

ВІДГУК

офіційного опонента доктора фармацевтичних наук, професора Васюк Світлани Олександровни на дисертацію Чорного Василя Анатолійовича на тему «Розробка методик контролю якості лікарських препаратів з Бензидаміну гідрохлоридом з позицій «зеленої хімії», представлену в спеціалізовану вчену раду 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 дисертації та її зв'язок з державними чи галузевими програмами, пріоритетними напрямками розвитку науки і техніки. Оромукозні лікарські засоби, які є найбільш застосовуваним для лікування ротової порожнини, представлені на ринку України переважно лікарськими засобами закордонного виробництва. Тому, перспективною є фармацевтична розробка вітчизняних оромукозних спреїв з бензидаміну гідрохлоридом, що включена до плану наукових досліджень АТ «Фармак». Останнім часом при розробці методів контролю, що визначають якість лікарських засобів, враховується не лише коректність методик, а й відповідність принципам «зеленої хімії», тобто зменшенню забруднення навколишнього середовища та ризиків для здоров'я людей. З огляду на це, дисертаційна робота Чорного Василя Анатолійовича присвячена розробці та валідації методик контролю якості оромукозних спреїв з бензидаміну гідрохлоридом з позицій «зеленої хімії» є актуальною.

Дослідження є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи Національного фармацевтичного університету за темою «Розробка та валідація методів контролю якості лікарських засобів аптечного і промислового виробництва» (№ державної реєстрації 0114U000949), а також 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.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Наукові положення, висновки та рекомендації, сформульовані у дисертаційній роботі, обґрунтовані належною кількістю експерименту та використанням

об'єктивних і сучасних інструментальних методів (високоефективна рідинна хроматографія, газова хроматографія та УФ-спектрофотометрія). Коректність запропонованих методик підтверджена валідаційними характеристиками згідно вимог ДФУ та ICH Q2.

Дисертант при виконанні та написанні дисертаційної роботи дотримувався принципів академічної добродетелі.

Наукова новизна дисертаційних досліджень. Дисертантом відповідно до принципів «зеленої хімії» запропоновано авторське «дерево рішень» для вибору «зеленої» методики аналізу та надано обґрунтування його застосування при виборі методик контролю якості лікарських форм з бензидаміну гідрохлоридом.

Чорним В. А. розроблено методику визначення супровідних домішок препарату з бензидаміном гідрохлоридом, вивчено деградацію бензидаміну гідрохлориду під дією стрес-тестів, примусової деградації та визначено потенційні продукти деградації. Запропонована хроматографічна методика виявлення бензидаміну гідрохлориду та його метаболіту – бензидаміну N-оксиду за присутності нестероїдних протизапальних засобів.

Здобувачем розроблено і валідовано методики одночасного визначення бензидаміну гідрохлориду та метилпарагідроксибензоату (консерванту) методом ВЕРХ та ГХ, яка є більш «зеленою».

Досліджено вплив ефірних олій на антибактеріальні властивості препарату з бензидаміну гідрохлоридом і запропоновано оригінальний комбінований оромукозний спрей, для якого розроблено і валідовано оригінальну методику одночасного визначення інгредієнтів методом газової хроматографії.

Новизна досліджень підтверджена 1 патентом України на корисну модель.

Практичне значення результатів дослідження. За проведеними автором дослідженнями теоретично обґрунтовано «дерево рішень», яке може використовуватись для вибору «зелених» методик контролю якості при фармацевтичній розробці.

Розроблені Чорним В. А. методики контролю якості бензидаміну гідрохлориду та його супутніх домішок можуть бути застосовані в

фармацевтичному та судово-хімічному аналізі. Результати проведених досліджень з розробки та валідації методик контролю якості лікарських препаратів з бензидаміну внесено до відповідних реєстраційних досьє (модуль 3 Якість) АТ «Фармак».

Результати наукових розробок впроваджено в науково-педагогічний процес кафедри фармацевтичної хімії Запорізького державного медичного університету; кафедри фармацевтичної хімії Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського; кафедри фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького; кафедри фармацевтичної хімії Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова; кафедри фармацевтичної, біологічної та токсикологічної хімії Київського національного медичного університету ім. О. О. Богомольця.

Повнота викладу основних результатів дисертації в наукових фахових виданнях. Експериментальні дослідження достатньо добре висвітлені: за матеріалами дисертації опубліковано 12 наукових робіт, з яких 7 статей у наукових фахових виданнях, в тому числі 1 стаття, що індексується в наукометричній базі Scopus, 1 патент України на корисну модель, а також 4 тез доповідей на міжнародних науково-практичних конференціях.

Опубліковані результати дослідження достатньо повно відображають зміст дисертації.

Зауваження щодо змісту і оформлення дисертації та автореферату, завершеності дисертації в цілому. Дисертаційна робота складається із анотації, вступу, 4 розділів, загальних висновків, списку використаних джерел та 3 додатків. Загальний обсяг дисертації 185 сторінок. Перелік використаної літератури включає 172 джерела.

В огляді літератури наведено переваги оромукозних спреїв, аналіз ринку України, відомості щодо властивостей, синтезу на аналізу бензидаміну гідрохлориду, загальні принципи «зеленої хімії».

Другий розділ присвячений обґрунтуванню загальних підходів до вибору методології дослідження, для чого розглянуто чинники, що впливають на відповідність аналітичних методик принципам «зеленої хімії».

За результатами оцінки токсичності розчинників, витрати ресурсів, розчинників та реагентів запропоновано «дерево рішень» для вибору аналітичних методик з позицій принципів «зеленої хімії».

У третьому розділі наведено дослідження показників якості оромукозного спрею та розчину з бензидаміну гідрохлоридом. Для цього розроблено методику визначення супровідних домішок бензидаміну гідрохлориду методом ВЕРХ, визначені продукти деградації бензидаміну гідрохлориду під дією стрес-тестів. Розроблені методики одночасного визначення бензидаміну гідрохлориду та метилпарабену (консерванту) в готовій лікарській формі методами ВЕРХ та газової хроматографії. Для визначення залишкових кількостей бензидаміну гідрохлориду на поверхні технологічного обладнання запропоновану УФ-спектрофотометричну методику. Проведено валідаційну оцінку всіх розроблених методик і встановлено, що усі валідовані параметри знаходяться в межах критеріїв прийнятності. Також наведено хроматографічну методику ідентифікації бензидаміну та його метаболіту – N-оксиду бензидаміну за присутності нестероїдних протизапальних засобів, таких як диклофенак натрію, німесулід, кислота мефенамінова, індометацин, мелоксикам, пропіфеназон.

У четвертому розділі описані дослідження з розробки та стандартизації комбінованого спрею оромукозного з бензидаміну гідрохлоридом. Оскільки антибактеріальні властивості спрею при додаванні ефірних олій підвищувались, дисертантом проаналізовано вплив ефірних олій евкаліпту, лаванди та м'яти перцевої, та обрано ефірну олію м'яти перцевої як найбільш ефективну. Для запропонованого комбінованого спрею розроблена та валідована методика одночасного визначення бензидаміну, ментолу та параметилгідроксибензоату методом газової хроматографії, яка може бути використана в лабораторіях контролю якості.

Робота Чорного В. А. добре ілюстрована, одержані результати статистично оброблені згідно вимог ДФУ. Висновки автора ґрунтуються на достовірному фактичному матеріалі.

Автореферат дисертації як за структурою, так і за змістом відповідає основним положенням дисертації.

Дисертаційна робота Чорного В. А. є завершеним науково обґрунтованим дослідженням, яке позбавлене принципових недоліків. Разом з тим, при рецензуванні виникли наступні запитання і зауваження:

1. Чи не прораховували Ви собівартість розроблених методик визначення бензидаміну гідрохлориду і метилпарабену методами ВЕРХ та газової хроматографії?

2. У роботі застосовується сучасна хімічна номенклатура. Проте, зрідка зустрічаються застарілі назви (с. 31 «ефір» замість «естер», с. 117 «ефірний» замість «етерний» тощо).

3. У висновках до розділу 4 бажано було б надати обґрунтування вибору ефірної олії.

4. У дисертації є певні русизми та друкарські помилки.

Наведені зауваження не знижують цінність дисертації, яка ґрунтується на великому експериментальному матеріалі і написана грамотною науковою мовою.

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці. Запропоноване «дерево рішень» для вибору аналітичних методик відповідно до принципів «зеленої хімії» може бути застосована до інших АФІ. Розроблені методики визначення бензидаміну гідрохлориду можуть бути адаптовані для визначення його в інших лікарських препаратах. Хроматографічна методика ідентифікації бензидаміну та його метаболіту – N-оксиду бензидаміну за присутності НПЗЗ може знайти застосування в хіміко-токсикологічному аналізі.

Результати дослідження слід впроваджувати у науково-педагогічний процес при викладанні професійно-орієнтованих дисциплін для студентів вищих навчальних закладів фармацевтичного профілю.

Висновок про відповідність дисертації вимогам «Порядку присудження наукових ступенів». На основі вищевикладеного можна зробити висновок, що дисертаційна робота Чорного Василя Анатолійовича на тему «Розробка методик контролю якості лікарських препаратів з Бензидаміну гідрохлоридом з позицій «зеленої хімії»» є завершеною кваліфікаційною науковою працею, яка розв'язує конкретне наукове завдання фармації, і за обсягом виконаних досліджень, своєю актуальністю,

ступенем обґрунтованості наукових положень, новизною одержаних результатів, теоретичним та практичним значенням, повнотою викладення в опублікованих працях повністю відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 р., зі змінами, а її автор, **Чорний Василь Анатолійович**, заслуговує присудження наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія.

Офіційний опонент:

завідувач кафедри аналітичної хімії
Запорізького державного медичного
університету, доктор
фармацевтичних наук, професор



Власноручний підпис	С. О. Васюк
ПІДТВЕРДЖУЮ	
Нач. відділу кадрів Запорізького державного медичного університету	
« * » 20 р. Підpis Рудул	

Рудулова Г.