

Протокол № 261

заседания диссертационного совета 24.2.288.07 по защите

от 09.11.2022 г.

Состав диссертационного совета утвержден в количестве 27 человек. Присутствовали на заседании 18 человек.

Председатель: д.хим.наук, профессор Семенов Виктор Николаевич.

Присутствовали: д.хим.наук, профессор Семенов Виктор Николаевич, д.хим.наук, к.хим.наук, доцент Столповская Надежда Владимировна, д.хим. наук Афонин Николай Николаевич, д.хим.наук, профессор Бутырская Елена Васильевна, д.хим.наук, доцент Завражнов Александр Юрьевич, д.хим.наук, доцент Зяблов Александр Николаевич, д.хим.наук, доц. Кострюков Виктор Федорович, д.хим.наук, доц. Крысин Михаил Юрьевич, д.хим.наук Потапов Андрей Юрьевич, д.хим.наук, профессор Рудаков Олег Борисович, д.хим.наук, профессор Селеменев Владимир Федорович, д.хим.наук, профессор Семенова Галина Владимировна, д.хим.наук, доц. Томина Елена Викторовна, д.хим.наук, доцент Тутов Евгений Анатольевич, д.хим.наук, профессор Шапошник Алексей Владимирович, д.хим.наук, профессор Шапошник Владимир Алексеевич, д.хим.наук, профессор Шаталов Геннадий Валентинович, д.хим.наук, доцент Шестаков Александр Станиславович.

Официальные оппоненты по диссертации:

Ульяновский Николай Валерьевич – доктор химических наук, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Северный (Арктический) федеральный университет имени М. В. Ломоносова», лаборатория химии природных соединений и биоаналитики, ведущий научный сотрудник – присутствует в удаленном режиме;

Рудакова Людмила Васильевна – доктор химических наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко», кафедра фармацевтической химии и фармацевтической технологии, заведующий

кафедрой– присутствует.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "МИРЭА - Российский технологический университет", г. Москва – положительный отзыв получен.

Слушали: защиту диссертационной работы Ельцовой Натальи Олеговны «Определение межкомпонентных взаимодействий в твердофазных лекарственных препаратах методами ИК-спектроскопии и калориметрии», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.2. Аналитическая химия. Стенограмма прилагается.

В обсуждении диссертационной работы приняли участие: д.хим.н., проф. Рудаков Олег Борисович, д.хим.н., проф. Селеменев Владимир Федорович.

Вопросы задали: д.хим.наук, профессор Шапошник В.А., д.хим.наук, профессор Рудаков О. Б., д.хим.наук, доц. Томина Е. В., д.хим.наук, доцент Зяблов А. Н., д.хим.наук профессор Бутырская Е. В.

Постановили: на основании протокола № 1 счетной комиссии считать, что диссертация Ельцовой Натальи Олеговны отвечает всем требованиям, предъявляемым ВАК РФ к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения степени кандидата химических наук по специальности 1.4.2. Аналитическая химия.

Результаты голосования:

«за» – 18,

«против» – нет,

«недействительных бюллетеней» – нет.

По результатам обсуждения работы принято следующее заключение:

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА
24.2.288.07, СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ «ВОРОНЕЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНОБРНАУКИ РОССИИ ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ
СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 09.11.2022 г. № 261

О присуждении Ельцовой Наталье Олеговне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Определение межкомпонентных взаимодействий в твердофазных лекарственных препаратах методами ИК-спектроскопии и калориметрии» по специальности 1.4.2. Аналитическая химия принята к защите 12 июля 2022 г. (протокол № 258) диссертационным советом 24.2.288.07, созданным на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный университет» Минобрнауки России, 394018, Россия, г. Воронеж, Университетская площадь, д. 1, в соответствии с приказом Минобрнауки России № 105/нк от 11.04.2012 г.

Соискатель Ельцова Наталья Олеговна, 2 мая 1989 года рождения, работает инженером в обществе с ограниченной ответственностью «Специальный Технологический Центр», г. Санкт-Петербург (обособленное подразделение в г. Воронеж).

В 2011 году соискатель окончила государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Курский государственный медицинский университет».

В 2014 г. окончила очную аспирантуру государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Курский государственный медицинский университет».

В 2015 г. была зачислена экстерном для прохождения промежуточной аттестации (сдача кандидатских экзаменов) без освоения программ подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре по направлению 04.06.01 Химические науки по специальности 02.00.02 Аналитическая химия в

федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Воронежский государственный университет».

Диссертация выполнена на кафедре общей и биоорганической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель – доктор фармацевтических наук, профессор, Будко Елена Вячеславовна, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет», кафедра общей и биоорганической химии, заведующий.

Официальные оппоненты:

1. Ульяновский Николай Валерьевич, доктор химических наук, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Северный (Арктический) федеральный университет имени М. В. Ломоносова», лаборатория химии природных соединений и биоаналитики, ведущий научный сотрудник;

2. Рудакова Людмила Васильевна, доктор химических наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко», кафедра фармацевтической химии и фармацевтической технологии, заведующий

- дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "МИРЭА - Российский технологический университет", г. Москва, в своем положительном отзыве, подписанном Ищенко Анатолием Александровичем, доктором химических наук, профессором, заведующим кафедрой аналитической химии имени И.П. Алимарины, указала, что представленные в рассматриваемой работе результаты исследований вносят вклад в повышение эффективности оценки качества лекарственных препаратов. Вынесенные на защиту научные положения в достаточной мере обоснованы и соответствуют поставленным целям и решаемым задачам. Диссертация представляет собой законченную научно-квалификационную работу, выполненную соискателем самостоятельно на должном уровне, и представляет собой решение актуальной задачи, имеющей

значение для аналитического контроля твердых многокомпонентных систем. Работа соответствует требованиям п.п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года №842 (в действующей редакции), и предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Ельцова Наталья Олеговна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.2. Аналитическая химия.

Соискатель имеет 16 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 16 работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 6 работ. Работы посвящены разработке способов исследования стабильности фармацевтических субстанций и взаимодействия их компонентов. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем работах. Вклад автора 80 %, объем – 8,5 п.л.

Наиболее значительные работы:

1) Ельцова, Н.О. Графический метод выявления изменений химической структуры в твердофазных лекарственных препаратах / Н. О. Ельцова, Е. В. Будко, Л. М. Ямпольский // Сорбционные и хроматографические процессы. – 2021. – Т. 21, № 6. – С. 879 -887.

2) Ельцова, Н.О. Применение методов матричного анализа и графического ранжирования массива экспериментальных данных ИК-спектроскопии для изучения межкомпонентных процессов в смеси фенирамина малеата и напроксена / Е.В. Будко, Н.О. Ельцова, // Заводская лаборатория. Диагностика материалов. – 2019. – № 9. – С. 79-83.

3) Ельцова, Н.О. Аналитические методы исследования стабильности фармацевтических композиций и совместимости их компонентов / Е.В. Будко, Г.Б. Голубицкий, Н.О. Ельцова // Журнал аналитической химии. – 2014. – Т. 69, № 10. – С. 1 – 13.

На диссертацию и автореферат поступило 5 отзывов: 1) Тунакова Юлия Алексеевна, доктор химических наук, профессор, заведующая кафедрой общей химии и экологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский национальный исследовательский технический университет им. А. Н. Туполева - КАИ»; 2) Гуськов Владимир Юрьевич, доктор химических наук, доцент, профессор кафедры аналитической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения

высшего образования «Башкирский государственный университет»; 3) Платонов Игорь Артемьевич, доктор технических наук, профессор, декан физического факультета, заведующий кафедрой химии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева»; 4) Русанова Татьяна Юрьевна, доктор химических наук, доцент, заведующий кафедрой аналитической химии и химической экологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского»; 5) Занозина Валентина Федоровна, кандидат химических наук, старший научный сотрудник, руководитель испытательного аналитического центра НИИ Химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет имени Н.И. Лобачевского»

Все отзывы положительные. Замечания носят рекомендательный характер.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается наличием публикаций в области аналитической химии и способностью определить актуальность, достоверность, научную новизну и значимость результатов диссертационной работы.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- **разработаны** оперативные способы экспериментального подтверждения наличия или отсутствия межкомпонентного взаимодействия в твердофазных лекарственных препаратах при подготовке к их производству;
- **предложены** алгоритмы обработки ИК-спектра парной смеси, позволяющие выявлять изменения количества твердофазных компонентов на основе различия или сходства поведения графических зависимостей относительной оптической плотности от температуры нагрева, а также на основе расчета ранга матрицы значений оптической плотности;
- **доказано**, что дифференцирование численных значений кривых охлаждения парной твердофазной смеси и сопоставление их в общих системах координат позволяет выявлять взаимодействие между компонентами;

- **введена** комплексная процедура определения межкомпонентного взаимодействия в твердофазных лекарственных препаратах для заводских лабораторий, основанная на моделировании стресс-факторов нагревания и растирания, возникающих при производстве препаратов, включающая последовательное применение математического и графического анализа результатов ИК-спектроскопии, калориметрии и хроматографии.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- **доказана** эффективность совместного применения методов моделирования и ИК спектроскопии для выявления межкомпонентного взаимодействия между парами фармацевтических субстанций в лекарственных препаратах;
- **применительно к проблематике диссертации результативно использован** комплекс современных физико-химических методов исследования и способов обработки результатов, таких как ИК-спектроскопия с Фурье-преобразованием, метод Уоллеса-Каца, калориметрический метод построения кривых охлаждения, высокоэффективная жидкостная хроматография и матричный анализ;
- **изложено** обоснование причины основных межкомпонентных процессов в лекарственных препаратах жаропонижающего, противовоспалительного и болеутоляющего действия, заключающейся прежде всего в образовании и разрушении межмолекулярных водородных связей;
- **раскрыт** общий характер механизма влияния соотношения компонентов (эквимассовое, эквимольное и технологическое) на вероятность распознавания изменения структуры вещества;
- **изучены** и типизированы состояния аморфизации смеси «напроксен – фенирамина малеат» в зависимости от соотношения компонентов – вязко-текучее, эластичное и стеклообразное – с привязкой к температуре нагрева;
- **проведена модернизация** методики обработки данных ИК-спектров фармацевтических препаратов на основе их сравнения со спектром модельных смесей, подвергнутых стресс-воздействиям – нагреванию и растиранию, характерных для условий производства.

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

- **разработана и внедрена** процедура исследования межкомпонентного взаимодействия в лекарственных препаратах комбинированием методов ИК-спектроскопии, калориметрии и хроматографии;

- **определен** диапазон для соотношений смеси «напроксен – фенирамина малеат», при котором вероятно снижение биологической активности, вследствие межкомпонентного взаимодействия;
- **создана** система рекомендаций по порядку обработки ИК-спектров смеси, приводящему к максимизации вероятности обнаружения взаимодействия за счет сравнения с результатом моделирования спектра смеси при условии отсутствия взаимодействия и выявления узких участков характеристических частот для последующей аналитической обработки;
- **представлены** процедуры подготовки двухкомпонентной твердофазной модельной смеси к регистрации ИК-спектра, к проведению калориметрического исследования с построением кривых охлаждения.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

достоверность полученных результатов, обоснованность научных положений и выводов диссертации обеспечены системностью исследования, применением современных физико-химических методов анализа, использованием сертифицированного оборудования. Для определения взаимодействия компонентов в модельных парных смесях из состава лекарственных препаратов использованы метод ИК-спектроскопии с Фурье-преобразованием с использованием спектрофотометра «Avatar 360 FT-IR E.S.P», применяемый после растирания и нагревания до заданных температур, ограниченных температурой плавления, метод калориметрии для выявления качественных и количественных характеристик фазовых переходов и количеств компонент с использованием прибора Баумана-Фрома, методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с использованием хроматографа WATERS Acquity H-Class для подтверждения наличия продуктов взаимодействия компонентов смеси, а также статистические методы исследования при обработке полученных результатов. Для обработки данных использовалось лицензионное программное обеспечение: программное обеспечение OMNIC Spectra Software спектрофотометра «Avatar 360 FT-IR E.S.P», Microsoft Excel, расчет ранга матрицы производился с использованием системы компьютерной математики MathCAD 15 M045. Результаты соответствуют современным представлениям по рассматриваемой тематике и коррелируют с другими экспериментальными данными, представленными в литературе.

Личный вклад соискателя состоит в участии в общей постановке задач исследования, систематизации литературных данных, подготовке, планировании и проведении экспериментальных исследований, обработке и интерпретации полученных результатов, их практической апробации, подготовке основных публикаций по выполненной работе.

В ходе защиты были высказаны следующие критические замечания и заданы вопросы: 1) Вы изучали межкомпонентные взаимодействия, был ли сдвиг волновых чисел или частот при этом? Обычно при изучении спектров выбирают спектр поглощения, почему была выбрана оптическая плотность? Почему Вы думаете, что взаимодействия обусловлены водородными связями, значения, которые показаны, соответствуют прочным валентным колебаниям? 2) На приведенных схемах у Вас показаны водородные связи, рассматривалась ли возможность π - π -взаимодействий, или, например, рацемизация – все это приводит к изменению ИК-спектров? 3) Какова методика съемки ИК-спектров твердых многокомпонентных смесей? 4) Почему наименее стабильной субстанцией оказался фенирамина малеат? 5) На слайде 10 представлена формула, как Вы проводите приведение z-компонентной системы к однокомпонентной?

Соискатель Ельцова Наталья Олеговна ответила на задаваемые ей в ходе заседания вопросы и привела собственную аргументацию: 1) Спектрометр позволяет фиксировать спектральные характеристики, как в формате пропускания, так и оптической плотности. Нами была выбрана оптическая плотность для изучения поглощения излучения. Сдвиги при обнаружении взаимодействия были порядка $20\text{-}50\text{ см}^{-1}$. Интерпретация спектров включена в первый шаг исследования и проводилась по публикациям и печатным изданиям экспертов, и обнаруженные полосы поглощения в спектрах смесей, на наш взгляд, соответствуют водородным связям. 2) Изменение ИК-спектров действительно могут отражать разные виды взаимодействия, главной задачей было принципиально выявить структурные изменения относительно первоначальных свойств субстанций. Обнаруженные отличия в спектрах смесей в соответствии со справочными данными отнесены к характеристическим частотам водородных связей. 3) Для исследования твердых многокомпонентных смесей использовался метод НПВО, с использованием Zn-Se кристалла и ИК-Фурье детектор. 4) Наименьшую стабильность фенирамина малеата можно объяснить с одной стороны тем, что он является ионным

ассоциатом и реагирует как с кислотами, так и с основаниями, с другой стороны термической нестабильностью молекулы малеиновой кислоты. 5) По формуле, представленной на слайде 10 можно привести данные двухкомпонентной смеси к однокомпонентной, вычитая среднее значение λ из значения λ для определенной длины волны.

На заседании 09 ноября 2022 г. диссертационный совет принял решение за решение научной задачи по обоснованию оперативных способов экспериментального подтверждения наличия или отсутствия межкомпонентного взаимодействия при изготовлении твердофазных лекарственных препаратов, имеющей значение для развития аналитической химии, присудить Ельцовой Наталье Олеговне ученую степень кандидата химических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 18 человек, из них 6 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании из 27 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 18, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель диссертационного
совета 24.2.288.07



Семенов Виктор Николаевич

Ученый секретарь диссертационного
совета 24.2.288.07

Столповская Надежда Владимировна

09.11.2022 г.