидации двух биоаналитических методик: нирматрелвира и ритонавира, фавипиравира и гидроксцитидина при совместном присутствии для изучения фармакокинетики

комбинированных лекарственных препаратов. Научно обоснован выбор аналитического метода, выбор способа пробоподготовки, обоснованы аналитические диапазоны, приведены валидационные расчеты, обосновано преимущество методик совместного определения изучаемых веществ по сравнению с методиками раздельного определения. Глава заканчивается обсуждением результатов и выводами.

В главе 8 представлены результаты оценки фармакокинетических параметров фавипиравира и гидроксцитидина с целью изучения фармакокинетики комбинированной лекарственной формы молнупиравира и фавипиравира (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400+400 мг). Проведена оценка сравнительной фармакокинетики изучаемого лекарственного препарата в сравнении с монопрепаратами фавипиравира и молнупиравира, изучено взаимное влияние двух монокомпонентов на фармакокинетику друг друга при совместном применении. Глава заканчивается обсуждением результатов и выводами.

В главе 9 приводятся экспериментально обоснованные теоретические и методологические подходы к проведению разработки биоаналитических методик лекарственных средств, применяемых в терапии новой коронавирусной инфекции с целью изучения их фармакокинетики. Рассматриваются подходы к выбору биологической матрицы для проведения биоаналитических исследований, выбор способа пробоподготовки, подбор внутреннего стандарта, выбор аналитического метода, отдельные аспекты разработки методик хроматографического разделения и детектирования. Каждый этап разработки биоаналитической методики рассмотрен отдельно и представлен в виде алгоритмизированного дерева принятия решений и учитывает риск-ориентированный подход, принятый в фармацевтической разработке в целом, особенно актуальный в условиях пандемии. Представленные деревья решений и алгоритмы логически вытекают из практических экспериментальных данных, представленных в предыдущих главах. Глава заканчивается выводами.

В заключении диссертационной работы представлены выводы, логически вытекающие из результатов экспериментальных и теоретических исследований, и соответствующие задачам исследования. Диссертационная работа заканчивается списком используемых сокращений и списком литературы.

В приложении представлены акты внедрения результатов работы в деятельность различных организаций.

Достоинства и недостатки по содержанию, оформлению, общая оценка диссертации

Огромным достоинством рассматриваемой диссертации является высокий уровень проработки практического материала, выходящий далеко за рамки непосредственно диссертационной работы. Данная работа является фактическим продолжением и развитием научного направления автора, заложенного еще на стадии подготовки и написания кандидатской диссертации, продолженного впоследствии в виде различных практических наработок, итогом чего явилась докторская диссертация, подготовленная в сложный период пандемии новой коронавирусной инфекции.

Одним из важнейших разделов рассматриваемой диссертации является глава 9, посвященная теоретическому и методологическому решению научной проблемы, заключающейся в алгоритмизации подходов к разработке биоаналитических методик, имеющая высокую практическую значимость не только в рамках данной диссертации, но и в целом за пределами рассматриваемого направления биоаналитических исследований препаратов для терапии новой коронавирусной инфекции. Представленные алгоритмы актуальны и полезны при проведении фармакокинетических исследований препаратов других фармакологических групп, и даже инновационных лекарственных средств.

Также одним из главных достоинств диссертации Комарова Т. Н. является ее практическое внедрение в виде полученных разработчиком и производителем исследуемых лекарственных средств регистрационных удостоверений и реальное применение изученных лекарственных препаратов в клинической практике, что может говорить о полноте и практической завершенности, так как результаты исследования фактически доведены непосредственно до клиник и пациентов.

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

1. Проводилось ли сравнение основных валидационных характеристик методик определения фавипиравира методами ВЭЖХ-УФ и ВЭЖХ-МС/МС, или выбор метода был осуществлен исключительно на основании чувствительности методов?

2. При проведении валидации разработанных методик оценивалась степень извлечения, однако в качестве критерия приемлемости используется относительное стандартное отклонение, а не, собственно, степень извлечения. Как Вы это прокомментируете?

3. Согласно актуальному зарубежному руководству по валидации биоаналитических методик ICH M10, оценка эффекта матрицы проводится путем анализа образцов контроля качества, приготовленных с использованием различных источников биологической матрицы. Подскажите, пожалуйста, считаете ли вы данный подход более рациональным и эффективным в сравнении с описанным в вашей работе?

4. Почему при проведении оценки долгосрочной стабильности в процессе валидации методики, стабильность оценивалась при $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ для всех методик, кроме методик совместного определения гидроксипитидина и фавипиравира, для которой оценивалась стабильность при $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ и $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$?

5. Возможно ли применение метода ВЭЖХ-УФ для методик совместного определения изучаемых веществ в биологических матрицах?

6. Возможно ли применение разработанных биоаналитических методик для изучения фармакокинетики рассматриваемых препаратов при систематическом применении?

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 разработки и регистрации лекарственных средств. Представленные методологические подходы, алгоритмы и деревья принятия решений полностью или частично могут быть применены в различных областях биоаналитических исследований, таких как исследования фармакокинетики, токсикологические исследования, терапевтический лекарственный мониторинг, в том числе и для других фармакотерапевтических групп.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

Учитывая все вышеизложенное, можно сделать заключение, 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.

Отзыв обсужден и утвержден на заседании кафедры фармацевтического анализа ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (протокол № 01/24 от 30 августа 2024 г.).

Заведующий кафедрой фармацевтического анализа
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Сибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор фармацевтических наук (15.00.02 –
фармацевтическая химия, фармакогнозия, 14.00.25 –
фармакология, клиническая фармакология), профессор
« 02 » 09 2024 г.


Белоусов Михаил Валерьевич

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Почтовый адрес: 634050, Россия, Томская область, г. Томск, Московский тракт, д. 2.

Телефон: +7 (3822) 53-33-09

e-mail: office@ssmu.ru

