

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Хорольского Михаила Дмитриевича **«Разработка и валидация методик определения примесей с потенциальной генотоксичностью при стандартизации фармацевтических субстанций»**, представленной в диссертационный совет ДСУ 208.002.01 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия

Диссертационная работа Хорольского М.Д. посвящена актуальной проблеме содержания примесей с потенциальной генотоксичностью в фармацевтических субстанциях и лекарственных препаратах. В последнее время, внимание мирового фармацевтического сообщества сосредоточено на примесях нитрозаминов, впервые обнаруженных в июне 2018 года в фармацевтической субстанции валсартана при проведении теста на содержание остаточных органических растворителей. Поскольку содержание этих примесей в лекарственных средствах необходимо контролировать в очень низких концентрациях (ppb), использование существующих методик, применяемых в рутинном контроле качества, является нецелесообразным. Резюмируя вышесказанное, можно сделать вывод об актуальности поставленной автором задачи по разработке и валидации методик, основанных на чувствительных и селективных методах анализа (ГХ-МС/МС, ВЭЖХ-МС/МС).

В данной работе автором были экспериментально исследованы исходные методики анализа ГХ-МС (Headspace) и ГХ-МС (прямой ввод), опубликованные на официальном сайте FDA. На основе проведенных исследований был сделан вывод о целесообразности применения хроматографического разделения с использованием газовой хроматографии. Автором были разработаны высокочувствительные и селективные методики ГХ-МС/МС и ВЭЖХ-МС/МС позволяющие одновременно определять 2 (НДМА, НДЕА) и 4 (НДМА, НДЕА, НМБА, НЕИПА) примеси нитрозаминов соответственно.

Бесспорной новизной является универсальность разработанных методик, заключающаяся в возможности определения нитрозаминов как в фармацевтических субстанциях, так и в лекарственных препаратах. Достигнутая в ходе проведенных исследований по разработке методик

чувствительность, позволяет определять концентрации нитрозаминов в 100 раз ниже установленного нормативного содержания.

Помимо этого, в диссертационной работе представлены результаты исследования лекарственных препаратов валсартана, лозартана и ирбесартана (находящихся в обращении в Российской Федерации) на предмет содержания примесей нитрозаминов. Проведенное исследование обнаружило незначительные концентрации (в 100 раз меньше норматива) нитрозаминов в 4х изученных лекарственных препаратах.

Достоверность результатов, научных положений и выводов подтверждена достаточным объемом исследований, выполненных с использованием современного высокотехнологичного оборудования, имеющего свидетельство о поверке. Высокая практическая значимость полученных результатов подтверждена внедрением разработанных и валидированных методик в работу Департамента регуляторной деятельности АО «Фармстандарт» и отдела контроля качества ООО «Глобалхимфарм».

Ключевые результаты диссертационной работы в полной мере отражены как в отечественных, так и в международных публикациях, а также резюмированы в автореферате диссертационной работы.

Текст автореферата оформлен в соответствии с требованиями ГОСТ. Выводы аргументированы, логически вытекают из результатов проведенной работы и соответствуют поставленным целям и задачам. Принципиальных возражений и замечаний по содержанию и оформлению автореферата нет.

## **Заключение**

Автореферат диссертационной работы Хорольского Михаила Дмитриевича на тему «Разработка и валидация методик определения примесей с потенциальной генотоксичностью при стандартизации фармацевтических субстанций» позволяет судить о том, что диссертационная работа, представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, является самостоятельным законченным научным исследованием, содержит решение задач по исследованию фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов на содержание генотоксичных примесей нитрозаминов, а также соответствует паспорту специальности 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Работа Хорольского М.Д. отвечает 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. Считаю, что Хорольский Михаил Дмитриевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Начальник лаборатории микробиологии  
ФГБУ «Научного центра экспертизы  
средств медицинского применения»  
Минздрава России  
доктор фармацевтических наук

О.В. Гунар

подпись доктора фармацевтических наук Гунар О.В. заверяю  
Ученый секретарь Ученого совета  
ФГБУ «Научного центра экспертизы  
средств медицинского применения»  
Минздрава России  
кандидат медицинских наук  
старший научный сотрудник

*11.03.2022г.*



В.И. Климов