

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

**кандидата фармацевтических наук, ведущего научного сотрудника лаборатории стандартизации и контроля качества лекарственных средств отдела качества и технологии лекарственных средств федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» Сергеевой Марии Сергеевны на диссертационную работу Шульги Николая Андреевича «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**

Во-первых, диссертационная работа Шульги Николая Андреевича направлена на решение одной из острых проблем современной фармацевтической аналитики – преодоление дефицита доступных и качественных стандартных образцов (СО). В условиях ограничения международных поставок создание отечественной базы СО, включая СО значимых примесей, приобретает характер важнейшей государственной задачи, что и определяет стратегическую актуальность проведенного исследования. Расширение номенклатуры отечественных СО позволит фармацевтической отрасли быть независимой от внешних поставщиков, что является прямым вкладом в импортозамещение и национальную безопасность в сфере лекарственного обеспечения.

Во-вторых, диссертационное исследование имеет также и непосредственное прикладное значение для повышения качества и безопасности лекарственных препаратов. Контроль потенциально токсичных примесей, регламентированный требованиями как отечественной, так и международной регуляторной документации, невозможен без использования аттестованных СО. Важное аналитическое значение СО примесей имеют и для корректной оценки пригодности условий анализа методик определения родственных примесей в лекарственных средствах.

В-третьих, представленная в работе методология выбора способа получения, очистки, установления свойств и формирования комплекта документов для метрологической аттестации СО примесей лекарственных средств из двух важнейших фармакологических групп лекарственных средств НПВС кетопрофена и  $\beta$ -адреноблокатора пропранолола, входящих в перечень ЖНВЛП, может служить основой для создания целой линейки СО для фармацевтической промышленности.

Таким образом, диссертационная работа Шульги Н.А., посвященная синтезу и характеристике примесей кетопрофена и пропранолола, а также их аттестации в качестве СО представляется крайне актуальной и соответствующей приоритетам развития отечественной фармацевтической отрасли.

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

Научные положения, выводы и практические рекомендации, представленные в диссертации Шульги Н.А., являются полностью обоснованными и достоверными, подтверждены достаточным объемом экспериментальных данных и сопровождаются обсуждением полученных результатов. Работа выполнена с применением современных методов физико-химического анализа, включая ВЭЖХ, ИК-спектроскопию, ЯМР-спектроскопию и масс-спектрометрию.

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

Достоверность результатов технологии синтеза примесей подтверждена корректным расчетом материальных балансов и применением современных физико-химических методов анализа для подтверждения структуры полученных соединений. Валидация методик определения чистоты и остаточных органических растворителей выполнена в соответствии с действующими регуляторными требованиями, что гарантирует правильность и воспроизводимость полученных данных.

Новизна проведенных исследований заключается в том, что автором впервые в отечественной практике представлен комплексный подход к созданию и метрологической аттестации СО значимых примесей кетопрофена и пропранолола. Предложены рациональные методики получения СО примеси А кетопрофена и примеси А пропранолола, обеспечивающие высокую степень чистоты целевых продуктов. Структурная идентификация синтезированных соединений выполнена с использованием комплекса независимых физико-химических методов, что гарантирует достоверность установления их строения. Научно обоснованы и предложены нормы контролируемых показателей качества для включения в спецификацию на СО примесей.

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

Предложенные в работе методологические подходы к синтезу, идентификации и установлению свойств для дальнейшей аттестации СО примесей кетопрофена и

пропранолола обладают достаточной степенью универсальности и могут быть успешно адаптированы для других представителей групп НПВС и  $\beta$ -адреноблокаторов.

Важным практическим результатом работы является аттестация примеси А кетопрофена и примеси А пропранолола в качестве ГСО утвержденного типа. ГСО готовы к применению в контроле качества соответствующих лекарственных средств и могут быть использованы фармацевтическими производителями и контрольно-аналитическими лабораториями.

Основные научные положения и выводы диссертационного исследования Шульги Н.А. внедрены и рекомендованы к применению:

- в учебном процессе Института фармации имени А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет) при изучении дисциплин «Общая фармацевтическая химия», «Органическая химия», читаемых студентам по направлению подготовки 33.05.01 Фармация;

- в работе ООО «Национальный центр стандартных образцов» (ООО «НЦСО») в части разработки, аттестации и производства стандартных образцов утвержденного типа;

- в работе Управления по инспектированию производства лекарственных средств и экспертизе ФБУ «Государственный институт лекарственных средств и надлежащих практик» Министерства промышленности и торговли Российской Федерации (ФБУ «ГИЛСиНП» Минпромторга России) в части разработки, аттестации и производства стандартных образцов утвержденного типа;

- в работе Общества с ограниченной ответственностью «Рефлабфарм» в части синтеза примесей активных фармацевтических субстанций кетопрофена и пропранолола, и использования СО примеси А кетопрофена ГСО № 12058-2022 и примеси А пропранолола ГСО № 11935-2022.

#### **Соответствие диссертации паспорту специальности**

Диссертационная работа Шульги Н.А. соответствует паспорту научной специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования данной специальности, конкретно пунктам 2 и 3.

#### **Полнота освещения результатов диссертации в печати**

По материалам диссертационной работы опубликовано 7 печатных работ из них научных статей, индексируемых в международных базах данных Scopus и Chemical

Abstracts – 5; публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций – 2 (из них 1 зарубежная).

### **Структура и содержание диссертации**

Представленная диссертационная работа изложена на 151 странице машинописного текста, построена традиционно и состоит из введения, обзора литературы (глава 1), описания материалов и методов (глава 2), результатов собственных исследований и их обсуждения (глава 3), заключения, общих выводов, практических рекомендаций, обсуждения перспективы дальнейшей разработки темы, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, включающего 109 источников (в том числе 76 зарубежных) и десяти приложений (А-К). Работа содержит 30 рисунков и 58 таблиц.

**Введение** диссертационной работы соответствует требованиям оформления и содержит все необходимые пункты.

**В первой главе** автором проведен обзор литературы, посвященный теме диссертационной работы. Глава разделена на семь подразделов и заканчивается выводами: в первом подразделе описаны современные методы регулирования и подходы к нормированию примесей в лекарственных средствах: приведена классификация примесей по механизму их образования, кратко рассмотрены международные, национальные и наднациональные регуляторные документы, регламентирующие контроль содержания примесей в фармацевтических субстанциях и лекарственных препаратах. Во втором подразделе рассмотрены основные методы анализа, применяемые для контроля примесей в лекарственных средствах. В третьем подразделе проанализированы определения термина «стандартный образец» согласно ведущим зарубежным фармакопеям и Государственной Фармакопее Российской Федерации (ГФ РФ) XV издания, а также национальным и международным законодательным стандартам в области аттестации средств измерений, описаны области применения СО примесей в контроле качества лекарственных средств, выявлена крайняя степень недостаточности номенклатуры отечественных СО примесей, предложена схема оценки приоритетности выбора СО примесей к разработке, обоснована необходимость разработки СО примеси А кетопрофена и примеси А пропранолола. Четвертый и пятый подразделы посвящены описанию физико-химических и фармакологических свойств групп лекарственных средств, к которым относятся кетопрофен (НПВС) и пропранолол ( $\beta$ -адреноблокаторы). В шестом подразделе рассмотрены подходы к получению СО примесей, на основании анализа путей образования определены оптимальные методы получения СО примесей

кетопрофена и пропранолола. В седьмом подразделе представлены подходы к аттестации СО примесей лекарственных средств.

**Вторая глава** диссертации содержит описание объектов исследования, перечень оборудования, использованных реактивов и расходных материалов, описание процессов синтеза, выделения и очистки примеси А кетопрофена и примеси А пропранолола; методик идентификации СО примесей с помощью методов ИК-спектromетрии,  $H^1$  и  $C^{13}$  ЯМР-спектроскопии, масс-спектрoметрии, общих фармакопейных показателей качества, описание и валидацию методик определения чистоты и остаточных органических растворителей в разрабатываемых СО примесей, а также подход к определению содержания основного вещества в СО примесей методом баланса масс.

**Третья глава** посвящена обсуждению результатов диссертационного исследования. Представлены результаты апробации схемы синтеза и очистки материала примеси А кетопрофена. Экспериментально подтверждена эффективность стадии очистки примеси А кетопрофена с помощью препаративной ВЭЖХ. Приведены результаты апробации схемы синтеза материала примеси А пропранолола. Структуры полученных примесей подтверждены с помощью комплекса физико-химических несравнительных методов анализа: ИК-спектрoметрии, масс-спектрoметрии и ЯМР-спектроскопии. Для материалов примесей представлены результаты определения общих фармакопейных показателей качества «Описание», «Вода», «Растворимость» и «Сульфатная зола». Рассмотрены результаты валидации методик определения чистоты материалов примесей: показана специфичность предложенных методик в отношении продуктов деградации изучаемых соединений с помощью стресс-испытаний. Экспериментально установлены значения ПКО методик. Подтверждена линейность, правильность и прецизионность методик в выбранном аналитическом диапазоне концентраций. Представлены результаты определения хроматографической чистоты полученных образцов примеси А кетопрофена и примеси А пропранолола. Рассмотрены результаты валидации унифицированной методики определения ООР для двух разрабатываемых примесей: подтверждена ее специфичность в отношении растворителей, используемых в процессе синтеза изучаемых соединений. Экспериментально установлены значения ПКО растворителей. Подтверждена линейность, правильность и прецизионность методики в диапазоне концентраций от ПКО до 120% относительно установленного содержания растворителей (0,05 мг/мл). Представлены результаты определения содержания ООР в полученных образцах примеси А кетопрофена и примеси А пропранолола. С помощью метода баланса подтверждена их высокая степень чистоты и соответствие требованиям, предъявляемым к веществам, предназначенным для использования в качестве СО при контроле качества лекарственных

средств. Установлены показатели качества СО примеси А кетопрофена и примеси А пропранолола.

**Заключение** включает в себя краткие обобщающие выводы об актуальности проведенного исследования и его значимости для обеспечения контроля качества лекарственных средств с применением отечественных СО.

**Общие выводы** являются логическим следствием полученных диссертантом результатов и соответствуют цели исследования и поставленным задачам.

В **приложениях** приведены технологические схемы получения примесей, материальные балансы, паспорта ГСО утвержденного типа на примесь А кетопрофена и примесь А пропранолола, выданные ООО «НЦСО», а также четыре акта о внедрении.

### **Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации**

Содержание автореферата соответствует требованиям и отражает основные положения диссертации. Актуальность темы, степень её разработанности, цели и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, материалы и методы исследования, положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробация результатов, личный вклад соискателя, соответствие диссертационного исследования паспорту научной специальности, связь исследования с проблемным планом фармацевтических наук, публикации, описание объема и структуры диссертации, общие выводы по работе, отраженные в диссертации и автореферате, совпадают.

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

Диссертационная работа представляет собой совокупность исследований, направленных на синтез и характеристику примесей лекарственных средств с целью их аттестации в качестве СО для фармацевтического применения. К несомненным преимуществам работы следует отнести ее практическую значимость в части создания методологической основы для импортозамещения СО в отечественной фармацевтической промышленности.

Несмотря на общее положительное впечатление от работы, при ее рассмотрении возник ряд вопросов и замечаний:

#### **Вопросы:**

1. Чем обусловлен выбор аналитических длин волн в методиках оценки чистоты примесей кетопрофена и пропранолола?

2. Почему при оценке правильности и прецизионности методик определения чистоты выбран метод стандартных добавок? На каком основании была выбрана концентрация модельных растворов на уровне 100 % при оценке данных характеристик?
3. Как проводили оценку стабильности при хранении разрабатываемых СО примесей. Какие условия хранения установлены? Изучалось ли воздействие светового излучения на стабильность СО примесей?

**Замечания:**

1. Поскольку автором указано, что способ синтеза примеси А кетопрофена основан на литературных данных о синтезе кетопрофена и его производных, вероятно, в обзоре литературы следовало бы рассмотреть схемы синтеза более подробно.
2. В главе «Материалы и методы» названия реактивов приведены не в соответствии с их фармакопейными наименованиями.
3. В таблице 21 (стр. 69) в порядке хроматографирования проб при определении ООР не указан испытуемый раствор.
4. В обсуждении результатов оценки специфичности методик определения чистоты разрабатываемых примесей следовало привести репрезентативные хроматограммы образцов после воздействия в выбранных условиях стресс-испытаний.
5. При определении остаточных органических растворителей методом парофазной газовой хроматографии целесообразно рассмотреть возможность использования внутреннего стандарта.
6. В работе встречаются некорректные термины, единичные опечатки и неудачно сформулированные выражения.

Вышеперечисленные вопросы и замечания носят уточняющий характер и не снижают научной и практической значимости диссертационного исследования.

**Заключение**

Таким образом, диссертация 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 завершённой научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи в области разработки СО для контроля качества социально-значимых лекарственных средств по показателю

«Родственные примеси». По своей научной новизне, теоретической и практической значимости, объему экспериментальных исследований диссертационная работа Шульги Николая Андреевича 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 г. (с изменениями, утвержденными приказом ректора №1179 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.

### **Официальный оппонент**

Ведущий научный сотрудник лаборатории стандартизации и контроля качества лекарственных средств отдела качества и технологии лекарственных средств федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», кандидат фармацевтический наук (специальность 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия)

« 30 » \_\_\_\_\_ 10 \_\_\_\_\_ 2025 г.

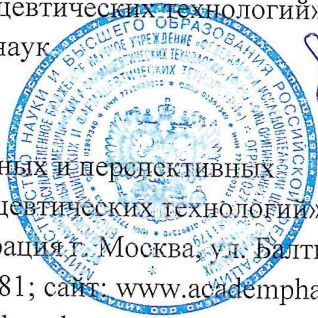


Сергеева Мария Сергеевна

Подпись Сергеевой Марии Сергеевны заверяю:

Ученый секретарь

ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»  
кандидат биологических наук



Екатерина Валерьевна Васильева

Контактные данные:

ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»  
125315, Российская Федерация г. Москва, ул. Балтийская, д. 8  
Телефон: +7 (499) 151-18-81; сайт: [www.academpharm.ru](http://www.academpharm.ru)  
e-mail: [sergeeva\\_m\\_s@academpharm.ru](mailto:sergeeva_m_s@academpharm.ru)