

## УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научно-технологическому  
развитию ФГАОУ ВО Первый МГМУ  
имени И.М. Сеченова Минздрава России  
(Сеченовский Университет)  
доктор фармацевтических наук, доцент



В.В. Тарасов

2025 г.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### **ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)**

на основании решения заседания кафедры фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Диссертация «Разработка способов получения примесей некоторых лекарственных средств и их аттестация в качестве стандартных образцов» на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук выполнена на кафедре фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Шульга Николай Андреевич, 1998 года рождения, гражданство Российская Федерация, окончил ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в 2022 году по специальности «Фармация».

*В.В.Т.*

В 2022 году зачислен в число аспирантов 1-го курса на очную форму обучения по основной профессиональной образовательной программе высшего образования - подготовки научных и научно-педагогических кадров в аспирантуре по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 2125/Ао выдана в ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в 2025 году.

С 2025 года работает в должности преподавателя кафедры фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по настоящее время.

#### **Научный руководитель:**

Гегечкори Владимир Ираклиевич, кандидат фармацевтических наук, доцент, доцент кафедры фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Разработка способов получения примесей некоторых лекарственных средств и их аттестация в качестве стандартных образцов», представленного на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия, принято следующее заключение:

- **Оценка выполненной соискателем работы**

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 по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия,

фармакогнозия представляет собой законченное, самостоятельное исследование, полностью соответствует требованиям, предъявляемым кандидатским диссертациям, и может быть представлена к защите. Диссертационная работа направлена на решение задачи улучшения научно-методологической базы Российской Федерации в области разработки стандартных образцов примесей лекарственных средств.

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

Обеспечение населения высококачественными, безопасными и эффективными лекарственными средствами (ЛС) является стратегическим приоритетом российской системы здравоохранения, закрепленным в Конституции Российской Федерации (ст. 41) и Федеральном законе Российской Федерации № 61-ФЗ от 12.04.2010 «Об обращении лекарственных средств». Препараты массового потребления, такие как кетопрофен (нестероидное противовоспалительное средство) и пропранолол ( $\beta$ -адреноблокатор) активно применяются при лечении социально значимых заболеваний - сердечно-сосудистых патологий, хронических воспалительных процессов и болевых синдромов. Однако массовое производство дженериков данных ЛС сопряжено с рисками накопления примесей - продуктов синтеза, дегградации или контаминации, способных снижать терапевтическую эффективность и повышать токсикологическую нагрузку на пациентов.

Контроль качества ЛС, включая контроль по показателю «Родственные примеси», невозможен без применения стандартных образцов (СО), обеспечивающих воспроизводимость результатов и метрологическую прослеживаемость. Хроматографические методы, используемые в аналитической практике, требуют использования СО для количественного определения примесей. Однако в Российской Федерации подавляющее большинство СО импортируется, что создает системные риски, связанные с валютной волатильностью, логистическими и санкционными ограничениями. Это ставит отечественную фармацевтическую промышленность в зависимое положение, увеличивает себестоимость контроля качества и угрожает

безопасности лекарственного обеспечения населения.

Разработка отечественных СО примесей для кетопрофена и пропранолола соответствует целям государственной Стратегии развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2030 года, утвержденной Распоряжением Правительства Российской Федерации от 07.06.2023 № 1495-р, направленной на импортозамещение и повышение конкурентоспособности национальной продукции. Актуальность темы обусловлена решением задач в области производства фармацевтических субстанций и создания методологической базы для синтеза и аттестации СО примесей различного происхождения.

Значимость проведенного исследования продиктована потребностью в увеличении ассортимента российских стандартных образцов СО, что позволит минимизировать зависимость отечественной фармацевтической промышленности от иностранных СО. Ключевой задачей выступает укрепление позиций российской фармацевтической продукции на глобальном рынке за счет сохранения требуемых стандартов качества и соответствия международным регуляторным требованиям, в том числе требованиям технических регламентов Евразийского экономического союза.

• **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации**

Автору принадлежит определяющая роль на всех этапах исследования. Им самостоятельно проведен анализ отечественных и зарубежных научных источников и нормативных документов, сформулированы цель и задачи работы, а также разработаны методики синтеза и очистки объектов исследования. Автор лично выполнил комплекс работ по валидации методик анализа органических примесей и остаточных органических растворителей. Подтвердил подлинность материалов с применением инструментальных методов: инфракрасной спектроскопии, спектроскопии ядерного магнитного резонанса и масс-спектрометрии, с последующей интерпретацией спектральных данных для подтверждения структуры синтезированных соединений. На основе

проведенных исследований автором осуществлена статистическая обработка результатов, что позволило обосновать критерии качества СО.

Автор непосредственно участвовал в получении и аттестации СО, включая оценку чистоты и соответствия требованиям, предъявляемым к СО. Результаты работы были систематизированы в тексте диссертации, представлены в научных статьях и тезисах докладов, опубликованных в рецензируемых изданиях, и озвучены на профильных конференциях.

- **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Полученные результаты исследования обладают высокой достоверностью благодаря большому объему полученных первичных данных, использованию специфичных и чувствительных инструментальных методов исследования, таких как высокоэффективная жидкостная хроматография, газовая хроматография, инфракрасная спектроскопия, спектроскопия ядерного магнитного резонанса, масс-спектрометрия, а также надлежащих статистических методов обработки данных. Достоверность полученных результатов обеспечивается использованием поверенного и аттестованного оборудования, а также проведением полного цикла валидации методик определения органических примесей и остаточных органических растворителей, в соответствии с требованиями Общей фармакопейной статьи № ОФС1.1.0012 «Валидация аналитических методик» Государственной фармакопеи Российской Федерации XV издания, утвержденной Приказом Минздрава России от 20.07.2023 № 377.

- **Научная новизна результатов проведенных исследований**

Разработана методика получения и аттестации СО примесей для ЛС кетопрофена и пропранолола, включающая рациональный синтез материалов примесей, методики идентификации и установления массовой доли основного вещества. Для подтверждения структуры синтезированных соединений применен комбинированный подход на основе инфракрасной спектроскопии, спектроскопии ядерного магнитного резонанса и масс-спектрометрии. Разработанные методики определения органических примесей и

остаточных органических растворителей валидированы в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи Российской Федерации XV издания и могут применяться при производстве данных СО. Материалы примесей исследованы методами фармакопейного анализа по показателям «Описание», «Сульфатная зола», «Определение воды», «Растворимость».

- **Практическая значимость проведенных исследований**

Установленные нормы качества для СО примеси А кетопрофена и пропранолола соответствуют требованиям, предъявляемым к СО, и включены в проекты спецификации на СО. Методологические подходы рекомендованы для использования при работе с другими ЛС групп нестероидных противовоспалительных средств и  $\beta$ -адреноблокаторов, способствуя развитию системы производства отечественных СО примесей ЛС и минимизации зависимости от импортных аналогов. Результаты исследований способствуют повышению безопасности ЛС, снижению себестоимости контроля качества и укреплению конкурентоспособности отечественной фармацевтической промышленности. Кроме того, разработанные и аттестованные СО могут применяться при экспертизе ЛС кетопрофена и пропранолола.

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

Результаты исследования вносят значимый вклад в реализацию стратегии импортозамещения и повышения качества лекарственного обеспечения населения. Результаты исследования имеют междисциплинарное значение, объединяя достижения в области аналитической химии и метрологии в фармацевтической промышленности.

Полученные данные расширяют представления о методах получения и очистки материалов примесей ЛС для разработки стандартных образцов. Кроме того, они дополняют имеющуюся информацию о механизмах образования примесей в ЛС группы нестероидных противовоспалительных средств и  $\beta$ -адреноблокаторов.

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской

диссертации Шульги Николая Андреевича на тему «Разработка способов получения примесей некоторых лекарственных средств и их аттестация в качестве стандартных образцов» внедрены в учебный процесс кафедры фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева и кафедры химии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) при изучении дисциплин «Общая фармацевтическая химия» и «Органическая химия», читаемых студентам по направлению подготовки (специальности) 33.05.01 Фармация (акт № 617 от 01.04.2025); внедрены в деятельность общества с ограниченной ответственностью «Национальный центр стандартных образцов» (ООО «НЦСО»), акт № б/н от 05.07.2023, в части разработки, аттестации и производства стандартных образцов утвержденного типа; внедрены 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» (ФБУ «ГИЛС и НП»), акт № б/н от 28.06.2023; внедрены в рабочий процесс общества с ограниченной ответственностью «Рефлабфарм» (акт № 090425/1 от 09.04.2025) 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.

- **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Диссертационная работа Шульги Николая Андреевича на тему «Разработка способов получения примесей некоторых лекарственных средств и их аттестация в качестве стандартных образцов» 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 изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

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).

Оригинальные научные статьи в научных изданиях, включенных в международные базы данных Scopus и Chemical Abstracts:

1) Development of Ketoprofen Impurity A (1-(3-Benzoylphenyl)ethanone) as a Certified Reference Material for Pharmaceutical Quality Control / N. A. Shulga, V. I. Gegechkori, N. V. Gorpinchenko [et al.] // *Pharmaceuticals*. – 2025. – Vol. 18. – №59. [Scopus]

2) Разработка и стандартизация стандартного образца примеси пропранолола – (RS)-3-(нафталин-1-илокси)пропан-1,2-диол (Примесь А) для контроля качества лекарственных средств / Н. А. Шульга, В. И. Гегечкори, М.О. Белявский, С. Корди // *Химико-фармацевтический журнал* – 2025. – Т.59 – №3. С. 50-55 [Scopus, Chemical Abstracts]

3) Применение метода флуориметрии для определения примесей в субстанции панкреатина в целях создания стандартного образца / В. И. Гегечкори, А. А. Шатилина, Н. А. Шульга, В. Н. Кузина, Л. Б. Васькова, В. А. Зенин // *Химико-фармацевтический журнал*. – 2022. – Т.56. – №11. – С. 59-63. [Scopus, Chemical Abstracts]

4) Современные методы контроля и регулирования примесей в лекарственных средствах / Н. А. Шульга, А. Г. Меркушова, В. И. Гегечкори, Д. В. Чугаев, Г. В. Раменская // *Фармация*. – 2024. – Т.73. – №6. – С. 16 – 25. [Chemical Abstracts]

5) Оценка стабильности стандартного образца примеси А пропранолола методом ускоренного старения / Н. А. Шульга, В. И. Гегечкори, А. С. Филатова, Г. В. Раменская // *Естественные и технические науки*. – 2025. –

T.202. – №3. – С. 153-155. [Chemical Abstracts]

Материалы конференций по теме диссертационного исследования:

1) Shulga, N. A. Standardization of triphenylmethanol for certification as a reference standard of potassium losartan impurity/N. A. Shulga, V. I. Gegeckori. — Текст: непосредственный // Semmelweis International Students' Conference; — Будапешт: 2023. — С. 40

2) Шульга, Н. А. Создание стандартных образцов утверждённого типа для примесей активных фармацевтических субстанций / В. И. Гегечкори, Н. А. Шульга, А. М. Князев, Н. Н. Чадова, В. Н. Шестаков. — Текст: непосредственный // Тезисы V Международной научной конференции «Стандартные образцы в измерениях и технологиях»; — Екатеринбург: 2022. — С. 45–46.

**Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:**

1) Создание стандартных образцов утверждённого типа для примесей активных фармацевтических субстанций / V Международная научная конференция «Стандартные образцы в измерениях и технологиях» (Екатеринбург, Россия, 2022);

2) Standardization of triphenylmethanol for certification as a reference standard of potassium losartan impurity / Международная студенческая конференция имени Игнаца Филиппа Земмельвейса (Будапешт, Венгрия, 2023).

### **Заключение**

Диссертация соответствует требованиям п. 21 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от 06.06.2022 № 0692/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Шульги Николая Андреевича «Разработка способов получения примесей некоторых лекарственных средств и их аттестация в качестве стандартных образцов» рекомендуется к защите на соискание ученой

степени кандидата фармацевтических наук по специальности  
3.4.2 Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

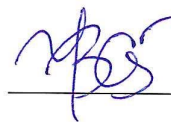
Заключение принято на заседании кафедры фармацевтической и токсикологической химии имени А.П. Арзамасцева Института Фармации имени А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Присутствовало на заседании 23 чел.

Результаты голосования: «за» – 23 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 10 от 21 мая 2025 г.

**Председательствующий на заседании**

Доктор фармацевтических наук, доцент,  
профессор кафедры фармацевтической и  
токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева  
Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ  
ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова  
Минздрава России (Сеченовский Университет)



В.В. Смирнов