

РЕЦЕНЗІЯ

доктора фармацевтичних наук, професора, декана фармацевтичного факультету Національного фармацевтичного університету, професора закладу вищої освіти кафедри загальної хімії

Голіка Миколи Юрійовича

на дисертаційну роботу **Белікової Анастасії Геннадіївни** на тему **«Розробка методик одночасного визначення енісаміуму йодиду, тілорону дигідрохлориду та морфолінію тіазотату у навколишньому середовищі»**, подану до офіційного захисту у спеціалізовану вчену раду ДФ 64.605.092 при Національному фармацевтичному університеті МОЗ України, що утворена наказом Національного фармацевтичного університету від 03.04.2024 р. № 28-Адм. для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань – 22 «Охорона здоров'я», за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація»

Актуальність теми. Сучасний фармацевтичний ринок стикається зі зростаючою потребою в лікарських засобах, яка призводить до посилення конкуренції та жорсткіших вимог до якості продукції. Екологічна відповідальність виробників фармацевтичної галузі особливо важлива в контексті євроінтеграції українського фармацевтичного ринку. Зростаюча конкуренція та посилені вимоги до якості продукції ставлять перед виробниками нові виклики, але разом з тим і нові можливості для впровадження екологічно чистих методів виробництва та контролю якості. Вибір лікарських засобів українського виробництва, таких як енісаміуму йодид, тілорону дигідрохлорид та морфолінію тіазотат, є обґрунтованим, оскільки, враховуючи ризики забруднення навколишнього середовища під час виробництва, транспортування, використання та утилізації лікарських засобів, важливо мати методики контролю, які дозволяють оцінити екологічні наслідки їх використання. «Зелена хімія» відіграє важливу роль у мінімізації впливу хімічних процесів на навколишнє середовище. Розробка методик контролю якості зазначених АФІ в лікарських засобах та об'єктах навколишнього

середовища, які відповідають принципам «зеленої хімії», не лише забезпечує високу якість продукції та підвищує ефективність виробництва, а й зменшує негативний вплив на екологію.

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

Дисертаційна робота виконана у відповідності з планом науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету за темою «Розробка та валідація методів контролю якості лікарських засобів аптечного і промислового виробництва» (№ державної реєстрації НДР: 0114U000949).

Наукова новизна одержаних результатів. Розроблене дисертанткою «дерево рішень» є оригінальним інструментом, що спрощує процес вибору оптимальних методик аналізу лікарських форм з енісаміуму йодидом, тілорону дигідрохлоридом та морфолінію тіазотатом з урахуванням принципів «зеленої хімії», що відповідають сучасним вимогам екологічної безпеки та ефективності. Дисертанткою вперше розроблено та валідовано оригінальну ВЕРХ методику одночасного визначення енісаміуму йодиду, тілорону дигідрохлориду та морфолінію тіазотату, яка дозволяє проводити аналіз у присутності інших забруднювачів, зокрема антибіотиків, проведено визначення економічності та екологічності запропонованої методики. Авторкою дисертації вперше розроблено та валідовано методику одночасного визначення енісаміуму йодиду, тілорону дигідрохлориду та морфолінію тіазотату методом ГХ-ПД без дериватизації. Запропоновану методику вперше апробовано для визначення зазначених лікарських засобів у модельних зразках ґрунту та досліджено такі екологічні параметри, як розсіювання та напіврозпад.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблені та валідовані аналітичні методики кількісного визначення енісаміуму йодиду, тілорону дигідрохлориду та морфолінію тіазотату та їх супутніх домішок можуть бути застосовані у фармацевтичному та судово-хімічному аналізі, а також для визначення забруднень у навколишньому середовищі, сприяючи забезпеченню якості та безпеки лікарських засобів, вирішенню арбітражних спорів та безпеки екосистеми.

Фрагменти дисертаційної роботи впроваджено в наукову роботу та навчальний процеси профільних кафедр Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського, Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, що підтверджено актами впровадження.

Апробація результатів наукового дослідження проведена на різних наукових форумах в Україні та країнах ближнього зарубіжжя.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, їх достовірність. Наведені у дисертаційній роботі дані засновані на результатах експериментальних досліджень, виконаних на високому науковому рівні. Використані у роботі сучасні фізико-хімічні методи – високоефективна рідинна хроматографія та газова хроматографія з полум'яно-іонізаційним детектором є адекватними поставленим завданням. Кількість проведених досліджень є достатньою для достовірної аргументації основних положень дисертаційної роботи. Наукові положення і висновки сформульовані в роботі є обґрунтованими та логічно витікають із наданих матеріалів, містять вагомні елементи новизни та мають науково-практичне значення.

Повнота викладення наукових положень дисертації в опублікованих працях. Основні положення дисертаційної роботи викладені в 11 наукових працях, зокрема 4 статті у фахових вітчизняних та міжнародних виданнях, що індексуються наукометричною базою Scopus (Q3 та Q4), і 7 тез доповідей на Всеукраїнських та міжнародних конференціях. Публікації висвітлюють усі розділи дисертаційної роботи.

Оцінка структури та змісту дисертації. Робота викладена на 140 сторінках машинописного тексту та складається з анотації, вступу, огляду літературних джерел за темою роботи, розділу, що містить обґрунтування вибору об'єктів дослідження та моделювання експерименту, 3 розділів експериментальних досліджень, загальних висновків, списку використаних джерел, що містить посилання на 113 джерел (з них 28 – кирилицею, 58 – латиницею) та 2 додатків. Обсяг основного тексту дисертації складає 120 сторінок друкованого

тексту. Дисертація ілюстрована 33 таблицями та 28 рисунками.

У *першому розділі* надано інформацію щодо сучасного стану, перспектив та підходів до визначення та контролю лікарських засобів у навколишньому середовищі. Розглядається важливість визначення лікарських засобів, що виробляються українськими виробниками, як частина процесу євроінтеграції фармацевтичного ринку України. Представлений аналіз існуючих методик визначення енісаміуму йодиду, тілорону дигідрохлориду та морфолінію тіазотату показує, що найбільш поширеними є методи ВЕРХ і УФ-спектрофотометрія. Однак, з огляду на тенденції «зеленої хімії» і існуючі недоліки цих методик, є велика перспектива у проведенні досліджень для розробки і валідації нових методик, які б дозволяли одночасно визначати енісаміум йодиду, тілорон дигідрохлориду та морфолінію тіазотату в лікарських формах і навколишньому середовищі.

У *другому розділі* наведено методологію експерименту, характеристику об'єктів та умови проведення дослідження, використовуване обладнання.

У *третьому розділі* розглянуто розробку методу ВЕРХ з діодно-матричним детектором для одночасного визначення енісаміуму йодиду, тілорону дигідрохлориду та морфолінію тіазотату, з використанням колонки SunFire C 18 з рухомою фазою, що містить ацетонітрил, буферний розчин натрію перхлорату та хлорну кислоту. Методика визначення була валідована за такими параметрами як лінійність, правильність, специфічність, межа виявлення та межа кількісного визначення. Специфічність методики була підтверджена відсутністю інтерференції піків плацебо енісаміуму йодиду, тілорону дигідрохлориду та морфолінію тіазотату, навіть у присутності антибіотиків різних груп. Розробка методики була проведена з урахуванням принципів «зеленої хімії», що сприяє створенню екологічно безпечних методів аналізу.

У *четвертому розділі* описано розробку та валідацію нової методики ГХ з полум'яно-іонізаційним детектором для одночасного визначення тілорону дигідрохлориду, енісаміуму йодиду та морфолінію тіазотату. Наведено процес розробки методики, вибір режиму хроматографії та стаціонарної фази,

оптимізація умов аналізу. Проведене порівняння методик ВЕРХ та ГХ-ПД на «зеленість» за допомогою аналітичних еко-шкал GREENness (AGREE) та ComplexGAPI, показало що методика ГХ-ПД є більш екологічною й прийнятною для визначення енісаміуму йодиду, тілорону дигідрохлориду та морфолінію тіазотату у ґрунті.

У *п'ятому розділі* наведені результати одночасного визначення енісаміуму йодиду, тілорону дигідрохлориду та морфолінію тіазотату у модельних зразках ґрунту за допомогою раніше розробленої методики ГХ-ПД та досліджено такі екологічні параметри, як розсіювання та напіврозпад.

Висновки ґрунтуються на експериментальному матеріалі і відповідають поставленим завданням і змісту дисертаційної роботи. Під час рецензування дисертації та публікацій Белікової Анастасії Геннадіївни порушень академічної доброчесності (фабрикації, фальсифікації) не виявлено.

Зауваження щодо змісту і оформлення дисертації. Дисертаційна робота добре структурована, логічно викладена, написана сучасною науковою мовою та оформлена згідно з Вимогами до оформлення дисертації, затвердженими наказом Міністерства освіти та науки № 40 від 12.01.2017 р.

Загальна оцінка дисертаційної роботи Белікової Анастасії Геннадіївни є позитивною, істотні недоліки не виявлені. Проте, у результаті ознайомлення з дисертацією варто відзначити деякі зауваження:

1. Зустрічаються поодинокі технічні граматичні помилки, невдалі стилістичні формулювання, калька з англійської мови.

2. В огляді літератури недостає інформації з відкритих джерел щодо забруднення довкілля противірусними лікарськими засобами, до яких відносяться об'єкти дослідження енісаміуму йодид та тілорону дигідрохлорид.

3. Бажано було б дати характеристики колонки, що використовувалася при розробці методики ВЕРХ, та обґрунтування, чому обрали саме таку.

4. Варто деталізувати висновки до розділу 5.

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

1. Чим обумовлене використання двох програм для визначення екологічності методик, чим вони відрізняються? Яка сфера їх застосування?

2. На чому ґрунтується необхідність одночасного визначення у зразках ґрунту обраних об'єктів дослідження?

3. Чи придатна розроблена методика ГХ-ПД для визначення продуктів метаболізму енісаміуму йодиду, тілорону дигідрохлориду, морфолінію тіазотату у навколишньому середовищі?

Втім, зазначені зауваження і дискусійні питання не знижують наукової та практичної цінності представлених у дисертації результатів.

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 вирішені поставлені задачі, та за актуальністю, новизною, методичними підходами, науковою і практичною значимістю отриманих результатів 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 авторка, **Белікова Анастасія Геннадіївна**, заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація».

Рецензент:

декан фармацевтичного факультету
Національного фармацевтичного університету,
професор ЗВО кафедри загальної хімії,
доктор фармацевтичних наук, професор

Підпис професора Миколи ГОЛІКА засвідчую.

Начальник відділу кадрів НФаУ



Микола ГОЛІК

Орина ПРИСІЧ