

ОТЗЫВ

Официального оппонента, доктора фармацевтических наук, профессора, **Белоусова Михаила Валерьевича** 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

Диссертационная работа Чепило Д.А. описывает процесс аттестации стандартных образцов (СО) каптоприла и эналаприла (эналаприла малеата). Каптоприл и эналаприл входят в состав различных лекарственных средств (ЛС), обладающих антигипертензивной активностью.

Сердечно-сосудистые заболевания занимают ведущее место в нарушении естественного физиологического состояния организма человека, в том числе могут приводить и к летальным исходам. Одной из наиболее распространенных патологий сердечно-сосудистой системы является артериальная гипертензия (АГ). Устоявшееся понимание того, что АГ характерна исключительно для людей пожилого возраста в настоящее время сменяется тенденцией роста числа пациентов в категориях лиц среднего, подросткового и даже детского возрастов.

Среди средств медикаментозной терапии АГ значительную долю составляют препараты, относящихся к группе ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), наиболее известными и эффективными из которых являются каптоприл и эналаприл.

Для осуществления контроля за надлежащим качеством продукции, в том числе и ЛС каптоприла и эналаприла, а также своевременного выявления фальсифицированных и контрафактных препаратов требуется использовать современные физические и физико-химические методы контроля в сочетании с применением СО, что помогает получить объективные и достоверные результаты анализа.

Такие факторы, как широкий ассортимент ЛС, содержащих каптоприл и эналаприл, их частое назначение пациентам, страдающим АГ, необходимость в осуществлении контроля качества ЛС, обращаемых на территории Российской Федерации (РФ), а также необходимость наращивания банка отечественных СО в рамках сложившейся обстановки в мире, определяют актуальность представленной темы исследования.

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

Работа Чепило Д.А. выполнена на высоком методическом уровне с использованием современных физических, физико-химических, статистических методов, необходимых для решения поставленных задач и оценки полученных данных. Научные положения, выводы и практические рекомендации диссертации обоснованы полученными экспериментальными данными, а также достаточным объемом изученных научных зарубежных и отечественных литературных источников.

Достоверность полученных результатов и научная новизна исследования

Выполнение диссертационной работы осуществлялось с использованием современных физических и физико-химических методов исследования. Исследования выполнены в достаточном объеме, разработанные методики прошли валидацию, результаты, полученные в

ходе проведения анализов, были статистически обработаны, что может гарантировать достоверность и точность полученных результатов.

Научной новизной отличается подход диссертанта к процедуре разработки СО. Он заключается в совокупном проведении общих фармакопейных исследований, установлении структуры анализируемых объектов несколькими современными спектральными методами, а также исследований, связанных с определением посторонних примесей, остаточных органических растворителей. Такой подход позволил провести аттестацию СО каптоприла и эналаприла малеата, всесторонне и достоверно охарактеризовав их.

Для надежной идентификации аттестуемых СО автор использовал несколько методов анализа: ИК-, ЯМР-спектроскопия и масс-спектрометрии. Оценка результатов ЯМР-спектроскопии проводилась по ЯМР-спектрам ^1H и ^{13}C .

Автором разработаны и валидированы методики определения посторонних примесей методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) и методика определения остаточных органических растворителей методом газовой хроматографии (ГХ).

Значимость полученных результатов для науки и практики

В диссертационной работе доказаны преимущества комплексного подхода к аттестации СО и экспериментально подтверждена практическая значимость полученных результатов. Представленный способ аттестации СО может быть спроецирован для других соединений различной химической структуры. Описанный процесс аттестации СО может применяться не только для активных фармацевтических субстанций, но и для аттестации примесных соединений. Разработанные методики могут использоваться для контроля качества как активных фармацевтических субстанций каптоприла и эналаприла (эналаприла малеата), так и для лекарственных препаратов их содержащих.

Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации внедрены:

1. 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;

2. 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»);

3. В части разработки, аттестации и производства стандартных образцов в деятельность Общества с ограниченной ответственностью «Национальный центр стандартных образцов» (ООО «НЦСО»).

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертационные научные положения, результаты исследований соответствуют пунктам паспорта специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия, конкретно – пунктам 2 «Формулирование и развитие принципов стандартизации и установление нормативов качества, обеспечивающих терапевтическую активность и безопасность лекарственных средств» и 3 «Разработка новых, совершенствование, унификация и валидация существующих методов

контроля качества лекарственных средств на этапах их разработки, производства и потребления».

Полнота освещения результатов диссертации

По результатам диссертационного исследования Чепило Д.А. опубликовал 8 печатных работ, из них 1 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, 1 научная статья в журнале, индексируемом в Международной системе цитирования Chemical Abstracts, а также 2 научные статьи в изданиях, индексируемых в международных базах Scopus. Основные положения диссертационной работы были доложены и обсуждены на отечественных и международных научных конференциях.

Структура и содержание диссертации

Диссертационная работа имеет четкую структуру в виде введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 2-х глав результатов исследования с представлением проекта нормативной документации, выводов, практических рекомендаций и перспектив дальнейшего исследования темы, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и приложений (А, Б, В, Г, Д). Список литературы представлен 118 научными отечественными и зарубежными источниками. Диссертационная работа Чепило Д.А. содержит 141 страницу текста, включает 46 рисунков и 68 таблиц.

В разделе **Введение** обосновывается актуальность темы исследования, приводятся основные положения научной работы, показывающие необходимость разработки СО каптоприла и эналаприла (эналаприла малеата). На основании этого четко обозначены цель и задачи исследования, которые соответствуют теме и направленности диссертации.

Главе 1 представляет собой обзор зарубежной и отечественной научной литературы. В рамках проведенного обзора представлена систематизированная информация о становлении и развитии систем СО на территории РФ, а также за рубежом, где акцентируется внимание на передовых странах, оказывающих основное влияние на поддержку и развитие системы СО в мире. Отдельное внимание уделяется вопросу регулирования процесса создания и контроля качества СО на территории РФ. Приводится характеристика объектов исследования с физико-химической, а также фармакологической стороны, включая доступное и понятное описание антигипертензивного механизма действия исследуемых веществ. Представлены способы синтеза субстанций каптоприла и эналаприла. Описаны возможные варианты анализа соединений структуры пролина, производными которого являются исследуемые вещества, различными методами, часть из которых при проведении исследований в рамках настоящей диссертационной работы.

В **Главе 2** представлено описание материалов и методов исследования, применяемых в настоящей диссертационной работе.

Главы 3 и 4, посвященные исследованию СО каптоприла и эналаприла малеата, имеют схожую между собой структуру. В каждой главе происходит подробное описание проведения общих фармакопейных исследований, подтверждение подлинности с использованием ИК-, ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии. Представлена информация о разработке и валидации методик определения посторонних примесей с использованием метода ВЭЖХ и остаточных

органических растворителей с использованием метода ГХ. Каждая из глав логически завершается разделом с предлагаемым вариантом спецификации для контроля качества аттестованных СО каптоприла и эналаприла малеата.

Весь материал, графики, таблицы и спектры имеют четкую и упорядоченную структуру.

В завершении диссертационной работы размещены общие выводы, тезисно отражающие результаты настоящей диссертационной работы.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Содержание автореферата кратко раскрывает основную суть глав и разделов диссертационной работы. В заключении автореферата диссертации излагаются краткие итоги проведенного исследования, формулируются основные выводы, которые позволяют определить дальнейшие перспективы по данной тематике.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работа Чепило Д.А. выполнена с использованием современных методов исследования. Приводится информация о проведении ряда общепармакопейных исследований, комплексной идентификации аттестуемых СО, разработке и последующей валидации методик определения посторонних примесей и остаточных органических растворителей методами ВЭЖХ и ГХ, а также составлении проектов нормативной документации.

При общем положительном впечатлении от диссертационной работы Чепило Д.А., к содержанию и оформлению возникли следующие замечания и вопросы:

1. Исходя из формулировки цели возникает вопрос к автору - в чем он видит принципиальное методическое отличие стандартизации от контроля качества фармацевтических субстанций? И в чем это должно было отразиться в поставленных задачах исследования?

2. Описанные условия подготовки проб каптоприла (раздел 2.4.) достаточно трудоемки и требуют использования токсических веществ, в том числе относящихся к прекурсорам НС и ПВ. Рассматривалась ли автором при проработке литературы в области методов анализа субстанции альтернативные подходы?

3. Что подразумевается под «сигмой» у полученных количественных показателей каптоприла (раздел 3.1.)?

4. Следует пояснить, почему в разделе 3.2.3 в качестве метода получения ионов в масс-спектрометрическом исследовании указана химическая ионизация при атмосферном давлении, при этом в Главе 2 написано, что исследование проводилось в режиме электрораспыления в термостатируемых условиях. И почему в качестве метода определения подлинности не использован метод МС-ВР, как наиболее надежный при определении данного показателя?

5. Проводилась ли, и если да, то каким образом оценка влияния материала шприцевых фильтров при подготовке проб на результаты количественного определения методом ВЭЖХ?

6. Насколько стабильны испытуемые и контрольные растворы в условиях автосемплера при учете суммарного времени анализа более 10 часов?

7. С чем связано высокое значение относительного стандартного отклонения площадей пика основного вещества (до 5 %) при оценке пригодности хроматографической системы?

8. При аттестации стандартных образцов методом материального баланса автор устанавливает значение содержания основного вещества «не менее 99,0 %». При этом, по данным спецификации на СО, сумма значений содержания примесей (вода, сульфатная зола,

родственные соединения, остаточные органические растворители) превышает 1 %. Объясняет ли это несоответствие разницу между нормой содержания основного вещества в НДС на СО (не менее 99,0 %) и описании типа СО (95,0-100,0 %)?)

Вышеуказанные замечания и вопросы не являются критическими, не снижают научной и практической значимости диссертационной работы Чепило Д.А. и имеют рекомендательный и дискуссионный характер.

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 актуальной задачи по разработке СО каптоприла и эналаприла (эналаприла малеат) с целью дальнейшего контроля качества одноименных ЛС антигипертензивного действия группы иАПФ, 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;
3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология),
профессор, заведующий кафедрой фармацевтического
анализа, Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Сибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 634050, Российская Федерация, г. Томск, Московский тракт 2

Телефон: (3822)90-98-23

e-mail: mvb63@mail.ru

Белоусов Михаил Валерьевич

