

## УТВЕРЖДАЮ

Первый проректор  
Федерального государственного  
автономного образовательного учреждения  
высшего образования Первый Московский  
государственный медицинский университет  
имени И. М. Сеченова Министерства  
здравоохранения Российской Федерации  
(Сеченовский Университет),  
Член-корр. РАН, д.м.н., профессор  
Свистунов Андрей Алексеевич



\_\_\_\_\_ 2024 г.

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕГО УЧРЕЖДЕНИЯ

федерального государственного автономного образовательного учреждения  
высшего образования Первый Московский государственный медицинский  
университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения  
Российской Федерации (Сеченовский Университет) о научно-практической  
ценности диссертации Качалкина Максима Николаевича на тему: «Разработка  
сорбентов для твердофазной экстракции лекарственных средств, содержащих  
ароматические карбоновые кислоты и их производные», представленной на  
соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по  
специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия

9  
листо в № 1280/02-23-43  
06 05 20 24

федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего  
образования "Самарский государственный  
медицинский университет" Министерства  
здравоохранения Российской Федерации

#### Актуальность темы

Одним из перспективных вариантов пробоподготовки в контроле качества  
лекарственных средств синтетического и природного происхождения, эколого-  
фармацевтическом мониторинге, биоаналитических исследованиях является  
твердофазная экстракция, позволяющая за счет использования сорбентов и  
подбора условий экстракции осуществлять изолирование и/или очистку  
аналитов различной химической.

В качестве сорбентов для твердофазной экстракции используются  
различные материалы на основе силикагеля, оксида алюминия и синтетические

полимерные сорбенты. В последнее время широко применяются полимерные сорбенты, благодаря их химической стабильности, широкому диапазону физико-химических характеристик и возможности их целенаправленного дизайна, определяющего параметры.

Ароматические карбоновые кислоты и их производные нашли применение в качестве активных фармацевтических субстанций при производстве лекарственных средств. На фармацевтическом рынке РФ представлен ряд комбинированных лекарственных препаратов, содержащих бензойную, салициловую, ацетилсалициловую кислоты, бензокаин, прокаин и их комбинации. Для вышеуказанной группы препаратов в анализе применяются в основном аналитические методы, связанные с разделением компонентов, например, хроматографические методы и капиллярный электрофорез. Для реализации инструментальных хроматографических методов анализа необходимо дорогостоящее аналитическое оборудование, что вместе с нехваткой квалифицированных специалистов-операторов, препятствует масштабному внедрению этих методов в рутинную практику.

В то же время использование в количественном анализе УФ-спектрометрии требует тщательного удаления сопутствующих соединений, которые могут давать вклад в спектр. В этом плане использование твердофазной экстракции/сорбции перспективно.

Таким образом, можно заключить, что в диссертационной работе Качалкина М.Н. представлено решение актуальных научных задач специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия, таких как получение сорбентов на основе производных целлюлозы для твердофазной экстракции ароматических карбоновых кислот, исследование функциональных и структурных характеристик сорбентов, разработка методик анализа лекарственных препаратов, содержащих ароматические карбоновые кислоты и их производные, а также математическое моделирование величины сорбционной емкости на основе структурных характеристик анализируемых веществ и порозиметрических характеристик сорбентов.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-

исследовательской работы ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России «Химико-фармацевтические, биотехнологические, фармакологические и организационно-экономические исследования по разработке, анализу и применению фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов» (№ государственного учета АААА-А19-119051490148-7).

### **Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов**

Автором впервые получены образцы сорбентов на основе гипромеллозы и этилцеллюлозы для твердофазной экстракции бензойной, салициловой, ацетилсалициловой кислот, бензокаина и прокаина.

Установлены структурные (химическое строение, порозиметрические параметры) и функциональные (сорбционная емкость, селективность) характеристики сорбентов на основе гипромеллозы и этилцеллюлозы. Определено образцы сорбентов с максимальным уровнем «упаковки» пор имеют максимальное значение сорбционной емкости по анализируемым веществам.

Показана статистически значимая связь между молекулярными дескрипторами ароматических карбоновых кислот и их производных: коэффициентом липофильности, общей площади поверхности молекулы, коэффициентом молекулярной рефракции и значением сорбционной емкости гипромеллозных сорбентов.

Получены математические модели для прогнозирования значений сорбционной емкости гипромеллозных и этилцеллюлозных сорбентов на основе величин молекулярных дескрипторов ароматических карбоновых кислот и ряда их производных, а также на основе порозиметрических характеристик сорбентов (удельной площади поверхности, общего объема и среднего диаметра пор).

Автором использованы современные физико-химические методы анализа и статистические методы исследования. Результаты апробированы и подтверждены внедрением в практику. Обработка результатов исследований проведена методом статистического анализа данных. Сформулированные в

диссертации выводы аргументированы и логически вытекают из результатов анализа и четко аргументированы.

### **Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций**

Диссертационная работа Качалкина Максима Николаевича выполнена на современном уровне с использованием различных физико-химических методов анализа и компьютерных программ. Обоснованность и достоверность научных положений и выводов базируется на фактическом материале (результатах экспериментальных исследований и их статистико-математических характеристиках) и не вызывает сомнений. Задачи, поставленные диссертантом в соответствии с целью работы, полностью согласуются с выводами автора и подтверждаются результатами проведенных исследований.

Основные положения исследования доложены на международных, всероссийских и региональных конференциях и конгрессах.

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, в том числе 4 работы в журналах из перечня рецензируемых научных изданий. Получен 1 патент на изобретение

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

Теоретическая значимость заключается в направленном получении полимерных сорбентов на основе производных целлюлозы для разделения ароматических карбоновых кислот и их производных в формате твердофазной экстракции. На основе математического моделирования предложены варианты прогнозирования ключевых параметров сорбентов, определяющих эффективность их применение в аналитической практике.

Предложен способ получения сорбентов на основе гипромеллозы и этилцеллюлозы для твердофазной экстракции бензойной, салициловой, ацетилсалициловой кислот, бензокаина и прокаина. Получен патент на изобретение «Способ получения селективного сорбента для твердофазной экстракции» (Патент РФ №2765188 от 26.01.2022 г.).

Предложен вариант пробоподготовки лекарственных препаратов с ароматическими карбоновыми кислотами и их производными методом твердофазной экстракции на гипромеллозных и этилцеллюлозных сорбентах в режиме ступенчатого элюирования водой очищенной и элюентами, обеспечивающих ионизацию анализируемых веществ.

Разработаны аналитические методики количественного определения ароматических карбоновых кислот и их производных в лекарственных препаратах «Ацербин», «Колломак», «Кофеин-бензоат натрия», «Аскофен УЛЬТРА», «Цитрамон П», «Меновазин», «Беллалгин» и «Белластезин». Данные методики основаны на пробоподготовке методом твердофазной экстракции на полученных сорбентах с последующим спектрофотометрическим количественным определением целевых аналитов.

На примере лекарственных препаратов, содержащих ароматические карбоновые кислоты и их производные, проведена сравнительная метрологическая оценка аналитических методик с использованием этапа твердофазной экстракции и аналитических методик, исключая данный этап.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов**

Спектрофотометрические методики количественного определения лекарственных средств, содержащих ароматические карбоновые кислоты и их производные, с применением сорбентов для твердофазной экстракции на этапе пробоподготовки апробированы и внедрены в практическую деятельность ООО «Самарская фармацевтическая фабрика», ООО «Лекарь», государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Центр контроля качества лекарственных средств Самарской области».

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация построена традиционно, состоит из введения, обзора литературы (глава I), экспериментальной части (главы II – V), общих выводов,

приложений. Список литературы включает 154 источника, из них 120 на иностранных языках.

**Во введении** раскрыта актуальность, степень разработанности темы, поставлены цель и задачи исследования, описана научная новизна, теоретическая и практическая значимость, личный вклад автора, связь задач с планом научно-исследовательской работы, публикации, внедрение результатов исследования, методология и методы исследования, положения, выдвигаемые на защиту, степень достоверности научных положений, апробация результатов исследований, объем и структура работы.

**В первой главе (обзор литературы)** представлен обзор литературы по сорбентам для твердофазной экстракции, методах анализа лекарственных средств, содержащих ароматические карбоновые кислоты и их производные. Отмечена перспективность применения сорбентов для твердофазной экстракции на основе производных целлюлозы для пробоподготовки комбинированных лекарственных препаратов.

**Во второй главе** автором описаны объекты исследования, приведены методики исследования.

**Третья глава** получению сорбентов для твердофазной экстракции ароматических карбоновых кислот и их производных, исследованию структурных и функциональных характеристик, полученных образцов сорбентов.

**В четвертой главе** приведены этапы разработки методик количественного определения лекарственных средств, содержащих ароматические карбоновые кислоты и их производные, метрологические характеристики предложенных методик количественного определения в контроле качества лекарственных средств

**Пятая глава** посвящена математическому моделированию величины сорбционной емкости гипромеллозных и этилцеллюлозных сорбентов на основе структурных характеристик анализируемых веществ и порозиметрических характеристик полученных образцов сорбентов.

Каждая глава заканчивается выводами. В общих выводах отражены

основные результаты исследований.

Приложения содержат данные о практическом применении результатов диссертационного исследования.

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

Содержание автореферата и печатных работ соответствует материалам диссертации.

### **Замечания по диссертационной работе**

При общей положительной оценке диссертационной работы возникли следующие вопросы и замечания:

1. Методика синтеза сорбентов приведена дважды – в главе 2 Материалы и методы и главе 3, где описывается разработка этой методики. По нашему мнению, целесообразно было привести ее только в главе 3, как собственные исследования.
2. Не указан выход целевого продукта синтеза разрабатываемых сорбентов.
3. В диссертации описывается лабораторный синтез сорбентов. Проводилась ли наработка сорбентов в промышленных условиях? Если да, насколько успешно происходит «масштабирование» синтеза? Сорбенты, полученные в промышленном синтезом, соответствуют по составу, пористости и сорбционной емкости образцам, полученным в лабораторных условиях?
4. Подразумевается ли регенерация сорбентов после их использования в анализе? Если да, как будет обеспечиваться чистота и воспроизводимость сорбционных свойств, как будет проводиться очистка, кондиционирование?
5. Следует отметить некоторые орфографические ошибки и неточности при описании. Так в методике (с.34) не указан состав раствора для элюирования бензойной, салициловой и ацетилсалициловой кислот.

6. На рис.16 (с.76) не приведен УФ-спектр поглощения извлечения препарата «Колломак», хотя ссылка на него есть в тексте и подписи к рисунку.

Данные замечания и вопросы носят уточняющий характер, не являются принципиальными и не снижают ценности выполненного диссертационного исследования.

### **Заключение**

Диссертационная работа Качалкина Максима Николаевича на тему: «Разработка сорбентов для твердофазной экстракции лекарственных средств, содержащих ароматические карбоновые кислоты и их производные», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия, является самостоятельным законченным научно-квалификационным исследованием по актуальной теме, результаты которой имеют существенное значение для современной фармации, в области фармацевтической химии.

В исследовании Качалкина М.Н. решена важная современная научная задача по разработке сорбентов на основе производных целлюлозы для твердофазной экстракции ароматических карбоновых кислот.

Диссертационная работа Качалкина Максима Николаевича соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. постановления Правительства РФ от 25.01.2024 г. №62), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Отзыв на диссертацию обсуждён на заседании кафедры фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева Института фармации им. А.П. Нелюбина Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый

Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (протокол № 10 от 17.04.2024 г.).

Директор Института фармации им. А.П. Нелюбина, заведующая кафедрой фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), доктор фармацевтических наук, профессор (3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия, 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология)

Раменская Галина Владиславовна

ПОДПИСАТЬ ЗАВЕРЯЮ

Начальник отдела  
Ученого совета

*Г.В. Комякина*

22 04 24

*С уважением, Галина Владиславовна* 06.05.24 *Галина*