

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

диссертационного совета ДСУ 208.002.01 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук

аттестационное дело № 74.09-24/186-2021

решение диссертационного совета от «16» марта 2022 года, № 6

О присуждении Хорольскому Михаилу Дмитриевичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата фармацевтических наук.

Диссертация «Разработка и валидация методик определения примесей с потенциальной генотоксичностью при стандартизации фармацевтических субстанций» в виде рукописи по специальности 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия – принята к защите 11 февраля 2022 года (протокол заседания № 3) диссертационным советом ДСУ 208.002.01 на базе федерального государственного автономного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), (далее - ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2 (Приказ ректора № 0454/Р от 28.05.2020 г.).

Соискатель Хорольский Михаил Дмитриевич, 1995 года рождения, в 2018 году окончил ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по специальности 33.05.01 «Фармация», квалификация «Провизор».

В 2021 году окончил программу подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по направлению 33.06.01 «Фармация» квалификация «Исследователь. Преподаватель-исследователь».

Работает менеджером по управлению проектами, общество с ограниченной ответственностью "ФАРМ ЭЙД ЛТД".

Диссертация выполнена на кафедре фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева Институт фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Научный руководитель:

Доктор фармацевтических наук, профессор Раменская Галина Владиславовна, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедра фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева, заведующий кафедрой

Официальные оппоненты:

Эпштейн Наталья Борисовна доктор фармацевтических наук, профессор, Обнинский институт атомной энергетики – филиал Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский ядерный университет «Московский инженерно-физический Институт», г. Обнинск, отделение биотехнологий, профессор

Перова Ирина Борисовна кандидат фармацевтических наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, г. Москва, лаборатория метаболомного и протеомного анализа, старший научный сотрудник

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПФХУ Минздрава России), г. Санкт-Петербург, в своем положительном отзыве, подписанном кандидатом химических наук, заведующим кафедрой фармацевтической химии

Стреловой Ольгой Юрьевной, утвержденном ректором, доктором фармацевтических наук, Наркевичем Игорем Анатольевичем, указала, что диссертационная работа Хорольского Михаила Дмитриевича на тему: «Разработка и валидация методик определения примесей с потенциальной генотоксичностью при стандартизации фармацевтических субстанций» на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи в области фармацевтической химии и контроля качества в частности, состоящей в разработке и валидации аналитических методик определения генотоксичных примесей нитрозаминов в лекарственных средствах. По актуальности и важности темы, глубине исследования, теоретической и практической значимости, обоснованности и достоверности полученных результатов и выводов диссертационная работа «Разработка и валидация методик определения примесей с потенциальной генотоксичностью при стандартизации фармацевтических субстанций» соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора от 31.01.2020 г. № 0094/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Хорольский Михаил Дмитриевич заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

Гунар Ольги Викторовны, доктора фармацевтических наук, начальника лаборатории микробиологии Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, г. Москва.

Шиловского Игоря Петровича, доктора биологических наук, заместителя директора по науке и инновациям Федерального государственного бюджетного

учреждения Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства России, г. Москва. Абрамович Риммы Александровны, доктора фармацевтических наук, профессора кафедры фармацевтической технологии факультета фундаментальной медицины Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, г. Москва.

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что оппоненты являются известными специалистами в данной области и имеют публикации в рецензируемых журналах, а одно из научных направлений, разрабатываемых ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России, соответствует профилю представленной диссертации.

Соискатель имеет 8 опубликованных научных работ по теме диссертации, из них 2 статьи в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России. 3 статьи в журналах, индексируемых в международных базах данных (Scopus, Web of science, Chemical abstracts). В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах.

Общий объем публикаций 3,125 печатных листа.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Kuz'mina N.E. Development and Validation of 2-Azaspiro [4,5] Decan-3-One (Impurity A) in Gabapentin Determination Method Using qNMR Spectroscopy / N.E. Kuz'mina, S.V. Moiseev, M.D. Khorolskiy, A.I. Lutceva. // *Molecules*. –2021. –26(6). –1656. doi:10.3390/molecules26061656

2. Хорольский М.Д. Сравнительная оценка подходов определения примеси п-нитрозодиметиламина в фармацевтической субстанции валсартан методом газовой хроматографии с использованием масс-спектрометрического детектирования / М.Д. Хорольский, О.В. Ананьина, А.А. Чапленко [и др.] // *Химико-фармацевтический журнал*. –2019. –Т. 53. –№ 8. –С. 88-93.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработаны универсальные методики определения нитрозаминов в фармацевтических субстанциях и лекарственных препаратах валсартана, лозартана и ирбесартана. Разработанные методики основаны на современных, точных и чувствительных методах детектирования и хроматографического разделения (ГХ-МС/МС, ВЭЖХ-МС/МС); проведен их сравнительный анализ;

предложены новые способы определения примесей нитрозаминов в фармацевтических субстанциях и лекарственных препаратах с МНН «Валсартан», «Лозартан» и «Ирбесартана», а также подходы к определению примесей с потенциальной генотоксичностью на уровне ppb при проведении рутинного контроля качества лекарственных препаратов;

доказана возможность использования методов тандемной масс-спектрометрии в определении генотоксичных примесей нитрозаминов в лекарственных средствах группы «сартаны»;

введены новые подходы к определению примесей нитрозаминов в фармацевтических субстанциях и лекарственных препаратах;

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказана способность разработанных методик определять все исследуемые нитроамины в фармацевтических субстанциях и лекарственных препаратах с МНН «Валсартан», «Лозартан» и «Ирбесартан»;

изложена оценка способности существующих методик определять нормируемые нитроамины в лекарственных средствах на уровне норматива;

раскрыты механизмы появления генотоксичных примесей нитроаминов в лекарственных средствах с МНН «Валсартан», «Лозартан» и «Ирбесартан» в ходе производственного процесса, а также тенденции и риски появления нитроаминов;

изучены лекарственные препараты с МНН «Валсартан», «Лозартан» и «Ирбесартан», находящиеся в обращении в Российской Федерации, на наличие

в них генотоксичных примесей нитрозаминов; обнаруженные примеси нитрозаминов количественно определены;

проведена модернизация существующей методики определения нитрозаминов

ГХ-МС (headspace) за счет оптимизации работы детектора во время выхода исследуемых веществ.

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

разработана и внедрена в рабочий процесс департамента регуляторной деятельности АО «Фармстандарт» и отдела контроля качества ООО «ГЛОБАЛХИМФАРМ» методика ГХ-МС/МС, применяющаяся для определения примесей нитрозаминов (НДМА, НДЕА) в лекарственных средствах с МНН «Валсартан», «Лозартан» и «Ирбесартан»;

разработана и внедрена в рабочий процесс департамента регуляторной деятельности АО «Фармстандарт» и отдела контроля качества ООО «ГЛОБАЛХИМФАРМ» методика ВЭЖХ-МС/МС, применяющаяся для определения примесей (*N*-нитрозодиметиламина, *N*-нитрозодиэтиламина, *N*-нитрозоэтилизопропиламина, *N*-нитрозо-4-метил-аминобутановая кислота);

определены перспективы развития контроля качества лекарственных препаратов в отношении содержания примесей нитрозаминов с потенциальной генотоксичностью;

созданы рекомендации для фармацевтической отрасли по использованию разработанных универсальных методик определения примесей нитрозаминов в лекарственных средствах с МНН «Валсартан», «Лозартан» и «Ирбесартан»;

представлены методические рекомендации по использованию разработанных методик определения генотоксичных примесей нитрозаминов с использованием методов ВЭЖХ-МС/МС и ГХ-МС/МС.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

для экспериментальных работ использовалось современное сертифицированное оборудование и информативные методы исследования

лекарственных средств; посредством статистической обработки установлена воспроизводимость, точность и правильность результатов исследования, что позволяет считать их достоверными;

теория согласуется с опубликованными ранее результатами исследований ведущих ученых в области разработки и валидации методик определения примесей в фармацевтических субстанциях и лекарственных препаратах, а также утвержденными международными требованиями к качеству лекарственных средств;

идея базируется на анализе и обобщении теоретических и практических данных, анализе опыта зарубежных и отечественных исследователей, экспериментальных исследованиях и анализе практического применения используемых в работе методов;

использованы современные методы анализа лекарственных средств (ВЭЖХ-МС/МС, ГХ-МС/МС), а также современные методики сбора, анализа и статистической обработки полученных в ходе исследования данных.

Личный вклад соискателя состоит в:

определении цели и задач исследования, разработке поэтапного плана проведения экспериментов по разработке и валидации методик, выполнении экспериментов, а также статистической обработке полученных результатов;

изучении данных научной литературы по теме настоящего исследования, патентном поиске, изучении существующих методик определения нитрозаминов в различных матрицах (окружающая среда, пищевая продукция, лекарственные средства);

участии в обсуждении результатов, статистической обработке, анализе, научном обосновании и обобщении полученных экспериментальных данных и формулировке выводов исследования в публикациях в рецензируемых научных изданиях.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные

результаты диссертации, и полностью соответствует требованиям п.16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора от 31.01.2020 № 0094/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 23 человек, присутствовавших на заседании, из них 10 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, из 26 человек, входящих в состав совета, утвержденного приказом ректора, проголосовали: «за» - 23, «против» – нет, «недействительных бюллетеней» - нет.

На заседании 16 марта 2022 года диссертационный совет принял решение присудить Хорольскому Михаилу Дмитриевичу ученую степень кандидата фармацевтических наук.

Председатель
диссертационного совета



Краснюк Иван Иванович

И. о. ученого секретаря
диссертационного совета

Селиванова Ирина Анатольевна

17 марта 2022 года