

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научно-исследовательской
работе
ФГАОУ ВО Первый МГМУ
имени И.М.Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
кандидат медицинских наук, доцент

Бутнару Д.В.

« 20 21 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 и валидация методик определения примесей с потенциальной генотоксичностью при стандартизации фармацевтических субстанций» выполнена 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).

Хорольский Михаил Дмитриевич, 1995 года рождения, гражданин Российской Федерации, окончил ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени

 19.05.11

И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в 2018 году по специальности «Фармация».

В 2018 году зачислен в число аспирантов 1-ого курса на очную форму обучения по основной профессиональной образовательной программе высшего образования программе подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре по специальности 14.04.02. – Фармацевтическая химия, фармакогнозия. Отчислен из аспирантуры в 2021 году в связи с окончанием обучения.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов выдана от 30 сентября 2020 года №1100/Ао в ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Научный руководитель:

Раменская Галина Владиславовна – доктор фармацевтических наук, профессор, директор Института фармации имени А.П. Нелюбина, заведующая кафедрой фармацевтической и токсикологической химии имени А.П. Арзамасцева ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Тема диссертационного исследования была утверждена в редакции: «Разработка и валидация методик определения примесей с потенциальной генотоксичностью при стандартизации фармацевтических субстанций» на заседании Междисциплинарного Ученого совета, протокол № 06 от 22.10.2018 г.

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

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Разработка и валидация методик определения примесей с потенциальной генотоксичностью при стандартизации фармацевтических субстанций», представленного на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности Фармация, принято следующее заключение:

- **Оценка выполненной соискателем работы**

Представленная соискателем диссертационная работа «Разработка и валидация методик определения примесей с потенциальной генотоксичностью

при стандартизации фармацевтических субстанций» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержатся решения актуальных научных задач по разработке методик определения генотоксичных примесей нитрозаминов. Помимо этого, в работе приводятся данные по определению содержания нитрозаминов (НДМА, НДЕА, НМБА, НЕИПА) в лекарственных препаратах валсартана, лозартана и ирбесартана, находящихся в обращении в Российской Федерации;

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

Летом 2018 года в фармацевтической субстанции валсартана были обнаружены примеси, обладающие потенциальной генотоксичностью (НДМА и НДЕА). Регуляторными органами ЕС и США был проведен ряд исследований, продемонстрировавший присутствие данных примесей, а также примеси НМБА в лекарственных препаратах лозартана и ирбесартана. Проанализированные серии были отозваны. По состоянию на 24 ноября 2020 года, отозвано в общей сложности более 1159 серий лекарственных препаратов валсартана, лозартана и ирбесартана. Инициированные исследования указанных генотоксичных примесей (причин образования, токсичности, разработка методик определения) позволили установить их принадлежность к примесям синтеза, а также выделить ряд химических структур, демонстрирующих высокий уровень риска по содержанию нитрозаминов. Лекарственные препараты со структурами, демонстрирующими высокий уровень риска образования нитрозаминов подвергаются всесторонним исследованиям. Проводимые исследования позволили установить содержание нитрозаминов в лекарственных препаратах ранитидина, метформина, а также нитроглицерина. Несмотря на то, что с 2018 года тема определения генотоксичных примесей нитрозаминов активно изучается, отсутствуют единые утвержденные методики их определения. Общепринятым подходом является использование методов, основанных на хроматографическом разделении в совокупности с различными вариантами реализации масс-спектрометрического детектирования (МС, МС-МС, QTrap, Orbitrap и др.). Принимая во внимание все вышесказанное можно сделать вывод о том, что тема «Разработка и валидация методик определения примесей

с потенциальной генотоксичностью при стандартизации фармацевтических субстанций” является актуальной и востребованной;

- **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации**

Автором сформированы цель и задачи исследования, найдены способы их выполнения, проведен анализ литературных данных. Описанные в диссертационной работе экспериментальные исследования проведены автором. Автором проведена статистическая обработка результатов исследования. После анализа полученных результатов автором сформулированы выводы, представленные в диссертационной работе. Автореферат и диссертация написаны лично автором;

- **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Экспериментальные данные, полученные Хорольским М.Д. с применением современных инструментальных методов анализа ГХ-МС/МС и ВЭЖХ-МС/МС являются достоверными. Достоверность полученных результатов доказана статистической обработкой результатов и валидацией методик в соответствии с требованиями Государственной Фармакопеи Российской Федерации. Общие выводы соответствуют поставленной цели и задачам;

- **Научная новизна результатов проведенных исследований**

Впервые разработана универсальная методика одновременного определения 2х нитрозаминов (НДМА, НДЕА) в фармацевтических субстанциях и лекарственных препаратах валсартана, лозартана и ирбесартана с использованием метода ГХ-МС/МС. Впервые разработана универсальная методика одновременного определения 4х нитрозаминов (НДМА, НДЕА, НМБА, НЕИПА) в фармацевтических субстанциях и лекарственных препаратах валсартана, лозартана и ирбесартана. Впервые проведено определение содержания нитрозаминов в лекарственных препаратах валсартана, лозартана и ирбесартана, находящихся в обращении в Российской Федерации;

- **Практическая значимость проведенных исследований**

Разработанные методики определения примесей нитрозаминов с использованием методов ГХ-МС/МС и ВЭЖХ-МС/МС могут быть включены

в нормативную документацию для оценки качества лекарственных препаратов в соответствии с Государственной Фармакопеей Российской Федерации;

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

Научные работы соискателя ученой степени опубликованы в рецензируемых изданиях, входящих в перечень ВАК и Scopus, в том числе в ведущем профильном международном журнале «Molecules» Q1. Опубликованные научные работы содержат информацию о разработанных методиках определения генотоксичных примесей нитрозаминов (НДМА, НДЕА, НМБА, НЕИПА), а также информацию о механизмах их возникновения в лекарственных препаратах, уровнях и механизмах их токсичности;

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Разработанные методики определения генотоксичных примесей с использованием методов ГХ-МС/МС и ВЭЖХ-МС/МС внедрены в работу фармацевтических компаний Акционерное общество «Фармстандарт» и Общество с ограниченной ответственностью «Глобалхимфарм»;

- **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук аспиранта кафедры фармацевтической и токсикологической химии имени А.П. Арзамасцева Института фармации имени А.П. Нелюбина, Хорольского М.Д. по теме «Разработка и валидация методик определения примесей с потенциальной генотоксичностью при стандартизации фармацевтических субстанций» соответствует специальности 14.04.02. – Фармацевтическая химия, фармакогнозия;

- **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

По результатам исследования автором опубликовано 8 работ, в том числе 5 статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук (из них 2 статьи в зарубежных научных изданиях, индексируемом Scopus, WoS и др.), 1 публикация в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России (не менее 3):

1) Хорольский М.Д., Чапленко А.А., Власов А.М., Масленникова Н.В., Раменская Г.В. Примеси нитрозаминов в лекарственных препаратах: пути образования и механизмы токсического действия / М.Д. Хорольский, А.А. Чапленко, А.М. Власов [и др.] // Медицина. – 2019. – Т. 7. – № 4 (28). – С. 12-24.

2) Ананьина О.В., Хорольский М.Д., Раменская Г.В., Жуков Е.А., Масленникова Н.В. Определение генотоксичных примесей в фармацевтических субстанциях / О.В. Ананьина, М.Д. Хорольский, Г.В. Раменская [и др.] // Фармация. – 2020. – Т. 69. – № 7. – С. 10-16.

3) Хорольский М.Д., Власов А.М., Родионова Г.М., Недков И.В., Масленникова Н.В., Раменская Г.В. Оценка фармакопейных методик пробоподготовки при определении остаточных количеств пестицидов в лекарственном растительном сырье плодов укропа пахучего / М.Д. Хорольский, А.М. Власов, Г.М. Родионова [и др.] // Естественные и технические науки. – 2020. – №8 (146). – С.89-94.

4) Хорольский М.Д., Ананьина О.В., Чапленко А.А., Недков И.В., Масленникова Н.В., Раменская Г.В. 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.

5) Nataliya E. Kuz'mina, Sergey V. Moiseev, Mikhail D. Khorolskiy and Anna I. Lutceva. Development and Validation of 2-Azaspiro [4,5] Decan-3-One (Impurity A) in Gabapentin Determination Method Using qNMR Spectroscopy // Molecules. – 2021. – 26 (6). – 1656. <https://doi.org/10.3390/molecules26061656>

в иных изданиях:

1) Хорольский М.Д. Разработка и валидация методики определения генотоксичных примесей нитрозаминов в фармацевтических субстанциях валсартана, лозартана и ирбесартана методом ГХ-МС/МС // В сборнике: Современная медицина: новые подходы и актуальные исследования. сборник

статей по материалам XLIII международной научно-практической конференции. Москва. – 2020. – С. 96-103.

2) Хорольский М.Д., Власов А.М., Масленникова Н.В., Раменская Г.В. Определение содержания нитрозаминов в лекарственных препаратах валсартана, лозартана и ирбесартана находящихся в обращении в российской федерации / М.Д. Хорольский, А.М. Власов, Н.В. Масленникова [и др.] // Вестник современных исследований. – 2020. – № 8-1 (38). – С. 64-69.

3) Хорольский М.Д. Экспериментальная апробация методик определения примесей нитрозаминов в фармацевтических субстанциях валсартана, лозартана и ирбесартана // В сборнике: Естественные и медицинские науки. Студенческий научный форум. сборник статей по материалам XXXIV студенческой международной научно-практической конференции. – Москва. – 2020. – С. 56-60.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:

1) Хорольский М.Д. Экспериментальная апробация методик определения примесей нитрозаминов в фармацевтических субстанциях валсартана, лозартана и ирбесартана. // В сборнике: Естественные и медицинские науки. Студенческий научный форум. сборник статей по материалам XXXIV студенческой международной научно-практической конференции. Москва, 2020. С. 56-60.

Диссертация соответствует требованиям п. 19 Положения о присуждении ученых степеней ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от 31.01.2020 г. № 0094/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Хорольского Михаила Дмитриевича «Разработка и валидация методик определения примесей с потенциальной генотоксичностью

при стандартизации фармацевтических субстанций» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Заключение принято на заседании кафедры фармацевтической и токсикологической химии имени А.П. Арзамасцева.

Присутствовало на заседании 23 чел.

Результаты голосования: «за» – 23 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 11 от 09.06.2021 г.

Председательствующий на заседании

Доктор фармацевтических наук,
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)



Н.П. Садчикова