

## УТВЕРЖДАЮ

Первый проректор – проректор  
по научной работе ФГАОУ ВО  
«Российский университет дружбы народов»  
доктор философских наук,  
профессор Н.С. Кирабаев



\_\_\_\_\_ 2019 г.

## ОТЗЫВ

ведущей организации – ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» о значимости диссертационной работы Яичкова Ильи Игоревича «Разработка методик количественного определения в плазме и проведение фармакокинетических исследований лекарственных препаратов микофеноловой кислоты, метилдопы и мебеверина, содержащих потенциально нестабильные функциональные группы», представленной к защите на соискание учёной степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология

### Актуальность диссертационной темы

Обеспечение эффективности и безопасности лекарственных средств является одной из наиболее важных задач практического здравоохранения, которая объединяет для своего решения современную фармакологию и фармацию. Вектор развития фармакотерапии в ближайшие десятилетия однозначно ориентирован на лекарственные средства биотехнологического происхождения, которые, как правило, имеют более сложную и лабильную химическую структуру по сравнению с «классическими» низкомолекулярными препаратами. Также не вызывает сомнения важнейшая роль фармакокинетических исследований на доклинической и клинической стадиях разработки новых препаратов, а также при изучении биоэквивалентности. Более того, новые изучаемые в ходе валидации характеристики биоаналитических методик, обеспечиваемые использованием высокоточного и высокопроизводительного аналитического оборудования, приводят к повышению точности и объективности результатов

фармакокинетических исследований как на стадии доклинических исследований, так и на стадии клинических испытаний лекарственных препаратов. Таким образом, разработка новых методических подходов к исследованиям в области фармакокинетики потенциально нестабильных в биологических средах лекарственных веществ и их метаболитов является чрезвычайно актуальной задачей как отечественной, так и мировой фармакологии и клинической фармакологии.

### **Научная новизна**

Впервые было проведено изучение биоэквивалентности микофенолата натрия в форме таблеток, покрытых оболочкой, в дозировке 360 мг. В рамках данного исследования были впервые рассчитаны фармакокинетические параметры микофеноловой кислоты после однократного приёма данного препарата здоровыми добровольцами. Также соискателем впервые разработаны методики определения микофеноловой кислоты в плазме с применением ГХ-МС и ВЭЖХ-МС, альтернативные с ВЭЖХ-МС/МС по уровню чувствительности.

Впервые выполнено изучение биоэквивалентности дженерика метилдопы российского производства. Автором впервые предложен способ стабилизации метилдопы в плазме крови, который необходим для её точного и воспроизводимого количественного определения.

Автором впервые рассчитаны фармакокинетические параметры мебевериновой кислоты после приёма капсул мебеверина с пролонгированным высвобождением в дозировке 200 мг и установлена корреляция между концентрациями мебевериновой и деметилированной мебевериновой кислот в плазме крови. Также для проведения фармакокинетического исследования при ВЭЖХ-МС/МС – определении мебевериновой и деметилированной мебевериновой кислот в плазме крови впервые для подготовки проб применялся метод осаждения белков без концентрирования.

В диссертационной работе впервые сформулированы подходы к разработке методик определения потенциально нестабильных соединений в биологических жидкостях.

### **Теоретическая и практическая значимость темы**

В диссертационном исследовании Яичкова И.И. выполнено обобщение и систематизация данных литературы о стабилизации лекарственных веществ и их метаболитов в биологических жидкостях. Подходы к разработке биоаналитических методик, предложенные на основании изучения веществ, содержащих в структуре фенольные гидроксилы и метаболизирующихся путём глюкуроновой конъюгации, могут быть использованы при анализе всех групп нестабильных соединений.

Разработанные соискателем методики определения микофеноловой кислоты, метилдопы и метаболитов мебеверина в плазме внедрены в практическую деятельность биоаналитических лабораторий ООО «Квинта-аналитика Ярославль» и Центра трансфера фармацевтических технологий им. М.В. Дорогова ФГБОУ ВО «Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского». Методики количественного определения микофеноловой кислоты в плазме также внедрены в практическую деятельность химико-токсикологической лаборатории ГБУЗ ЯО «Ярославская областная клиническая наркологическая больница» для проведения терапевтического лекарственного мониторинга.

### **Объём и структура диссертации**

Диссертация изложена на 181 странице машинописного текста, содержит 51 рисунок и 64 таблицы, и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, глав, в которых описывается процесс разработки биоаналитических методик, и приведены результаты проведённых фармакокинетических исследований, обсуждения результатов исследования, общих выводов, практических рекомендаций, 7 приложений. Список литературы включает 188 источников, в том числе 145 иностранных.

В литературном обзоре автором проанализированы особенности фармакокинетических исследований лекарственных препаратов микофеноловой кислоты, мебеверина и метилдопы. Также приводятся основные недостатки биоаналитической методологии изучения данных соединений и их метаболитов в плазме, сыворотке и других биологических объектах. Далее в главе описываются основные способы для стабилизации всех групп легкоразлагающихся веществ в пробах биологических жидкостей. Дана характеристика химических свойств и особенностей количественного определения в биологических объектах фенольных соединений и глюкуронидов лекарственных веществ.

В главе «Материалы и методы» описывается дизайн исследования, приведён перечень оборудования, стандартных образцов и реактивов, использованных для исследования, перечислены валидируемые параметры методик и критерии их приемлемости, а также правила проведения аналитического цикла. Далее подробно изложен дизайн исследований биоэквивалентности таблеток микофенолата натрия и метилдопы и фармакокинетики капсул мебеверина.

В третьей главе описывается процесс разработки биоаналитических методик определения в плазме крови микофеноловой кислоты методами ВЭЖХ-МС/МС, ВЭЖХ-МС, ГХ-МС, мебевериновой и деметилированной мебевериновой кислот методом ВЭЖХ-МС/МС, метилдопы методом ВЭЖХ-МС/МС и итоги их валидации. Порядок изложения материала следующий: в начале даётся описание оптимизации условий хроматографического разделения, масс-спектрометрического детектирования и подготовки проб плазмы, далее приведена процедура подбора антикоагулянта и, при исследовании метилдопы, подбора комбинации антиоксиданта и антикоагулянта. Также в главе содержатся результаты перекрёстной валидации ВЭЖХ-МС/МС-, ВЭЖХ-МС- и ГХ-МС-методик определения микофеноловой кислоты в плазме, которые свидетельствуют о сходимости результатов данных методик. Далее автором представлен алгоритм

разработки методик определения веществ, содержащих в структуре нестабильные функциональные группы и образующих нестабильные метаболиты, в плазме крови.

В четвертой главе описываются результаты изучения биоэквивалентности препаратов таблеток микофенолата натрия в дозировке 360 мг, таблеток метилдопы в дозировке 250 мг и фармакокинетики капсул мебеверина в дозировке 200 мг, включая первичные данные и их статистическую обработку.

В обсуждении полученные результаты фармакокинетических исследований сопоставляются с литературными данными. Описаны основные преимущества разработанных методик определения микофеноловой кислоты мебевериновой и деметилированной мебевериновой кислот, метилдопы в плазме крови. Также изложен анализ возможных причин, которые привели к неэквивалентности тестируемого и референтного препарата микофенолата натрия.

Выводы и положения, выносимые автором на защиту, соответствуют цели и задачам работы. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений, так как исследования проводились с использованием валидированных биоаналитических методик, а первичные данные подвергались адекватной статистической обработке.

Автореферат полностью отражает основные положения диссертации, оформлен в соответствии с требованиями ВАК РФ.

Принципиальных замечаний, снижающих научную и практическую ценность работы, нет.

Вопросов в процессе изучения диссертационной работы не возникло.

### **Публикации**

По теме диссертации было опубликовано 15 научных работ, в том числе 5 публикаций в журналах, рекомендованных ВАК и 2 монографии. Также были получены 3 решения о выдаче патента.

## Заключение

Диссертационная работа полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 30.07.2014 №723, от 21.04.2016 №335, от 02.08.2016 №748, от 29.05.2017 N 650, от 28.08.2017 N 1024), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор достоин присуждения искомой степени по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Настоящий отзыв подготовлен заведующим кафедрой общей и клинической фармакологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», доктором медицинских наук, профессором Зыряновым Сергеем Кенсариновичем и утвержден на заседании кафедры общей и клинической фармакологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», протокол № 6 от «09» января 2019 года.

### Отзыв составили:

Заведующий кафедрой общей и  
клинической фармакологии  
Медицинского института ФГАОУ ВО  
«Российский университет дружбы народов»  
доктор медицинских наук  
(14.03.06 — фармакология, клиническая фармакология),  
профессор

С.К. Зырянов

Директор Медицинского института  
ФГАОУ ВО «Российский университет  
дружбы народов»,  
доктор медицинских наук



А.Ю. Абрамов

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования «Российский университет дружбы народов»  
117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6.  
Тел. (495) 787-38-03, (495) 434-42-12, (495) 434-66-82  
e-mail: rector@rudn.ru; rudn@rudn.ru



**Российский университет  
дружбы народов (РУДН)**

ул. Миклухо-Маклая, д. 6, Москва, Россия, 117198  
ОГРН 1027739189323; ОКПО 02066463; ИНН 7728073720

Телефон: +7495 434 53 00, факс: +7495 433 15 11  
www.rudn.ru; rudn@rudn.ru

№ 16 качества 20 18  
2019-0300/1234

**Председателю диссертационного  
совета Д 208.008.02, ректору ФГБОУ  
ВО «Волгоградский государственный  
медицинский университет»  
Минздрава России академику РАН,  
д.м.н., профессору В.И. Петрову**

**Глубокоуважаемый Владимир Иванович!**

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», на Ваше письмо от 06.11.2018 №1598р дает согласие выступить в качестве ведущей организации по диссертации **Яичкова Ильи Игоревича** на тему «Разработка методик количественного определения в плазме и проведение фармакокинетических исследований лекарственных препаратов микофеноловой кислоты, метилдопы и мебеверина, содержащих потенциально нестабильные функциональные группы» на соискание учёной степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.06 –фармакология, клиническая фармакология.

Отзыв будет подготовлен в соответствии с требованием п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года № 842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 30.07.2014 №723, от 21.04.2016 №335, от 02.08.2016 №748, от 29.05.2017 N 650, от 28.08.2017 N 1024) и направлен в диссертационный совет Д 208.008.02 при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России.

**Первый проректор – Проректор по научной работе  
ФГАОУ ВО «Российский университет  
дружбы народов», д.ф.н., профессор**



**Н.С. Кирабаев**

**В диссертационный совет Д 208.008.02**  
 при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»  
 Минздрава России

**СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

по диссертации Яичкова Ильи Игоревича на тему «Разработка методик количественного определения в плазме и проведение фармакокинетических исследований лекарственных препаратов микофеноловой кислоты, метилдопы и мебеверина, содержащих потенциально и стабильные функциональные группы» на соискание учёной степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.06 –фармакология, клиническая фармакология.

Полное и сокращенное наименование ведущей организации	Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» ФГАОУ ВО «РУДН»
Фамилия Имя Отчество Ученая степень, ученое звание руководителя ведущей организации	<b>Филиппов Владимир Михайлович</b> доктор физико-математических наук, профессор, академик РАО, председатель ВАК Ректор <b>ФГАОУ ВО «РУДН»</b>
Фамилия Имя Отчество лица, утвердившего отзыв ведущей организации, ученая степень, отрасль науки, ученые специальности, по которым им защищена диссертация, ученое звание, должность и полное наименование организации, являющейся основным местом ее работы	<b>Кирабаев Нур Серикович</b> Доктор философских наук, профессор Специальность – 09.00.03 – История философии Первый проректор - Проректор по научной работе ФГАОУ ВО «РУДН» Согласен на обработку персональных данных
Фамилия Имя Отчество ученая степень, ученое звание сотрудника, составившего отзыв ведущей организации	<b>Зырянов Сергей Кенсаринович</b> доктор медицинских наук по специальности 14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»
Список основных публикаций работников ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет (не более 5 публикаций)	1. Боброва, О.П. Фармакокинетические и фармакогенетические аспекты персонализированной анальгетической терапии фентанилом ТТС в онкологии / О.П. Боброва, Ю.А. Дыхно, Н.А. Шнайдер, М.М. Петрова, С.К. Зырянов // Сибирский онкологический журнал. - 2018. - Т. 17, № 3. - С. 94-100. 2. Зырянов, С.К. Исследование сравнительной кинетики растворения препаратов цефиксима / С.К. Зырянов // Фарматека. - 2016. - Т. 323, № 10. - С. 67-71. 3. Ушкалова, Е.А. Воспроизведённые лекарственные препараты и особенности их регулирования / Е.А. Ушкалова, С.К. Зырянов, А.В. Ушкалова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. - 2016. - Т. 8, № 3. - С. 82-87.



	<p>4. Зырянов, С.К. Препараты амоксициллина: как сделать правильный выбор? / С.К. Зырянов, Ю.Б. Белоусов, А.В. Камаев, А.А. Лелишенцев // Лечащий врач. - 2015. - № 4. - С. 87.</p> <p>5. Зырянов, С.К. Оригинальный и генерические тамсулозины: есть ли разница? / С.К. Зырянов, Ю.Б. Белоусов, А.В. Камаев, Г.Г. Кривобородов // Медицинский совет. - 2014. - № 19. - С. 80-88.</p>
--	---

Ведущая организация подтверждает, что соискатель не является ее сотрудником и не имеет научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе ведущей организации или в соавторстве с ее сотрудниками.

**Первый проректор - Проректор по научной работе  
ФГАОУ ВО «Российский университет  
дружбы народов», д.ф.н., профессор**



**Н.С. Кирабаев**