

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы **Шульги Николая Андреевича** на тему: **«Разработка способов получения примесей некоторых лекарственных средств и их аттестация в качестве стандартных образцов»**, представленной 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 научной специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Разработка эффективных и технологически воспроизводимых методов синтеза стандартов примесей лекарственных средств представляет собой одно из ключевых направлений современной фармацевтической химии и органического синтеза. Актуальность темы обусловлена тем, что именно примеси – продукты побочных реакций, деградации или контаминации – вносят значительный вклад в профиль безопасности и терапевтическую эффективность лекарственных препаратов и их количественное содержание должно обязательно контролироваться, как в рамках фармацевтической разработки, так и при производстве серий лекарственного средства.

Локализация синтеза и стандартизации примесей на территории РФ имеет стратегическое значение. Выбранные в работе модельные объекты – примеси А кетопрофена и пропранолола – относятся структурно и химически к разным классам соединений, что показало универсальность предложенного подхода и применимость разработанных методик для широкого спектра фармакологически активных веществ.

Научная новизна работы Шульги Н.А. заключается в разработке и экспериментальном обосновании новых лабораторных регламентов синтеза примесей А кетопрофена и примеси А пропранолола, реализованных с использованием доступного коммерческого сырья и последовательных стадий органического синтеза.

Процесс получения примеси А кетопрофена реализован через многостадийную схему органического синтеза, включающую классические реакции электрофильного замещения в ароматическом ряду и последовательные трансформации функциональных групп, направленные на формирование бензоилзамещённого ароматического кетона. Выбор реагентов и условий проведения реакций обеспечивает высокую химоселективность, контролируемое протекание процессов и получение целевого соединения с минимальным содержанием побочных продуктов. Автор продемонстрировал хорошее понимание закономерностей реакционной способности ароматических соединений и успешно адаптировал лабораторный регламент для воспроизводимого получения вещества аналитической чистоты.

Синтез примеси А пропранолола основан на использовании реакции нуклеофильного присоединения с открытием эпоксидного цикла в присутствии пиперидина гидрохлорида. Далее автором реализованы оптимизированные условия выделения и очистки полученного продукта, включая колоночную хроматографию, что обеспечило получение вещества с высокой степенью чистоты для дальнейшей аттестации в качестве стандартного образца.

Особое внимание заслуживает применение препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии в качестве завершающей стадии очистки примеси А кетопрофена, так как данная технология является перспективной для получения больших количеств веществ аналитической чистоты. Таким образом, автором предложен практически реализуемый и метрологически обоснованный подход к получению высокочистых примесных соединений.

Практическая ценность работы заключается в создании комплексных методических подходов к синтезу, очистке и аттестации примесей, полностью соответствующих требованиям Государственной фармакопеи РФ XV издания и международных руководств ИСН. Полученные соединения могут быть использованы в качестве стандартных образцов для контроля качества субстанций, а также лекарственных препаратов кетопрофена и пропранолола, что позволит снизить зависимость отечественных лабораторий от импортных стандартов.

Предложенные лабораторные регламенты являются технологически гибкими и могут быть масштабированы или адаптированы к синтезу других примесей аналогичных структурных классов.

Комплекс аналитических методик, разработанных в ходе исследования, включает современные инструментальные подходы к контролю качества синтезированных соединений – методы идентификации (ИК-Фурье-спектроскопию, спектроскопию ядерного магнитного резонанса, масс-спектрометрию), количественного анализа (высокоэффективную жидкостную и газовую хроматографию), а также определения общих показателей качества, таких как содержание воды, сульфатной зольности и остаточных органических растворителей. Методики определения органических примесей и остаточных органических растворителей прошли полную валидацию по основным аналитическим характеристикам – специфичности, линейности, правильности, прецизионности и диапазону применения – что обеспечивает их метрологическую надёжность и возможность практического использования при аттестации стандартных образцов примесей.

Результаты проведённого исследования нашли отражение в семи научных публикациях, среди которых пять статей, опубликованных в изданиях, индексируемых в международных базах данных Scopus и Chemical Abstracts, а также две работы, представленные в сборниках материалов отечественных и международных научных конференций.

Работа отличается как высокой теоретической значимостью, так и практической направленностью: на основании полученных результатов сформирован комплект нормативно-технической документации, необходимый для государственной регистрации

разработанных стандартных образцов примесей и их внедрения в отечественную систему фармацевтического анализа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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 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 № 0692/Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утвержденными: приказом №1179/Р от 29.08.2023 г., приказом №0787/Р от 24.05.2024 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Шульга Николай Андреевич, заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Доктор технических наук,
профессор кафедры химического и
фармацевтического инжиниринга



Мария Геннадьевна Гордиенко

Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования
Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева
Адрес: 125480, г. Москва, ул. Героев Панфиловцев домовл. 20, стр. 1, пом. 241
gordienko.m.g@muctr.ru, 8(903)751-91-20

