

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 208.088.01 НА
БАЗЕ ФГБОУ ВО «САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ
ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ» МИНЗДРАВА
РОССИИ ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА НАУК**

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 03.10.2017 г. № 22

О присуждении **Малаховой Анне Юрьевне**, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата фармацевтических наук.

Диссертация «Синтез, строение и стандартизация арилсалициламидов, обладающих антигельминтной активностью» по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия принята к защите 29 июня 2017 г., протокол № 17 диссертационным советом Д 208.088.01 на базе ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Минздрава России (197376, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А) на основании приказа Минобрнауки России №105/нк от 11.04.2012 г.

Соискатель Малахова Анна Юрьевна, 1987 года рождения.

В 2010 г. окончила государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию Российской Федерации (в настоящее время – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации), получив квалификацию провизора по специальности «Фармация».

Работает ассистентом кафедры фармацевтической химии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Минздрава России.

Диссертационная работа выполнена на кафедре фармацевтической химии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Минздрава России.

Научные руководители:

Севбо Дмитрий Петрович – доктор химических наук, профессор, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Минздрава России, кафедра фармацевтической химии, профессор;

Куклин Владимир Николаевич – доктор фармацевтических наук, профессор, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Минздрава России, кафедра фармацевтической химии, профессор.

Официальные оппоненты:

1. Клен Елена Эдмундовна – доктор фармацевтических наук, доцент, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии, профессор.

2. Косман Вера Михайловна – кандидат фармацевтических наук, ЗАО «Санкт-Петербургский институт фармации», старший научный сотрудник, руководитель группы химико-аналитических исследований

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Пермь) в своем положительном отзыве, подписанном Коркодиновой Любовью Михайловной, доктором

фармацевтических наук, профессором, заведующей кафедрой фармацевтической химии факультета очного обучения и Курбатовым Евгением Раисовичем, доктором фармацевтических наук, доцентом, проректором по учебно-воспитательной работе, доцентом кафедры фармацевтической химии факультета очного обучения указала, что диссертационная работа Малаховой Анны Юрьевны на тему: «Синтез, строение и стандартизация арилсалициламидов, обладающих антигельминтной активностью», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой, на основании выполненных автором исследований, содержится решение важной задачи современной фармацевтической химии – разработка технологических методов синтеза и стандартизации высокоэффективных и малотоксичных арилсалициламидов, обладающих антигельминтной активностью, и создание на их основе лекарственных форм.

По актуальности, научной новизне, научно-практической значимости, достоверности полученных результатов, уровню апробации и опубликованию основных положений в печати диссертационная работа Малаховой Анны Юрьевны соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (с учетом изменений, внесенных в соответствии с Постановлением Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Малахова Анна Юрьевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Соискатель имеет 25 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации 25 работ, опубликованных в рецензируемых научных изданиях,

13 работ. Общий объем опубликованных работ составляет 3,45 печатных листа, авторский вклад – 85%. Опубликованные печатные работы отображают основное содержание диссертации, в них представлены теоретические и экспериментальные данные, полученные автором.

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

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Дударев, В. Г. Антигельминтик надинат (МСТ-02), полученный новым способом, и его противогименолепидозная активность / В. Г. Дударев, И. А. Фридман, **А. Ю. Малахова**, Д. П. Севбо, С. Н. Трусов, Г. А. Гицу, Ф. С. Михайлицын // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. — 2016. — № 2. — С. 34—37.

2. Севбо, Д. П. Получение и идентификация хлораналога пропилоксианилида / Д. П. Севбо, С. Н. Трусов, **А. Ю. Малахова**, А. Я. Сафарова // Фармация. — 2014. — № 7. — С. 8 — 10.

3. Гицу, Г. А. Сравнительная оценка противогименолепидозной активности соединений ряда салициланилидов (бензамидов) / Г. А. Гицу, **А. Ю. Малахова**, Ф. С. Михайлицын, Д. П. Севбо, С. Н. Трусов, А. Я. Сафарова // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. — 2014. — № 1. — С. 44 — 45.

4. Козлов, С. А. Острая токсичность антигельминтика митранокса / С. А. Козлов, М.Б. Мусаев, Ф. С. Михайлицын, Д. П. Севбо, С. Н. Трусов, **А. Ю. Малахова** // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. — 2013. — № 3. — С. 47 — 48.

5. Бурякина, А. В. Острая токсичность салициланилидов, обладающих антигельминтной активностью / А. В. Бурякина, Ф. С. Михайлицын, Д. П. Севбо, С. Н. Трусов, **А. Ю. Малахова** // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. — 2012. — № 2. — С. 53 — 54.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

1. От заведующего кафедрой общей и органической химии ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России, доктора химических наук, профессора Гейна В.Л. Отзыв положительный, но наряду с указанными достоинствами в автореферате имеются небольшие неточности, например, в названии работы более корректно было бы использовать термин N-арилсалициламида, а не просто арилсалициламида.

2. От начальника лаборатории микробиологии Испытательного центра ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, доктора фармацевтических наук Гунар О.В. Отзыв положительный. Замечаний и вопросов к диссертанту нет.

3. От старшего преподавателя кафедры военно-медицинского снабжения и фармации ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России, кандидата фармацевтических наук Климкиной Е.А. Отзыв положительный, но имеются вопросы и замечания: 1) Почему в качестве лекарственной формы выбрана суспензия? 2) В автореферате не представлен состав лекарственной формы и не приведена технология получения суспензии. 3) Предусмотрено ли для разработанной суспензии определение такого показателя качества как вязкость? 4) Каким методом установлен срок годности суспензии – 2 года?

4. От доцента кафедры фармацевтической химии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, кандидата фармацевтических наук Лигостаева А.В. Отзыв положительный, но имеются вопросы и замечания: 1) Рассматривались ли автором для исследования кроме арилсалициламидов другие соединения, обладающие антигельминтной активностью? 2) В тексте реферата встречаются стилистические ошибки и технические огрехи. Например, в объеме и структуре работы даны выводы, а реферат заканчивается заключением.

5. От доцента кафедры фармацевтической и токсикологической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, кандидата фармацевтических наук, доцента Лихоты Т.Т. Отзыв положительный, но имеется вопрос: Почему токсичность синтезируемых веществ сравнивали с ронтаноксом, а антигельминтную активность с фенасалом?

6. От заведующего учебной лабораторией кафедры фармакологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России, доктора биологических наук, кандидата фармацевтических наук, доцента Марышевой В.В. Отзыв положительный. Замечаний и вопросов к диссертанту нет.

7. От доцента кафедры управления и экономики фармации, фармацевтической технологии, фармацевтической химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, кандидата фармацевтических наук Рошиной Л.Л. Отзыв положительный, но имеется замечание: на стр. 24,29,31,33,40,75,141,142,153 в диссертации имеются опечатки и неудачные выражения, отдельные опечатки и стилистические неточности на стр. 27,29,40,51.

8. От заведующего кафедрой фармацевтической, токсикологической и аналитической химии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктора биологических наук, профессора, академика РАЕН Сипливой Л.Е. и профессора кафедры фармацевтической, токсикологической и аналитической химии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктора фармацевтических наук, профессора Шорманова В.К. Отзыв положительный. Замечаний и вопросов к диссертанту нет.

9. От заведующего кафедрой фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктора фармацевтических наук, профессора Халиуллина Ф.А. Отзыв положительный. Замечаний и вопросов к диссертанту нет.

10. От директора департамента по качеству АО «Фармославль», кандидата химических наук Шалыгиной Е.Е. Отзыв положительный. Замечаний и вопросов к диссертанту нет.

11. От заведующего кафедрой организации фармацевтического дела, клинической фармации и фармакогнозии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Минздрава России, кандидата медицинских наук, доцента Шведова Г.И. Отзыв положительный. Замечаний и вопросов к диссертанту нет.

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 (с учетом изменений, внесенных в соответствии с Постановлением Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335), а также их широкой известностью в области фармацевтического анализа, фармацевтической химии, разработки и стандартизации лекарственных средств, значительным числом опубликованных научных и учебно-методических работ, соответствующих тематике диссертационного исследования соискателя, что позволяет им квалифицированно определить научную и практическую ценность диссертации Малаховой Анны Юрьевны.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

– *разработаны* методы получения новых арилсалициламидов, обладающих антигельминтной активностью, которые исключают высокую

температуру химического процесса и образование побочных продуктов реакции;

– *доказана* структура 11 новых N-арилсалициламидов с помощью современных физико–химических методов анализа: ЯМР, ИК спектроскопии и УФ спектрофотометрии, газовой хроматографии с масс–селективным детектором;

– *предложены* нормативы показателей качества для субстанции перспективного биологически активного соединения – 2,4-дихлор-6-([4-метил-3-хлорфенил]карбамоил)фенилацетата (надинат) и лекарственной формы (суспензия), полученной на его основе.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

– *доказана* возможность применения двух способов синтеза новых производных арилсалициламидов с использованием ароматических фосфоамидов и хлорангидридов дигалогенпроизводных ароматических кислот;

– *применительно к проблематике диссертации результативно использован* комплекс химических, физико-химических, биологических методов и статистическая обработка результатов исследования;

– *изложены* этапы синтеза исходных соединений и 11 новых N-арилсалициламидов, а также сведения об их строении и их основных физико-химических свойствах, острой токсичности и антигельминтной активности;

– *раскрыты* условия проведения реакций: хлорирование салициловой кислоты следует проводить при температуре не выше 40⁰С, что позволяет снизить образование побочного продукта (2,4,6-трихлорфенол). Синтез 4-пропилокси-3-хлорнитробензола рекомендуется проводить при 30 – 40⁰С и рН среды 7.5 – 8, синтез амидов с использованием фосфора трихлорида при 120⁰С, при избытке амина. Ацетилирование фенольного гидроксила производных N-арилсалициламидов ацетилхлоридом в присутствии

пиридина в бензоле, что позволяет избежать образования 2-ацетокси-3,5-дигалогенбензойных кислот;

– *изучены* зависимости антигельминтной активности и острой токсичности полученных веществ от их строения: арилсалициламиды, полученные на основе 3,5-дихлорсалициловой кислоты, обладают большей антигельминтной активностью, чем соответствующие бромсодержащие аналоги и меньшей токсичностью; замена метильной группы на алкоксигруппу во фрагменте ароматического амина арилсалициламидов приводит к снижению острой токсичности и увеличению антигельминтной активности; ацелирование фенольного гидроксила в 3,5-дигалогенсалициламидах также приводит к снижению острой токсичности внутри группы синтезированных N-салициламидов и незначительному снижению антигельминтной активности;

– *проведена модернизация* методик реакций получения арилсалициламидов с фосфора трихлоридом и тионилхлоридом, что позволило увеличить выход целевых продуктов.

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

– *разработаны и внедрены* материалы исследования в учебный процесс кафедры фармацевтической химии ФГБОУ ВО СПХФА Минздрава России (акты о внедрении от 04.04.17 и 05.04.17) и в научные направления кафедр фармацевтической химии, химической технологии лекарственных препаратов;

– *определены* перспективы применения субстанции – 2,4-дихлор-6-([4-метил-3-хлорфенил]карбамоил)фенилацетата (надинат) в качестве антигельминтного средства;

– *созданы* два объекта интеллектуальной собственности – коллективные патенты на изобретения: патент № 2476424 РФ на N-(3-хлор-4-пропилоксифенил)-3,5-дихлорсалициланилид, обладающий антигельминтной

активностью, и патент № 2615760 РФ на способ получения N-(4-метил-3-хлорфенил)-2-ацетокси-3,5-дихлорбензамида (надинат);

– *представлены* данные, характеризующие получение всей совокупности биологически активных веществ, как перспективного направления в ряду N-арилсалициламидов, обладающих противопаразитарной активностью.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

– *для экспериментальных работ* было использовано поверенное оборудование, использованы фармакопейные методики и современные физико-химические методы (УФ спектрофотометрия, ИК, ЯМР спектроскопия и газовая хроматография с масс-селективным детектором) для подтверждения структуры соединений, показана воспроизводимость результатов исследований в условиях эксперимента и при валидации аналитических методик. Полученные результаты являются статистически достоверными и не вызывают сомнений;

– *теория* основных результатов исследования согласуется с имеющимися в литературе опубликованными данными других авторов по теме диссертации;

– *идея базируется* на ранее разрабатываемом и проводимом профессором Севбо Дмитрием Петровичем научном направлении по поиску новых антигельминтных средств среди арилсалициламидов;

– *использованы* опубликованные данные по синтезу и изучению антигельминтной активности N-салициламидов для обоснования проведения направленного поиска новых отечественных антигельминтных лекарственных средств;

– *установлены* подходы к синтезу ацетоксипроизводных арилсалициламидов и валидационные параметры достоверности методик количественного определения субстанции и лекарственной

формы(суспензии) – 2,4-дихлор-6-([4-метил-3-хлорфенил]карбамоил) фенилацетата (надинат);

– *использованы* современные химические, физико-химические, биологические методы исследования и статистические методы для обработки результатов.

Личный вклад соискателя состоит в участии на всех этапах в решении поставленных задач, их экспериментально-теоретической реализации, обсуждении результатов в научных публикациях, докладах и подготовки двух патентов. Соискателю принадлежит авторство в анализе данных литературы по теме диссертационной работы, в проведении экспериментальных исследований, в анализе, обобщении полученных результатов и их статистической обработке, написании диссертационного труда и автореферата.

Диссертация охватывает основные аспекты поставленной научной задачи и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования, непротиворечивой методологии, основной идейной линии и взаимосвязи сформулированных автором выводов.

Диссертация полностью соответствует паспорту специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия, а именно пункту 1 – исследование и получение биологически активных веществ на основе направленного изменения структуры синтетического и природного происхождения и выявление связей и закономерностей между строением и свойствами веществ и пункту 2 – формулирование и развитие принципов стандартизации и установление нормативов качества, обеспечивающих терапевтическую активность и безопасность лекарственных средств.

Диссертационный совет пришёл к выводу о том, что по актуальности, научной новизне, научно-практической значимости, достоверности полученных результатов, уровню апробации и опубликованию основных

положений в печати диссертационная работа Малаховой Анны Юрьевны соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (с учетом изменений, внесенных в соответствии с Постановлением Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Малахова Анна Юрьевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

На заседании 03 октября 2017 г. диссертационный совет принял решение присудить Малаховой Анне Юрьевне ученую степень кандидата фармацевтических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 20 человек, из них 6 докторов наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия (фармацевтические науки), участвовавших в заседании, из 27 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 20, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель

диссертационного совета Д 208.088.01

доктор фарм. наук, профессор

Наркевич Игорь Анатольевич

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 208.088.01

кандидат фарм. наук, доцент

Орлов Александр Сергеевич

03.10.2017 г.