

РЕЦЕНЗІЯ

доцента кафедри фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету, кандидата фармацевтичних наук, доцента **Бевз Наталії Юріївни** на дисертаційну роботу **Белікової Анастасії Геннадіївни «Розробка методик одночасного визначення енісаміуму йодиду, тілорону дигідрохлориду та морфолінію тіазотату у навколишньому середовищі»**, подану до спеціалізованої вченої ради ДФ 64.605.092 при Національному фармацевтичному університеті 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. Постійне зростання фармацевтичної галузі та євроінтеграція українського фармацевтичного ринку створюють нові виклики як для вітчизняних виробників, так і до екології. За посиленої конкуренції та зростаючої потреби в лікарських засобах, вимоги до стандартів якості зростають. Одночасно, експорт лікарських засобів підвищує ризики для навколишнього середовища. Розробка "зелених" методик контролю якості стає актуальною, забезпечуючи ефективний моніторинг і захист природи. У даний час у навколишньому середовищі всіх країн світу спостерігається наявність фармацевтичних препаратів, засобів особистої гігієни, продуктів косметичної продукції та продуктів, що використовуються агробізнесом для стимулювання росту рослин чи худоби. Щороку виробляється понад двадцять мільйонів тон цієї продукції, що потребує додаткових досліджень для оцінки ризиків токсичності, стійкості і біоаккумуляції будь яких органічних забруднювачів.

Актуальним питанням залишається розробка нових специфічних і економічних методик придатних не тільки для контролю якості лікарських засобів, але й для визначення їх залишків у екологічних матрицях.

Дисертаційна робота є фрагментом комплексних науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету МОЗ України за темою «Розробка

та валідація методів контролю якості лікарських засобів аптечного і промислового виробництва» (№ державної реєстрації НДР: 0114U000949).

Наукова новизна одержаних результатів. За результатами проведених Беліковою Анастасією Геннадіївною експериментальних досліджень вперше розроблено методику рідинної хроматографії, що дозволяє одночасного визначати енісаміуму йодиду, тілорону дигідрохлориду та морфолінію тіазотату, як у суміші, так і в присутності інших лікарських засобів з групи антибіотиків (цефтріаксон, тетрациклін, ампіцилін, левофлоксацин), що можуть призначатися в комплексній терапії протівірусних захворювань.

Вперше авторкою застосована оригінальна методика визначення суміші енісаміуму йодиду, тілорону дигідрохлориду та морфолінію тіазотату методом газової хроматографії з полум'яно-іонізаційним детектором без попередньої дериватизації для визначення досліджуваних речовин як у лікарських засобах, так і у модельних зразках ґрунту. Досліджені екологічні характеристики (розсіювання та напіврозпад) енісаміуму йодиду, тілорону дигідрохлориду та морфолінію тіазотату і розрахована «зеленість» обох хроматографічних методик доводять, що метод ГХ-ПД має переваги перед методом ВЕРХ і може застосовуватися для вище зазначених завдань.

Практичне значення одержаних результатів. Експериментальні дослідження дисертаційної роботи дозволять використати дві запропоновані та валідовані хроматографічні методики для ідентифікації, визначення супутніх домішок і кількісного визначення енісаміуму йодиду, тілорону дигідрохлориду та морфолінію тіазотату в рутинному фармацевтичному та судово-хімічному аналізі цих речовин як у сумішах, так і індивідуально як альтернативні або арбітражні.

Фрагменти дисертаційної роботи впроваджено в наукову роботу та навчальний процеси профільних кафедр Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (акт впровадження від 18.03.2024 р.), Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського

(акт впровадження від 19.03.2024 р.), Запорізького державного медико-фармацевтичного університету (акт впровадження від 19.03.2024 р.).

Апробація результатів роботи проведена на багатьох наукових форумах різного рівня українських та міжнародних.

Основний зміст дисертації та його оцінка. Дисертаційна робота Белікової Анастасії Геннадіївни структурована за класичним принципом у відповідності до вимог МОН України. Робота викладена на 140 сторінках машинописного тексту та складається з анотації, вступу, огляду літературних джерел за темою роботи, розділу, що містить відомості про об'єкти та методи дослідження, 3 розділів експериментальних досліджень, загальних висновків, списку використаних джерел, що містить посилання на 113 джерел (з них 85 – кирилицею, 28 – латиницею) та 2 додатків. Обсяг основного тексту дисертації складає 120 сторінок друкованого тексту. Дисертація ілюстрована 33 таблицями та 28 рисунками.

У *вступі* авторка доводить актуальність досліджуваної проблематики, наводить зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, формулює мету і ставить задачі для її досягнення, наводить об'єкт і предмет дослідження, новизну і практичне значення результатів роботи, апробацію результатів на наукових конференціях і форумах, зазначає особистий внесок та наводить головні відомості про роботу.

У *першому розділі* обґрунтована необхідність розробки / вдосконалення методик контролю якості лікарських засобів для визначення і контролю лікарських препаратів у навколишньому середовищі для попередження екологічної забрудненості.

У *другому розділі* запропоновано «дерево рішень» проведення експериментальних досліджень з метою визначення придатності запропонованих аналітичних методик ВЕРХ (високо-ефективна рідинна хроматографія) та ГХ-ПД (газова хроматографія з полум'яно-іонізаційним детектором) для одночасного визначення енісаміуму йодиду, тілорону дигідрохлориду та морфолінію

тіазотату у навколишньому середовищі, та вивчення їх екологічності та економічності.

Третій розділ присвячений розробці умов для одночасного визначення енісаміуму йодиду, тілорону дигідрохлориду та морфолінію тіазотату методом високоефективної рідинної хроматографії з діодно-матричним детектором. Експериментально доведено, що методика за вивченими валідаційними характеристиками – стабільністю, специфічністю, відтворюваністю є коректною при ідентифікації не тільки досліджуваної суміші сполук, а також може бути використана для визначення противірусних речовин в присутності таких антибіотиків, як цефалоспорини (цефтріаксон), тетрацикліни (тетрациклін), пеніциліни (ампіцилін), фторхінолони (левофлоксацин).

Четвертий розділ дисертаційної роботи стосується підвищенню екологічності методики за рахунок розробки більш економічної методики газової хроматографії з полум'яно-іонізаційним детектором для одночасного визначення суміші досліджуваних сполук, яка виключає стадію дериватизації та мінімізує час і кількість розчинника у порівнянні з попередньо розробленою ВЕРХ-методикою. З метою подальшого вибору методу з найменшим впливом на навколишнє середовище, проведена порівняльна оцінка обох розроблених хроматографічних методик для аналізу суміші енісаміуму йодиду, тілорону дигідрохлориду та морфолінію тіазотату на «зеленість» за допомогою аналітичної еко-шкали і встановлено, що метод ГХ-ПІД має переваги перед методом ВЕРХ.

П'ятий розділ присвячений дослідженню енісаміуму йодиду, тілорону дигідрохлориду та морфолінію тіазотату у ґрунті більш екологічним методом газової хроматографії з полум'яно-іонізаційним детектором. Встановлена залежність між концентрацією вихідних сполук і часом проведення випробувань. Встановлено, що після 45 днів інкубації період напіврозпаду у тілорону дигідрохлорид та морфолінію тіазотату становить 100 %, а у енісаміуму йодиду спочатку відбувається початкове зниження концентрації, а надалі концентрація залишається незмінною в аеробних умовах ґрунту.

Вважаю, що завдання, поставлені у дисертаційній роботі Беліковою А. Г. реалізовані повною мірою та на належному рівні.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність. Наведені у дисертаційній роботі дані засновані на результатах експериментальних досліджень, виконаних на сучасному науковому рівні. Використані у роботі фізико-хімічні та статистичні методи є адекватними поставленим завданням. Кількість проведених досліджень є достатньою для достовірної аргументації основних положень дисертаційної роботи. Висновки аргументовані, логічно витікають із наданих матеріалів, містять вагомі елементи новизни та мають науково-практичне значення.

Повнота викладення наукових положень дисертації в опублікованих працях. Основні положення дисертаційної роботи викладені у 11 наукових працях – 4 статтях (з них 1 опублікована у журналі Q4, 3 опубліковані у журналі Q3), що реферуються у базі Scopus, і 7 тезах доповідей. Публікації висвітлюють усі розділи дисертаційної роботи.

Зауваження щодо змісту дисертації. Істотних недоліків у дисертаційній роботі Белікової Анастасії Геннадіївни не виявлено. Робота написана логічно з дотриманням існуючих вимог щодо структури, змісту та технічного оформлення.

У результаті ознайомлення з дисертацією маю висловити зауваження:

1. Зустрічаються поодинокі технічні граматичні помилки, невдалі стилістичні формулювання.
2. В переліку умовних позначень відсутнє розшифрування деяких термінів, зокрема для таких аббревіатур: «ICH», «LC», «LOD», «LOQ», «Log KOW».
3. У тексті дисертаційної роботи немає посилання на літературні джерела [25] і [26], а після [27] джерела відразу йде [111].
4. Наведено не в однаковому стилі назви лікарських засобів, наприклад, назва лікарського засобу «Амізон» (виробництва ПАТ «Фармак») зазначена як Амізон, «Фармак», АМІЗОН та «Амізон».

При ознайомленні з дисертаційною роботою виникли запитання, які доцільно обговорити в ході наукової дискусії:

1. Які переваги має метод ГХ-ПД перед методом ВЕРХ при визначенні субстанцій енісаміуму йодиду, тілорону дигідрохлориду, морфолінію тіазотату у навколишньому середовищі?

2. Чи проводили Ви дослідження визначення за запропонованими методиками продуктів метаболізму об'єктів роботи?

При розгляді дисертаційної роботи не було виявлено порушень академічної доброчесності.

Загальний висновок. Згідно усього вищевикладеного можна зробити висновок, що дисертаційна робота Белікової Анастасії Геннадіївни за темою «Розробка методик одночасного визначення енісаміуму йодиду, тілорону дигідрохлориду та морфолінію тіазотату у навколишньому середовищі» є завершеним науковим дослідженням, в якому досягнута основна мета та виконані завдання дослідження і відповідає вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою КМУ від 12 січня 2022 року № 44, а її автор, Белікова Анастасія Геннадіївна, заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація».

Рецензент:

доцент ЗВО кафедри фармацевтичної хімії
Національного фармацевтичного університету
кандидат фармацевтичних наук, доцент

Наталія БЕВЗ

Підпис доцента Наталії БЕВЗ засвідчую
начальник відділу кадрів Національного
фармацевтичного університету



Орина ПРИСІЧ