

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.

В настоящий момент, одним из основных вопросов современного контроля качества лекарственных средств (ЛС) является определение примесей в фармацевтических субстанциях и лекарственных препаратах. В начале 2018 года мировой фармацевтический рынок потрясла новость об обнаружении в препаратах валсартана, содержащих фармацевтическую субстанцию производителя Zhejiang Huahai Pharmaceutical (КНР) завышенных содержаний примеси N-нитрозодиметиламина (НДМА) и N-нитрозодиэтиламина (НДЕА). Поскольку ранее, содержанию данных примесей не уделялось столь пристального внимания, ведущие мировые регуляторные органы FDA и EMA объявили об отзыве лекарственных препаратов валсартана, а также запустили ряд проверок фармацевтического рынка.

Указанные примеси нитрозаминов по принятой классификации относятся к классу соединений с потенциальной генотоксичностью. Поскольку основной опасностью таких веществ является нанесение организму пациента существенного ущерба при попадании даже в очень низких концентрациях, их контроль в лекарственных средствах следует проводить с использованием высокочувствительных и точных методик, основанных на хроматографическом разделении и тандемном масс-спектрометрическом детектировании. Данное утверждение полностью подтверждает актуальность исследованной проблемы.

Автором диссертационной работы впервые с помощью газовой хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием определены 2 основные примеси нитрозаминов (НДМА, НДЕА), содержащиеся в лекарственных средствах валсартана, лозартана и ирбесартана. С использованием метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием разработана и валидирована методика определения 4х примесей нитрозаминов (НДМА, НДЕА, НМБА, НЕИПА). Разработанные методики обладают высокой

чувствительностью 5 нг/мл для ГХ-МС/МС и 0,4 нг/мл для ВЭЖХ-МС/МС. Методики валидированы по следующим показателям: специфичность, линейность и аналитический диапазон, правильность, прецизионность.

Достоверность результатов, полученных в ходе валидации разработанных аналитических методик подтверждена статистической обработкой.

Результаты проведенных исследований отражены в 8 печатных работах, 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), 1 статья – в издании квартиля Q1 (Scopus).

Общие выводы диссертационной работы полностью отражают полученные результаты и соответствуют поставленным задачам исследования.

Автореферат написан грамотным научным языком, изложен последовательно, иллюстрирован таблицами и графиками.

Критических замечаний нет.

Ознакомление с материалами, изложенными в автореферате, позволяет сделать заключение, что диссертационная работа Хорольского Михаила Дмитриевича на тему «Разработка и валидация методик определения примесей с потенциальной генотоксичностью при стандартизации фармацевтических субстанций» является законченной научно-квалификационной работой и полностью 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. Хорольский Михаил Дмитриевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Зам. директора по науке и инновациям

ФГБУ "ГНЦ Институт иммунологии ФМБА России

д.б.н. (специальность 03.03.03 – иммунология)

10.03.2022



Шиловский И.П.