

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора фармацевтических наук, доцента, Эпштейн Натальи Борисовны 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

В настоящее время разработка, а также контроль качества лекарственных средств осуществляется с использованием современного и высокоточного оборудования, преимущественно физико-химическими методами анализа. Неотъемлемой частью вышеописанных исследований являются стандартные образцы, позволяющие получать объективные и достоверные результаты.

Тема диссертационной работы Чепило Дмитрия Андреевича посвящена разработке стандартных образцов лекарственных средств ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента на примере эналаприл (эналаприл малеат) и каптоприл. Указанные наименования веществ относятся к лекарственным средствам, нормализующим артериальное давление, и находятся в перечне жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения. В связи с этим контроль качества лекарственных средств каптоприла и эналаприла малеата должен осуществляться на высоком уровне с использованием современных методов анализа и соответствующих стандартных образцов. По этой причине задачи, решаемые соискателем в рамках выполнения диссертационной работы, являются актуальными и имеют серьезное научно-практическое значение.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Основные положения диссертационной работы и разработанные проекты нормативных документов на стандартные образцы основываются на полученных

результатах исследования, в рамках которого применялись современные физико-химические методы анализа.

Научные выводы диссертационной работы Чепило Дмитрия Андреевича базируются на достаточном экспериментальном материале, логически вытекают из результатов проведенного исследования и согласуются с поставленными задачами.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Достоверность полученных результатов подтверждается использованием современного оборудования, которое имело действующие свидетельства о поверке и было зарегистрировано в реестре средств измерений. Статистическая обработка результатов исследования и валидация методик осуществлялась согласно требованиям ГФ РФ XIV издания, что позволяет считать полученные данные достоверными.

В диссертационной работе впервые приведено обоснование комплексного использования нескольких методов анализа структуры исследуемых образцов каптоприла и эналаприла малеата, а именно, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии, ЯМР-спектроскопии.

Для определения посторонних примесей в каждом из стандартных образцов оптимизированы и апробированы методики высокоэффективной жидкостной хроматографии Европейской фармакопеи. Для оценки содержания остаточных органических растворителей в стандартных образцах разработана и валидирована методика с использованием метода газовой хроматографии.

Определены показатели качества стандартных образцов, установлены соответствующие нормы. Подготовлены проекты нормативных документов на полученные стандартные образцы каптоприла и эналаприла малеата.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Предлагаемые подходы могут быть рекомендованы для разработки стандартных образцов и создания проектов нормативной документации для

других веществ группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, а также других классов соединений.

Полученные стандартные образцы могут использоваться в контроле качества лекарственных средств, в состав которых входят каптоприл и эналаприла малеат.

Комплексный подход к разработке стандартных образцов каптоприла и эналаприла малеата, основные научные положения диссертационной работы Чепило Д.А. были внедрены как в учебный процесс на базе 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), так и в деятельность организаций, занимающихся разработкой стандартных образцов.

В приложении к диссертационной работе содержатся акты внедрения результатов настоящего исследования.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертационная работа Чепило Д.А. соответствуют паспорту специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия. (пункты 2 и 3).

Полнота освещения результатов диссертации

Основные результаты и содержание выполненной работы опубликованы в 8 печатных работах, 2 из которых – в журнале базы Scopus, 1 – в журнале, индексируемом в Международной системе цитирования Chemical Abstracts, 1 – в издании из Перечня ВАК.

Основные результаты по диссертационной работе доложены на следующих конференциях: конференция молодых ученых Сеченовского университета и ВГМУ «Фармация. Вызовы времени» (Москва, ноябрь 2021 г.); 3-й ежегодный конгресс «IPharmS» (Тегеран, февраль 2021 г.); научный вебинар «Pharmtech&Ingredients» (Москва, май 2021 г.); 23-я международная выставка

оборудования, сырья и технологий для фармацевтического производства «Pharmtech&Ingredients» (Москва, ноябрь 2021 г.)

Структура и содержание диссертации

Диссертационная работа изложена на 141 странице. Структура работы достаточно традиционна. Она состоит из введения, обзора литературы, собственных исследований, включающих описание материалов и методов, а также непосредственно экспериментальную часть; выводов, практических рекомендаций и перспектив дальнейшего исследования, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, и приложений к диссертационной работе. Результаты эксперимента проиллюстрированы 46 рисунками и 68 таблицами. Список литературы содержит 118 источников, 79 из которых - иностранные.

Введение включает в себя информацию об основных положениях диссертационной работы.

Обзор литературы (первая глава) описывает историческую составляющую становления систем стандартных образцов в разное время на территории Российской Федерации и за рубежом. Приводится краткая фармакологическая характеристика каптоприла и эналаприла малеата, веществ, которые послужили объектами исследования. Резюмируются физико-химические свойства исследуемых соединений. Описаны возможные способы синтеза субстанций каптоприла и эналаприла малеата с целью выявления возможности образования технологических примесей, оценку содержания которых следует проводить. Рассматривается современная нормативная база в области разработки и аттестации стандартных образцов. Ввиду того, что каптоприла и эналаприла малеата в своей структуре имеют основу, принадлежащую пролину, приводятся методы анализа соединений структуры пролина,

Вторая глава описывает объекты исследования, используемое оборудование, стандартные образцы и реактивы, а также методики.

Третья и четвертая главы диссертационной работы посвящены результатам проведенных соискателем исследований. В структуре третьей и четвертой главы приводится информация о проведении общих фармакопейных исследований каптоприла и эналаприла малеата. Обосновывается использование нескольких методов (ЯМР-спектроскопия (^1H и ^{13}C), масс-спектрометрия, ИК-спектроскопия) при определении показателя «Подлинность». Описывается апробация методик определения посторонних примесей для каждого из изучаемых веществ, методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с последующей валидацией. Также представлена процедура определения остаточных органических растворителей методом газовой хроматографии с последующей валидацией.

На основании проведенных анализов для каждого параметра определена норма качества. Каждая из экспериментальных глав завершается разделом с предлагаемой спецификацией для осуществления контроля качества стандартных образцов каптоприла (глава 3) и эналаприла малеата (глава 4).

Диссертационную работу завершает раздел с четко сформулированными выводами.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат четко и последовательно резюмирует основную информацию диссертационной работы Чепило Д.А. Содержание автореферата соответствует основным положениям и выводам работы.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертация представляет собой структурированное и четкое изложение материала с достаточным объемом выполненных исследований. В целом можно

положительно оценить диссертационную работу Чепило Д. А. Тем не менее есть некоторые вопросы и замечания:

1. В диссертационной работе и автореферате говорится о разработке методик определения посторонних примесей в стандартных образцах каптоприла и эналаприла малеата. Следует считать эти методики оптимизированными, а не разработанными, так как за основу взята методика из действующих фармакопейных статей Европейской фармакопеи для субстанций каптоприла и эналаприла малеата по определению родственных примесей.
2. Аттестация стандартных образцов подразумевает определение стабильности, однородности, неопределенности аттестованных значений. Проводились ли Вами данные исследования?
3. Чем определен выбор конкретных примесных соединений при анализе стандартов?
4. При проведении валидации методик определения посторонних примесей у стандартных образцов каптоприла и эналаприла малеата для части примесей параметры валидации определялись выборочно. С чем это связано?
5. Разработанные стандартные образцы зарегистрированы только в качестве ГСО и могут использоваться на территории Российской Федерации или их можно использовать на территории других стран?
6. Встречаются неточности и опечатки в тексте диссертации и в автореферате.

Отмеченные замечания не снижают значимости проведенных исследований и достоинств работы.

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, в которой содержится решение задачи по разработке

СО каптоприла и эналаприла (эналаприла малеат) с целью пополнения национального банка СО и возможностью осуществления контроля качества ЛС каптоприла и эналаприла малеата, имеющей существенное значение для специальности фармацевтических наук 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия, что 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.

Официальный оппонент

Доктор фармацевтических наук (3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия), доцент, профессор отделения биотехнологий, 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,

Адрес: 249039, Калужская область, городской округ «Город Обнинск», г. Обнинск, тер. Студгородок, д.1

Телефон / E-mail: +7 (484) 393-69-31, info@iate.obninsk.ru

01.12.2022 г.

Эпштейн Наталья Борисовна

Подпись Н.Б. Эпштейн заверяю

И.о. директора ИАТЭ НИЯУ МИФИ,
профессор



А.В. Панов