

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

диссертационного совета ДСУ 208.002.02 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук

Аттестационное дело № 74.01-24/208-2022

Решение диссертационного совета от «21» декабря 2022 года № 4

О присуждении Чепило Дмитрию Андреевичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата фармацевтических наук.

Диссертация «Разработка стандартных образцов для контроля качества антигипертензивных лекарственных средств – ингибиторов АПФ» по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия принята к защите «15» ноября 2022 года (протокол заседания № 2/1) диссертационным советом ДСУ 208.002.02 на базе федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), (далее – ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2 (Приказ ректора № 0864 от 18.07.2022 г.).

Соискатель Чепило Дмитрий Андреевич, 1996 года рождения, в 2018 году окончил ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по специальности «Фармация», квалификация «провизор».

С 2020 по настоящее время обучается в аспирантуре на кафедре фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). по направлению 33.06.01 «Фармация», квалификация «Исследователь.

Преподаватель-исследователь».

Диссертация выполнена на кафедре фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

#### **Научный руководитель**

доктор биологических наук, доцент, Белова Мария Владимировна, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедра фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева Института фармации им. А.П. Нелюбина, профессор кафедры.

#### **Официальные оппоненты:**

**Эпштейн Наталья Борисовна** – доктор фармацевтических наук, доцент, Обнинский институт атомной энергетики – филиал федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский ядерный университет «Московский инженерно-физический институт» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, отделение биотехнологий, профессор.

**Белоусов Михаил Валерьевич** – доктор фармацевтических наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фармацевтического анализа, заведующий кафедрой.

дали положительные отзывы на диссертацию.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург), (далее – ФГБОУ

ВО СПХФУ Минздрава России) в своем положительном отзыве, подписанном кандидатом фармацевтических наук, доцентом, заведующим кафедрой фармацевтической химии, Стреловой Ольгой Юрьевной, и утвержденном ректором, доктором фармацевтических наук, профессором Наркевичем Игорем Анатольевичем указала, что диссертация Чепило Дмитрия Андреевича на тему «Разработка стандартных образцов для контроля качества антигипертензивных лекарственных средств – ингибиторов АПФ» 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. По актуальности и важности темы, теоретической и практической значимости, глубине исследования, достоверности полученных результатов и выводов 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.

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, общим объемом 2,75 печатных листа, в том числе 4 статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ (в соавторстве), из которых 2 статьи – в изданиях, рецензируемых базой данных Scopus (в соавторстве). В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах.



Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. Щепочкина О.Ю. Современные подходы к разработке стандартных образцов лекарственных средств / О.Ю. Щепочкина, В.И. Гегечкори, В.И. Прокофьева, Д.А. Чепило [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2020. – Т. 54. – №7. – С. 49 – 54.

2. Чепило Д.А. Комплексный подход к определению подлинности при разработке стандартных образцов лекарственных препаратов ингибиторов АПФ / Д.А. Чепило, В.И. Гегечкори, О.Ю. Щепочкина [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2022. – Т.56. – №4. – С. 41 – 47.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

Калёкина Романа Анатольевича, доктора фармацевтических наук, заведующего лабораторией судебно-химических и химико-токсикологических исследований Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский центр судебно-медицинской экспертизы» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва).

Литвина Александра Алексеевича, доктора биологических наук, ведущего научного сотрудника лаборатории фармакокинетики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова» (г. Москва).

Скачиловой Софии Яковлевны, доктора химических наук, профессора, заведующей отделом химии и технологии синтетических лекарственных средств Акционерного общества «Всесоюзный научный центр по безопасности биологически активных веществ» (г. Старая Купавна).

Кошечкиной Анны Сергеевны, кандидата фармацевтических наук, научного сотрудника лаборатории метаболомного и протеомного анализа Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи».

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что оппоненты являются известными специалистами в данной области и имеют публикации в рецензируемых журналах, а одно из научных направлений, разрабатываемых ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России, соответствует профилю представленной диссертационной работы.

**Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:**

*разработаны* отечественные стандартные образцы для контроля качества антигипертензивных лекарственных средств (ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента) – каптоприла и эналаприла (эналаприла малеата);

*разработана* методика определения остаточных органических растворителей методом газовой хроматографии (далее – ГХ), проведена последующая валидация методики;

*оптимизированы* методики определения родственных примесей каптоприла и эналаприла малеата из действующих статей Европейской фармакопеи для определения примесей в стандартных образцах каптоприла и эналаприла малеата с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии (далее – ВЭЖХ), проведена последующая валидация методик;

*предложен* комплексный подход аттестации каптоприла и эналаприла в качестве стандартных образцов по показателям «Подлинность», «Посторонние примеси», «Остаточные органические растворители», сочетающий общие фармакопейные исследования с современными, высокочувствительными и точными физико-химическими методами;

*предложены* проекты нормативной документации на каждый разработанный стандартный образец для осуществления их последующего контроля качества;

*доказана* перспективность представленного подхода для аттестации стандартных образцов, что позволяет использовать его как при аттестации

соединений группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, так и стандартных образцов других активных фармацевтических субстанций;

*введены* индивидуальные валидированные методики определения посторонних примесей, методика определения остаточных органических растворителей в стандартах каптоприла и эналаприла, реализован принцип совместного применения нескольких методов (инфракрасная спектроскопия (далее – ИК-спектроскопия), спектроскопия ядерного магнитного резонанса (далее – ЯМР-спектроскопия) ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ), масс-спектрометрия) контроля стандартов по показателю «Подлинность».

**Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:**

*доказана* необходимость использования комплексного подхода для аттестации стандартных образцов в сочетании общих фармакопейных исследований и исследований, связанных с применением точных и высокочувствительных методов физико-химических методов анализа;

*доказана* целесообразность оптимизации и валидации методик определения посторонних примесей, разработка и валидация методики определения остаточных органических растворителей в стандартных образцах каптоприла и эналаприла;

*доказана* рациональность использования нескольких методов анализа при идентификации структуры основных компонентов стандартов.

*применительно к проблематике диссертации результативно использован* комплекс химико-фармацевтических методов исследования, в том числе высокоэффективная жидкостная хроматография с ультрафиолетовым и масс-спектрометрическим детектированием, газовая хроматография с пламенно-ионизационным детектированием, ИК- и ЯМР-спектроскопия ( $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ ), что позволило провести анализ исследуемых веществ надлежащим образом в достаточном объеме;

*изложены* этапы разработки стандартных образцов каптоприла и эналаприла малеата; результаты проведенных исследований трех серий для каждого наименования стандартного образца;



*раскрыты* перспективы разработки стандартных образцов согласно представленному подходу и применения полученных результатов в контроле качества лекарственных средств, а также смежных отраслях – экологический мониторинг при производстве лекарственных средств, судебно-химическая экспертиза отравлений лекарственными средствами;

*изучены* современные нормативные требования в области аттестации стандартных образцов, физико-химические свойства каптоприла и эналаприла малеата, как основа для разработки подходов к анализу объектов исследования;

*проведена модернизация* аналитических методик в рамках подбора оптимальных условий анализа каптоприла и эналаприла малеата путем систематизации и обобщения известных данных об их структуре и физико-химических свойствах.

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:**

*разработаны и внедрены* в рабочие процессы Управления по инспектированию производства лекарственных средств и экспертизе в части разработки, аттестации и производства стандартных образцов Федерального бюджетного учреждения «Государственный институт лекарственных средств и надлежащих практик» Министерства промышленности и торговли Российской Федерации (ФБУ «ГИЛС и НП») (Акт № б/н от 15.06.2022 г.) и практическую деятельность Общества с ограниченной ответственностью «Национальный центр стандартных образцов» (ООО «НЦСО») в части разработки, аттестации и производства стандартных образцов (Акт № б/н от 05.09.2022 г.). Основные научные положения, принципы и алгоритмы диссертации по разработке стандартных образцов каптоприла и эналаприла малеата 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) (Акт № 113 от 08.07.2022);

*определены* перспективы использования представленного подхода для аттестации стандартных образцов различного химического строения и применения полученных результатов диссертационных исследований как в контроле качества лекарственных средств, в составе которых содержится каптоприл и эналаприла малеат, так и в смежных отраслях;

*определены* критерии и нормы качества разработанных стандартных образцов каптоприла и эналаприла малеата;

*созданы* проекты нормативной документации стандартных образцов каптоприла и эналаприла малеата;

*представлены* практические рекомендации по дальнейшему применению основных результатов диссертационной работы, в том числе оптимизированных и валидированных методик определения посторонних примесей, разработанной и валидированной методики определения остаточных органических растворителей.

#### **Оценка достоверности результатов исследования выявила:**

*для экспериментальных работ* был проведен достаточный объем исследований с использованием поверенного оборудования, применялись современные физико-химические методы анализа, оптимизированные методики определения посторонних примесей с помощью метода ВЭЖХ и разработанная методика определения остаточных органических растворителей с помощью метода ГХ были валидированы по основным параметрам: специфичность, линейность, правильность, прецизионность (повторяемость и внутрилабораторная прецизионность), аналитическая область, предел количественного определения (далее – ПКО), предел обнаружения (далее – ПО); полученные результаты прошли статистическую обработку;

*теория* базируется на литературном анализе как отечественных, так и зарубежных научных источников по теме диссертационного исследования; современной нормативной документации в области аттестации стандартных образцов;



*идея* основывается на анализе состояния российского рынка лекарственных средств для лечения артериальной гипертензии и стандартных образцов, обобщении опыта зарубежных и отечественных исследователей в области разработки стандартных образцов;

*использованы* современные методы анализа (ВЭЖХ, ГХ, ИК- и ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия), современные подходы к сбору и статистической обработке полученных данных с применением Microsoft Office Excel.

**Личный вклад соискателя состоит в:**

самостоятельном определении научного направления диссертационной работы, четком обозначении цели и задач проводимых исследований. Автор подготовил последовательный план работ и лично осуществил экспериментальную часть исследований: провел подбор исследуемых образцов, провел ряд общих фармакопейных исследований (описание, растворимость в различных растворителях, прозрачность и цветность, температура плавления, удельное вращение, содержание воды, потеря в массе при высушивании, содержание тяжелых металлов, сульфатная зола), получил и расшифровал ИК-, ЯМР- и масс-спектры при исследованиях веществ по показателю «Подлинность», оптимизировал методики определения посторонних примесей и разработал методику для оценки остаточных органических растворителей с помощью методов ВЭЖХ и ГХ соответственно, осуществив валидацию перечисленных методик. Диссертант подготовил проекты нормативной документации (спецификации) для последующего контроля качества разработанных стандартных образцов каптоприла и эналаприла малеата.

Чепило Д.А. самостоятельно проанализировал, обобщил и статистически обработал полученные экспериментальные данные. Соискателю принадлежит ведущая роль во внедрении результатов исследования, подготовке и оформлении научных публикаций, обсуждении результатов исследования в ходе отечественных и международных научно-практических конференций.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации, и полностью 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.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, присутствовавших на заседании, из них 6 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, из 21 человека, входящих в состав совета, утвержденного приказом ректора, проголосовали: «за» – 17, «против» – нет, «недействительных бюллетеней» – нет.

На заседании 21 декабря 2022 года диссертационный совет принял решение присудить Чепило Д.А. ученую степень кандидата фармацевтических наук.

Председатель

диссертационного совета

 Краснюк Иван Иванович

Ученый секретарь

диссертационного совета

 Демина Наталья Борисовна

«22» декабря 2022 года.