

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора фармацевтических наук, профессора Обнинского института атомной энергетики – филиала Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский ядерный университет» «Московский инженерно-физический институт», отделение биотехнологий Эпштейн Натальи Борисовны на диссертационную работу Хорольского Михаила Дмитриевича на тему: **«Разработка и валидация методик определения примесей с потенциальной генотоксичностью при стандартизации фармацевтических субстанций»**, представленную на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Актуальность темы исследования

Одной из актуальных проблем современной фармацевтической индустрии является необходимость внедрения точных, чувствительных и селективных методов анализа в контроль качества лекарственных средств. Развитие технологий и методов, применяемых в анализе фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов, ожидаемо приводит к обнаружению посторонних веществ в концентрациях ниже предела обнаружения рутинных методов (ГХ-ПИД, ВЭЖХ-УФ, ТСХ и др.). Несмотря на то, что концентрации таких веществ в препаратах являются незначительными, при систематическом потреблении потенциально могут нанести вред организму человека.

Одним из последних примеров является обнаружение примеси *N*-нитрозодиметиламина в фармацевтической субстанции валсартана. Указанное вещество обладает потенциальной генотоксичностью, что означает высокий риск нанесения вреда организму человека вне зависимости от концентрации, которая в него попадает. Исследования схожих с валсартаном соединений продемонстрировали присутствие нитрозаминов в таких лекарственных препаратах как: лозартан, ирбесартан, ранитидин и метформин. Указанные лекарственные средства применяются продолжительное время, что в купе с наличием у нитрозаминов кумулятивного эффекта приводит к необходимости контроля примесей даже в очень незначительных концентрациях (менее 1 ppm). Рутинные

методы анализа не обладают достаточной чувствительностью в отношении нитрозаминов и не способны определять подобные концентрации.

Регуляторными органами (FDA, EMEA) были инициированы исследования по разработке и валидации методик определения примесей нитрозаминов в фармацевтических субстанциях и лекарственных препаратах. Было установлено, что достаточной чувствительностью для определения этих веществ обладают методы, основанные на масс-спектрометрическом детектировании.

Принимая во внимание все вышесказанное, можно сделать вывод об актуальности разработки и валидации методик определения генотоксичных примесей в лекарственных средствах.

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

Научные положения и выводы обоснованы достаточным объемом полученных экспериментальных данных, а также изученных зарубежных и отечественных литературных источников.

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, отражающих основные результаты диссертации – 5 статей в научных журналах и изданиях, которые включены в Перечень ВАК при Минобрнауки России и международные базы данных (из них 2 статьи в изданиях из Перечня Университета/Перечня ВАК при Минобрнауки России и 3 статьи в журналах, индексируемых в международных базах данных (Scopus, Web of Science, Chemical abstracts)).

Достоверность полученных результатов и научная новизна исследования

Диссертационная работа выполнена на современном научно-методическом уровне. Выводы сформулированы четко и соответствуют поставленным цели и задачам.

Методами статистической обработки полученных данных установлена воспроизводимость и правильность экспериментальных результатов исследований, что позволяет считать их достоверными.

В ходе выполнения работы впервые была проведена разработка и валидация методики ГХ-МС/МС позволяющей проводить одновременное определение двух нитрозаминов в фармацевтических субстанциях и лекарственных препаратах валсартана, лозартана и ирбесартана.

Впервые была разработана ВЭЖХ-МС/МС методика, позволяющая проводить одновременное определение всех нормируемых нитрозаминов с пределом количественного определения 0,4 нг/мл.

Впервые проведен мониторинг лекарственных препаратов «сартанов», находящихся в обращении в Российской Федерации на предмет содержания нормируемых нитрозаминов. Содержание нитрозаминов было обнаружено в незначительных концентрациях (в 1000 раз меньше предельно допустимого содержания) в 4 лекарственных препаратах.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Разработаны и валидированы высокочувствительные методики определения примесей нитрозаминов в лекарственных средствах «сартанов».

Разработанные методики могут являться основной для исследований препаратов с аналогичными структурами на предмет содержания нитрозаминов. Разработанные и валидированные методики могут использоваться в рутинном контроле качества лекарственных препаратов.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия, конкретно – пунктам 2, 3, 6.

Краткая структура и оценка содержания диссертации

Диссертационная работа Хорольского М.Д. изложена на 134 страницах компьютерного текста. Работа состоит из оглавления, введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов и их обсуждения, общих выводов, списков: сокращений и условных обозначений, литературы, а также приложений. Список цитируемой литературы содержит 116 источников, из них 108 на иностранных языках.

Автором сформулированы цель и задачи диссертационной работы, раскрыта её научная новизна, теоретическая и практическая значимости; получены достоверные результаты, отраженные в положениях, выносимых на защиту.

Основная часть диссертационной работы разделена на 3 главы.

Первая глава представляет собой обзор литературы по исследуемой теме. В главе грамотно описываются все существующие в настоящий момент классификации примесей. Дано определение генотоксичных примесей, а также описание исследуемых примесей нитрозаминов. Подробно рассмотрены механизмы оказания генотоксического действия на организм. Приведено описание реакций образования нитрозаминов в ходе синтеза фармацевтических субстанций. Описаны основные факторы, которые могут приводить к образованию нитрозаминов в лекарственных средствах. Проведено сравнение существующих аналитических методик определения нитрозаминов, описаны их преимущества и недостатки.

В главе 2 описаны материалы и методы исследования, в которые входят стандартные образцы, объекты исследования, фармацевтические субстанции и препараты, а также используемое оборудование.

Глава 3. Результаты и обсуждение включает в себя поэтапное описание проводимого эксперимента. В главе описывается воспроизведение существующих методик определения нитрозаминов. Приводится объяснение целесообразности выбора методов, на основе которых будет проводиться дальнейшая разработка и валидация методик. Описывается проведение разработки методик ГХ-МС/МС и ВЭЖХ-МС/МС с их дальнейшей валидацией по основным валидационным показателям. Приводится статистическая обработка полученных результатов, подтверждающая их достоверность. Описывается проведение мониторинга лекарственных препаратов, находящихся в обращении в Российской Федерации.

Общие выводы сформулированы четко и соответствуют поставленным задачам.

В приложениях приводятся акты внедрения разработанных методик в деятельность крупных фармацевтических компаний.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работа Хорольского М.Д. выполнена на высоком научном уровне с использованием необходимых современных методов исследования. Каждая глава резюмируется выводами, которые кратко и ёмко описывают промежуточные результаты исследования. Общие выводы в диссертации, автореферате полностью отражают итоги научной работы диссертанта.

Оппонируемая работа в целом заслуживает положительной оценки, однако имеются некоторые вопросы и замечания:

1. В обзоре литературы приведены данные по использованию методики ВЭЖХ-УФ для определения нитрозаминов на уровне норматива, что противоречит высказываниям автора о недостаточной чувствительности данного метода. Проводились ли исследования по апробации данной методики?
2. В соответствии с условиями хранения нитрозаминов их стандартные растворы необходимо хранить при температуре от +2 до +8 °С. Почему исследования стабильности стандартных растворов проводилось при комнатной температуре?
3. Почему на рисунке 20 время проведения анализа разработанной методики составляет 6 мин, в то время как в разделе «Материалы и методы» в таблице 16 «Условия проведения анализа ВЭЖХ-МС/МС» время проведения анализа указано 5 мин.
4. В тексте диссертационной работы имеются отдельные стилистические неточности, опечатки и неудачные выражения.

Отмеченные замечания являются не принципиальными, не снижают ценность проделанной работы и не оказывают существенного влияния на положительную оценку диссертационного исследования.


Заключение

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 по определению примесей нитрозаминов в фармацевтических субстанциях и лекарственных препаратах «сартанов», имеющей существенное значение для фармацевтической химии, что 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.

Официальный оппонент:

Доктор фармацевтических наук, профессор
Обнинского института атомной энергетики –
филиала Федерального государственного
автономного образовательного
учреждения высшего образования
«Национальный исследовательский ядерный
университет» «Московский
инженерно-физический институт» (ИАТЭ НИЯУ МИФИ),
отделение биотехнологий
(14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия),


Эпштейн Наталья Борисовна
«18» февраля 2022 г.

Адрес: Российская Федерация, 249040, Калужская область, городской округ «Город Обнинск», г. Обнинск, тер. Студгородок, д., ИАТЭ НИЯУ МИФИ, УЛК-3, каб. 108

Подпись доктора фармацевтических наук Н.Б. Эпштейн заверяю

И.о. директора



Осипова Татьяна Андреевна