

## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию 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 на соискание учёной степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология

### *Актуальность*

Создание воспроизведённых лекарственных препаратов является одним из главных направлений фармацевтических разработок. Для регистрации дженериков требуется подтверждение их фармакокинетической эквивалентности. По данным Ассоциации Организаций по клиническим исследованиям число разрешений, выданных Министерством здравоохранения РФ на проведение исследований биоэквивалентности, с каждым годом растёт. Так, за 2014 год их количество составило 262, за 2015 год - увеличилось до 296, а в 2016 году - достигло 316.

Измерение концентрации лекарственных веществ, а в некоторых случаях, их метаболитов в биологических жидкостях является основным этапом фармакокинетических исследований. Одной из наиболее сложных проблем данного этапа является количественное определение соединений, содержащих в структуре нестабильные функциональные группы. Согласно данным литературы, основными причинами разложения анализируемых веществ являются гидролиз и окисление. К легкоокисляющимся в биологических жидкостях соединениям наряду с тиолами относятся фенолы. Среди легкогидролизующихся молекул выделяют глюкурониды лекарственных веществ.

В обзорах, посвящённых данной проблеме, приведены только примеры веществ и использованный при этом способ стабилизации. Однако, в них отсутствует подробное описание процесса разработки методики и последовательности действий при выборе способа для замедления разложения.

Таким образом, актуальной задачей является выявление подходов к проведению фармакокинетических исследований веществ, содержащих в структуре нестабильные функциональные группы и образующих нестабильные метаболиты.

### *Научная новизна*

В ходе выполнения работы впервые проведено исследование биоэквивалентности микофенолата натрия в форме таблеток, покрытых оболочкой, в дозировке 360 мг и рассчитаны фармакокинетические параметры микофеноловой кислоты после однократного приёма данного препарата здоровыми добровольцами. Также Яичковым И.И. впервые разработаны методики определения микофеноловой кислоты в плазме с применением ГХ-МС и ВЭЖХ-МС, которые имеют сопоставимый с ВЭЖХ-МС/МС уровень чувствительности.

Автор впервые разработал способ стабилизации метилдопы в плазме крови, который был применён при впервые проведенном изучении биоэквивалентности дженерика метилдопы российского производства.

В ходе фармакокинетического исследования автором впервые рассчитаны фармакокинетические константы мебевериновой кислоты после приёма капсул мебеверина и установлена корреляция между концентрациями мебевериновой и деметилированной мебевериновой кислот в плазме крови. Также Яичков И.И. впервые применил метод осаждения белков без концентрирования для пробоподготовки при ВЭЖХ-МС/МС-определении мебевериновой и деметилированной мебевериновой кислот в плазме крови.

Яичков И.И. впервые выявил подходы к разработке биоаналитических методик определения веществ, содержащих нестабильные функциональные группы или образующих нестабильные метаболиты, в плазме крови.

### *Теоретическая и практическая значимость темы*

В диссертации Яичкова И.И. выполнено обобщение данных литературы о стабилизации лекарственных веществ и их метаболитов в биологиче-

ских жидкостях. Сформулированные на основании исследования веществ, содержащих в структуре фенольные гидроксилы и метаболизирующихся путём образования глюкуронилов, подходы к разработке биоаналитических методик и проведению фармакокинетических исследований могут быть применены при изучении всех групп нестабильных соединений.

Разработанные автором 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 химикотоксикологической лаборатории ГБУЗ ЯО «Ярославская областная клиническая наркологическая больница» для проведения терапевтического лекарственного мониторинга.

#### *Объём и структура диссертации*

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

В литературном обзоре Яичковым И.И. выполнен анализ особенностей изучения фармакокинетики препаратов микофеноловой кислоты, мебеверина и метилдопы. Также автором приведено описание основных недостатков методик определения данных соединений и их метаболитов в плазме, сыворот-

ке и других биологических объектах. Далее изложены основные способы, применяемые для стабилизации веществ в пробах биологических жидкостей.

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

В третьей главе приводятся процесс разработки 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 результаты проведённой валидации. Также приведены результаты перекрёстной валидации ВЭЖХ-МС/МС-, ВЭЖХ-МС- и ГХ-МС-методик определения микофеноловой кислоты в плазме, а также результаты изучения обратной конверсии её глюкуронидов на образцах плазмы, полученных от крыс, которые свидетельствуют о высокой степени сходимости результатов данных методик и отсутствии необходимости применения растворов стабилизаторов. Далее автором представлены методические подходы для разработки методик определения веществ, содержащих в структуре нестабильные функциональные группы и образующих нестабильные метаболиты, в плазме крови.

Четвертая глава посвящена результатам фармакокинетических исследований. В ней приведены первичные данные, статистические расчёты и итоги изучения биоэквивалентности препаратов таблеток микофенолата натрия в дозировке 360 мг, таблеток метилдопы в дозировке 250 мг и фармакокинетики капсул мебеверина в дозировке 200 мг.

В обстоятельном и взвешенном обсуждении приведено сопоставление полученных результатов фармакокинетических исследований с литературными данными. Акцент сделан на основных преимуществах использования

разработанных методик определения микофеноловой кислоты, мебеверино-вой и деметилированной мебевериновой кислот, метилдопы в плазме крови. Проанализированы возможные причины неэквивалентности тестируемого и референтного препарата микофенолата натрия.

Выводы, сформулированные автором по результатам проведенных исследований, а также положения, выносимые на защиту, соответствуют цели и задачам работы. Объем проведенных исследований и их дизайн полностью соответствуют требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Диссертационное исследование соответствует паспорту специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология:

п.7. Исследование фармакокинетики лекарственных средств у здоровых добровольцев и пациентов.

п. 9. Исследование биоэквивалентности лекарственных средств у здоровых добровольцев и пациентов.

Диссертационное исследование выполнено на высоком методическом и методологическом уровне, что подтверждается широким спектром современных лабораторных методов исследования, адекватных поставленным задачам. Оно содержит новое решение актуальной научной задачи фармакологии - разработки методик определения в плазме крови веществ, содержащих в структуре фенольные гидроксилы и метаболизирующихся путём глюкуроновой конъюгации в интересах фармакокинетических исследований.

Поставленную цель в диссертационной работе следует считать достигнутой благодаря корректной методической основе, полученные результаты, обладающие научной новизной, - весьма убедительными, а сформулированные по результатам исследований выводы - аргументированными.

#### *Полнота публикаций результатов диссертационного исследования*

По теме диссертации автором опубликовано 15 научных работ, в том числе 5 в журналах, рецензируемых ВАК, 2 монографии, а также получены 3 решения о выдаче патента.

### *Соответствие автореферата основному содержанию диссертации*

Автореферат полностью отражает основные положения и результаты диссертационного исследования, оформлен в соответствии с ГОСТом, замечаний по автореферату нет.

### *Рекомендации по использованию полученных результатов*

Результаты данного исследования могут быть использованы в работе биоаналитических лабораторий, центров контроля качества лекарственных средств, включаться в программы преподавания фармакологии и фармацевтической химии в фармацевтических вузах.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет, кроме незначительных редакционных, которые не носят принципиального характера и не умаляют общего положительного мнения о диссертации.

В плане научной дискуссии хотелось бы получить ответы на следующий вопрос:

1. Возможно ли было использовать в проведенном исследовании процедуру «биовейвер» (*biowaiver*) для препаратов микофенолата натрия, в соответствии с которой определение взаимозаменяемости дженериков можно провести на основании их биофармацевтических свойств и эквивалентности *in vitro* вместо фармакокинетического исследования на людях?

### *Заключение*

Диссертация 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», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, является законченной научно-квалификационной работой, соответствует паспорту специальности 14.03.06

– фармакология, клиническая фармакология, удовлетворяет требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденному постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013г. №842 (редакции от 21.04.2016 №335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология.

Заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
 профессор



С.В. Оковитый

20 января 2019 г.

Подпись руки

*Оковитый С.В.*

удостоверяю

*20.01.2019*

Начальник отдела документации

*Павлюк И.В.*

ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России

197376, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, улица Профессора Попова, д. 14, литер А, тел.: (812) 499 39 00, факс: (812) 499 39 03, sergey.okovity@pharminnotech.com, pharm-spb.ru.

### СВЕДЕНИЯ ОБ ОПШОНЕНТЕ

по диссертации 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» на соискание учёной степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.06 –фармакология, клиническая фармакология.

ФИО	Год рождения, гражданство	Место основной работы (с указанием организации, ведомственной принадлежности, города), должность	Учёная степень (с указанием шифра и названия специальности, по которой защищена диссертация)	Учёное звание (по специальности, кафедре)	Шифр специальности и отрасли науки	Основные работы (за последние 5 лет)
Оковитый Сергей Владимирович	1968 г., РФ	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии	Доктор медицинских наук (14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология)	Профессор по кафедре фармакологии	14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология, медицина, медицинские науки	<p>1. Оковитый, С.В. Безопасность применения эмпаглифлозина в отношении почек у нормогликемических крыс с сердечной недостаточностью / С.В. Оковитый, О.Н. Береснева, М.М. Парастаева [и др.] // Нефрология. - 2018. -Т. 22, № 1. - С. 83-90.</p> <p>2. Ильченко, Л.Ю. Ремакол: механизмы действия и применение в клинической практике. Часть 1 / Л.Ю. Ильченко, С.В. Оковитый // Архивъ внутренней медицины. - 2016. - Т. 6, № 2 (28). - С. 16-21.</p> <p>3. Ковшель, А.Ю. Таблетки бетагистина пролонгированного высвобождения: разработка состава и технологии / А.Ю. Ковшель, Е.В. Флисюк, С.В. Оковитый // Фармация. - 2014. - № 6. - С. 40-43.</p> <p>4. Черкасова, А.В. Получение таб-</p>



ФИО	Год рождения, гражданство	Место основной работы (с указанием организации, ведомственной принадлежности, города), должность	Учёная степень (с указанием шифра и названия специальности, по которой защищена диссертация)	Учёное звание (по специальности, кафедре)	Шифр специальности и отрасли науки	Основные работы (за последние 5 лет)
						леток-ядер индапамида с пролонгированным высвобождением / А.В. Черкасова, Е.В. Флисюк, С.В. Оковитый // Фармация. - 2014. - № 6. - С. 44-48.

Официальный оппонент: заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии  
 ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава РФ  
 доктор медицинских наук, профессор



*(Handwritten signature)*  
 С.В. Оковитый

13 ноября 2018 г.

Подпись руки *(Handwritten signature)*  
 удостоверение *(Handwritten signature)*  
 Начальник отдела документации Павлюк И.В.  
 ФГБОУ ВО СПбФУ Минздрава России

## СОГЛАСИЕ ОППОНЕНТА

Я, Оковитый Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» МЗ РФ даю своё согласие выступить в качестве официального оппонента по диссертации 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» на соискание учёной степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Согласен на обработку моих персональных данных.

Не являюсь членом экспертного совета ВАК.

Доктор медицинских наук по специальности 14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» МЗ РФ

Оковитый Сергей Владимирович

13.11.2018.



Подпись руки

*Оковитый С. В.*

удостоверяю

*13.11.2018*

Начальник отдела документации

*Иванов*

Павлов И.В.

ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России

197376, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, дом 14 лит.а

Тел. +7 (812) 234-57-29

Адрес электронной почты: rectorat.main@pharminnotech.com