

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора фармацевтических наук Абдуллиной Светланы Геннадиевны на диссертационную работу Шульги Николая Андреевича на тему «Разработка способов получения примесей некоторых лекарственных средств и их аттестация в качестве стандартных образцов», представленную в диссертационный совет ДСУ 208.002.02 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. 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

Эффективность и безопасность лекарственных средств определяются их качеством, которое зависит от условий производства, хранения, транспортировки и реализации. Любое нарушение из этих условий могут привести к появлению нежелательных примесей, которые в свою очередь будут оказывать влияние как на проявление терапевтического действия, так и на безопасность их применения.

Кетопрофен и пропранолол входят в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения, включены в клинические рекомендации лечения распространённых заболеваний и выпускаются на многих производственных площадках, как в нашей стране, так и за рубежом. Отечественные фармакопейные статьи на данные препараты рекомендуют выявлять родственные примеси методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с применением стандартных образцов примесей, большинство из которых в настоящее время импортного производства. Расширение национального перечня стандартных образцов примесей является одной из актуальных задач фармацевтической химии, решение которой позволит снизить как себестоимость контроля качества лекарственных средств, так и его зависимость от наличия зарубежных стандартных образцов.

Диссертационная работа Шульги Николая Андреевича посвящена разработке и аттестации стандартных образцов родственных примесей А кетопрофена и пропранолола и выполнена на актуальную тему.

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

Диссертационное исследование Шульги Николая Андреевича выполнено на высоком научном и методическом уровне. Поставленные цели и задачи определили научно обоснованный план исследований, который был последовательно и в полном объеме реализован. Научные положения, выводы, результаты и рекомендации автора обоснованы и достоверны, подтверждаются большим объемом экспериментальных данных, полученных с применением современных методов органического синтеза и физико-химического анализа (ЯМР-спектроскопии, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии, хроматографии), а также статистической обработкой результатов.

Достоверность полученных результатов и научная новизна исследования

Достоверность результатов исследования подтверждается достаточным объемом первичных экспериментальных данных и включает спектры, хроматограммы, схемы, данные материального баланса для разработанных лабораторных регламентов. Методики анализа валидированы в соответствии с требованиями ГФ РФ XV издания.

Автором впервые предложены эффективные методы синтеза и очистки примесей А кетопрофена и пропранолола, разработаны и апробированы лабораторные регламенты, сформулированы требования к реактивам и растворителям, позволяющие получить воспроизводимые и достоверные результаты.

Материалы примесей были охарактеризованы по общим фармакопейным показателям качества, таким как описание, растворимость, сульфатная зола, вода, что позволило включить научно-обоснованные критерии качества в спецификацию на стандартные образцы.

Идентификация примесей проводилась взаимодополняющими методами: инфракрасной спектроскопией, спектроскопией ядерного магнитного резонанса и масс-спектрометрией, в соответствии с требованиями ОФС

«Стандартные образцы» ГФ РФ XV издания. Оценка чистоты материала проводилась методами высокоэффективной жидкостной хроматографии и газовой хроматографии, и включала определение органических примесей и остаточных органических растворителей. Массовая доля веществ была установлена методом массового баланса, который является общепринятым и надежным подходом в области разработки стандартных образцов.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Предложенный комплексный подход к разработке, синтезу, очистке и аттестации стандартных образцов примесей А кетопрофена и пропранолола может быть распространен на решение аналогичных задач других лекарственных средств. Автором предложены научно-обоснованные классификационные признаки для оценки приоритетности разработки стандартных образцов примесей, которые учитывают реальные потребности фармацевтического рынка и регуляторные особенности, что способствует ускорению развития рынка стандартных образцов примесей.

Разработанным стандартным образцам присвоены номера ГСО № 12058-2022 и ГСО № 11935-2022 в Федеральной государственной информационной системе (ФГИС) «Аршин». Результаты исследования внедрены в деятельность профильных институтов и организаций в области разработки, производства и использования стандартных образцов, а также в учебную деятельность образовательных организаций для совершенствования программ подготовки специалистов.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует пунктам 2 и 3 паспорта научной специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия: п. 2. «Формулирование и развитие принципов стандартизации и установление нормативов качества, обеспечивающих терапевтическую активность и безопасность лекарственных средств»; п. 3. «Разработка новых, совершенствование, унификация и валидация существующих методов контроля

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

Полнота освещения результатов диссертации в печати

Результаты исследования представлены автором в 7 печатных работах, в том числе в 5 научных статьях в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского университета/Перечень ВАК при Министерстве образования РФ, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, журналы также индексируются в международных базах данных. Основные выводы, положения и рекомендации диссертации представлены и обсуждены на научно-практических конференциях, в том числе зарубежных, и опубликованы в сборниках материалов данных конференций.

Структура и содержание диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, экспериментальной части, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложений. Работа изложена на 151 странице машинописного текста и включает в себя 60 таблиц и 32 рисунка. Библиографический список содержит 109 источников, в том числе 76 зарубежных.

Введение содержит обоснование актуальности выбранной темы, анализ существующих наработок, а также определяет цели, задачи, научную новизну и значимость работы. В нем также изложены методологические основы, положения, выносимые на защиту, и приведены сведения о достоверности, апробации результатов и личном вкладе соискателя.

Первая глава посвящена анализу литературных источников. В ней рассмотрены вопросы регулирования примесей в лекарственных средствах, обоснован выбор объектов исследования и описаны возможные пути образования целевых примесей. Описан мировой опыт в области получения высокочистых соединений, дана классификация и особенности разных подходов к получению примесей лекарственных средств. Кроме того, глава

включает предлагаемые классификационные признаки примесей лекарственных средств для оценки приоритетности в разработке стандартных образцов.

Во **второй главе** описаны объекты и методы исследования. Представлены разработанные схемы органического синтеза и условия очистки целевых примесей, методики установления их структуры, анализа органических примесей и остаточных растворителей, а также процедуры валидации этих методик, приведен перечень проведенных общих фармакопейных показателей качества, приводятся способы установления массовой доли основного вещества в материалах примесей.

Третья глава представляет собой обсуждение полученных результатов. В ней представлены данные по эффективности методик органического синтеза, описанию и интерпретации спектральных данных полученных соединений, результатам валидации методик определения органических примесей и остаточных органических растворителей и аналитического контроля по данным показателям. В данной главе представлены спецификации на полученные соединения, в которых обобщены результаты всех проведенных аналитических исследований.

Выводы, практические рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы соответствуют цели и задачам исследования, являются обоснованными и логически вытекают из содержания работы.

В приложении представлены наглядные схемы разработанных лабораторных регламентов получения целевых примесей, материальный баланс данных процессов. Приложение также содержит 4 акта о внедрении результатов исследования в деятельность профильных организаций и паспорта полученных стандартных образцов.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Содержание автореферата и опубликованных статей полностью соответствует тексту диссертации и ходу проведенных исследований, что подчеркивает целостность работы.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работа Шульги Николая Андреевича на тему «Разработка способов получения примесей некоторых лекарственных средств и их аттестация в качестве стандартных образцов» представляет собой целостное научное исследование, которое содержит решение научных и прикладных задач, имеющих существенное значение для повышения безопасности использования лекарственных средств. Материал диссертационного исследования изложен логично и структурно. Результаты исследования базируются на большом объеме экспериментальных исследований, проведенных с использованием современных методов анализа и могут оказать существенное влияние на развитие отечественной системы стандартизации и контроля качества лекарственных средств.

В целом, положительно оценивая работу, необходимо отметить возникшие вопросы и замечания:

1. Известно, что температура кипения метанола 65 °С, ацетонитрила 82 °С, этилацетата 77 °С, воды 100 °С. Как объяснить, что при сушке примесей А кетопрофена и пропранолола органических растворителей остаётся больше, чем воды?
2. Как проводилось определение воды в примесях? Титровали кулонометрически или волюмометрически? Какие растворители и стандарты с известным содержанием воды использовались?
3. Чем обусловлена разница в показателях сульфатной золы примесей А кетопрофена и пропранолола? Какие стадии на этапах синтеза или очистки обуславливают разницу в содержании неорганических примесей в материалах?
4. Какие предполагаемые сроки годности стандартных образцов примесей?

5. В работе встречаются опечатки и технические ошибки, например, на странице 90 подпись к рисунку 14 не соответствует самому рисунку.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Шульги Николая Андреевича на тему: «Разработка способов получения примесей некоторых лекарственных средств и их аттестация в качестве стандартных образцов» на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи изыскания новых путей и способов получения материалов примесей лекарственных средств с целью создания стандартных образцов, имеющей существенное значение для фармацевтической химии, 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 Шульга Николай Андреевич заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Официальный оппонент:

профессор Института фармации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор фармацевтических наук (3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия), доцент



Абдуллина Светлана Геннадиевна

«18» 10 2025 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
420012, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49
тел. 521-37-82, e-mail: svetlana.abdullina@mail.ru

Подпись *И. Г. Мустафин*, *доцент*
Абдуллина С. Г. заверяю.
Ученый секретарь Ученого Совета ФГБОУ
55 Казанский ГМУ Минздрава России,
д.м.н. И.Г. Мустафин
« 28 » 10 2025 г.