



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования
«Санкт-Петербургский государственный
химико-фармацевтический университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
(ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России)
Профессора Попова ул., д.14, лит. А
Санкт-Петербург, 197376
Телефон (812) 499-39-00. Факс: (812) 499-39-03
E-mail: rectorat.main@pharminnotech.com
ОКПО 00481985, ОГРН 1037828029007
ИНН 7813045875, КПП 781301001

От 12. 2022 № Б/И
На № _____ от _____.

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор ФГБОУ ВО СПХФУ

Минздрава России,

доктор фармацевтических наук, профессор

Игорь Анатольевич Наркевич

12 декабря 2022 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу Чепило Дмитрия Андреевича на тему: «Разработка стандартных образцов для контроля качества антигипертензивных лекарственных средств – ингибиторов АПФ», представленную в диссертационный совет ДСУ 208.002.02 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Актуальность темы исследования

На сегодняшний день как на территории Российской Федерации, так и за рубежом, для снижения артериального давления при артериальной гипертензии находят широкое применение препараты группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. Одними из таких эффективных и часто назначаемых препаратов являются каптоприл и эналаприл (эналаприла малеат). На территории Российской Федерации указанные препараты входят в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения, поэтому контроль качества данных препаратов особенно важен.

Контроль качества является неотъемлемой частью фармацевтической системы качества и ключевым элементом организации производства готовой лекарственной продукции. Современные условия осуществления контроля качества лекарственных средств не обходятся без использования стандартных образцов – веществ, в сравнении с которыми можно получить достаточно точные и объективные результаты исследования. Использование стандартных образцов в фармацевтическом анализе позволяет осуществлять эффективную разработку

лекарственных средств, а также выпускать и вводить в обращение готовую продукцию надлежащего качества.

Таким образом, тема диссертационной работы Чепило Д.А. **«Разработка стандартных образцов для контроля качества антигипертензивных лекарственных средств – ингибиторов АПФ»** является актуальной для фармацевтической отрасли и области здравоохранения в целом.

В рамках установления химической структуры каптоприла и эналаприла малеата при определении показателя «Подлинность» использовалось несколько методов (ИК-, ЯМР-спектроскопия (^1H , ^{13}C), масс-спектрометрия), что позволило провести надежную идентификацию исследуемых веществ.

Связь темы работы с планом фармацевтической науки

Диссертационная работа выполнена в соответствии с тематикой и планом научных исследований 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) по теме «Совершенствование образовательных технологий додипломного и последипломного медицинского и фармацевтического образования» (№ государственной регистрации: 01.2.011.68237).

Новизна исследования и полученных результатов

Диссертационная работа выполнена на высоком научно-методологическом уровне с применением современных физико-химических методов анализа: ВЭЖХ, ГХ, ИК-, ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия. Достаточный объем проведенных исследований, валидация разработанных методик (определение посторонних примесей методом ВЭЖХ и определение остаточных органических растворителей методом ГХ) в соответствии с ОФС.1.1.0012.15 «Валидация аналитических методик» и проведение статистической обработки результатов диссертационной работы определяют достоверность выполненной работы. Оборудование, применяемое в ходе исследования, было сертифицировано и имело свидетельства о поверке.

Новизна диссертационной работы Чепило Д.А. заключается в предложенном подходе совокупного проведения общих фармакопейных испытаний, исследований, связанных с использованием высокочувствительных физико-химических методов для определения показателей «Подлинность», «Остаточные органические растворители», «Посторонние примеси» при проведении аттестации стандартных образцов.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Разработаны и значения некоторых валидационных параметров методики определения посторонних примесей и остаточных органических растворителей в исследуемых образцах каптоприла и эналаприла малеата методами ВЭЖХ и ГХ соответственно. Данные методики могут использоваться в рутинном анализе лекарственных средств каптоприла и эналаприла малеата.

Научные положения, выводы и рекомендации диссертационной работы Чепило Д.А. внедрены:

- В учебный процесс кафедры фармацевтической и токсикологической химии имени А.П. Арзамасцева Института Фармации имени А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) при изучении дисциплины «специальная фармацевтическая химия» по направлениям подготовок (специальностей) 33.05.01 Фармация;
- 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»);
- В деятельность Общество с ограниченной ответственностью «Национальный центр стандартных образцов» (ООО «НЦСО») в части разработки, аттестации и производства стандартных образцов.

Личный вклад автора

Автор лично определил цели и задачи исследования, четко обозначил пути их реализации и достижения. Диссертант самостоятельно провел поиск и анализ научной информации в зарубежных и отечественных источниках. Непосредственно соискателем были проведены все экспериментальные исследования (общие фармакопейные исследования; снятие и обработка данных при определении показателя «Подлинность» методами ИК-, ЯМР-спектроскопия (^1H , ^{13}C), масс-спектрометрия; разработка и валидация, а также получение и обработка хроматограмм при определении посторонних примесей метод ВЭЖХ и остаточных органических растворителей методом ГХ; систематический учет полученных данных при количественном определении основного компонента аттестуемого стандартного образца по принципу материального баланса) с последующей статистической обработкой полученных результатов.

Автором были самостоятельно разработаны проекты спецификаций для аттестуемых стандартных образцов каптоприла и эналаприла малеата, основываясь на полученных экспериментальных данных и доступных научных источниках.

Автору принадлежит ведущая роль в создании и публикации научных работ по теме диссертационной работы. Доклады на международных и всероссийских конференциях о результатах проделанной работы проводилось лично автором. Написание диссертации и автореферата – личный труд диссертанта.

Рекомендации по использованию результатов работы и выводов диссертации

Основные научные положения и выводы диссертационной работы Чепило Д.А. рекомендуется использовать в учебной деятельности заведений высшего и среднего медицинского и фармацевтического образования по специальности «Фармация». Результаты диссертационной работы рекомендуются к внедрению в деятельность организаций, специализирующихся на аттестации стандартных образцов, а также разработке, стандартизации и контроле качества лекарственных веществ.

Полнота освещения результатов диссертации

Научные положения и выводы обоснованы необходимым количеством изученных зарубежных и отечественных литературных источников, проведением достаточного объема экспериментальных исследований, подтверждены логикой обработки первичных экспериментальных данных.

Результаты выполненной диссертационной работы Чепило Д.А. отражены в восьми научных работах, в том числе одна 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, одна научная статья в журнале, индексируемом в Международной системе цитирования Chemical Abstracts, две статьи, индексируемые в международной базе Scopus.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на отечественных и международных конференциях: 3-й ежегодный конгресс «IPharmS» (Тегеран, февраль 2021); научный вебинар «Pharmtech&Ingredients» (Москва, май 2021); 23-я международная выставка оборудования, сырья и технологий для фармацевтического производства «Pharmtech&Ingredients» (Москва, ноябрь 2021); конференция молодых ученых Сеченовского университета и ВГМУ «Фармация. Вызовы времени» (Москва, ноябрь 2021).

Структура и содержание диссертации

Диссертационная работа Чепило Д.А. изложена на 141 странице, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 2-х глав результатов исследования, выводов, практических рекомендаций и перспектив дальнейшего исследования темы, списка сокращений и условных обозначений, а также списка литературы (118 зарубежных и отечественных источников) и приложений. Диссертация Чепило Д.А. иллюстрирована 46 рисунками и включает 68 таблиц.

Во введении сформулированы и обозначены актуальность, цель и задачи, основные положения диссертационного исследования. Имеются сведения об апробации и внедрении результатов исследования.

Первая глава диссертационной работы представляет собой обзор отечественной и зарубежной литературы по теме исследования. Представлены данные, касающиеся происхождения и становления систем стандартных образцов в РФ и за рубежом. Приводится четкая информация о документации, регламентирующей производство и процесс аттестации стандартных образцов. Описаны физико-химические свойства, дана фармакологическая оценка объектов исследования с отображением антигипертензивного механизма действия. Показаны способы синтеза субстанций эналаприла малеата и каптоприла. Проведен обзор существующих подходов к анализу соединений структуры пролина, производными которого являются объекты исследования.

Во второй главе приводится сводная информация об объектах исследования, данные об оборудовании, реактивах, методиках, используемых в рамках проведения экспериментов.

Третья глава описывает экспериментальную часть аттестации исследуемых образцов каптоприла, а четвертая глава – экспериментальную часть аттестации исследуемых образцов эналаприла малеата.

Каждая из двух глав содержит информацию с приведением полученных результатов об общих фармакопейных исследованиях (описание (внешний вид), растворимость в различных растворителях, прозрачность и цветность, температура плавления, удельное вращение, содержание воды, потеря в массе при высушивании, содержание тяжелых металлов, сульфатная зола); подтверждении подлинности исследуемых образцов каптоприла и эналаприла малеата современными спектральными методами (ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия, ИК-спектроскопия). Отдельные разделы глав описывают процесс разработки с последующей валидацией общей методики определения остаточных органических растворителей методом ГХ, а также разработку с последующей валидацией индивидуальных методик определения посторонних примесей в образцах каптоприла и эналаприла малеата методом ВЭЖХ.

В конце третьей и четвертой главы приводится проект спецификации для осуществления последующего контроля качества СО эналаприла малеата и каптоприла.

На протяжении всей диссертации излагаемый материал подкрепляется таблицами, спектрами, хроматограммами, рисунками. Резюме основных результатов диссертационной работы приводится в разделе выводов.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работа Чепило Д.А. имеет последовательную и четкую структуру. Экспериментальная часть выполнена на поверенном оборудовании с использованием точных методов исследования. Доказана подлинность исследуемых образцов каптоприла и эналаприла малеата с использованием нескольких методов исследования (ИК-, ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия). Разработаны и значения некоторых валидационных параметров методики определения остаточных органических растворителей (ГХ) и посторонних примесей (ВЭЖХ). Представлены проекты спецификаций аттестуемых СО.

В общей сложности диссертационная работа Чепило Д.А. заслуживает положительную оценку, но имеется несколько комментариев и вопросов:

1. Согласно ГОСТ 8.532, Р 50.2.031-2003, ГОСТ 8.531, ГОСТ ISO Guide 35, а также данным литературного обзора (стр. 15-26), при проведении аттестации СО необходимо оценивать стабильность и однородность, которые вносят вклад в характеристическое значение. Почему Вы не оценивали данные показатели для разработанных СО?
2. В таблицах 14 и 53 представлены примеси, которые определялись в изучаемых субстанциях, однако в работе отсутствует указание, почему именно данные примеси контролируются. Оказывают ли они влияние на фармакологическую активность или вызывают побочные эффекты? Какие примеси нормируются НД на данные субстанции? Или их определение нужны были только для материального баланса?
3. Для оценки количественного содержания (характеризованного значения) автором использован общепринятый мировой подход - метод "материального баланса". Однако теми же общепринятыми подходами (см. монография ЕФ "Стандартные образцы") рекомендовано для подтверждения полученного значения использовать абсолютный метод, например, титриметрию. Вы подтверждали Ваши расчетные данные абсолютным методом? Насколько целесообразно заявлять в качестве положения, выносимого на защиту, данные, полученные путем расчета по 1 уравнению и которые вытекают из предыдущих исследований?
4. Подвергались ли испытуемые субстанции какой-либо очистке перед исследованием?
5. Чем вызван выбор именно этанола, ацетона, метил хлорида и гексана при контроле остаточных органических растворителей? В работе отсутствуют указания.
6. Как Вы считаете в полном ли объеме Вами выполнена «Валидация хроматографической методики...» (п.п.п. 3.3.2.1 и др.) или все-таки определение значения некоторых параметров валидации методик?

7. В таблицах 18 и 57 указаны валидационные параметры, значение которых определялось, однако для ряда примесей определялись все параметры, а для других только выборочные. Поясните, почему?
8. Таблица 53 указаны примеси D и H, но откуда они могли появиться? Данне примеси не указаны в схеме синтеза эналаприла малеата?
9. В ОФС «Стандартные образцы» ГФ XIV издания говорится, что "как правило, для ФСО в отличие от фармацевтической субстанций, обычно не используется пересчет на безводное или сухое вещество - присвоенное значение содержания указывают "как есть", однако на стр. 118 работы говорится, что значение указано с этим учетом. Поясните, почему?
10. Согласно ГОСТ ИСО 17025-2019 стандартные образцы "... элемент прослеживаемости результатов измерений к Международной системе единиц (СИ) путем документированной непрерывной цепи калибровок". Каким образом Вы обеспечивали прослеживаемость к международной системе единиц СИ? Что было использовано в качестве первичных \ вторичных эталонов?
11. Установлена ли Вами неопределенность аттестованного (характеризованного) значения для внесения в свидетельство об утверждении типа?
12. На стр. 83 и 118 указано " При расчете содержания основного компонента СО значения определяющих показателей (примеси, вода и т.д.) не учитывали в случае, если значение каждого отдельного показателя составляло менее 0,025 %". Кем регламентирована данная предельная норма определяющего показателя? Или она установлена экспериментально?
13. Автор устанавливал нормы для всех показателей, которые, по его мнению, определяют качество СО. Просьба пояснить, насколько целесообразно нормировать все показатели, если для СО, применяемого в количественных методиках определяющим критерием качества, является только аттестованное (характеристическое) значение и его неопределенность? А для СО подлинности только соответствие структуры, определенное методами ИК, ЯМР и масс-спектрометрии.
14. В диссертации имеются стилистические ошибки, например, первый абзац на стр. 96 не понятно, о чем речь, на стр. 52 и ряде других каждый абзац и каждое предложение начинается с предлога «для».
15. Рисунки спектров ядерного магнитного резонанса ^1H и ^{13}C на рисунках 13, 14, 36, 37 следовало дать в альбомном формате более крупно, например, в приложении. Неудачно представлена информация о спектрах в таблицах 9, 10, 48, 49.
16. В работе встречается устаревшая или некорректная терминология: «калибровочный график», фенильное кольцо и др.

Обозначенные замечания не имеют принципиального характера и не снижают ценности проведенного исследования и достоинств настоящей диссертационной работы Чепило Д.А.

Заключение

Таким образом, 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 является научно-квалификационной работой, содержащей информацию о решенной задаче, имеющей существенное значение для специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия, по аттестации СО эналаприла (эналаприла малеат) и каптоприла для обеспечения контроля качества ЛС антигипертензивного действия группы иАПФ, содержащих каптоприл или эналаприл, как в монокомпонентном виде, так и в совместном сочетании с другими веществами.

Диссертационная работа Чепило Дмитрия Андреевича 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 06.06.2022 г. № 0692/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Чепило Дмитрий Андреевич, заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности – 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Отзыв на диссертационную работу Чепило Д.А. заслушан и утвержден на заседании кафедры фармацевтической химии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 5 от «28» ноября 2022 г.

Отзыв подготовил:

Кандидат химических наук (3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия), доцент, заведующий кафедрой фармацевтической химии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Адрес: 197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, литера А. Телефон: 8 (812) 499 39 00

E-mail: rectorat.main@pharmnotech.com



Стрелова Ольга Юрьевна

01.12.2022 г.

Подпись руки

удостоверяю

Начальник отдела документации

Павлюк И.В.
ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России