

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научно-исследовательской работе ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова

Минздрава России

(Сеченовский Университет)

кандидат медицинских наук, доцент

Д.В. Бутнaru

2022 г.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

на основании решения заседания кафедры фармацевтической и токсикологической химии имени А.П. Арзамасцева Института Фармации имени А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Диссертация «Разработка стандартных образцов для контроля качества антигипертензивных лекарственных средств – ингибиторов АПФ» на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук выполнена на базе научно-исследовательской лаборатории кафедры фармацевтической и токсикологической химии имени А.П. Арзамасцева Института Фармации имени А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и лаборатории аналитических методов исследования Федеральное бюджетное учреждение «Государственный институт лекарственных средств и надлежащих практик» Министерства промышленности и торговли Российской Федерации.

И.В. Бутнaru

Чепило Дмитрий Андреевич, 1996 года рождения, гражданство РФ, окончил ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в 2018 году по специальности 33.05.01 Фармация.

В 2020 году зачислен в число аспирантов 1-го курса на очную форму обучения по основной профессиональной образовательной программе высшего образования программе подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 1415/Ао от 04 апреля 2022 года выдана в ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

С 2019 года работает в должности старшего лаборанта на кафедре фармацевтической и токсикологической химии имени А.П. Арзамасцева Института Фармации имени А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по настоящее время.

Научный руководитель:

Белова Мария Владимировна, доктор биологических наук, доцент, профессор кафедры фармацевтической и токсикологической химии имени А.П. Арзамасцева Института Фармации имени А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Разработка стандартных образцов для контроля качества антигипертензивных лекарственных средств – ингибиторов АПФ», представленного на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности

3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия, принято следующее заключение:

•Оценка выполненной соискателем работы

Диссертационная работа Чепило Дмитрия Андреевича на тему: «Разработка стандартных образцов для контроля качества антигипертензивных лекарственных средств – ингибиторов АПФ» на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия представляет собой законченное, самостоятельное исследование, полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и может быть представлена к защите.

•Актуальность темы диссертационного исследования

Артериальная гипертензия (АГ) является одной из самых распространенных патологий сердечно-сосудистой системы среди населения земного шара. Наиболее распространенной группой рациональной фармакотерапии, применяемой в лечении АГ, является группа иАПФ, которая при длительном применении демонстрирует хорошие результаты и в конечном итоге обеспечивает улучшение физиологического состояния у пациентов с АГ. Известными представителями данной фармакологической группы являются лекарственные средства (ЛС) Каптоприла и Эналаприла (Эналаприла малеата). Доказанная эффективность и профиль безопасности до сих пор определяют актуальность использования данных ЛС среди врачей. Ввиду широко представленного ассортимента на российском фармацевтическом рынке отечественных и зарубежных ЛС, содержащих в качестве активных фармацевтический субстанций Каптоприл и Эналаприл (Эналаприла малеата), как в монокомпонентном виде, так и в виде комбинаций с другими активными веществами, а также ввиду наиболее частых врачебных назначений данных ЛС, которые стабильно улучшают качество жизни пациентов страдающих АГ – объектами настоящего исследования были выбраны именно Каптоприл и Эналаприл (Эналаприла

малеата). Чтобы достоверно и эффективно контролировать качество препаратов и субстанций Каптоприла и Эналаприла (Эналаприла малеата) с получением четких результатов, наряду с применением современных физических и физико-химических методов исследований требуется использовать соответствующие стандартные образцы (СО). Стоит отметить, что на сегодняшний день на территории Российской Федерации (РФ) в фармацевтическом анализе преимущественно используются СО зарубежных производителей и практически не применяются отечественные СО. Сложившаяся нестабильная политическая и экономическая ситуация между основными поставщиками зарубежных СО (США и Европейский Союз) и РФ вызывает серьезные проблемы доступа отечественных производителей к продукции зарубежного производства, что, в свою очередь, делает актуальными задачи создания и разработки СО на территории РФ, в том числе и СО Каптоприла и Эналаприла (Эналаприла малеата).

•Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации

Вклад автора является основополагающим на всех этапах исследования: от информационного поиска до проведения исследований и представления полученных результатов в публикациях, докладах, внедрения в учебную и рабочую деятельность.

Автору принадлежит ведущая роль в выполнении экспериментальной части, сборе, обработке и обобщении полученных результатов. Лично автором проведен ряд общих фармакопейных исследований, получены и расшифрованы ИК-, ЯМР- и Масс-спектры, разработаны и валидированы методики, а также подготовлены проекты нормативно-технической документации (спецификации) для последующего контроля качества разработанных стандартных образцов Каптоприла и Эналаприла (Эналаприла малеата).

•Степень достоверности результатов проведенных исследований

Точность и достоверность полученных первичных данных в ходе проведения настоящего исследования обеспечивается применением современных методов анализа, что подтверждается в ходе валидации разработанных методик. Оборудование, применяемое в ходе настоящего исследования, имело действующие свидетельства о поверке и регистрации в Реестре средств измерения, что также дает возможность сделать заключение о достоверности результатов исследования.

•Научная новизна результатов проведенных исследований

Впервые на территории РФ были созданы методические подходы к разработке и дальнейшему созданию СО фармакологической группы иАПФ – Эналаприл (Эналаприла малеат) и Каптоприл – с помощью методов ИК-спектроскопии, Масс-спектрометрии, ЯМР-спектроскопия (^1H , ^{13}C) для надежной идентификации. Разработаны и валидированы ВЭЖХ и ГЖХ методики при определении показателей «Посторонние примеси» и «Остаточные органические растворители» соответственно. Установлены и доказаны соответствующие нормы для включения в нормативную документацию на СО Эналаприл и Каптоприл. Впервые обоснована возможность использования полученных СО для контроля качества ЛС структуры пролина – Эналаприл и Каптоприл – по показателям «Подлинность», «Количественное определение», «Посторонние примеси».

•Практическая значимость проведенных исследований

На основании разработанных методик и комплекса проведенных исследований были созданы, аттестованы и зарегистрированы соответствующие стандартные образцы утвержденного типа состава Каптоприла (НЦСО-Каптоприл) ГСО 11697-2021 и стандартные образцы состава Эналаприла малеата (НЦСО-Эналаприл) ГСО 11691-2021, которые находят свое применение в контроле качества лекарственных средств, содержащих одноименные активные фармацевтические субстанции.

Подходы к разработке СО лекарственных веществ группы иАПФ могут быть рекомендованы в ходе решения аналогичных задач для других лекарственных веществ группы иАПФ различного химического строения.

•Ценность научных работ соискателя ученой степени

Помимо использования разработанных стандартных образцов в контроле качества лекарственных средств, а также активных фармацевтических субстанций, разработанные СО смогут найти свое применение не только в фармацевтической промышленности, но и в смежных отраслях: экологический мониторинг при производстве лекарственных средств, фармакокинетические исследования в части терапевтического мониторинга, а также судебно-химическая экспертиза отравлений лекарственными средствами.

Создан компромиссный подход к разработке стандартных образцов, который позволит в кратчайшие сроки создать национальный банк стандартных образцов и заменить аналогичные зарубежные стандартные образцы на отечественном фармацевтическом рынке.

•Внедрение результатов диссертационного исследования в практику

Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации Чепило Дмитрия Андреевича на тему «Разработка стандартных образцов для контроля качества антигипертензивных лекарственных средств – ингибиторов АПФ» внедрены в учебный процесс кафедры фармацевтической и токсикологической химии имени А.П. Арзамасцева Института Фармации имени А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) при изучении дисциплины «специальная фармацевтическая химия», читаемая студентам по направлениям подготовок (специальностей) 33.05.01 Фармация (Акт № 113 от 08.07.2022); внедрены в рабочий процесс Управления по инспектированию производства лекарственных средств и экспертизе в части разработки, аттестации и производства стандартных образцов в Федеральное

бюджетное учреждение «Государственный институт лекарственных средств и надлежащих практик» Министерства промышленности и торговли Российской Федерации (ФБУ «ГИЛС и НП») (Акт № б/н от 15.06.2022 г.); внедрены в части разработки, аттестации и производства стандартных образцов в деятельность Общество с ограниченной ответственностью «Национальный центр стандартных образцов» (ООО «НЦСО») (Акт № б/н от 05.09.2022 г.).

•Научная специальность, которой соответствует диссертация

Диссертационная работа Чепило Дмитрия Андреевича на тему: «Разработка стандартных образцов для контроля качества антигипертензивных лекарственных средств – ингибиторов АПФ» соответствует научной специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

•Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

По результатам исследования автором опубликовано 8 работ, в том числе 1 научная статья в журнале, включенном в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 1 научная статья в журнале, индексируемом в Международной системе цитирования Chemical Abstracts; 2 научные статьи в изданиях, индексируемых в международных базах Scopus; 4 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 1 зарубежной конференции).

Оригинальные научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета:

1. **Чепило Д.А.** Применение метода хромато-масс-спектрометрии для идентификации стандартных образцов лекарственных препаратов

ингибиторов АПФ / **Д.А. Чепило**, В.И. Гегечкори, О.Ю. Щепочкина [и др.] // **Фармация**. – 2022. – Т.71. – №3. – С. 34 – 41. [**Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета**].

Оригинальные научные статьи в научных изданиях, включенных в международные, индексируемые базы данных Scopus, Chemical Abstracts:

1. **Чепило Д.А.** Контроль качества стандартных образцов препаратов группы ингибиторов АПФ по показателю посторонние примеси / **Д.А. Чепило**, В.И. Гегечкори, Д.И. Саранчук [и др.] // **Естественные и технические науки**. – 2022. – №8 (171). – С. 86 – 93. [**Chemical Abstracts**].
2. Щепочкина О.Ю. Современные подходы к разработке стандартных образцов лекарственных средств / О.Ю. Щепочкина, В.И. Гегечкори, В.И. Прокофьева [и др.] // **Химико-фармацевтический журнал**. – 2020. – Т. 54. – №7. – С. 49 – 54. (Shchepochkina O.Y. Modern approaches to the development of standard samples of drugs / O.Y. Shchepochkina, V.I. Gegechkori, V.I. Prokof'eva [et al.] // **Pharmaceutical Chemistry Journal**. – 2020. – Vol.54. – №7. – P. 761 – 765). [**Scopus**].
3. **Чепило Д.А.** Комплексный подход к определению подлинности при разработке стандартных образцов лекарственных препаратов ингибиторов АПФ / **Д.А. Чепило**, В.И. Гегечкори, О.Ю. Щепочкина [и др.] // **Химико-фармацевтический журнал**. – 2022. – Т.56. – №4. – С. 41 – 47. (**Chepilo D.A.** A Complex Approach to the Determination of Authenticity in the Development of Standard Samples for Ace Inhibitors / **D.A. Chepilo**, V.I. Gegechkori, O.Y. Shchepochkina [et al.] // **Pharmaceutical Chemistry Journal**. – 2022. – Vol.56. – №4. – P. 515 – 521). [**Scopus**].

Материалы конференций по теме диссертационного исследования:

1. Чепило Д.А., Гегечкори В.И., Щепочкина О.Ю., Раменская Г.В. / Роль стандартных образцов в системе контроля качества лекарственных средств // Сборник тезисов VII Международного молодежного научного медицинского форума «Белые цветы», Казань, Россия, 2020. – С. 163.
2. Чепило Д.А., Гегечкори В.И., Раменская Г.В. / Разработка стандартных образцов для контроля качества антигипертензивных лекарственных средств – ингибиторов АПФ // Материалы Международной научной конференции молодых ученых и студентов «Перспективы развития биологии, медицины и фармации», «Вестник ЮКМА», Шымкент, Казахстан, 2020. – С. 163.
3. Чепило Д.А., Раменская Г.В., Гегечкори В.И., Пожарнов И.А. / Роль стандартных образцов в системе экологического мониторинга при производстве лекарственных средств // Тезисы докладов IV Международной (XVII Региональной) научной конференции «Техногенные системы и экологический риск», Обнинск, Россия, 2021. – С. 384-386.
4. Чепило Д.А., Гегечкори В.И., Белова М.В. / Подход к разработке стандартных образцов ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента // Сборник научных трудов III Международной научно-практической конференции «Реалии и современные возможности науки», Москва, Россия, 2022. – С. 83-86.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:

1. 3-й Ежегодный конгресс «IPharmS» (Тегеран, февраль 2021);
2. Научный вебинар «Pharmtech&Ingredients» (Москва, май 2021);
3. Конференция молодых ученых Сеченовского университета и ВГМУ «Фармация. Вызовы времени» (Москва, ноябрь 2021).

Заключение

Диссертация соответствует требованиям п. 21 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от 06.06.2022 г. № 0692/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылок на авторов.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

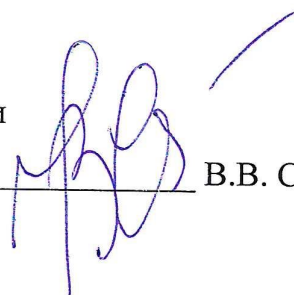
Диссертационная работа Чепило Дмитрия Андреевича на тему: «Разработка стандартных образцов для контроля качества антигипертензивных лекарственных средств – ингибиторов АПФ» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Заключение принято на заседании кафедры фармацевтической и токсикологической химии имени А.П. Арзамасцева Института Фармации имени А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Присутствовало на заседании 20 чел.

Результаты голосования: «за» – 20 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 2 от 07.09.2022 г.

Председательствующий на заседании
доктор фармацевтических наук, доцент, профессор
кафедры фармацевтической и токсикологической химии
имени А.П. Арзамасцева Института Фармации
имени А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый
МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)


В.В. Смирнов