

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

кандидата фармацевтичних наук, старшого наукового співробітника
Назарової Олени Сергіївни на дисертаційну роботу
Добрової Анни Олегівни на тему «Дослідження хімічної взаємодії та розробка методик контролю якості лікарських препаратів з доксицикліном та амоксициліном», яка
подана до спеціалізованої вченої ради ДФ 64.605.031 при Національному фармацевтичному університеті, що утворена наказом МОН № 965 від 03.09.2021р.
для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація»

Актуальність теми дисертації

Взаємодія ліків як термін застосовують у ситуаціях, коли при одночасному прийомі двох або більше лікарських препаратів специфічна дія на організм мінімум одного з них істотно змінюється. Але зараз це поняття стало значно розширеним і використовується у разі, коли лікарські препарати виявляють неадекватну дію при взаємодії з їжею (напоями), змінюють результати клінічно-лабораторних досліджень або за наявності у пацієнтів супутніх захворювань. Більшість фармацевтичних взаємодій є прогнозованими і їх можна уникнути, знаючи властивості складових компонентів лікарських препаратів або дотримуючись режиму роздільного дозування.

Фахівці Національного інституту охорони здоров'я і вдосконалення медичної допомоги Великобританії (National Institute for Health and Care Excellence - NICE) 16 вересня 2019 р. на своєму офіційному ресурсі опублікували докази та рекомендації щодо стратегій призначення антибіотиків дорослим, молоді та дітям з госпітальною пневмонією. Згідно цих рекомендацій пероральним антибіотиком першого вибору, який призначають пацієнтам з нетяжкими симптомами або ознаками пневмонії та які не мають високого ризику розвитку резистентності (за наявності враховувати результати мікробіологічного дослідження) є амоксицилін в комбінації з клавулановою кислотою. Першим у списку альтернативних пероральний антибіотик, які призначають пацієнтам з такою патологією та у яких визначається алергія на пеніцилін або у яких призначення амоксициліну/клавуланової кислоти є недоцільним – доксициклін [National Institute for Health and Care Excellence (2019) Pneumonia (hospital-acquired): antimicrobial prescribing. NICE guidelines [NG139], Sep. 16.].

На підставі вищевикладеного можна зробити висновок, що дослідження хімічної взаємодії та розробка методик контролю якості лікарських препаратів з доксицикліном та амоксициліном, представляє собою актуальну задачу.

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

Дисертаційна робота виконана згідно з планом проблемної комісії «Фармація» МОЗ та АМН 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 отриманих результатів

Дисертантом уперше науково обґрунтовано та експериментально доведено можливість утворення стійких хелатних комплексів солей заліза(III), алюмінію, магнію та кальцію з доксицикліном та амоксициліном у змодельованих умовах одночасного прийому.

Вперше для вивчення взаємодії доксицикліну та амоксициліну з мінеральними водами верифіковано тест розчинення для капсул доксицикліну хіклату та запропоновано його модифікацію.

Уперше досліджено вплив присутності мінеральних вод та солей металів на кінетику вивільнення доксицикліну із капсул та амоксициліну з таблеток проти контрольних профілів розчинення *in vitro*.

Уперше з використанням методу ЕІС розроблено методику оцінювання комплексоутворення та за її допомогою досліджено процеси взаємодії доксицикліну та амоксициліну з солями заліза(III), алюмінію, магнію та кальцію, а також визначено константи комплексоутворення.

Дисертантом уперше проведено верифікацію методики ідентифікації методом ТШХ та кількісного визначення, тесту розчинення і методики визначення вмісту домішок для комбінованих ЛФ амоксициліну та клавуланової кислоти за допомогою методу ВЕРХ.

Уперше проведено валідацію ТШХ і ВЕРХ-методик ідентифікації та кількісного визначення комбінованих ЛФ амоксициліну та клавуланової кислоти та доведено їх відповідність усім критеріям щодо надійності, відтворюваності та достовірності, запропоновано трансфер.

Новизну досліджень підтверджено патентом України на корисну модель (Доброва А. О., Безрук І. В., Георгіянець В. А., Іванаускас Л., Головченко О. С. Спосіб визначення калію клавуланату та амоксициліну в складі комбінованих лікарських форм: пат. на корисну модель № 142575 Україна № u202000686; заявл. 05.02.2020; опубл. 10.06.2020, Бюл. № 11).

Практичне значення отриманих результатів

Практичне значення має обґрунтування раціонального застосування доксицикліну та амоксициліну з мінеральними водами, а також лікарськими засобами, що містять солі заліза(III), алюмінію, магнію та кальцію.

Верифіковані методики (тест розчинення для капсул доксицикліну хіклату, методики ідентифікації, кількісного визначення, розчинення, визначення вмісту домішок для комбінованих ЛФ амоксициліну та клавуланової кислоти) можуть бути впроваджені в практичну діяльність вітчизняних фармацевтичних підприємств і науково-дослідних лабораторій із контролю якості лікарських засобів та внесені до ДФУ.

В результаті проведених експериментальних досліджень розширено кількість аналітичних методик для ідентифікації та кількісного визначення комплексоутворення доксицикліну та амоксициліну з мінеральними водами, а також лікарськими засобами, що містять солі заліза(III), алюмінію, магнію та кальцію.

Окремі фрагменти дисертаційної роботи впроваджені в освітню та науково-практичну діяльність кафедр вищих навчальних закладів фармацевтичного профілю: Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського, Запорізького державного медичного університету, Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, Рівненської медичної академії.

Особистий внесок здобувача

Автором дисертаційної роботи особисто здійснено: інформаційний пошук та аналіз літературних даних за темою дисертації; експериментальну частину; графічне та статистичне оброблення одержаних результатів; оформлення всіх розділів наукової праці; сформульовано висновки.

Персональний внесок у всіх опублікованих зі співавторами працях наводиться за текстом дисертації, а також у списку публікацій.

Співавторами наукових праць є науковий керівник та науковці, спільно з якими проведено планування досліджень, узагальнення результатів, роботи та розробка концепцій, алгоритмів, підходів і критеріїв прийнятності. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, дисертанту належить зазначені в дисертації результати досліджень і творчий доробок.

Повнота викладення матеріалів дослідження в опублікованих роботах

Основні положення дисертаційної роботи пройшли апробацію на міжнародних та всеукраїнських науково-практичних конференціях: International Conference of Pharmacy Students «Be in progress» (Lublin, 2016), VI науково-практичній конференції з міжнародною участю «Приоритеты фармации и стоматологии: от теории к практике» (Алмати, 2017), The 8th International Conference on Pharmaceutical Sciences and Pharmacy Practice (Kaunas, 2017 p.), Chemistry Conference for Young Scientists «ChemCys 2018» (Blankenberge, 2018), 34th Congress and international scientific-practical conference of the Lithuanian pharmaceutical association (Vilnius, 2019), V Міжнародному медико-фармацевтичному конгресі студентів і молодих учених ВІМСО 2018 (Чернівці, 2018 p.), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання сучасної медицини і фармації» (до 50-річчя заснування ЗДМУ) (Запоріжжя, 2018 p.), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Сучасні проблеми фармакології, косметології та ароматології» (м. Одеса, 2019 p.), науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України «Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку» (Харків, 2019 p.), XI, XIII і XIV науково-практичних конференціях «Управління якістю в фармації» (Харків, 2017, 2019, 2020 p.), XXIV, XXV, XXVI International Scientific And Practical Conference of Young

Scientists and Student «Topical issues of new medicines development» (Харків, 2017, 2018, 2019 р.).

За темою дисертації опубліковано 20 друковані наукові праці, з них 6 статей, 13 тез доповідей у збірниках матеріалів наукових конференцій, 1 патент на корисну модель. Це відповідає Наказу № 1220 від 23.09.2019 р. Міністерства освіти і науки України «Про опублікування результатів дисертацій на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук». Опубліковані роботи повністю відповідають основним результатам досліджень та змісту роботи.

Структура та зміст дисертації

Представлена дисертаційна робота викладена на 221 сторінці машинописного тексту, обсяг основного тексту дисертації складає 141 сторінку друкованого тексту. Робота ілюстрована 52 таблицями та 95 рисунками. Список використаних джерел містить 161 найменування, з них 28 кирилицею та 133 латиницею. Дисертаційна робота складається зі вступу, 5 розділів експериментальних досліджень, загальних висновків, списку використаних джерел та 14 додатків.

Вступ дисертації включає дані щодо актуальності, мети та завдань роботи, методів дослідження, наукової новизни, практичної значимості, особистого внеску здобувача, апробації результатів дисертаційної роботи.

Мета роботи сформульована чітко і є теоретично обґрунтованою. Завдання, які вирішуються для досягнення мети, є чіткими та конкретними.

Розділ 1 під назвою «**ДОКСИЦИКЛІН ТА АМОКСИЦИЛІН: ЗАСТОСУВАННЯ У МЕДИЧНІЙ ПРАКТИЦІ, КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ, ДОСЛІДЖЕННЯ ВЗАЄМОДІЙ ТА ЇХ МЕТОДИ (Огляд літератури)**» носить оглядовий характер, в якому дисертант наводить аналіз літератури, яка відображає суть визначеної проблеми щодо: застосування у медичній практиці доксицикліну та амоксициліну (**розділ 1.1**), хімічних та фізико-хімічних властивостей, методів синтезу та аналізу доксицикліну та амоксициліну (**розділ 1.2**) та взаємодії антибіотиків із солями металів, що входять до складу лікарських засобів, компонентів їжі та напоїв (**розділ 1.3**).

Слід відзначити, що огляд літератури свідчить про актуальність та доцільність проведення подальших досліджень щодо хімічної взаємодії та розробка методик контролю якості лікарських препаратів з доксицикліном та амоксициліном.

У **розділі 2 «Об'єкти та методи дослідження»** роботи здійснено обґрунтування об'єктів досліджень (**розділ 2.1**), матеріалів (**розділ 2.2**), методів досліджень (**розділ 2.3**) та характеристик методів дослідження (**розділ 2.4**).

Таким чином, дисертантом обрано та доведено доцільність використаних в роботі фізичних, фізико-хімічних, фармако-технологічних та статистичних методів досліджень.

В **розділі 3** дисертаційної роботи «**ДОСЛІДЖЕННЯ ВЗАЄМОДІЇ ДОКСИЦИКЛІНУ ТА АМОКСИЦИЛІНУ ІЗ СОЛЯМИ МЕТАЛІВ ЗА ДОПОМОГОЮ**

УФ-СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНИХ МЕТОДІВ» досліджено можливість використання методу УФ-спектрофотометрії (**розділ 3.1.1**) для визначення взаємодій доксицикліну з солями кальцію, магнію, алюмінію, заліза(II) та заліза(III) (**табл. 3.1 і 3.2, рис. 3.1 і 3.2**). Зроблено висновок, що найбільше зростання максимуму спостерігається для розчину доксицикліну із Al^{3+} – близько 21% за двома максимумами. Для розчину доксицикліну із додаванням солі кальцію зміна є меншою, але також значущою, тоді як за додавання до розчину доксицикліну солі магнію зміна складає всього близько 10%. Найменшою є різниця оптичної густини солей заліза(II) та (III), її значення невисоке і коливається від 6 до 2,5%.

Для виявлення можливої взаємодії солей металів із амоксициліном були проведені якісні реакції з солями Ca^{2+} , Mg^{2+} , Al^{3+} , Fe^{2+} , Fe^{3+} у середовищі 0,1 М хлористоводневої кислоти, 0,1 М натрію гідроксиду та води очищеної (**табл. 3.3**) та також вивчення УФ-спектрів (**розділ 3.2**). Встановлено, що (**рис. 3.3**) максимуми поглинання амоксициліну в середовищі 0,1 М кислоти хлористоводневої спостерігаються за довжини хвилі (230 ± 1) нм та (273 ± 1) нм. Спостерігається зміна оптичної густини розчинів амоксициліну із додаванням кальцію та магнію у порівнянні із контрольним розчином амоксициліну: збільшення інтенсивності оптичної густини на 13,5%. Для розчинів амоксициліну (**рис. 3.4**) з додаванням алюмінію, заліза(II) та (III) також спостерігається зміна оптичної густини. Крім того, важливо зазначити, що для розчину амоксициліну із додаванням солей заліза(III) також спостерігається зміна характеру спектра – максимум за довжини хвилі 273 нм майже відсутній. Для комплексу амоксициліну з алюмінієм спостерігали збільшення інтенсивності оптичної густини на 17%; для заліза(III) – збільшення на 62%; для заліза(II) - незначне зменшення оптичної густини на 5%, проте цю зміну можна вважати несуттєвою. Зроблено висновок, що амоксицилін здатен вступати у взаємодію із солями заліза(III), кальцію, магнію та алюмінію.

Для аналізу можливого комплексоутворення було використано метод ізомолярних серій Джоба, який широко застосовують для вивчення метало-органічних взаємодій (**розділ 3.2.2**). Враховуючи що, УФ-спектр амоксициліну в 0,1 М кислоти хлористоводневої має три максимуми за довжини хвилі 203 нм, (230 ± 1) нм та (272 ± 1) нм, в експерименті з солями кальцію спостерігалось пропорційне збільшення оптичної густини в усіх трьох максимумах відповідно до збільшення концентрації антибіотика, що свідчить про відсутність взаємодії із солями кальцію в заданих умовах (**рис. 3.5**). Аналіз графіку Джоба під час додавання солей магнію свідчить про утворення декількох комплексних сполук. (**рис. 3.6, рис. 3.7**) або про утворення тільки однієї комплексної сполуки зі стехіометричним співвідношенням амоксициліну до солі 1:1.

При проведенні верифікації тесту розчинення для капсул доксицикліну хіклату (**розділ 3.3**) було встановлено, що методика є специфічною, адже отримане значення систематичної похибки є меншим від критерію прийнятності аналітичної методики ($0,51\% \leq 0,96\%$), а також виконується задана рівність. Досліджені параметри лінійності (**табл. 3.5, рис. 3.8**), правильності та прецизійності (**табл. 3.6**) задовольняють усі встановлені критерії.

На підставі визначення вмісту катіонів кальцію та магнію в мінеральних водах методом комплексометричного титрування (**розділ 3.4.1**) встановлено, що кількісний вміст кальцію є найбільший у зразках «Карпатська джерельна» та «Трускавецька» та відповідає середньому значенню діапазону концентрацій, зазначеного виробником на пляшці. Вміст кальцію в інших водах є значно меншим за середнє значення, зазначене виробником (**табл. 3.8**). Водночас вміст магнію у всіх досліджуваних водах відповідає визначеним обмеженням та є мінімальний. Результати кількісного визначення вмісту катіонів кальцію та магнію (**табл. 3.8 і 3.9**) з використанням різних серій мінеральних вод свідчать, що вміст кальцію є найбільший у мінеральній воді «Харківська-1», «Харківська-2» та «Карпатська джерельна». Вміст катіонів кальцію в досліджуваних мінеральних водах «Боржомі» та «Трускавецька» відповідає діапазону концентрацій, зазначеному виробником. Вміст кальцію у водопровідній воді та мінеральній воді «Трускавецька» є найменший, а вміст катіонів кальцію у воді «Єсентуки №17» та «Карпатська джерельна» є нижчим за середнє значення діапазону концентрації, зазначене виробником. Проте верхня межа цього діапазону відповідає високому показнику вмісту кальцію. Вміст магнію є найбільший у мінеральній воді «Трускавецька» та в усіх досліджуваних зразках відповідає середньому значенню діапазону концентрацій, зазначеному виробником. Сумарний вміст катіонів є найбільший у таких мінеральних вод, як «Харківська-1», «Єсентуки №17» та «Трускавецька».

Дисертантом для підтвердження результатів титриметричного визначення було розроблено метод УЕРХ одночасного визначення вмісту катіонів Ca^{2+} , Mg^{2+} , а також Na^+ , K^+ ; аніонів Cl^- , PO_4^{3-} , SO_4^{2-} (**розділ 3.4.2**). Розрахунок кількісного вмісту катіонів та аніонів (**табл. 3.11**) показав, що найбільша кількість катіонів кальцію міститься у мінеральній воді «Карпатська джерельна», а найменша – у «Харківській-2». Вміст катіонів магнію переважає у мінеральній воді «Єсентуки № 17» та «Боржомі». Усі визначені значення перебувають у межах регламентованого виробником діапазону.

Були проведені дослідження з моделювання та вивчення впливу мінеральних вод на кінетику розчинення капсул доксицикліну *in vitro* (**розділ 3.5.1**) в середовищі 0,1 М розчину хлористоводневої кислоти із додаванням порції мінеральної води, напою «Спрайт», що імітує процес запивання таблетки мінеральною водою та можливий вплив процесу комплексоутворення на розчинність, вивільнення діючої речовини таблетки впродовж певного часу. При цьому спостерігали (**рис. 3.11**) підвищення концентрації доксицикліну в період часу від початку дослідження до 30 хв у середовищі 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої із додаванням усіх досліджуваних мінеральних вод. Важливо також зазначити, що на контрольній точці 15 хв концентрація АФІ у зразках із додаванням мінеральної води «Карпатська джерельна» збільшилась на 80%, а із додаванням мінеральної води «Трускавецька» - на 70%, із додаванням мінеральної води «Єсентуки № 17» – на 40%, а води «Боржомі» – на 26%. Для додаткового підтвердження можливого впливу присутності мінеральних вод було розраховано фактори подібності (**табл. 3.12**), які свідчать, що профілі розчинення капсул доксицикліну в середовищі 0,1 М HCl із додаванням усіх досліджуваних зразків мінеральних вод та напою не відповідають необхідним вимогам (f_2 має

бути більше 50%) та не є подібними у порівнянні із контрольним зразком. На практиці це означає, що одночасний прийом доксицикліну та вищезазначених мінеральних вод і напоїв є небажаним, оскільки може вплинути на ефективність лікарського засобу.

Аналогічно для виявлення можливої взаємодії амоксициліну із солями кальцію та магнію також було проведено дослідження впливу на розчинення та вивільнення амоксициліну із таблеток у середовищі 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої із додаванням мінеральних вод, представлених на ринку України (**розділ 3.5.2**). Результати (**Додаток Б та рис. 3.14**) доводять, що у середовищі кислоти хлористоводневої із додаванням порції усіх досліджуваних мінеральних вод спостерігається значне зниження концентрації вивільненого з таблеток амоксициліну, у порівнянні із контрольним зразком. Концентрація амоксициліну за додавання мінеральної води «Трускавецька» також знижується, проте менше. Розраховані фактори подібності (**табл. 3.13**) продемонстрували, що профілі розчинності таблеток амоксициліну в середовищі 0,1 М кислоти хлористоводневої із додаванням шести із семи досліджуваних мінеральних вод не є подібними та не відповідають визначеному критерію. Винятком є зразок із додаванням мінеральної води «Трускавецька», фактор подібності якого 50,19%. У зв'язку з цим можна зробити висновок, що за одночасного прийому таблеток амоксициліну та мінеральних вод «Боржомі», «Єсентуки № 17», «Карпатська джерельна», «Харківська-1» та «Харківська-2», а також водопровідної води біодоступність діючої речовини може відрізнятись, що в подальшому призведе до зменшення ефективності дії лікарського засобу.

Важливим, з точки зору наукової цінності, є **розділ 4** дисертації «АНАЛІЗ УТВОРЕННЯ КОМПЛЕКСІВ МЕТАЛІВ ТА ДОСЛІДЖУВАНИХ АНТИБІОТИКІВ ЗА ДОПОМОГОЮ МЕТОДУ ЕЛЕКТРОХІМІЧНОЇ ІМПЕДАНСНОЇ СПЕКТРОСКОПІЇ», присвячений розробці та апробації методики оцінювання комплексоутворення за допомогою методу електрохімічної імпедансної спектроскопії (ЕІС) на прикладі взаємодії доксицикліну та амоксициліну з Fe^{3+} і солями магнію, кальцію та алюмінію.

Дисертантом проведено вивчення можливості використання методу ЕІС як інструменту для оцінювання комплексоутворення антибактеріальних препаратів та солей металів на прикладі взаємодії доксицикліну хіклату та солей заліза(III) (**розділ 4.1**). Можливість комплексоутворення доксицикліну та заліза(III) підтверджено як якісно (Криві Найквіста **рис. 4.1 і 4.2**, Криві Бода **рис. 4.3**), так і кількісно (**Додаток В**).

Відповідно до зміни нахилу кривої молярної провідності (**рис. 4.5**), а також максимального значення електричного опору, співвідношення, за якого утворюються комплекси, становить 1: 1. Константу утворення комплексу, яка склала 2,9, було визначено за розрахованими значеннями молярної провідності. Отримані результати підтвердили ефективність та можливість використання ЕІС для подальшого вивчення хімічних взаємодій ЛЗ та солей металів.

Таким чином, проведене дисертантом на прикладі взаємодії доксицикліну та Fe^{3+} дослідження можливості використання методу ЕІС як інструмента оцінювання комплексоутворення антибактеріальних лікарських засобів та солей

металів продемонструвало доцільність використання цього методу та дозволило розробити підходи до його застосування з метою подальшого вивчення фармакохімічних взаємодій препаратів і солей металів.

На підставі досліджень взаємодії доксицикліну хіклату та солей Mg^{2+} , Ca^{2+} , Al^{3+} (розділ 4.2) за допомогою розроблених методичних підходів до дослідження процесу комплексоутворення шляхом ЕІС за зміною нахилів кривих молярної провідності, а також динаміки значення електричного опору встановлено, що при співвідношенні концентрацій 1:1 відбувається комплексоутворення ліганду та досліджуваних іонів (рис. 4.6-4.8, Додаток Г-Е). Розраховані константи стабільності (табл. 4.2) утворення комплексів свідчать про те, що найбільш стійкі комплекси доксицикліну спостерігаються з іонами алюмінію (2,65), магнію (2,43), а найменш стійкі – з іонами кальцію (1,9). Утворення стабільного комплексу в результаті взаємодії доксицикліну з цими металами означає, що його ефективність може бути знижена за одночасного прийому препаратів, що містять ці метали.

Дисертантом розглянуто взаємодію амоксициліну та іонів металів Fe^{3+} , Al^{3+} , Mg^{2+} , Ca^{2+} за допомогою ЕІС-методу (розділ 4.3, рис. 4.10-4.13) та визначено, що при співвідношенні концентрацій 1:1 (рис. 4.12 а, 4.13 а) відбувається стійке утворення комплексу метал-ліганд, яке підтверджується якісним аналізом і кількісними оцінками (Додатки Ж-Л) за допомогою константи стабільності. Для всіх досліджуваних водних розчинів солей металів константа стабільності комплексоутворення з амоксициліном за температури 296 К перевищує 2. Розраховані константи стабільності (табл. 4.11) утворення комплексів амоксициліну демонструють, що найбільш виражена взаємодія спостерігається з іонами заліза (3,57), яка практично дорівнює відповідному показнику для алюмінію (3,48). Взаємодія амоксициліну з іонами магнію та кальцію була меншою, ніж з іонами заліза та алюмінію, а константи стабільності дорівнювали 2,67 і 2,38 для Mg^{2+} та Ca^{2+} відповідно.

Важливим з практичної точки зору є розділ 5 «ВЕРИФІКАЦІЯ МЕТОДІВ АНАЛІЗУ КОМБІНОВАНИХ ТАБЛЕТОК АМОКСИЦИЛІНУ ТА КАЛІЮ КЛАВУЛАНАТУ З ПОДАЛЬШИМ ЇХ ПЕРЕНЕСЕННЯМ НА ВЕТШХ ТА УЕРХ - МЕТОДИ», в якому наведені розробки та/або верифікації методів контролю якості комбінованих ЛФ амоксициліну та клавуланової кислоти, що є актуальним для забезпечення ефективності та безпечності надання фармацевтичної допомоги.

Розділ 5.1 присвячено ідентифікація комбінованих таблеток амоксициліну та калію клавуланату, а саме верифікації ТШХ-методу (розділ 5.1.1) та перенесенню умов ТШХ-методу на ВЕТШХ-пластину (розділ 5.1.2). На підставі цих досліджень доведено, що кінцеві результати ВЕТШХ збігалися з даними, отриманими під час використання ТШХ-методу: висока специфічність методу при аналізі, визначення амоксициліну тригідрату та відсутність плями калію клавуланату. Тому ці два методи можуть бути використані для проведення тесту ідентифікації комбінованих препаратів, що містять зазначені компоненти.

В розділі 5.2 наведено результати з верифікація ВЕРХ-методу (розділ 5.2.1) кількісне визначення амоксициліну тригідрату та калію сорбату. Експериментально доведено що за такими параметрами, як придатність

хроматографічної системи, невизначеність пробопідготовки, специфічність, лінійність, правильність, внутрішньолабораторна прецизійність, робасність методика відповідає регламентаціям ДФУ для верифікації методу. Зроблено висновок, що запропонований метод дозволяє проводити одночасний аналіз комбінованих таблеток амоксициліну та клавуланової кислоти, отримати точні результати та забезпечує необхідне розділення між речовинами. Отже, його можна рекомендувати для проведення тесту «Кількісне визначення» для калію клавуланату та амоксициліну тригідрату в комбінованих таблетках.

В розділі 5.2.2 наведено результати трансферу умов ВЕРХ-методу на УЕРХ-колону, при цьому було доопрацьовані умови проведення аналізу: вміст метанолу P було зменшено до 2 %, а об'єм інжекції знижено до 0,2 мкл, змінено швидкість потоку. Це дозволило зменшити тривалість аналізу з 15 хв до 7,5 хв. Розроблену методику валідовано відповідно до ДФУ за такими параметрами: специфічність, лінійність, правильність, прецизійність, робасність. Запропоновані умови дозволяють проводити визначення компонентів комбінованих препаратів амоксициліну та клавуланової кислоти методом УЕРХ. Методику було валідовано, що підтверджує її точність та можливість використання для проведення тесту «Кількісне визначення» для препаратів, що містять калію клавуланат та амоксициліну тригідрат.

Актуальним з точки зору питання захисту навколишнього середовища є дослідження, які проведені дисертантом з розрахунку оцінки впливу аналітичних ВЕРХ та УЕРХ- методів на навколишнє середовище (розділ 5.2.3.1) за допомогою екошкали. Отримані результати свідчать, що обидва методи є відмінними з погляду «зеленої хімії». Хоча УЕРХ-метод проти методу ВЕРХ продемонстрував дещо вищі результати – 85 і 82, відповідно (табл. 5.19)

Дисертантом показано, що статистичне оцінювання результатів, отриманих ВЕРХ та УЕРХ- методами (розділ 5.2.3.2), яке було протестовано за допомогою статистичного методу Пассінга-Баблока (рис. 5.22 і табл. 5.20) свідчить, що про лінійність між методами ВЕРХ та УЕРХ як для амоксициліну, так і для клавуланату калію. Відсутня статистична значуща різниця між старим та новим методами визначення цих речовин.

На підставі досліджень проведених дисертантом з верифікації методу для проведення тесту «Розчинення» для таблеток амоксициліну з клавуланатом (розділ 5.3) встановлено, що за такими показниками як специфічність, лінійність, правильність, внутрішньолабораторна прецизійність та робасність (стабільність) методика відповідає вимогам ДФУ. Отримані дані дозволяють зробити висновок, що пропонований ВЕРХ-метод можна використовувати для проведення тесту «Розчинення» комбінованих таблеток амоксициліну та клавуланової кислоти, оскільки він забезпечує точні та відтворювані результати.

Актуальними є проведені дисертантом дослідження з визначення вмісту домішок у комбінованих таблетках амоксициліну та клавуланової кислоти (розділ 5.4).

При верифікації ВЕРХ-методу визначення супровідних домішок (розділ 5.4.1) встановлено, що запропонований метод можна використовувати для аналізу домішок комбінованих таблеток амоксициліну та клавуланату калію. При дослідженні деградацію з використанням кислотного, лужного, пероксидного та

температурного впливу встановлено, що досліджуваний препарат є нестійким до дії всіх зазначених типів розкладань (табл. 5.32).

При проведенні трансферу умов аналізу на УЕРХ- метод (розділ 5.4.2) доведено його відповідність за такими параметрами, як специфічність, межа виявлення, робасність (температура колонки, співвідношення рухомих фаз, швидкість потоку рухомої фази) встановленим критеріям прийнятності. Було досліджено прискорену деградацію з використанням лужного (рис. 5.57), кислотного (рис. 5.58), температурного (рис. 5.59) та пероксидного (рис. 5.60) розкладань, яка довела значний вплив цих умов, що свідчить про нестабільність під впливом цих чинників.

Ступінь обґрунтованості і достовірності наукових положень, висновків і практичних результатів.

Дослідження виконані на сучасному науковому рівні. Достовірність експериментальних даних підтверджена валідаційними дослідженнями та статистичним аналізом результатів хімічного експерименту, що є сучасним елементом розробки і стандартизації 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 **ДОБРОВОЇ АННИ ОЛЕГІВНИ** є новим з наукової точки зору і перспективним з позиції впровадження в практичну фармацію.

Недоліки дисертації щодо її змісту та оформлення

Дисертаційна робота виконана на достатньому рівні. Однак, слід зазначити деякі зауваження та поставити дискусійні питання:

1. Чи були верифіковані або валідовані методики визначення вмісту катіонів кальцію та магнію в мінеральних водах методом комплексометричного титрування (розділ 3.4.1) та методом УЕРХ- методом (розділ 3.4.2).

2. При дослідженні комплексоутворення з катіонами металів (розділ 4) за допомогою методу електрохімічної імпедансної спектроскопії визначали можливість взаємодії окремо для доксицикліну та амоксициліну. Чи можливо проведення за допомогою цього методу вивчення процесу комплексоутворення для комбінованих розчинів цих речовин?

3. Не зовсім зрозуміло, як само в розділі 5.2.1. при верифікації кількісного визначення амоксициліну тригідрату та клавуланату калію методом рідинної хроматографії для досліджуваних лікарських засобах «Амоксил-К₆₂₅» виробництва ПАТ «Київмедпрепарат» і «Рапівлав-625» №21, Іпка Лабораторіс Лімітед, Індія готували розчин плацебо хроматограми, якого наведена на рис. 5.7 та 5.18, оскільки ці препарати містять різний якісний склад допоміжних речовин та їх кількісний склад невідомо.

Зауваження, що виникли при аналізі дисертації, не стосуються суті роботи та наукових положень, що виносяться на захист, і мають рекомендаційний характер.

ВИСНОВОК

Розглянувши дисертацію **ДОБРОВОЇ АННИ ОЛЕГІВНИ** на тему **«ДОСЛІДЖЕННЯ ХІМІЧНОЇ ВЗАЄМОДІЇ ТА РОЗРОБКА МЕТОДИК КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ З ДОКСИЦИКЛІНОМ ТА АМОКСИЦИЛІНОМ»** та наукові публікації, у яких висвітлені основні наукові результати дисертації, вважаю, що робота актуальна, має істотне значення для сучасної фармації, є самостійно виконаною закінченою науковою працею, яка проведена із застосуванням сучасних методів аналізу, має наукову новизну, практичну значимість, адекватна поставленій меті та задачам. Основні результати, нові наукові положення та висновки, сформульовані у дисертації, повністю оприлюднені в наукових публікаціях, зарахованих за темою дисертації, в роботі відсутні порушення академічної доброчесності. Представлена дисертаційна робота є закінченою науково-дослідною працею, в якій отримані нові науково обґрунтовані теоретичні і експериментальні результати, що в сукупності вирішують конкретну задачу в галузі теоретичного узагальнення та практичного розв'язання наукової проблеми, що полягає в дослідженні взаємодії доксицикліну та амоксициліну з солями заліза(II), заліза(III), алюмінію, магнію, кальцію та з мінеральними водами, до складу яких входять іони цих металів, а також у розробці нових методик контролю якості цих ЛЗ і удосконаленні та верифікації вже існуючих.

Таким чином, дисертаційна робота **ДОБРОВОЇ АННИ ОЛЕГІВНИ** на тему **«ДОСЛІДЖЕННЯ ХІМІЧНОЇ ВЗАЄМОДІЇ ТА РОЗРОБКА МЕТОДИК КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ З ДОКСИЦИКЛІНОМ ТА АМОКСИЦИЛІНОМ»** за актуальністю теми, новизною, теоретичною та практичною значимістю, а також обсягом досліджень відповідає вимогам пункту 10 Тимчасового порядку присудження ступеня доктора філософії, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 167 від 6 березня 2019 року (зі змінами, внесеними згідно з Постановами КМУ від 21 жовтня 2020 р. № 979 та від 9 червня 2021 р. № 608) відносно дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація».

Офіційний опонент:

кандидат фармацевтичних наук,
старший науковий співробітник,
начальник відділу фармацевтичної розробки
Акціонерного товариства «БІОЛІК»



Назарова О.С.

Підпис Назарової О.С. засвідчую:

Інспектор з кадрів



Гаврюшенко М.М.