

## ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА НА ДИСЕРТАЦІЙНУ РОБОТУ

**БЕВЗ ОЛЕНИ ВАЛЕРІЇВНИ** на тему «**НАУКОВЕ ОБҐРУНТУВАННЯ АТЕСТАЦІЇ ФАРМАКОПЕЙНИХ СТАНДАРТНИХ ЗРАЗКІВ З ВИКОРИСТАННЯМ ТЕРМІЧНИХ МЕТОДІВ АНАЛІЗУ**», яка представлена до спеціалізованої вченої ради Д 64.605.01 при Національному фармацевтичному університеті для захисту на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.03 – стандартизація та організація виробництва лікарських засобів

**Актуальність теми.** Оскільки номенклатура Фармакопейних стандартних зразків (ФСЗ) Державної Фармакопеї України (ДФУ) має забезпечувати контроль якості ЛЗ, які зареєстровані в Україні, її необхідно постійно розширювати, як в напрямку атестації стандартних зразків для визначення активних фармацевтичних інгредієнтів так і їх домішок. На сьогодні існує проблема із забезпечення потреби для контролю якості препаратів з орнідазолом та прегабаліном, тому синтез їх домішок як матеріал для атестації (МдА) ФСЗ ДФУ є актуальним.

Можливість застосування термічних методів аналізу, а саме термогравіметрії (ТГА) та диференційної скануючої калориметрії (ДСК), які можуть бути використані для визначення чистоти й однорідності ФСЗ, раніше не була проаналізована з точки зору вимог до ФСЗ. Тому актуальною є розробка метрологічних критеріїв для результатів характеристизації ФСЗ ДФУ з використанням термічних методів аналізу. Стандартні зразки (СЗ) для кваліфікації термічних методів аналізу, прийнятні для завдань атестації ФСЗ, також відсутні.

Важливим завданням також є розробка статистично обґрунтованої процедури для визначення часу закінчення висушування для методу термогравіметрії, яка б забезпечувала надійність результатів аналізу.

Оскільки в деяких випадках термічні методи, як альтернативні основному методу визначення чистоти, мають суттєву перевагу перед іншими методами для атестації ФСЗ ДФУ актуальним є застосувати саме них.

На підставі вищевикладеного можна зробити висновок, що синтез матеріалу для атестації домішок діючих речовин, а також застосуванню термогравіметрії та ДСК для атестації ФСЗ ДФУ представляє собою актуальну задачу.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана згідно з планом проблемної комісії «Фармація» МОЗ та НАМН України і є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи Національного фармацевтичного університету «Розробка та валідація методів контролю якості лікарських засобів аптечного та промислового виробництва» (номер державної реєстрації 0114U000949).

**Наукова новизна одержаних результатів.** Виходячи з вимог до ФСЗ ДФУ дисертантом вперше сформульовані метрологічні вимоги до визначення летких домішок та визначені мінімальні наважки для методу ТГА.

Уперше запропоновано кальцію оксалат моногідрат (синтезований та підданий спеціальній обробці) як СЗ для кваліфікації обладнання, який відповідає завданням атестації ФСЗ ДФУ.

Виходячи з вимог до ФСЗ ДФУ сформульовані метрологічні вимоги до визначення чистоти методом ДСК.

Проведений дисертантом комплекс науково-дослідних робіт, виконаний на сучасному рівні, експериментально підтверджує доцільність використання холестеролу в якості СЗ для кваліфікації методу ДСК, для якого одночасно сертифіковані чистота, температура плавлення та ентальпія плавлення.

Дисертантом вперше запропонована математична модель для описання термограми для методу ТГА в ізотермічному режимі. Вперше розроблена статистично обґрунтована процедура визначення кінця висушування зразків, що базується на математичній моделі.

Новизна досліджень підтверджена патентом на корисну модель № 126009 України.

**Практичне значення одержаних результатів.** В результаті проведених експериментальних досліджень оптимізовані методики синтезу 3-(5нітро-1Н-імідазол-1-іл)пропан-1,2-діол (орнідазол-діол), 1-(2,3-епоксипропіл)-2-метил-5-нітроімідазол (орнідазол-епоксид), 1-метилетил-(2RS)-2-гідрокси-2-фенілацетат (прегабаліну домішка D). Одержані високочисті сполуки з високим виходом, які задовольняють вимогам до МдА ФСЗ ДФУ.

Метрологічні критерії прийнятності результатів аналізу для методів ТГА та ДСК для задач атестації ФСЗ ДФУ запроваджено в практику Державного підприємства «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» (ДП «Фармакопейний центр») та Інституту сцинтиляційних матеріалів НАН України.

Статистично обґрунтовану процедуру визначення кінця висушування для методу ТГА запроваджено в практику ДП «Фармакопейний центр» та Інституту сцинтиляційних матеріалів НАН України.

З використанням термічних методів атестовано 14 ФСЗ ДФУ для кількісного визначення АФІ та кількісного визначення домішок.

Атестовано 4 ФСЗ ДФУ для визначення температури плавлення та ентальпії.

Атестовані ФСЗ ДФУ для кваліфікації методу ТГА та методу ДСК. ФСЗ ДФУ прийнятні для завдань атестації ФСЗ.

Практичне значення має апробація та впровадження основних результатів дисертації у практичну діяльність ДП «Фармакопейний центр», Інституту сцинтиляційних матеріалів НАН України та на фармацевтичних підприємствах ТОВ НВФ «МІКРОХІМ» і ПАТ «Фармак».

**Особистий внесок здобувача.** Автором дисертаційної роботи особисто проведені здійснено:

- аналіз даних наукової літератури щодо можливості застосування термічних методів аналізу для вирішення задач атестації ФСЗ ДФУ та КЯ ЛЗ;
- експериментальні дослідження з вивчення фізичних, хімічних та фізико-хімічних властивостей домішок прегабаліну та орнідазолу, що були синтезовані під керівництвом співавторів наукових праць;

- одержання кальцію оксалату моногідрату, підбір умов синтезу та виділення цільового продукту;
- розробка ФСЗДФУ, призначених для контролю якості лікарських засобів (КЯЛЗ) та кваліфікації термоаналітичного обладнання;
- обговорення та узагальнення результатів досліджень, здійснених термічними методами.

Постановка мети та завдань, розробка методичні підходи, на основі яких обрано методи виконання практичної частини дисертації проведені разом з науковим керівником.

Персональний внесок у всіх опублікованих зі співавторами працях наводиться за текстом дисертації та в авторефераті у списку фахових публікацій.

**Повнота викладення матеріалів дослідження в опублікованих роботах і авторефераті, а також їх апробації.** Основні положення дисертаційної роботи пройшли апробацію на науково-практичних конференціях та з'їздах: «Be in Progress 2» (Люблін, 21-25 квітня 2016); VIII Національному з'їзді фармацевтів «Фармація ХХІ століття: тенденції та перспективи» (Харків, 13-16 вересня 2016 р.); VI науково-практичній конференції з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль, 10–11 листопада 2016); LXXI Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Актуальные проблемы современной медицины и фармации 2017» (Мінськ, 17-19 квітня 2017 р.); XI Науково-практичній конференції "Управління якістю в фармації" (Харків, 19 травня 2017 р.); VII Українській конференції «Домбровські хімічні читання-2017», (Яремче, 12-16 вересня 2017 р.), Київській конференції з аналітичної хімії «Сучасні тенденції 2017» (Київ, 18-21 жовтня 2017), V науково-практичній конференції Школи молодих науковців ПАТ «Фармак» «Наука та сучасне фармацевтичне виробництво» (Київ, 19 жовтня 2017), XII науково-практичній конференції «Управління якістю в фармації» (Харків, 18 травня 2018), VI науково-практичній конференції Школи молодих науковців ПАТ «Фармак» «Наука та сучасне фармацевтичне виробництво» (Київ, 1 листопада 2018) та на 9-тій міжнародній конференції фармацевтичної науки та практики «Science and practice 2018» (Каунас, 9 листопада 2018).

За темою дисертації опубліковано 18 наукових праць, зокрема 1 патент України на корисну модель, 6 статей (4 статті у наукових фахових виданнях України та 2 статті у зарубіжних виданнях, всі 6 статей опубліковані у виданнях, які включені до міжнародних наукометричних баз), 11 тез доповідей.

Представлена дисертаційна робота викладена на 186 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, 5 розділів, загальних висновків, списку використаних джерел та додаток. Обсяг основного тексту дисертації складає 151 сторінку друкованого тексту. Робота ілюстрована 24 таблицями та 48 рисунками. Список використаних джерел містить 167 найменувань, з них 48 кирилицею та 119 латиною.

**Розділ 1** під назвою «**Класифікація та використання термічних методів аналізу (огляд літератури)**» носить оглядовий характер, в якому дисертант наводить аналіз літератури, яка відображає суть визначеної проблеми щодо: ролі фармакопейних стандартних зразків домішок в контролі якості лікарських засобів

(розділ 1.1), характеристики термічних методів аналізу (розділ 1.2) та ролі термічного аналізу для задач атестації фармацевтичних стандартних зразків (розділ 1.3).

Зроблено висновки про те, що важливим є синтез МдА ФСЗДФУ домішок – прегабаліну домішки та домішок орнідазолу. Для їх атестації як СЗ необхідна подальша характеристика, у тому числі з використанням термічних методів аналізу.

Слід відзначити, що огляд літератури свідчить про актуальність та доцільність проведення подальших досліджень щодо використання термічних методів аналізу (ТГА, ДСК), які можуть вирішувати ряд завдань при проведенні КЯ ЛЗ та атестації ФСЗ, зокрема визначення летких домішок та однорідності. Для достовірності отриманих результатів необхідно проводити дослідження на обладнанні, що кваліфіковане та каліброване, це потребує використання відповідних ФСЗ.

У розділі 2 «Об'єкти та методи дослідження» роботи здійснено аналіз методик синтезу ФСЗ супровідних домішок субстанцій (розділ 2.1), а саме методики синтезу прегабаліну домішки D (ізопропілового естеру мигдальної кислоти) (розділ 2.1.1) та методики синтезу домішок орнідазолу (розділ 2.1.2).

В розділі також наведена характеристика досліджень зразків методом ТГА (розділ 2.2), кандидатів СЗ для кваліфікації обладнання методу ТГА (розділ 2.3), зразків, що досліджували методом ДСК (розділ 2.4) та кандидатів СЗ для кваліфікації обладнання методу ДСК (розділ 2.5).

В розділі 3 дисертаційної роботи «Синтез та встановлення структури супровідних домішок субстанцій» наведені результати синтезу ізопропілового естеру мигдальної кислоти (прегабаліну домішки D), висушеного над кальцій хлоридом, отриманого звичайною вакуумною перегонкою та після вакуумної перегонки з дефлегматором (розділ 3.1). На підставі всього комплексу проведених аналітичних досліджень дисертантом зроблено висновок, що ізопропіловий естер мигдальної кислоти легко утворює спів-кристали як з кальцій хлоридом 4a, так і з його дигідратом 4b, причому їх реальне співвідношення може змінюватись у досить широких межах залежно від кількості присутньої у реакційній суміші води. Таким чином, у результаті проведених досліджень, встановлено, що не можна використовувати кальцій хлорид в якості осушувача, оскільки цільова сполука утворює спів-кристали з кальцій хлоридом, а оптимальним шляхом отримання МдА прегабаліну домішки D є вакуумна перегонка з дефлегматором.

Встановлення будови ізопропілового естеру мигдальної кислоти здійснювали рентгеноструктурним аналізом,  $^1\text{H}$  та  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектроскопією. Дані спектрів ЯМР підтвердили наявність всіх протонів в ізопропіловому естері мигдальної кислоти (рис. 3.1 та 3.2). Структуру одержаного продукту було підтверджено ІЧ-спектром з його порівнянням зі стандартним ІЧ-спектром, наведеним для цієї сполуки у сертифікаті LGC (рис. 3.6) - вони абсолютно ідентичні.

Результати всіх аналітичних випробувань синтезованого ізопропілового естеру мигдальної кислоти (табл. 2) в порівнянні з характеристиками СЗ із сертифікату LGC свідчать про те, що він повністю задовольняє вимогам, які висуваються до матеріалу для атестації стандартних зразків домішок.

Дисертантом вперше експериментально доведено, що реакцію мигдальної кислоти з 2-пропанолом у присутності мінеральних кислот можна з успіхом використовувати для синтезу високочистого ізопропілового естеру мигдальної кислоти, який за своїми показниками повністю відповідає усім вимогам, що

висуваються до МдА фармакопейних стандартних зразків.

Важливими з наукової точки зору є проведені експериментальні дослідження з синтезу та вивчення фізико-хімічних властивостей домішок орнідазолу (*розділ 3.2*). Здобувачем удосконалений спосіб одержання орнідазол-діолу, який полягає в тому, що замість сульфатної кислоти для розкриття оксиранового циклу орнідазол-епоксиду використовували мурашину кислоту, з подальшою нейтралізацією розчину натрію гідроксиду в середовищі метанолу та перекристалізацією з етилацетату. Тим самим вихід продукту збільшили до 98 %, та було уникнуто використання речовини-прекурсору.

Дані спектрів  $^1\text{H}$  ЯМР підтвердили наявність всіх протонів в одержаних цільових сполуках (рис. 3.7). Для вивчення чистоти синтезованих сполук використовували методом ДСК. Було підтверджено, що речовини плавляться з розкладанням при тих самих температурах, що отримані при визначенні капілярним методом. На термограмі орнідазол-діолу спостерігається додатковий пік, що свідчить про поліморфізм досліджуваного зразка (рис.3.8). Отримані результати абсорбційної спектрофотометрії в інфрачервоній області свідчать, що в ІЧ-спектрах синтезованих сполук спостерігаються характеристичні смуги, властиві основним функціональним групам молекул (рис. 3.9, табл. 3.3). В умовах модифікованої методики РХ було виявлено, що чистота синтезованих сполук орнідазол-діолу і орнідазол-епоксиду становить 99.5% (рис. 3.11, 3.12).

Базуючись на вищенаведених дослідженнях було вивчено профілі отриманих домішок у субстанції (рис. 3.13) та інфузійному розчині орнідазолу (рис. 3.14). Встановлено, що орнідазол-епоксид та орнідазол-діол є наявними в субстанції та інфузійному розчині орнідазолу на рівні, що потребує їх ідентифікації та кількісного визначення, що робить актуальним та необхідним наявність ФСЗ ДФУ.

**Розділ 4** дисертації «Застосування методу ТГА для атестації фармацевтичних стандартних зразків» присвячений задачі метрологічно коректного застосування ТГА для задач атестації ФСЗ ДФУ. Для досягнення поставленої мети дисертанту було необхідно: сформулювати вимоги до невизначеності результатів визначення летких домішок в СЗ методом ТГА; експериментально оцінити невизначеність результатів визначення летких домішок методом ТГА; встановити мінімально допустимі наважки СЗ і необхідне число паралельних визначень для наступних завдань атестації: присвоєння атестованого значення для СЗ, призначених для кількісного визначення і для визначення чистоти (СЗ домішок); підтвердження однорідності СЗ, призначених для кількісного визначення; підібрати СЗ для верифікації обладнання; запропонувати заходи для контролю якості отриманих результатів.

В разі застосування ТГА для атестації СЗ, а також в разі відповідності одиничного випробування (на противагу рутинному) необхідно максимально використовувати процедури забезпечення якості результатів аналізу безпосередньо в процесі аналізу. Дисертантом актуальною задачею визначено застосування математичної моделі для опису дериватограм з метою визначення часу закінчення висушування (ЗВ) (*розділ 4.1*).

На прикладі чотирьох речовин (рис. 4.1) встановлено, що одночасний перебіг кількох процесів робить термограми досить схожими, незалежно від природи досліджуваного зразка. Тому, потенційно можливо опис термограми єдиною ма-

тематичною моделлю. Необхідно відзначити, що з точки зору визначення ЗВ інтерес представляє не вся термограма, а лише її завершальна частина. Процес висушування перебігає спочатку швидко, потім уповільнюється, і виходить на пряму лінію, паралельну осі X. Тому для опису термограми доцільно використовувати комбінацію гіперболи і прямої (рівняння 4.1). Експериментально підтверджено, що на підставі результатів обробки даних (рис. 4.1) за рівнянням (4.1) за допомогою нелінійного методу найменших квадратів, що залежність втрати в масі зразка ( $Y$ ) від часу ( $X$ ) досить добре описується співвідношенням (4.1). Таким чином, дане рівняння може бути використано для знаходження часу кінця висушування ( $X_{end}$ ). Однак при знаходженні коефіцієнтів (4.1) дуже велику роль відіграють початкові точки з малим часом висушування, які не представляють інтересу для знаходження  $X_{end}$ . І, навпаки, найбільш важливі кінцеві точки з великим часом висушування мало впливають на знаходження коефіцієнтів (4.1). Тому для знаходження  $X_{end}$  доцільно використовувати граничну форму даного рівняння (рівняння 4.5).

Результати розрахунку часу кінця сушки ( $X_{end}$ ) і втрати в масі  $Y_{end}$  для різного числа точок  $n$  представлені в табл. 4.2 свідчать, що для числа точок 30 і 120 процедура працює не коректно для всіх випадків. Тому дисертантом рекомендовано за замовчуванням використовувати число точок  $n = 60$ .

До досягнень цього розділу можна віднести результати з формулювання критеріїв метрологічно коректного застосування ТГА для визначення летких домішок для задач атестації ФСЗ ДФУ та їх експериментальну перевірку (**розділ 4.2**). Виходячи з вимог ДФУ, дисертантом були сформульовані вимоги до результатів визначення летких домішок методом ТГА при атестації ФСЗ ДФУ. Вимоги сформульовані для двох рівнів відносно вимог до максимально допустимій невизначеності для ФСЗ ДФУ ( $\max_{\Delta}RS$ ): максимальні вимоги: вклад невизначеності результатів ТГА незначущий; мінімальні вимоги: вклад невизначеності результатів ТГА дорівнює  $\max_{\Delta}RS$ .

Виходячи з припущення, що абсолютне значення варіювання (в мг) не залежить від наважки випробовуваного зразка МдА, з фактичних результатів, одержаних для об'єктів аналізу (ніпагін, ніпазол, натрій бензоат), розраховано значення мінімальної наважки МдА, яка задовольняє вищезазначені вимоги (табл. 4.6).

Встановлено, що використаний прилад (табл. 4.7) забезпечує можливість визначення летких домішок для мінімальної наважки СЗ, призначених для кількісного визначення (10 мг), з прийнятною прецизійністю. Для максимальних вимог (тобто коли невизначеність, що вноситься приладом, незначуща) досить 5 паралельних визначень, що є прийнятним для атестації СЗ. Виходячи з отриманих результатів, мінімальна наважка для СЗ домішок для найбільш жорстких вимог (кількісний тест на домішки) не перевищує 5 мг. Розраховане значення мінімальної наважки для завдання визначення однорідності не перевищує значення для мінімальної наважки СЗ, яка фактично використовується в методиках аналізу (10 мг).

Застосування методу ТГА для визначення однорідності СЗ (**розділ 4.3**) доцільне тоді, коли маркером неоднорідності можуть бути леткі домішки і однорідність для них не можливо визначити іншими методами. Для обох ФСЗ ДФУ фенпіверинію броміду (табл. 4.8, рис. 4.2) та фенілефрину гідрохлориду (рис. 4.4, табл. 4.9) була підтверджена однорідність.

З застосуванням методу ТГА для встановлення атестованого значення ФСЗ (**розділ 4.4**) були аналізовані зразки кверцетину. Продемонстровано стабільність

кверцетину при 150 °С, і запропоновано використовувати її як робочу температуру для визначення вмісту летких домішок. Крива ТГА проби кверцетину, отримана при термостатуванні протягом двох годин при вказаній температурі (рис. 4.8), показує стабільність маси зразка (вихід на плато), тобто відсутність його термодеструкції. Таким чином, для МДА кверцетину для визначення летких домішок при подальшій атестації СЗ запропоновано проводити визначення летких домішок при 150 °С до постійної маси.

Метою *розділу 4.5* був підбір МДА СЗ для кваліфікації методу ТГА для визначення граничних метрологічних характеристик в умовах вирішення завдань атестації ФСЗ ДФУ.

Дисертантом вперше були сформульовані вимогами до МДА СЗ для кваліфікації методу ТГА для визначення граничних метрологічних характеристик серед яких однорідність, високий вміст летких домішок по відношенню до маси основної речовини, певний діапазон температури при визначенні втрати в масі при висушуванні, відсутність заважаючих впливів, тобто можливість забезпечення отримання граничних метрологічних характеристик, обумовлених виключно якістю роботи приладу. Важливою характеристикою також є безпечним в роботі для персоналу та навколишнього середовища. Серед досліджуваних кандидатів МДА для верифікації ТГА для задачі визначення вмісту летких домішок дисертантом були досліджені: метилцелюлоза; ампіциліну тригідрат, магнію стеарат дигідрат і кальцію оксалату моногідрат, але жодний не задовольняв необхідним вимогам.

Практичне значення полягає в тому, що на підставі отриманих експериментальних даних був проведений синтез кальцію оксалату моногідрату. Дисертантом було встановлено, що МДА кальцію оксалат моногідрат після висушування та повторної гідратації витримує вимоги щодо СЗ (невизначеність не перевищує 0,5%), тому саме він був запропонований в якості ФСЗ ФДУ для кваліфікації термогравіметричного обладнання для задач атестації стандартних зразків та контролю якості лікарських засобів.

Таким чином, було підібрано МДА для кваліфікації термогравіметричного обладнання з метою атестації СЗ та КЯ ЛЗ - кальцію оксалату моногідрат, синтезований для даної цілі в лабораторії, та підданий спеціальній технологічній обробці.

Важливим, з точки зору наукової та практичної цінності, є **розділ 5 «Застосування методу ДСК для атестації фармацевтичних стандартних зразків та пошук стандартного зразка для кваліфікації методу ДСК»**, в якому наведені результати з обґрунтування критеріїв для завдань атестації СЗ та підбір стандартного зразка для кваліфікації методу ДСК (*розділ 5.1*).

Дисертантом були сформульовали метрологічні вимоги для результатів, отриманих з використанням СЗ для кваліфікації обладнання. Вимоги до результатів визначення чистоти також сформульовані як «мінімальні» - коли невизначеність результатів дорівнює максимально допустимій невизначеності для ФСЗ ДФУ ( $\max\Delta RS = 0,5\%$ ), та як «максимальні» - коли невизначеність результатів незначуща у порівнянні з  $\max\Delta RS (= 0,32 \cdot 0,5\% = 0,16\%)$ . Встановлено, що результати визначення ентальпії та температури плавлення повинні мати невизначеність на рівні аналогічних СЗ (*розділ 5.1.1*).

Вперше окрім загальних вимог МДА сформульовані спеціальні вимоги, пов'язані з його призначенням. А саме, щодо методу аналізу ДСК, МДА повинен

плавитися без розкладання; містити одну кристалічну модифікацію; температура плавлення повинна бути досить високою, щоб присутні леткі домішки не заважали визначенню чистоти; не утворювати з домішками евтектичну суміш. А щодо розв'язуваної задачі, МдА повинен бути органічною речовиною; дозволяти стандартизувати властивості, які визначаються методом ДСК та можуть бути важливими при атестації СЗ та КЯ ЛЗ; мати прийнятний рівень вмісту домішок (мінімальна концентрація  $\approx 0,5\%$ ) і прийнятний збіг у визначенні вмісту домішок з іншими методами аналізу.

На підставі експериментальних досліджень ДСК-термограм (*розділ 5.1.2*) вперше запропоновано в якості кандидату СЗ для кваліфікації обладнання методу ДСК - холестерин, виробництва Sigma Grade  $\geq 99\%$ , для якого чистота, температура плавлення та ентальпія плавлення можуть бути одночасно сертифікованими. Отримані метрологічні характеристики не поступаються наявним СЗ - чистих речовин, призначених для даних цілей. Чистота холестерину була незалежно визначена методом ГХ відповідно до монографії ЄФ за методикою кількісного вмісту (рис. 5.8). Різниця між значенням, визначеними методом ДСК та ГХ, становить  $0,28\%$ , що менше критичного значення  $0,5\%$ . Визначено спосіб, в який даний кандидат СЗ для кваліфікації обладнання може використовуватися для свого призначення та визначено, яку інформацію має містити Сертифікат до СЗ для кваліфікації обладнання.

Проведені дослідження з застосування методу ДСК для визначення характеристик температура плавлення та ентальпія (*розділ 5.2*) дозволили встановити, що визначення температури плавлення з використанням методу ДСК було задовільно використано для атестації ФСЗ ДФУ. При цьому саме ентальпія дає інформацію щодо кристалічної модифікації сполуки, поліморфізму та аморфного стану, що робить доцільним зазначати ентальпію для СЗ для визначення температури плавлення. Метод ДСК застосовували для атестації наступних ФСЗ ДФУ: кофеїн (рис. 5.9), ванілін (рис. 5.10), фенілсаліцилат (рис. 5.11) та парацетамол (рис. 5.12), які використовують для верифікації приладу для визначення температури плавлення, відповідно до загальних статей ДФУ та ЄФ. Значення температури плавлення та ентальпії для досліджуваних зразків представлені в табл. 5.5 свідчать про те, що одержані значення  $T$  і  $\Delta H$  збігаються з такими, вказаними для комерційно доступних СЗ, а невизначеність для цих параметрів для ФСЗ ДФУ парацетамолу суттєво менше ніж для комерційно доступних СЗ.

Визначення чистоти МдА (*розділ 5.2.2*) ніпагіну (табл.5.3, рис. 5.5) та флуконазолу (рис. 5.14, 5.15, табл. 5.7) альтернативним методом ДСК показало, що одержані результати збігаються з визначенням чистоти методом масового балансу. Значення невизначеності для результатів ДСК є прийнятним.

Опубліковані роботи і автореферат повністю відповідають основним результатам досліджень та змісту роботи.



**Ступінь обґрунтованості і достовірності наукових положень, висновків і практичних результатів.** Дослідження виконані на сучасному науковому рівні. Достовірність експериментальних даних підтверджена статистичним аналізом результатів експерименту, що є сучасним елементом розробки і стандартизації контролю якості лікарських засобів. Наукові висновки і практичні рекомендації базуються на експериментальному матеріалі та повністю відображають зміст роботи. Висновки теоретично обґрунтовані й експериментально підтверджені. Достовірність отриманих автором результатів не викликає сумніву. Матеріал дисертаційної роботи **БЕВЗ ОЛЕНИ ВАЛЕРІЇВНИ** є новим з наукової точки зору і перспективним з позиції впровадження в практичну фармацію.

Поряд з тим до роботи є декілька рекомендацій та зауважень:

1. Запропоновано статистично обґрунтовану процедуру визначення часу закінчення висушування (розділ 4.1). Ця процедура потребує достатньо складних розрахунків і в значному обсязі. Як на практиці використовується ця процедура у лабораторії?

2. Дисертант досліджує граничні можливості для методу ТГА для завдання визначення летких домішок з використанням зразків, які практично не містять летких домішок (розділ 4.2). У той же час, зазначено, що важливо, щоб СЗ для кваліфікації містив леткі домішки у достатньо великій кількості. Наскільки метрологічні характеристики, одержані для зразків, які практично не містять летких домішок, прийнятні для завдань атестації СЗ, які містять значну кількість летких домішок? Чому не спробували відразу визначити характеристики методу з використанням зразка, який містить леткі домішки хоча б на рівні 0,5% (тобто близько до максимально припустимої невизначеності для ФСЗ ДФУ)?

3. В роботі вказано, що у випадку, коли випробовуваний зразок демонструє поліморфізм, можливо після повільного охолодження провести повторне сканування і визначити чистоту методом ДСК. У той же час 6 зразків були відкинуті як непридатні для використання методу ДСК у зв'язку з порушенням форми піку плавлення, що може бути обумовлено поліморфізмом (розділ 5.1.2). Чи здійснювали спробу застосувати наведену рекомендацію для цих зразків?

4. Чим обумовлено вибір методу ДСК як альтернативного методу перевірки чистоти для ФСЗ ДФУ ніпагіну та флуконазолу (розділ 5.2.2)?

Однак вказані зауваження не зменшують наукової значимості роботи.

**Відповідність дисертації вимогам.** На основі вище вказаного можна зробити висновок, що дисертаційна робота **БЕВЗ ОЛЕНИ ВАЛЕРІЇВНИ «НАУКОВЕ ОБґРУНТУВАННЯ АТЕСТАЦІЇ ФАРМАКОПЕЙНИХ СТАНДАРТНИХ ЗРАЗКІВ З ВИКОРИСТАННЯМ ТЕРМІЧНИХ МЕТОДІВ АНАЛІЗУ»**, є закінченою науково-дослідною працею, в якій отримані нові науково обґрунтовані теоретичні і експериментальні результати, що в сукупності вирішують конкретну задачу в галузі застосування термогравіметрії та диференційної сканувальної калориметрії для атестації фармакопейних стандартних зразків ДФУ та синтез матеріалу для атестації домішок діючих речовин.

Вважаю, що за актуальністю теми, новизною, теоретичною та практичною значимістю, а також обсягом досліджень дисертаційна робота «**НАУКОВЕ ОБҐРУНТУВАННЯ АТЕСТАЦІЇ ФАРМАКОПЕЙНИХ СТАНДАРТНИХ ЗРАЗКІВ З ВИКОРИСТАННЯМ ТЕРМІЧНИХ МЕТОДІВ АНАЛІЗУ**» відповідає сучасним вимогам «Порядку присудження наукових ступенів», які висуваються до дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата наук. Її автор **БЕВЗ ОЛЕНА ВАЛЕРІЇВНА** заслуговує присвоєння наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.03—стандартизація та організація виробництва лікарських засобів.

Офіційний опонент:  
кандидат фармацевтичних наук,  
старший науковий співробітник,  
начальник відділу фармацевтичної розробки  
Публічного акціонерного товариства  
«ФАРМСТАНДАРТ-БІОЛІК»



Назарова О.С.

Підпис Назарової О.С. засвідчую:

*Назаровська відділу кадрів*



*О.С. Назарова*