

УТВЕРЖДАЮ

Исполняющий обязанности ректора
ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России
канд. мед. наук

Илья Леонидович Глушенко

«17» октября 2025 г.

17.10.2025 № 140-17/146
На _____ от _____

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу Шульги Николая Андреевича на тему «Разработка способов получения примесей некоторых лекарственных средств и их аттестация в качестве стандартных образцов», представленную к защите в диссертационный совет ДСУ 208.002.02 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) на соискание учёной степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия

Актуальность темы исследования

Актуальность рассматриваемого диссертационного исследования Шульги Николая Андреевича определяется тем, что обеспечение населения Российской Федерации высококачественными, безопасными и эффективными лекарственными средствами закреплено на законодательном уровне. При этом надлежащий контроль чистоты активных фармацевтических субстанций так и готовых лекарственных форм, в частности по показателям родственных примесей, невозможен без использования аттестованных стандартных образцов соответствующих соединений. Применение таких образцов обеспечивает точность, достоверность и метрологическую прослеживаемость результатов аналитических измерений.

В настоящее время основная доля стандартных образцов примесей лекарственных средств представлена импортной продукцией, преимущественно из стран Европейского союза и Соединённых Штатов Америки. Зависимость от импорта подобных стандартных образцов обуславливает для отечественных фармацевтических предприятий значительные экономические, валютные и логистические риски, включая ограниченный доступ к новым позициям и нестабильность поставок. Дополнительно существует вероятность поступления на рынок поддельных стандартных образцов либо образцов, свойства которых могли измениться вследствие нарушения условий хранения или транспортирования, что создаёт угрозу достоверности результатов аналитического контроля и повышает риски для системы обеспечения качества лекарственных средств. В этой связи развитие национальной научно-технологической инфраструктуры, направленной на синтез, сертификацию и производство отечественных стандартных образцов примесей, является насущной и приоритетной задачей, полностью соответствующей стратегическим целям развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2030 года.

В представленной диссертационной работе автором обоснован выбор в качестве модельных объектов двух соединений — примеси А кетопрофена, представляющей группу нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), и примеси А пропранолола, относящейся к β -адреноблокаторам. Для достижения поставленной цели разработаны лабораторные регламенты получения указанных примесей и предложены подходы к их аттестации в качестве стандартных образцов, что имеет высокую практическую и научную значимость.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационное исследование проведено в соответствии с Программой фундаментальных научных исследований в Российской Федерации на долгосрочный период – с 2021 по 2030 годы (утверждена распоряжением Правительства Российской Федерации от 31.12.2020 № 3684-р); Стратегией

развития фармацевтической промышленности Российской Федерации от 07.06.2023 № 1495-р); Планом научно-исследовательских работ кафедры фармацевтической и токсикологической химии им. А. П. Арзамасцева Института фармации им. А. П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и является фрагментом исследования по теме: «Совершенствование образовательных технологий додипломного и последипломного медицинского и фармацевтического образования» (№ 01.011.68237).

Новизна исследований и полученных результатов

Научная новизна полученных результатов заключается в том, что автором впервые проведен системный анализ известных примесных соединений в лекарственных препаратах выбранных групп и определена приоритетность и очередность их синтеза и аттестации в качестве стандартных образцов. Им разработаны и экспериментально апробированы лабораторные регламенты получения материалов примесей кетопрофена и пропранолола с использованием современных методов синтеза и очистки. Для предложенных регламентов выполнен расчёт материального баланса и представлена технологическая схема процесса, обеспечивающая воспроизводимость и аналитическую достоверность получаемых результатов с использованием доступных реактивов.

Предложены критерии интерпретации результатов для достоверной идентификации полученных материалов и допуска для последующей аттестации.

Разработаны и валидированы методики оценки чистоты материала, включая методики определения посторонних примесей методом высокоэффективной жидкостной хроматографии и остаточных органических растворителей методом газовой хроматографии в соответствии с действующей ГФ РФ XV изд. Валидация методик соответствует требованиям ОФС «Валидация аналитических методик» ГФ РФ XV изд., что определяет достоверность полученных данных.

Кроме того, полученные материалы примесей испытаны по общим фармакопейным показателям качества—описание, растворимость, сульфатная

зола и определение воды. Для аттестации массовой доли основного вещества предложен метод массового баланса в соответствии с действующей нормативной документацией.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Результаты диссертационного исследования имеют научно-практическое и теоретическое значение для фармацевтической науки в рамках дисциплины «Фармацевтическая химия» и могут быть использованы в целях расширения представления о свойствах примеси А кетопрофена и примеси А пропранолола, подходах к синтезу и очистке данных веществ, принципах и подходах аттестации стандартных образцов примесей лекарственных средств.

Полученные результаты, положения, выводы и рекомендации диссертации Шульги Н. А. внедрены в следующих организациях:

- в учебный процесс кафедры фармацевтической и токсикологической химии имени А. П. Арзамасцева и кафедры химии Института Фармации имени А. П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) при преподавании дисциплин «Общая фармацевтическая химия» и «Органическая химия»;

- в деятельность общества с ограниченной ответственностью «Национальный центр стандартных образцов» в части разработки, аттестации и производства стандартных образцов утвержденного типа;

- в рабочий процесс отдела по реализации проекта разработки стандартных образцов в части разработки, аттестации и производства стандартных образцов примесей утвержденного типа в Федеральном бюджетном учреждении «Государственный институт лекарственных средств и надлежащих практик» Министерства промышленности и торговли Российской Федерации;

- в рабочий процесс общества с ограниченной ответственностью «Рефлабфарм» в части синтеза примесей активной фармацевтической субстанции кетопрофена и пропранолола, и использования СО примеси А кетопрофена ГСО № 12058-2022 и примеси А пропранолола ГСО № 11935-2022.

Разработанные стандартные образцы внесены в федеральную государственную информационную систему (ФГИС) «Аршин» под номерами ГСО № 12058-2022 и ГСО № 11935-2022.

Личный вклад автора

Автору принадлежит основная роль в выборе темы диссертационного исследования, постановке цели и конкретных задач, разработке авторской концепции и дизайна исследования, проведен весь комплекс экспериментальных и лабораторных работ, включая синтез и очистку материалов примесей, идентификацию и валидацию методик анализа органических примесей и остаточных растворителей. Им самостоятельно выполнена статистическая обработка полученных данных, их интерпретация, анализ и обобщение. Результаты проведенных исследований были систематизированы и внедрены в практику научно-исследовательских и образовательных организаций при непосредственном участии автора.

Рекомендации по использованию результатов работы и выводов диссертации

Основные результаты, полученные в ходе диссертационного исследования, практические рекомендации по результатам и выводам могут служить основой для дальнейших исследований, направленных на локализацию процессов получения иных примесных соединений указанных лекарственных средств, что в совокупности позволит сформировать полный технологический цикл — от синтеза действующего вещества и всех его примесей до производства стандартных образцов на территории Российской Федерации с использованием отечественных реактивов. Комплексная реализация предложенной методологии обеспечит создание полностью импорт-независимого набора стандартных образцов для контроля качества активных фармацевтических субстанций и готовых лекарственных форм, с их последующим внедрением в систему государственного контроля качества лекарственных средств в Российской Федерации.

Федерации и Евразийском экономическом союзе, после присвоения статуса межгосударственных стандартных образцов, обеспечивающих унификацию метрологических и фармацевтических требований на пространстве ЕАЭС.

Публикации по теме исследования

По результатам исследования автором опубликовано 7 работ, в том числе 5 научных статей в изданиях, индексируемых в международных базах данных Scopus, Chemical Abstracts, 2 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 1 – зарубежной конференции).

Оценка содержания диссертации и её завершённости

Диссертационная работа выполнена на 151 страницах, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов и обсуждения, выводов, списка сокращений и условных обозначений, списка литературных источников, приложения. Диссертация содержит 60 таблиц: 58 таблиц в основной части и 2 таблиц в приложениях; 32 рисунка, 109 источников литературы, из них 33 на русском языке и 76 зарубежных, 10 приложений.

Введение соответствует требованиям оформления диссертационных исследований и содержит все необходимые пункты.

Глава 1 посвящена литературному обзору отечественной и зарубежной литературы, обсуждены вопросы регулирования примесей ЛС, дана краткая характеристика рынка стандартных образцов примесей ЛС, приведено обоснование выбору объектов исследования, описаны возможные механизмы формирования целевых примесей в ЛС и нормативные требования к процедуре аттестации стандартных образцов примесей.

В главе 2 описаны используемые материалы и методы, в частности: сведения об объектах и методах исследования, лабораторных регламентах получения примесей, разработанных методиках идентификации, определения органических примесей и остаточных органических растворителей в материале примесей, а также процедуре валидации аналитических методик. Представлены

методики определения массовой доли основного вещества стандартного образца, а также данные методического характера.

В главе 3 содержатся результаты полученных экспериментальных данных и их описание. Подробно описана оценка эффективности лабораторных регламентов получения примесей, интерпретация данных идентификации примесей, представлены результаты проведенных испытаний оценки чистоты материала и валидационных характеристик методик.

В Заключение описываются результаты проведенного исследования и перспективы их дальнейшего применения.

Выводы диссертации полностью соответствуют поставленным целям и задачам, и логически вытекают из содержания.

Однако при изучении диссертации выявлены некоторые вопросы, которые стоило бы обсудить при защите работы:

1. Как Вы оцениваете перспективы практического внедрения разработанных стандартных образцов примесей: какие препятствия могут возникнуть при масштабировании их синтеза и обеспечении долгосрочной стабильности?

2. Каковы основные сложности при разработке многостадийных методов синтеза примесей лекарственных средств, в частности, при выборе оптимальных условий реакций для обеспечения селективности каждого этапа; каким образом контролируется появление нежелательных примесей на промежуточных стадиях синтеза и предотвращается образование побочных продуктов? Возможно ли было применить другие способы получения исследуемых примесей?

3. С какими отраслевыми противоречиями между требованиями различных фармакопей (например, Государственной фармакопеи РФ и Фармакопеи ЕАЭС) к стандартным образцам примесей Вы столкнулись, и каким образом, по Вашему мнению, эти расхождения могут быть устранены?

4. Каким образом Вы можете объяснить значительную асимметрию пика примеси А кетопрофена при проведении препаративной стадии очистки? Является ли этот фактор типичным для данной методики очистки?

5. Каким образом определялся срок и необходимые условия хранения полученных стандартных образцов?

6. Какие из приведённых методов планируется включить в НД на представленные примеси?

7. Будут ли отличия в методах анализа субстанций лекарственных препаратов и субстанций примесей?

8. С чем связано высокое значение свободного члена в уравнении линейности?

Все выше указанные замечания и вопросы носят рекомендательный характер и не уменьшают научную значимость диссертационного исследования.

Заключение

Диссертация Шульги Николая Андреевича на тему: «Разработка способов получения примесей некоторых лекарственных средств и их аттестация в качестве стандартных образцов» на соискание учёной степени кандидата фармацевтических наук является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи получения стандартных образцов примеси А кетопрофена и примеси А пропранолола, 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 № 0692/Р от 06.06.2022 (с изменениями, утвержденными приказом ректора № 1179 от 29.08.2023, приказом № 0787/Рот24.05.2024), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а, её автор, Шульга Николай Андреевич заслуживает присуждения искомой учёной степени по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.


Отзыв о научно-практической значимости диссертационной работы Шульги Николая Андреевича обсуждён и утверждён на совместном заседании кафедры фармацевтической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения, протокол № 4 от 23 октября 2025 г.

Отзыв составила:

Заведующий кафедрой

фармацевтической химии

ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России

доктор фармацевтических наук, профессор  Ивановская Елена Алексеевна

Подпись д-ра фармацевт. наук, профессора Ивановская Е.А. заверяю,

Ученый секретарь ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России

д-р мед. наук, профессор

27.10.2025 г.



М.Ф.Осипенко

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 630091, г. Новосибирск, ул. Красный проспект, д. 52, тел. +7(383) 222-32-04, e-mail rectorngmu@yandex.ru, web-сайт <http://www.ngmu.ru>