

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.2.063.01,  
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФГБОУ ВО «САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ» МИНЗДРАВА РОССИИ, ПО ДИССЕРТАЦИИ НА  
СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК**

аттестационное дело № \_\_\_\_\_

решение диссертационного совета от 30.05.2023 г. № 12

О присуждении **Денисову Михаилу Андреевичу**, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата фармацевтических наук.

Диссертация «Поиск унифицированных подходов идентификации многокомпонентных готовых лекарственных средств методами ультрафиолетовой и инфракрасной спектрометрии» по научной специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия принята к защите 21 марта 2023 г., протокол № 9 диссертационным советом 21.2.063.01, созданным на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197022, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А) на основании приказа Минобрнауки России № 105/нк от 11.04.2012 г.

Соискатель **Денисов Михаил Андреевич**, 03 марта 1993 года рождения.

В 2016 году соискатель с отличием окончил государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (в настоящее время – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации) по специальности «Фармация».

В 2020 году окончил очную аспирантуру федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-

Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по направлению подготовки «Фармация».

Работает в должности заведующего физико-химической лабораторией акционерного общества «Фармасинтез-Норд».

Диссертация выполнена на кафедре фармацевтической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель – кандидат фармацевтических наук, доцент Саушкина Анна Степановна, федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, кафедра фармации, доцент.

Официальные оппоненты:

1. Сенченко Сергей Петрович – доктор фармацевтических наук, доцент, общество с ограниченной ответственностью «Испытательный центр «ФАРМОБОРОНА», отдел разработки аналитических методик, начальник.

2. Шутов Роман Вадимович – кандидат фармацевтических наук, закрытое акционерное общество «БИОКАД», департамент разработки инновационных малых молекул, владелец продукта

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Екатеринбург) в своем положительном отзыве, подписанном Петровым Александром Юрьевичем, доктором фармацевтических наук, профессором, заведующим кафедрой фармации и химии, указала, что диссертационная работа Денисова Михаила Андреевича на тему «Поиск

унифицированных подходов идентификации многокомпонентных готовых лекарственных средств методами ультрафиолетовой и инфракрасной спектроскопии», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по научной специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия, имеет теоретическую и практическую значимость и содержит решение важной научной задачи современной фармацевтической науки – совершенствование существующих методов контроля качества лекарственных средств.

По актуальности, научной новизне, практической и теоретической значимости, а также достоверности полученных результатов диссертационная работа Денисова Михаила Андреевича соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335, от 02.08.2016 г. № 748, от 29.05.2017 г. № 650, от 28.08.2017 г. № 1024, от 01.10.2018 г. № 1168, от 26.05.2020 г. № 751, от 20.03.2021 г. № 426, от 11.09.2021 г. № 1539, от 26.09.2022 г. № 1690), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Денисов Михаил Андреевич, заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по научной специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Соискатель имеет 13 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 13 работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 2 работы. Общий объем опубликованных работ составляет 4,5 печатных листа, авторский вклад – 80%. В опубликованных работах рассмотрены вопросы идентификации многокомпонентных лекарственных средств методами ультрафиолетовой и инфракрасной спектроскопии, а также представлены ключевые экспериментальные результаты исследования, отражающие основное содержание диссертации.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных работах, в которых изложены основные научные результаты исследования.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Саушкина А.С. Идентификация некоторых лекарственных препаратов сложного состава, содержащих парацетамол, методом ИК-спектromетрии. / А.С. Саушкина, Л.Н. Зинчук, М.А. Денисов, В.А. Шокуров и др. // Фармация и Фармакология. – 2017. – № 1. – С. 12-22.

2. Тихонова, В.В. Определение валидационных характеристик рамановских спектров и интегральной интенсивности УФ-спектров модельных смесей, содержащих парацетамол / В.В. Тихонова, М.А. Денисов, А.С. Саушкина // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2021. – Т. 24. – № 9. – С. 46-56.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

1. От доцента кафедры фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), кандидата фармацевтических наук Гегечкори В.И. Отзыв положительный, но имеются вопросы: 1) Поясните параметры проведения валидационной оценки способов идентификации объектов исследования методами УФ- и ИК-спектromетрии; 2) Каким нормативным документом регламентируется разработка и аттестация многокомпонентного стандартного образца?

2. От заведующей кафедрой химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктора фармацевтических наук, профессора Кобелевой Т.А. Отзыв положительный, но имеются вопросы: 1) Поясните преимущества метода НПВО ИК-спектromетрии перед классическим методом; 2) Поясните способ установления подлинности многокомпонентных ГЛС с помощью суммарных УФ- и ИК-спектров.

3. От доцента кафедры фармации и фармакологии ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, кандидата фармацевтических наук, доцента Мечиковой Г.Я. Отзыв положительный, но имеется вопрос: поясните принцип выбора в качестве оптимального растворителя идентификации состава многокомпонентных лекарственных препаратов 0,1М раствора хлористоводородной кислоты.

4. От доцента кафедры биологической и фармацевтической химии с курсом организации и управления фармацией Медицинского института ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева» Минобрнауки России, кандидата химических наук, доцента Романовой Э.В. Отзыв положительный, но имеются вопросы: 1) Поясните, что собой представляет рекомендуемый Вами для измерения суммарных УФ- и ИК-спектров многокомпонентный стандартный образец; 2) Есть ли в нормативных документах примеры использования таких многокомпонентных стандартных образцов?

5. От заведующей кафедрой фармацевтической технологии и биотехнологии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктора фармацевтических наук, доцента Струсовской О.Г. Отзыв положительный, но имеются вопросы: 1) Поясните принцип подбора объектов исследования; 2) В чем заключается унификация подходов к идентификации АФС в многокомпонентных ГЛС, и могут ли эти подходы быть использованы в анализе других препаратов, содержащих разные по растворимости вещества, поглощающие электромагнитное излучение?

6. От профессора кафедры фармации ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктора фармацевтических наук, профессора Федосеевой Л.М. Отзыв положительный, но имеются вопросы: 1) Проводились ли аналогичные исследования до Вас? 2) В чем заключается новизна Ваших исследований? 3) Поясните способ определения чувствительности идентификации фармацевтических субстанций в

многокомпонентных готовых лекарственных средствах методами УФ- и ИК-спектromетрии.

7. От профессора кафедры фармацевтической, токсикологической и аналитической химии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктора фармацевтических наук, профессора Шорманова В.К. Отзыв положительный, но имеются вопросы: 1) По какому принципу сформирована группа веществ-объектов исследования? 2) Почему в качестве способов получения вторых производных электронных спектров выбраны компьютерная обработка и расчетная техника «подвижной полосы»?

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их соответствием критериям, предъявляемым пунктами 22 и 24 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335, от 02.08.2016 г. № 748, от 29.05.2017 г. № 650, от 28.08.2017 г. № 1024, от 01.10.2018 г. № 1168, от 26.05.2020 г. № 751, от 20.03.2021 г. № 426, от 11.09.2021 г. № 1539, от 26.09.2022 г. № 1690), а также их широкой известностью в области контроля качества лекарственных средств и разработки методов их контроля, значительным числом опубликованных научных и учебно-методических работ, соответствующих тематике диссертационного исследования соискателя, что позволяет им квалифицированно определить научную и практическую ценность диссертации Денисова Михаила Андреевича.

**Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:**

– *разработан* алгоритм идентификации действующих веществ в многокомпонентных лекарственных средствах методами ультрафиолетовой и инфракрасной спектromетрии для анализа лекарственных средств, содержащих аскорбиновую кислоту, ацетилсалициловую кислоту, акридонуксусную кислоту, кофеин, N-метилглюкамин, парацетамол;

– *предложен* способ идентификации действующих и вспомогательных веществ в составе многокомпонентных лекарственных средств методами ультрафиолетовой и инфракрасной спектromетрии путем поиска характеристических полос поглощения на суммарных УФ, ИК-спектрах;

– *доказано* применение суммарных ультрафиолетовых и инфракрасных спектров в практике фармацевтического анализа, позволяющее повысить скорость и объективность контроля качества многокомпонентных готовых лекарственных средств;

– *введены* новые подходы в применении многокомпонентных стандартных образцов и суммарных УФ-, ИК-спектров для включения в раздел «Подлинность» нормативных документов, регламентирующих качество многокомпонентных готовых лекарственных средств.

**Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:**

– *доказано*, что методы ультрафиолетовой и инфракрасной спектromетрии могут быть использованы для идентификации близких по структуре химических веществ с помощью суммарных спектров, что позволит выявлять фальсифицированную и недоброкачественную продукцию;

– *применительно к проблематике диссертации результативно* использованы основные принципы теории спектromетрии (закон Бугера-Ламберта-Бера для каждого ингредиента, аддитивность оптической плотности и пропускания суммарных спектров, разрешение перекрывающихся полос поглощения отдельных ингредиентов с помощью дифференцирования для решения задач стандартизации объектов фармацевтического анализа);

– *изложены* доказательства того, что применение суммарных УФ-, ИК-спектров и результатов их математической обработки позволяет исключить операции по выделению отдельных ингредиентов многокомпонентных лекарственных средств для идентификации в условиях лаборатории контроля качества лекарственных средств;

– *раскрыто* использование многокомпонентных стандартных образцов в качестве эталона для сравнения анализируемых суммарных УФ-, ИК-спектров

лекарственных средств промышленного изготовления по показателю «Подлинность»;

– *изучены* факторы, влияющие на возможность идентифицировать компоненты твердых лекарственных средств методом ультрафиолетовой и инфракрасной спектроскопии, такие как разрешение полос поглощения анализируемых индивидуальных веществ, количественные соотношения, влияние растворителя на характер поглощения, концентрации растворов и действующих веществ, чувствительность обнаружения;

– *проведена модернизация* существующих подходов к контролю качества многокомпонентных лекарственных средств спектральными методами по показателю «Подлинность», заключающаяся в их идентификации с помощью суммарных УФ-, ИК-спектров, использовании многокомпонентных стандартных образцов в качестве эталона для сравнения.

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:**

– *разработаны и внедрены* результаты исследования (использование суммарных спектров и многокомпонентных стандартных образцов) в нормативную документацию на лекарственные средства промышленного изготовления АО «Фармпроект» (г. Санкт-Петербург) (акт внедрения от 15.04.2021), АО «Фармасинтез-Норд» (г. Санкт-Петербург) (акт внедрения от 20.04.2022), АО «Фармасинтез» (г. Иркутск) (акт внедрения от 17.05.2022), ООО «Фармасинтез-Тюмень» (г. Тюмень) (акт внедрения от 15.06.2022), в учебный процесс (лекции и практические занятия) кафедры фармации ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Минобороны России для курсантов, слушателей и студентов 3-4 курсов по теме «Физико-химические и хроматографические методы анализа» и курсов повышения квалификации провизоров-аналитиков по циклу «Физико-химические методы анализа» (акты внедрения от 15.06.2022) и в учебный процесс ординатуры кафедры фармацевтической химии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России



по дисциплине «Применение современных методов в фармацевтическом анализе» (акт внедрения от 21.11.2022);

– *определен* алгоритм выбора способа идентификации многокомпонентных лекарственных средств по суммарному УФ-спектру или результатам его математической обработки (производная спектрометрия и интегральная интенсивность) и нахождения на суммарном ИК-спектре полос поглощения отдельных ингредиентов, свободных от наложения сопутствующих;

– *создан* банк суммарных УФ-, ИК-спектров (пропускания и нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО)) некоторых ГЛС сложного состава, содержащих акридонуксусную кислоту, аскорбиновую кислоту, ацетилсалициловую кислоту, кофеин, N-метилглюкамин, парацетамол, который может быть использован в контроле их качества как в условиях промышленного предприятия, так и контрольно-аналитических служб России;

– *представлены* методики и рекомендации по идентификации действующих веществ в многокомпонентных твердых ГЛС с помощью суммарных УФ-спектров и результатов их математической обработки и ИК-спектров пропускания и НПВО.

**Оценка достоверности результатов исследования выявила:**

– *для экспериментальных работ* степень достоверности результатов исследования обеспечивается адекватным применением классических и современных методов эксперимента, достаточным объемом полученных данных в каждой выборке, воспроизводимостью результатов при параллельном контроле и использованием в работе современного аналитического оборудования и стандартных образцов;

– *теория* основных положений аргументировано согласуется с имеющимися данными в научной литературе российских и зарубежных авторов и не противоречит опубликованным материалам по теме диссертации в смежных областях;

– *идея базируется* на необходимости введения в нормативную документацию на готовые лекарственные средства методов подтверждения подлинности действующих веществ без их предварительного выделения из препарата;

– *использованы* авторские данные, а также данные, опубликованные в отечественной и зарубежной литературе по тематике диссертационного исследования, нормативные документы, регламентирующие вопросы валидации аналитических методик, справочные данные по интерпретации характерных полос поглощения на инфракрасном спектре;

– *установлена* оригинальность полученных автором данных при сравнении с результатами, представленными в независимых источниках по данной тематике, в частности, возможность использования суммарных УФ-, ИК-спектров и многокомпонентных стандартных образцов для идентификации лекарственных средств и подтверждена их оригинальность;

– *использованы* современные методики сбора и обработки исходной информации, поверенное современное аналитическое оборудование, сертифицированные пакеты обработки и оформления данных, в том числе статистической обработки результатов химического эксперимента.

**Личный вклад соискателя** состоит в поиске, систематизации и анализе данных литературы по проблематике диссертационного исследования, постановке и решении задач, разработке и проведении всех этапов эксперимента, получении всех экспериментальных спектральных данных, обработке результатов проведенного эксперимента, интерпретации полученных спектральных данных, проведении апробации и валидации результатов исследования, подготовке и написании основных публикаций, содержащих результаты выполненного исследования.

В ходе защиты диссертации были высказаны критические замечания, связанные с выбором объектов исследования, оптимального растворителя для проведения исследования по УФ-спектрометрии, перенасыщенностью спектрами диссертации, выбором отдельных полос ИК-спектра для

идентификации действующих веществ в лекарственных средствах, упрощением контроля качества многокомпонентных лекарственных средств путем использования стандартных образцов смеси веществ.

Соискатель Денисов Михаил Андреевич ответил на задаваемые ему в ходе заседания вопросы, согласился с некоторыми высказанными замечаниями. На остальные вопросы и замечания дал развёрнутые ответы и привел собственную аргументацию. Так выбор в качестве объектов исследования готовых лекарственных средств промышленного изготовления обусловлен особенностями поглощения АФС в ультрафиолетовой и инфракрасной области спектра, а также их сочетанием и количественным содержанием. Оптимальный растворитель для измерения УФ-спектров анализируемых лекарственных средств – 0,1М раствор хлористоводородной кислоты – выбран на основании значений констант ионизации фармацевтических субстанций и рассчитан по формуле, рекомендованной Альбертом и Сергентом. Значительное количество иллюстраций в работе обусловлено стремлением продемонстрировать различные варианты использования суммарных УФ- и ИК-спектров с целью обеспечения достоверности и комплексности проведенным исследований. Использование для идентификации отдельных ингредиентов многокомпонентных лекарственных средств некоторых полос поглощения, обусловленных определёнными функциональными группами АФС, а не всего набора, вызвано тем, что часть полос поглощения может суммироваться с полосами поглощения сопутствующих АФС или маскироваться ими. Для упрощения идентификации многокомпонентных ГЛС с помощью суммарных УФ- и ИК-спектров нами рекомендовано включение в раздел «Подлинность» нормативного документа на многокомпонентные лекарственные средства рисунков суммарных УФ- или ИК-спектров стандартного образца соответствующего лекарственного средства, с которым следует сравнивать измеренные в аналогичных условиях УФ- и ИК-спектры анализируемых лекарственных средств. Готовить многокомпонентные стандартные образцы и

