

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу **Матерієнко Анни Сергіївни** «Утворення іонних асоціатів азобарвника кармоїзину та їх використання у фармацевтичному аналізі», представлену до спеціалізованої Вченої ради Д 64.605.01 при Національному фармацевтичному університеті на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія

Актуальність теми. Барвники синтетичного та природного походження належать до допоміжних речовин і широко використовуються у фармацевтичному виробництві. Особливий інтерес викликають синтетичні барвники, більшість з яких не піддаються біотрансформації, нагромаджуються, а відтак можуть привести до патологічних змін в організмі людини. Наявність кислотних груп у складі барвників сприяє утворенню іонних асоціатів з амінокислотами, лікарськими препаратами тощо, що може призвести до суттєвої зміни їх фізико-хімічних властивостей та біологічної доступності.

Все це обумовлює необхідність стандартизації синтетичних харчових барвників у складі лікарських засобів. В рівній мірі це стосується синтетичних харчових азобарвників, які знаходять найбільш широке застосування у фармації.

Тому роботу Матерієнко Анни Сергіївни спрямовано на вивчення взаємодії харчових азобарвників, що містять кислотні групи з органічними біологічно активними речовинами та лікарськими засобами основного характеру, тому опрацювання високочутливих та відносно простих у виконанні аналітичних методик кількісного визначення азобарвників у складі лікарських препаратів та у промивних водах фармацевтичних виробництв слід вважати вельми актуальною.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана у відповідності з планами ПК «Фармація»

МОЗ та НАМН України та науково-дослідної роботи кафедри фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету за темами: «Розробка нових методів аналізу лікарських засобів для оперативного виявлення фальсифікованої продукції» (№ державної реєстрації 0104U008675); «Розробка нових і удосконалення існуючих методів аналізу лікарських засобів для виявлення субстандартної та фальсифікованої продукції» (№ державної реєстрації 0114U000952).

Наукова новизна одержаних результатів. Дисертантом вперше науково обґрунтовано та експериментально доведено можливість утворення іонних асоціатів синтетичного харчового азобарвника кармоїзину з органічними амінами, в тому числі з лікарськими речовинами – хлорфеніраміну малеатом та мірамістином. Встановлено оптимальні умови перебігу реакцій кармоїзину з дифеніламіном, триброманіліном, морфоліном та піридином.

Визначено коефіцієнти стехіометричних співвідношень «лікарська речовина – барвник» для реакцій харчового синтетичного барвника кармоїзину з лікарськими речовинами, запропоновано ймовірну будову утворених іонних асоціатів.

На підставі отриманих даних дисертантом розроблено оригінальні методики розділення, кількісного визначення та ідентифікації кармоїзину і тартразину у складі готових лікарських засобів – сиропів та оболонках таблеток; розроблено методики концентрування і визначення слідових кількостей барвника кармоїзину в промивних водах у процесі контролю повноти очищення промислового обладнання після використання у виробництві барвника кармоїзину.

Вперше вивчено вплив окремих речовин – кармоїзину та хлорфеніраміну малеату, а також їх іонного асоціату на біологічні об'єкти – сперматозоїди коропа звичайного.

Достовірність одержаних автором результатів доведено методами математичної статистики, тому, коректність результатів дослідження не викликає сумнів.

Практичне значення одержаних результатів. Вперше запропоновано методику розділення азобарвників у складі лікарських форм на основі реакції утворення іонного асоціату кармоїзину з лідокаїну гідрохлоридом з подальшим спектрофотометричним визначенням у видимій області, що дозволило зробити визначення барвників більш селективним, чутливим, експресним та доступним у порівнянні з відомими методиками аналізу.

Автором запропоновано методику концентрування і визначення слідових кількостей барвника кармоїзину в промивних водах для контролю повноти очищення промислового обладнання на основі реакції утворення іонного асоціату кармоїзину з мірамістином та подальшою екстракцією і спектрофотометричним визначенням отриманого екстракту. Розроблена методика може також бути використана у санітарно-хімічному аналізі для контролю кількості кармоїзину у стічних водах та навколишньому середовищі.

Розроблений спосіб ідентифікації та кількісного визначення кармоїзину і тартразину у сиропях та таблетках впроваджено в роботу контрольно-аналітичної лабораторії відділу контролю якості ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», в роботу лабораторій з аналізу якості лікарських засобів та виробів медичного призначення територіальної Державної служби з лікарських засобів у Волинській, Сумській і Житомирській областях.

Результати досліджень знайшли застосування в навчальному процесі та науковій роботі кафедр низки ВНЗ України, а також Інституту фармації Казахського національного медичного університету ім. С.Д. Асфендіярова та Ташкентського фармацевтичного інституту. Матеріали досліджень також впроваджено у роботу кафедри хімії, екології та експертних технологій Національного аерокосмічного університету ім. М. Є. Жуковського «Харківський авіаційний інститут».

За результатами проведених досліджень оформлено два інформаційні листи про нововведення у галузі охорони здоров'я.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність. Подана до захисту дисертація Матерієнко Анни Сергіївни виконана з використанням сучасних методів дослідження (фізичних, фізико-хімічних, хімічних, біологічних та статистичних).

Основні наукові положення дисертаційної роботи базуються на отриманих автором експериментальних даних з використанням сучасних, відповідних поставленим задачам методів досліджень: спектрофотометрії в УФ та видимій області спектра, ВЕРХ, ТШХ. Використані у дисертації статистичні методи обумовлюють достовірність результатів, на підставі яких були сформульовані основні положення роботи, висновки та практичні рекомендації.

Обсяг проведених експериментальних досліджень, різнобічний аналіз їх результатів свідчить про обґрунтованість отриманих результатів. Загальні висновки дисертації викладені стисло, чітко і є науково доведеними.

Повнота викладення матеріалів дослідження в опублікованих роботах і авторефераті. Наукові положення та висновки дисертації апробовано на вітчизняних та зарубіжних конференціях. Автореферат та опубліковані наукові праці в повній мірі відображають зміст дисертації – 7 статей (5 з яких у закордонних фахових виданнях та 12 тез). Автореферат відповідає змісту дисертаційної роботи.

Аналіз дисертаційної роботи. Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, трьох розділів власних досліджень, загальних висновків, списку використаних джерел і додатків.

Дисертація викладена на 178 сторінках друкованого тексту (обсяг основного тексту 120 сторінки), вміщує 22 таблиці, ілюстрована 38 рисунками та містить 11 додатків. Список використаної літератури включає 219 джерел, з яких 145 – іноземні. Дисертація оформлена акуратно, матеріал

роботи викладено послідовно, доступно і вдало проілюстровано рисунками та схемами.

В огляді наукової літератури (1 розділ, 25 сторінок) дисертантом зроблено аналіз публікацій стосовно аналізу синтетичних барвників у складі лікарських засобів та продуктів харчування та обґрунтовано важливість розробки методик контролю повноти очищення промислового обладнання.

Огляд літератури здебільшого охоплює період за останні десятиріччя. Матеріали огляду свідчать, що дисертант добре орієнтується у наукових питаннях, пов'язаних з аналізом синтетичних азобарвників.

В другому розділі (8 сторінок) наведено об'єкти, реагенти та методи досліджень, які були використані при написанні дисертації.

Третій розділ присвячено вивченню можливості взаємодії кармоїзину з органічними амінами, в тому числі, лікарськими речовинами, з утворенням іонних асоціатів, розраховано коефіцієнти розподілу для утворених іонних асоціатів в різних системах розчинників.

Дисертантом детально вивчено зміни спектральних характеристик суміші кармоїзину з хлорфеніраміну малеатом, а також досліджено властивості іонного асоціату хлорфеніраміну з кармоїзином, такі як залежність екстракції асоціату від рН розчину, коефіцієнти розподілу для даного асоціату в системі вода – органічний розчинник та стехіометричне співвідношення компонентів в іонному асоціаті. Також було вивчено зміну розчинності барвника у вигляді іонного асоціату з мірамістином, і встановлено, що кармоїзин утворює іонний асоціат, який добре екстрагується хлороформом та бутанолом. В продовження експерименту дисертантом було вивчено спектральні характеристики розчинів кармоїзину, мірамістину та їх суміші, а також досліджено властивості іонного асоціату мірамістину з кармоїзином, такі як залежність екстракції органічними розчинниками від рН розчину, коефіцієнти розподілу для даного асоціату в системі вода – органічний розчинник та стехіометричне співвідношення компонентів у іонному асоціаті.

У четвертому розділі (21 сторінка) запропоновано методики розділення суміші барвників в складі готових лікарських препаратів, методики ідентифікації та кількісного визначення кармоїзину у суміші з тартразином в складі сиропу та оболонках таблеток.

Вивчено підпорядкування світло поглинання розчинів барвників закону Бугера-Ламберта-Бера. Для розроблених методик проведено статистичну та метрологічну оцінки.

У п'ятому розділі (27 сторінок) проведено розробку методики контролю очищення промислового обладнання при використанні у виробництві в якості допоміжної речовини синтетичного харчового азобарвника кармоїзину та визначено деякі валідаційні характеристики для розробленої методики, а саме – лінійність, межу виявлення, межу кількісного визначення та діапазон застосування.

Особистий внесок здобувача.

Дисертанту належить вирішальна роль у визначенні мети дослідження, шляхів її реалізації, плануванні та виконанні експерименту, його обробці, інтерпретації та узагальненні одержаних результатів, формуванні основних положень та висновків, що захищаються. Дисертантом особисто вивчено можливість взаємодії кармоїзину з органічними амінами з утворенням іонних асоціатів, розроблено методики розділення, ідентифікації та кількісного визначення двох синтетичних харчових барвників в складі готових лікарських засобів, а також розроблено методику концентрування і визначення слідових кількостей барвника кармоїзину в промивних водах у процесі контролю повноти очищення промислового обладнання.

Високо оцінюючи експериментальний рівень дисертаційної роботи, слід, проте, **відмітити деякі недоліки та побажання:**

1. Для підтвердження структури утворених іонних асоціатів використовували метод спектрофотометрії та ВЕРХ. Цікавою на мою думку була б спроба підтвердити структури асоціатів більш точними методами,

такими як масс-спектрометрія, хроматомасс-спектрометрія та рентгенструктурний аналіз.

2. Згідно з вимогами ДФУ, Державна Фармакопея України не регламентує проводити кількісне визначення таких допоміжних речовин, як барвники, у складі лікарських засобів. Чим обумовлене практичне значення даної роботи?

3. У четвертому розділі автором наведено розроблені методики кількісного визначення кармоїзину і тартразину в складі лікарських засобів. Розроблений метод ґрунтується на розділенні барвників реакцією взаємодії кармоїзину з лідокаїном та подальшою екстракцією іонного асоціату етилацетатом. В попередньому розділі дисертантом детально вивчено іонні асоціати кармоїзину з хлорфеніраміном та мірамістином. Чому при розробці методики кількісного визначення було обрано саме лідокаїн?

4. В роботі практично немає орфографічних помилок, але зустрічаються неточності, невдалі вислови, друкарські помилки та русизми. Не завжди коректним є використання хімічної номенклатури органічних сполук.

Ці зауваження не носять кваліфікаційного характеру і не впливають на високу позитивну оцінку роботи.

Відповідність дисертації вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів».

На підставі вищевикладеного вважаю, що дисертаційна робота Матерієнко Анни Сергіївни «Утворення іонних асоціатів азобарвника кармоїзину та їх використання у фармацевтичному аналізі» є завершеною науковою працею і за актуальністю тематики, обсягом виконаних досліджень, новизною одержаних результатів, ступенем обґрунтованості наукових положень і рекомендацій, результатами впровадження, повнотою викладення результатів роботи у фахових виданнях, теоретичним і практичним значенням відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України

від 24 липня 2013 р. № 567та паспорту спеціальності 15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія, а її автор – **Матерієнко Анна Сергіївна** – заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук.

Офіційний опонент:

доктор фармацевтичних наук, професор,
завідувач кафедри контролю якості і
стандартизації лікарських засобів

Національної медичної академії

післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

Н. О. Ветютнева Н. О. Ветютнева

