

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор

ФГБОУ ВО СПбГУ Минздрава России,

доктор фармацевтических наук, профессор

Игорь Анатольевич Наркевич



«22» февраля 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 Хорольского Михаила Дмитриевича на тему: «Разработка и валидация методик определения примесей с потенциальной генотоксичностью при стандартизации фармацевтических субстанций», представленную на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия в Диссертационный совет ДСУ 208.002.01 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

#### Актуальность темы исследования

Внедрение точных и современных методов анализа в рутинный контроль качества лекарственных средств в настоящее время является актуальной задачей фармацевтической отрасли. Методы, которые ранее были дорогими, редкими и использовались преимущественно в научных исследованиях, постепенно начинают внедряться в лабораторный анализ лекарственных средств. До недавнего времени, проведение контроля качества по таким показателям как «родственные примеси», «остаточные органические растворители» и др. проводилось с подавляющим использованием таких методов анализа как ВЭЖХ-DAD/ИК, ГХ-ПИД/ПФД. Селективность и

чувствительность указанных методов хоть и является высокой, но значительно уступаем методам, основанным на масс-спектрометрическом детектировании.

Внедряемые методы (ГХ-МС, ВЭЖХ-МС) обладают исключительной чувствительностью и селективностью (на уровне ppm) и позволяют детектировать вещества, содержанию которых ранее не уделялось должного внимания.

Так, например, использование метода ГХ-МС в контроле качества лекарственного препарата валсартан по показателю «остаточные органические растворители» привело к обнаружению генотоксичных примесей нитрозаминов. Ввиду того, что содержание этих примесей в лекарственном препарате было крайне незначительно, обнаружить их с использованием рутинных методов анализа ранее не удавалось.

Основная опасность генотоксичных примесей заключается в их способности оказывать токсическое действие на организм человека при попадании даже в очень низких концентрациях (ppm, ppb), что усугубляется наличием кумулятивного эффекта. Зачастую, такие примеси способны накапливаться в жировой и печеночных тканях, что способствует нанесению постоянного повреждающего воздействия гепатобилиарной системы с последующей возможной малигнизацией.

В результате обнаружения примесей нитрозаминов в лекарственном препарате валсартана, регуляторными органами ЕС и США были проведены исследования лекарственных препаратов, действующие вещества которых обладают схожими структурами. Было установлено наличие содержания аналогичных примесей в лекарственных препаратах лозартана, ирбесартана и ранитидина. Все серии лекарственных препаратов, содержащие генотоксичные примеси были отозваны с рынка, а регуляторными органами были инициированы исследования по разработке методик определения нитрозаминов в лекарственных средствах и фармацевтических субстанциях.

Определение указанных примесей в лекарственных средствах сопряжено с рядом трудностей, основной из которых является недостаточная

чувствительность методов, применяемых в рутинном анализе. Указанные соединения практически не содержат в своей структуре характеристичные группы и являются трудно определяемыми для подавляющего большинства методов анализа. В настоящий момент, в научной литературе отсутствует единство по поводу определения примесей нитрозаминов в лекарственных средствах валсартана, лозартана и ирбесартана.

Таким образом, разработка и валидация методов определения генотоксичных примесей в лекарственных средствах является актуальной задачей фармацевтической отрасли и контроля качества.

### **Связь работы с проблемным планом фармацевтической науки**

Диссертационная работа выполнена в соответствии с тематикой и планом научных исследований кафедры 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 теме «Совершенствование образовательных технологий додипломного и последипломного медицинского и фармацевтического образования» (номер государственной регистрации 01.2.011.68237).

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

Научные положения и выводы обоснованы достаточным объемом изученных зарубежных и отечественных литературных источников.

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, отражающих основные результаты диссертации – 5 статей в научных журналах и изданиях, которые включены в Перечень ВАК при Минобрнауки России и международные базы данных (из них 2 статьи в изданиях из Перечня Университета/Перечня ВАК при Минобрнауки России и 3 статьи в журналах, индексируемых в международных базах данных (Scopus, Web of Science, Chemical abstracts).

## **Достоверность полученных результатов и научная новизна исследования**

Диссертационная работа выполнена на высоком научно-методическом уровне с использованием современных высокоточных и чувствительных методов анализа (ВЭЖХ-МС/МС, ГХ-МС/МС). Исследования проведены на сертифицированном оборудовании, имеющем свидетельства о поверке, с использованием стандартных образцов, а достоверность результатов подтверждена их метрологической обработкой. Диссертация снабжена табличным и иллюстративным материалом. Лично автором разработаны новые методики обнаружения примесей нитрозаминов в валсартане, лозартане и ирбесартане и проведена их валидационная оценка в соответствии с требованиями ОФС.1.1.0012.15 «Валидация аналитических методик».

Выводы и практические рекомендации логически вытекают из поставленных результатов, отраженных в первичной документации, и согласуются с поставленной целью и задачами.

В проведенном исследовании впервые:

- Установлено, что ГЖХ-МС и ВЭЖХ-МС имеют низкую чувствительность определения примесей нитрозаминов (НДМА, НДЕА, НМБА, НЕИПА) в лекарственных средствах и могут служить только для их обнаружения.
- Использовано сочетание хроматографических методов разделения с тандемным масс-спектрометрическим детектированием для детектирования примесей нитрозаминов в лекарственных препаратах
- Разработана и валидирована методика анализа на базе ВЭЖХ-МС/МС, позволяющая одновременно обнаруживать 4 примеси нитрозаминов в фармацевтических субстанциях и лекарственных препаратах валсартана, лозартана и ирбесартана.
- Разработана и валидирована методика ГЖХ-МС/МС, позволяющая одновременно обнаруживать 2 примеси нитрозаминов в фармацевтических

субстанциях и лекарственных препаратах валсартана, лозартана и ирбесартана.

- Проведен мониторинг лекарственных средств валсартана, лозартана и ирбесартана, находящихся в гражданском обороте на территории Российской Федерации на наличие примесей нитрозаминов (НДМА, НДЕА, НМБА, НЕИПА) и установлено их отсутствие в указанных препаратах.

### **Значимость полученных результатов для науки и практики полученных автором результатов**

Разработаны и валидированы высокочувствительные методики определения примесей нитрозаминов при проведении рутинного контроля качества лекарственных средств валсартана, лозартана и ирбесартана с использованием методов ГЖХ-МС/МС и ВЭЖХ-МС/МС.

Результаты проведенного исследования служат основой для определения генотоксичных примесей нитрозаминов в лекарственных средствах.

Разработанная методика на базе ВЭЖХ-МС/МС была использована для мониторинга качества лекарственных средств из группы «сартанов», находящихся в обращении в Российской Федерации.

### **Рекомендации по практическому использованию результатов и выводов диссертационного исследования**

Разработанные универсальные методики способны селективно определять исследуемые нитроамины в фармацевтических субстанциях и лекарственных препаратах валсартана, лозартана и ирбесартана. Предложенные подходы к определению низких концентраций указанных примесей с использованием тандемного масс-спектрометрического детектирования могут быть использованы в исследованиях других лекарственных средств на предмет содержания генотоксичных примесей нитроаминов.

## **Личный вклад автора**

Автором лично проведены и полностью отражены результаты исследований. Научные результаты, обобщенные в диссертационной работе, получены автором самостоятельно и внедрены в практику.

### **Соответствие диссертации паспорту специальности**

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

### **Краткая структура и оценка содержания диссертации**

Диссертационная работа Хорольского М.Д. изложена на 134 страницах компьютерного текста. Построение и структура диссертационной работы соответствуют ГОСТу Российской Федерации. Работа состоит из оглавления, введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов и их обсуждения, общих выводов, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и приложений. Список цитируемой литературы содержит 116 наименований, из которых 108 на иностранном языке. Подробное изучение иностранных литературных источников несомненно следует отнести к достоинствам данной работы.

Во введении сформулированы и обозначены актуальность темы исследования, цели и задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, основные положения, личный вклад автора. Имеются сведения об апробации и внедрении результатов исследования.

Основная часть диссертационной работы разделена на **3 главы**.

**Первая глава** диссертационной работы представляет собой обзор литературы по исследуемой теме. Описаны существующие виды классификаций примесей в лекарственных средствах. Дано определение примесей с потенциальной генотоксичностью, а также их виды. Описан механизм появления примесей нитрозаминов в лекарственных средствах со ссылками на литературные источники и патенты. Проведен анализ существующих подходов к определению примесей нитрозаминов в пищевой продукции, окружающей среде, а также в лекарственных средствах. Сделаны

выводы о целесообразности применения различных подходов для определения примесей нитрозаминов в лекарственных средствах.

**Вторая глава** диссертационной работы содержит описание материалов и методов исследования, в том числе исследуемых образцов, на которых была проведена апробация разработанных аналитических методик.

**Третья глава** отражает результаты проведенных исследований по воспроизведению методик ГХ-МС (прямой ввод), ГХ-МС (headspace), а также разработке и валидации аналитических методик ГХ-МС/МС и ВЭЖХ-МС/МС. Помимо этого, глава содержит данные по результатам апробации методики ВЭЖХ-МС/МС при проведении мониторинга лекарственных средств «сартанов», находящихся в обращении на территории Российской Федерации.

#### **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

Диссертационная работа Хорольского М.Д. Представленные результаты интерпретированы на высоком научном уровне.

Рецензируемая работа в целом заслуживает положительной оценки, однако имеется ряд вопросов и замечаний:

1. В опубликованных методах ЕМА и FDA анализируется большой ассортимент примесей, почему вы ограничили выбор этими четырьмя соединениями?
2. В диссертационной работе фигурирует определение «временный норматив», поясните почему?
3. Проводились ли работы по разработке методики ГХ-МС/МС способной к одновременному определению 4х нитрозаминов?
4. Не отражены результаты исследования при использовании альтернативных хроматографических колонок при разработке методики ВЭЖХ-МС/МС.

В работе встречаются неудачные выражения: «тяжелолетучими соединениями» или фразы «Ввиду того, что концентрации, в которых эти примеси обнаруживаются в препаратах, ранее были трудно определяемыми,

проблеме их содержания в лекарственных средствах не уделялось должного внимания» и др.

Однако вышеперечисленные замечания и вопросы носят уточняющий характер, не снижают ценность выполненного диссертационного исследования и не влияют на положительную оценку диссертации.

### **Заключение**

Таким образом, диссертация Хорольского Михаила Дмитриевича на тему: «Разработка и валидация методик определения примесей с потенциальной генотоксичностью при стандартизации фармацевтических субстанций» на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи в области фармацевтической химии и контроля качества в частности, состоящей в разработке и валидации аналитических методик определения генотоксичных примесей нитрозаминов в лекарственных средствах. По актуальности и важности темы, глубине исследования, теоретической и практической значимости, обоснованности и достоверности полученных результатов и выводов диссертационная работа «Разработка и валидация методик определения примесей с потенциальной генотоксичностью при стандартизации фармацевтических субстанций» 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 31.01.2020 г. № 0094/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор – Хорольский Михаил Дмитриевич заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 14.04.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия.



Отзыв на диссертационную работу Хорольского Михаила Дмитриевича заслушан и утвержден на заседании кафедры фармацевтической химии (протокол № 8 от 10.02.2022)

Отзыв подготовил:

кандидат химических наук (15.00.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия), заведующий кафедрой фармацевтической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета, доцент

Стрелова Ольга Юрьевна

« 10 » февраля 2022 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

197376, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, улица Профессора Попова, д. 14, литера А

Телефон: (812) 499 39 00; адрес электронной почты; rectorat.main@pharminnotech.com

Подпись доцента О.Ю. Стреловой заверяю

Подпись руки

удостоверяю

Начальник отдела документации

Павлов И.Е.

ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России

