

## ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу Чорного Василя Анатолійовича «*Розробка методик контролю якості лікарських препаратів з бензидаміну гідрохлоридом з позиції «зеленої хімії»*», представлена до спеціалізованої вченої ради Д 64.605.01 при Національному фармацевтичному університеті для захисту на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія

### **Актуальність і наукова новизна**

Актуальність і наукову новизну дисертації визначають два основних фактори: актуальність розробки дозованої форми (оромукозні препарати) і розвиток підходів «зеленої хімії» в фармацевтичному виробництві і контролі якості.

Оромукозні спреї є відносно новою й ефективною дозованою формою, яка популярні на ринках краї ЕС, але поки що мало (близько 3%) представлена на вітчизняному ринку і, в основному, препаратами закордонного виробництва. Одними з найбільш популярних препаратів у лікуванні захворювань ротової порожнини є препарати на основі бензидаміну гідрохлорид, який і був вибраний як об'єкт дослідження.

Одним з найбільш важливих напрямків розвитку сучасного фармацевтичного виробництва є широке використання підходів «зеленої хімії», які мають на меті збереження довкілля. «Зелена хімія», в перспективі, замінить переважну більшість усіх інших технологій. В Європейському Союзі передбачається в найближчій час введення так званого «вуглецевого мита» на всі імпортні товари, які вироблені не за принципами «Зеленої хімії». Це, фактично, закриває для цих товарів ринок ЕС. В Україні фармацевтичні технології «зеленої хімії» знаходяться поки що лише в стадії розвитку. Це пов'язано з низкою факторів, зокрема, зі специфікою підходів «зеленої хімії», які потребують системних наукових досліджень. Тому дослідження в цьому напрямку, зокрема, розробка аналітичних методик, їх валідація та управління подальшим життєвим циклом, є безумовно актуальними.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами**

Дисертація виконана у відповідності до плану науково-дослідних робіт НФаУ за темою «Розробка та валідація методів контролю якості лікарських засобів аптечного і промислового виробництва» (№ державної реєстрації НДР: 0114U000949). Робота є частиною наукових досліджень, що проводяться у рамках наукової співпраці АТ «Фармак» та Національного фармацевтичного університету в напрямку розробки нових лікарських засобів, кваліфікації аналітичних методів та підходів до фармацевтичної розробки.

**Дисертаційна робота викладена** на 185 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, огляду літератури, 4 розділів власних досліджень, загальних висновків, списку використаних джерел і 3 додатків. Робота ілюстрована 50 таблицями і 27 рисунками. Список використаних джерел містить 172 найменувань.

**Публікації.** За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 12 наукових робіт, у тому числі 7 статей у вітчизняних та зарубіжних наукових фахових видан-

**Публікації.** За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 12 наукових робіт, у тому числі 7 статей у вітчизняних та зарубіжних наукових фахових виданнях, з яких 1 стаття в іноземному виданні, що індексується базою даних Scopus, 1 патент України на корисну модель та 4 тез доповідей на міжнародних науково-практичних конференціях.

**Апробація.** Матеріали дисертації обговорювалися на 4 наукових конференціях х міжнародною участю і знайомі науковій громадськості.

### **Короткий аналіз дисертації**

**Розділ 1** (24 стор.) присвячений огляду сучасного стану створення оромукозних препаратів, синтезу, властивостям і методам аналізу бензидаміну гідрохлориду (огляд літератури).

Значний інтерес викликає аналіз, проведений автором в розділі 1.4, який присвячений можливості «озеленення» методів аналізу бензидаміну гідрохлориду. На підставі 12 базових принципів «зеленої хімії», автор робить важливий, хоча і досить дискусійний висновок про те, що класична ВЕРХ використовує значні кількості токсичних органічних розчинників і тому не може розглядатись як пріоритетний метод при розробці нових препаратів і аналітичних методик, а її використання є виправданим лише за відсутності альтернативних методів аналізу. Як альтернативні, автор пропонує методи ультрависокоефективної рідинної хроматографії (УВЕРХ), які використовують мікроколонки і значно зменшують кількість рухомої фази. Перспективним автор вважає також використання газової хроматографії (ГХ), яка не потребує токсичних розчинників.

Слід, однак, відзначити, що ГХ значно поступається ВЕРХ за можливостями, а замість органічних розчинників можна використовувати, наприклад, міцелярні фази. Наукове обговорення цього питання є безумовно корисним.

За результатами проведеного аналізу літератури, автор чітко сформулював постановку завдання подальших досліджень.

**Розділ 2** (12 стор.) присвячений обґрунтуванню загальних підходів зеленої хімії, матеріалів та методів досліджень.

В розділі 1.4 сформульована специфіка розробки методик контролю якості з точки зору підходів «зеленої хімії». В розділі 2 наведено практичне застосування її до конкретних методик контролю якості.

Виходячи з таблиці токсичності розчинників (Табл. 2.1), автор запропонував дерево рішення по розробці аналітичних процедур з точки зору «зеленої хімії» (Рис. 2.1).

Запропоноване дерево рішення дає змогу визначити методи для розробки методів кількісного визначення та супровідних домішок препарату на основі бензидаміну гідрохлориду.

**Розділ 3** ( 45 стор.) є основним в дисертації і присвячений розробці і валідації методів дослідження показників якості препарату на основі бензидаміну гідрохлориду.

Цікавим є підхід щодо обґрунтування нормування вмісту домішок бензидаміну гідрохлориду в ГЛЗ на підставі вимог ICH Q3b і ЕФ-ДФУ (Табл. 3.2).

Валідація ВЕРХ-методики контролю вмісту супровідних домішок (розділ 3.1), бензидаміну гідрохлориду та метилпарабену (розділ 3.2) та ГХ-методики визначення бензидаміну гідрохлориду та метилпарабену (розділ 3.3) проведена досить докладно згідно вимог ДФУ і, в цілому, не викликає суттєвих зауважень.

Розділ 3.4 присвячений розробці і валідації методики визначення залишкових кількостей бензидаміну на поверхні технологічного обладнання і проведений досить докладно згідно вимог ICH Q3b і ЕФ-ДФУ.

Розділ 3.5. присвячений ідентифікації бензидаміну та його метаболіту в біологічних рідинах в присутності деяких протизапальних нестероїдних препаратів двома методами ТШХ і ВЕРХ. Розроблені методики заявляються як корисна модель.

**Розділ 4** (15 стор.) присвячений розробці і валідації методики одночасного визначення бензидаміну гідрохлориду, метилпарабену і ментолу в оромукозній лікарській формі методом газової хроматографії.

Валідація проведена згідно вимог ICH Q3b і ЕФ-ДФУ.

**Наукова новизна.** Вперше запропоноване дерево рішення для вибору та розробки аналітичних методик з точки зору «зеленої хімії». Ефективність його показана на прикладі розробки і валідації методик кількісного визначення та контролю супровідних домішок препарату на основі бензидаміну гідрохлориду.

Розроблено методику визначення супровідних домішок бензидаміну гідрохлориду в готовій лікарській формі методом ВЕРХ. Визначено продукти деградації бензидаміну гідрохлориду під дією стрес-тестів.

Розроблено і валідовано методику одночасного визначення бензидаміну гідрохлориду та метилпарабену в готовій лікарській формі методами ВЕРХ і ГХ.

Розроблено і валідовано методику визначення залишкових кількостей бензидаміну на поверхні технологічного обладнання методом абсорбційної спектрофотометрії.

**Практичне значення.** Розроблені методики визначення бензидаміну та метилпарабену впроваджені на АТ «Фармак» у внутрішню специфікацію для контролю готової лікарської форми.

**Зауваження.** Поряд з безумовними досягненнями, можна відзначити такі зауваження:

1. Розділ 1.1 дуже об'ємний (9 стор.). Для кращого сприйняття було б корисно розбити його на підрозділи.
2. Нормування домішок в ГЛЗ (Табл. 3.2.) взято зі статті ЕФ-ДФУ («Субстан-

ції для фармацевтичного застосування», Табл. 2034-1) «для застосування тільки у ветеринарії», а не людиною. Необхідно обґрунтування.

3. Табл. 3.5. Не наведені вимоги до межі виявлення (LOD) та кількісного визначення (LOQ).
4. Розділ 3.2. Придатність хроматографічної системи. Згідно вимог ДФУ, статті 2.2.46, коефіцієнт симетрії має бути 0.8-1.5, а не  $\leq 2.0$ . Необхідно обговорення.
5. Табл. 3.29-3.30. Незрозуміло, звідки взяті критерії прийнятності метрологічних характеристик методики визначення залишкової кількості бензидаміну.

Вказані зауваження не знижують загальну високу оцінку дисертаційної роботи, яка відрізняється науковою новизною і практичною значимістю, написана доброю науковою мовою і характеризує дисертанта як досвідченого фахівця з питань застосування хроматографічних методів аналізу в фармацевтичній хімії і фармакогнозії.

Таким чином, за актуальністю теми, новизною, теоретичною та практичною значимістю, а також науковим рівнем і обсягом досліджень дисертаційна робота **«Розробка методик контролю якості лікарських препаратів з бензидаміна гідрохлоридом з позицій «зеленої хімії»**, відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 р. та паспорту спеціальності 15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія, а її автор **Чорний Василь Анатолійович** заслуговує присудження вченого ступеня кандидата фармацевтичних наук.

#### **Офіційний опонент:**

Доктор хімічних наук, професор,  
головний науковий співробітник Відділу Державної Фармакопеї України, директор ДП  
«Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»



О.І. Гризодуб