

РЕЦЕНЗІЯ

професора закладу вищої освіти кафедри фармацевтичної хімії

Національного фармацевтичного університету,

доктора фармацевтичних наук, професора,

Сидоренко Людмили Василівни

на дисертаційну роботу **Чернякової Валерії Олексіївни** на тему

«Розробка методик контролю якості назальних розчинів та спреїв,

виготовлених в аптеках», подану до офіційного захисту у спеціалізовану вчену

раду ДФ 64.605.090 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. Відсутність готових лікарських форм або необхідність швидко реагувати на нові вимоги та потреби пацієнтів пояснює підвищений попит на екстемпоральні лікарські засоби (ЕЛЗ), який спостерігається у останні роки. Використання ЕЛЗ вирішує проблему індивідуалізованого лікування, забезпечує доступ до необхідних ліків, що не виробляються масово, мінімізує ризики появи алергічних реакцій, забезпечує індивідуальний підхід до дозування та вирішує невідкладні потреби пацієнтів, якщо готові лікарські форми не доступні. Назальні розчини та спреї використовуються для лікування різних захворювань носової порожнини та верхніх дихальних шляхів, таких як алергії, застуди, риніт тощо. Забезпечення населення доступними і якісними лікарськими засобами є важливим для ефективного та безпечного лікування. Розробка ефективних методик контролю якості АФІ назальних розчинів та спреїв допоможе здійснити аналітичний контроль, встановити терміни придатності ЕЛЗ. Належна якість сприятиме підвищенню довіри пацієнтів до лікарських засобів, що виготовляються в аптеках, і зменшить ризик негативних наслідків від їх використання.

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

Дисертаційну роботу виконано згідно з планом науково-дослідних робіт

Національного фармацевтичного університету «Розробка та валідація методів контролю якості лікарських засобів аптечного і промислового виробництва» (№ державної реєстрації 0114U000949) та «Розробка нових і удосконалення існуючих методів аналізу лікарських засобів для виявлення субстандартної та фальсифікованої продукції» (номер державної реєстрації 0114U000952).

Наукова новизна одержаних результатів. Авторкою вперше розроблено та валідовано ВЕРХ методику для кількісної оцінки вмісту та вивчення хімічної стабільності «Спрею від алергії» екстемпорального виготовлення, що містить фенілефрину гідрохлорид, дифенгідраміну гідрохлорид і нітрофурал. Уперше розроблено і валідовано методику ВЕРХ придатну для одночасно визначення шістьох компонентів «Спрею назального складного», що містить фенілефрину гідрохлорид, лідокаїну гідрохлорид, дифенгідраміну гідрохлорид, нітрофурал, пантенол і полівінілпіролідон, та використано її для вивчення хімічної стабільності. Удосконалено та валідовано методики контролю якості розчину протарголу, виготовленого в умовах аптеки. За результатами вивчення хімічної та мікробіологічної стабільності запропоновано продовжити строк придатності крапель до 150 діб.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблені МКЯ для розчинів протарголу і багатокомпонентних назальних спреїв екстемпорального виготовлення можуть бути використані для здійснення хімічного контролю в умовах аптек. Валідовані ВЕРХ методики кількісного визначення комбінованих назальних спреїв можуть бути впроваджені в практичну діяльність вітчизняних фармацевтичних підприємств і науково-дослідних лабораторій із контролю якості лікарських засобів. Для включення до ДФУ подано проекти монографій «Протарголу розчин 1 %, виготовлений в аптеках» і «Протарголу розчин 2 %, виготовлений в аптеках», що підтверджено актом впровадження.

Фрагменти дисертаційної роботи впроваджено в навчальний процес і наукову роботу профільних кафедр Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського, Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, Одеського національного медичного університету та кафедри медичної хімії

Національного фармацевтичного університету, що підтверджено актами впровадження.

Апробація результатів наукового дослідження проведена на різних наукових форумах в Україні та країні 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 хімічні методи досліджень та сучасні фізико-хімічні методи – високоефективна рідинна хроматографія, абсорбційна спектрофотометрія в УФ- і видимій областях та мікробіологічні методи дослідження 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 вагомі елементи новизни та мають науково-практичне значення.

Повнота викладення наукових положень дисертації в опублікованих працях. Основні положення дисертаційної роботи викладені у 9 наукових працях, зокрема 4 статті у фахових вітчизняних виданнях, з яких 3 індексуються наукометричною базою Scopus (Q3), і 5 тез доповідей на Всеукраїнських та міжнародних конференціях. Публікації висвітлюють усі розділи дисертаційної роботи.

Оцінка структури та змісту дисертації. Робота викладена на 195 сторінках машинописного тексту та складається з анотації, вступу, огляду літературних джерел, розділу, що містить інформацію про об'єкти та методи дослідження, 4 розділів експериментальних досліджень, загальних висновків, списку використаних джерел, що містить посилання на 107 джерел (з них 37 – кирилицею, 70 – латиницею) та 4 додатків. Обсяг основного тексту дисертації складає 140 сторінок друкованого тексту. Дисертація ілюстрована 31 таблицею та 54 рисунками.

У першому розділі представлено дані маркетингових досліджень вітчизняного фармацевтичного ринку колоїдних препаратів срібла та комбінованих назальних лікарських засобів. Наведена характеристика, узагальнено методики визначення активних фармацевтичних інгредієнтів, що входять до складу комбінованих

екстемпоральних назальних засобів – диметиндену малеату, фенілефрину гідрохлориду, дифенгідраміну гідрохлориду, нітрофуралу, лідокаїну гідрохлориду і пантенолу.

У *другому розділі* надано характеристику обраних об'єктів дослідження та наведено перелік використаних у роботі реактивів, стандартних зразків, обладнання та методів дослідження. Наведено методики контролю якості АФІ назальних крапель та спреїв хімічними і фізико-хімічними методами (абсорбційна спектрофотометрія, рідинна хроматографія).

У *третьому розділі* дисертаційної роботи запропоновані хімічні реакції ідентифікації та методики кількісного визначення срібла протеїнату в ЕЛЗ, вивчено валідаційні характеристики титриметричної методики. За результатами вивчення хімічної стабільності і мікробіологічної чистоти рекомендовано продовжити термін придатності назальних крапель зі срібла протеїнатом до 150 діб. Запропоновано проєкти монографії ДФУ «Протарголу розчин 1 %, виготовлений в аптеках» і «Протарголу розчин 2 %, виготовлений в аптеках».

Четвертий розділ роботи присвячений розробці методик контролю якості комбінованого екстемпорального «Спрею від алергії», до складу якого входять фенілефрину гідрохлорид, дифенгідраміну гідрохлорид, нітрофурал і натрію хлорид. Запропоновано хімічні реакції ідентифікації діючих компонентів спрею та розроблено об'ємні методики кількісного визначення: для фенілефрину гідрохлориду зворотну броматометрію, для дифенгідраміну гідрохлориду алкаліметрію, для натрію хлориду аргентометрію. Для кількісного визначення нітрофуралу запропоновано використовувати дві спектрофотометричні методики: за власним поглинанням водного розчину або в середовищі 0,1 М розчину натрію гідроксиду. Вивчено вплив лужного середовища на характер електронних спектрів поглинання нітрофуралу та обрано оптимальні умови проведення кількісного визначення.

У *п'ятому розділі* наведена розробка та валідація аналітичної методики одночасного визначення фенілефрину гідрохлориду, нітрофуралу та дифенгідраміну гідрохлориду методом ВЕРХ в комбінованому засобі «Спрей від алергії». Підібрано оптимальні умови хроматографування суміші. Використовуючи розроблену методику ВЕРХ вивчена хімічна стабільність багатокomпонентного

спрею. В умовах довгострокового зберігання встановлено, що зразки досліджуваного спрею для лікування алергічного риніту стабільні протягом 6 місяців.

Шостий розділ присвячений розробці і валідації хроматографічної методики одночасного визначення шести компонентів багатокомпонентного «Спрею назального складного», який містить фенілефрину гідрохлорид, нітрофурал, лідокаїну гідрохлорид, дифенгідраміну гідрохлорид, пантенол та полівінілпіролідон, оскільки раніше розроблена методика ВЕРХ виявилась не придатною. При дослідженні хімічної стабільності із застосуванням розробленої методики ВЕРХ встановлений термін придатності спрею назального складного складає не більше 6 місяців.

Висновки ґрунтуються на експериментальному матеріалі і відповідають поставленим завданням і змісту дисертаційної роботи. Під час рецензування дисертації та публікацій Чернякової Валерії Олексіївни 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 Чернякової Валерії Олексіївни 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.
2. На стор. 31 і 32 не відображаються структурні формули дифенгідраміну та лідокаїну відповідно.
3. Таблиці 5.16 та 6.15 варто було б надати до висновків.
4. На стор. 79 некоректно представлена схема утворення солі ацинітроформи нітрофуралу.

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

1. Розчин протарголу відомий своїми антимікробними властивостями і давно є в асортименті аптек як екстемпоральний засіб, відповідно вже розроблені

методики його аналізу. В чому полягає новизна роботи в цій частині?

2. Як проводили контрольний дослід при кількісному визначенні фенілефрину гідрохлориду методом зворотної алкаліметрії у складі назального спрею від алергії, адже є ймовірність взаємодії з іншими складовими лікарської форми – дифенгідраміном та нітрофуралом?

3. Які перспективи використання розробленої методики ВЕРХ для кількісного визначення АФІ багатокомпонентних екстемпоральних лікарських засобів в аптеках?

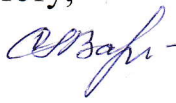
Втім, зазначені зауваження і дискусійні питання не знижують наукової та практичної цінності представлених у дисертації результатів.

Загальний висновок. Згідно усього вищевикладеного можна зробити висновок, що дисертаційна робота Чернякової Валерії Олексіївни за темою «Розробка методик контролю якості назальних розчинів та спреїв, виготовлених в аптеках» 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, **Чернякова Валерія Олексіївна**, заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація».

Рецензент:

професор ЗВО кафедри фармацевтичної хімії

Національного фармацевтичного університету,

доктор фармацевтичних наук, професор  Людмила СИДОРЕНКО

Підпис професора Людмили СИДОРЕНКО засвідчую:

Начальник відділу кадрів НФаУ



Орина ПРИСІЧ