

## ВІДГУК

офіційного опонента – завідувача кафедри фармацевтичної хімії Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, доктора фармацевтичних наук, професора Логойди Лілії Святославівни на дисертаційну роботу Белікової Анастасії Геннадіївни на тему «Розробка методик одночасного визначення енісаміуму йодиду, тілорону дигідрохлориду та морфолінію тіазотату для контролю у навколишньому середовищі», подану у спеціалізовану вчену раду ДФ 64.605.092 Національного фармацевтичного університету, що утворена 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.** Поява на фармацевтичному ринку нових оригінальних лікарських засобів створює необхідність у різноплановій аналітичній розробці, що передбачає розробку аналітичних методик визначення АФІ в лікарських засобах, біологічних рідинах та навколишньому середовищі. На сьогоднішній день на європейський фармацевтичний ринок виводяться лікарські засоби українських виробників, зокрема, енісаміуму йодид (виробник ПАТ «Фармак»), тілорону дигідрохлорид (Товариство з додатковою відповідальністю «ІНТЕРХІМ») та морфолінію тіазотат (ПАТ «Київмедпрепарат»). В науковій літературі відсутні методики визначення цих аналітів в ґрунті. Виходячи з вищенаведеного, представлена дисертаційна робота Белікової Анастасії Геннадіївни є актуальною, оскільки дозволяє вирішити завдання, що стосуються розробки методик одночасного визначення енісаміуму йодиду, тілорону дигідрохлориду та морфолінію тіазотату, оцінки розроблених методик за аналітичною точністю, відповідністю принципам «зеленої» хімії та економічною собівартістю проведення аналізу, оцінки придатності розроблених методик для визначення досліджуваних речовин в ґрунті.

**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.** У дисертаційній роботі авторкою розроблено оригінальну ВЕРХ методику одночасного визначення енісаміуму йодиду, тілорону дигідрохлориду та морфолінію тіазотату, що дає змогу отримати коректні результати у наявності інших забруднювачів (антибіотики), здійснено вивчення економічності та екологічності запропонованих методик. Авторкою вперше розроблено оригінальну ГХ-ПД методику одночасного визначення енісаміуму йодиду, тілорону дигідрохлориду та морфолінію тіазотату без дериватизації. Вперше вивчено екологічні характеристики (розсіювання та напіврозпад) енісаміуму йодиду, тілорону дигідрохлориду та морфолінію тіазотату.

**Практичне значення одержаних результатів.** Розроблені та валідовані аналітичні методики кількісного визначення енісаміуму йодиду, тілорону дигідрохлориду та морфолінію тіазотату та його супутніх домішок можуть бути застосовані в рутинному фармацевтичному та судово-хімічному аналізі як альтернативні або арбітражні.

Результати досліджень впроваджено в науково-педагогічний процес профільних кафедр закладів вищої освіти України, що підтверджено актами впровадження.

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій дисертації, їх достовірність.** Експериментальні дослідження виконані на високому науковому рівні. Це забезпечено використанням сучасних методів аналізу, великою кількістю повторних експериментальних досліджень, підтвердженням достовірності та коректності результатів відповідними методами математичної статистики. Наукові положення, висновки і рекомендації, сформульовані в дисертаційній роботі, є достатньо обґрунтованими і достовірними.

**Повнота викладення дисертації в опублікованих працях.** За матеріалами дисертації опубліковано 11 наукових праць, з них 4 статті (4 статті у фахових наукових виданнях, що індексуються наукометричною базою *Scopus*), 7 публікацій в матеріалах вітчизняних і міжнародних конгресів та конференцій.

**Оцінка структури та змісту дисертації.** Дисертація оформлена згідно з Вимогами до оформлення дисертації, затвердженими наказом Міністерства освіти та науки № 40 від 12.01.2017 р. Дисертаційна робота викладена на 140 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, 5 розділів, загальних висновків, списку використаних джерел та 2 додатків. Робота ілюстрована 33

таблицями та 28 рисунками. Список використаних джерел містить 113 найменувань, з них 85 кирилицею, 28 латиницею.

У **першому розділі** представлено інформацію щодо сучасного стану, перспектив та підходів до визначення та контролю лікарських засобів у навколишньому середовищі, а саме сучасний стан визначення та контролю лікарських засобів у навколишньому середовищі, шляхи потрапляння лікарських засобів у навколишнє середовище, важливість визначення лікарських засобів українських виробників на шляху євроінтеграції, характеристика енісаміуму йодиду, тілорону дигідрохлориду та морфолінію тіазотату, обґрунтування вибору екологічних методів одночасного визначення енісаміуму йодиду, тілорону дигідрохлориду та морфолінію тіазотату.

У **другому розділі** наведено обґрунтування методології досліджень, характеристику об'єктів досліджень, використовуване обладнання та описано аналітичні методики.

**Третій розділ** присвячено розробці ВЕРХ-ДМД методики одночасного визначення енісаміуму йодиду, тілорону дигідрохлориду та морфолінію тіазотату з використанням хроматографічної колонки SunFire C 18 (250×4.6 мм) та рухомої фази – ацетонітрил з буферним розчином натрію перхлорату та хлорною кислотою (25:75). Проведено валідацію ВЕРХ методики. Доведено специфічність методики відсутністю інтерференції піків плацебо енісаміуму йодиду, тілорону дигідрохлориду та морфолінію тіазотату при наявності антибіотиків наступних груп цефалоспорини (цефтріаксон), тетрацикліни (тетрациклін), пеніциліни (ампіцилін), фторхінолони (левофлоксацин).

У **четвертому розділі** наведено результати досліджень з розробки ГХ-ПД методики визначення енісаміуму йодиду, тілорону дигідрохлориду та морфолінію тіазотату. Хроматографування проводилося на колонці Rxi-5 ms (Restek Corporation, Bellefonte, PA, USA, капілярна колонка (довжина 30 м, зовнішній діаметр 0,25 мм і товщина рідкої стаціонарної фази 0,25 мкм) із рідкою стаціонарною фазою (5 % дифенілу та 95 % полідиметилсилоксану) з гелієм чистотою 99.999 % як газ-носії у постійному потоці 1.49 мл/хв. Температура печі програмувалася на 75 °С впродовж 5 хв, потім підвищувалася до 290 °С зі швидкістю 10 °С/хв і далі до 320 °С зі швидкістю 20 °С/хв, де витримувалася впродовж 10 хв. Загальний час становив 41 хв. Об'єм інжекції – 1,0 мкл, режим інжекції – поділ (співвідношення поділу 10), газ-носії – гелій. Авторкою вивчено екологічність розроблених методик. ГХ-ПД методика є екологічнішою у порівнянні з ВЕРХ методикою.

**П'ятий розділ** присвячено визначенню енісаміуму йодиду, тілорону дигідрохлориду та морфолінію тіазотату у ґрунті розробленою ГХ-ПД методикою. Авторка підтвердила придатність розробленої ГХ-ПД методики для

визначення енісаміуму йодиду, тілорону дигідрохлориду і морфолінію тіазотату у ґрунті.

Висновки добре сформульовані і відповідають поставленим завданням і змісту дисертаційної роботи.

Під час рецензування дисертації та публікацій здобувачки порушень академічної доброчесності (фабрикації, фальсифікації) виявлено не було.

**Зауваження щодо змісту та оформлення дисертації.** Дисертаційна робота написана сучасною науковою мовою, логічно викладена та добре структурована. Загальна оцінка роботи безумовно є позитивною. Проте поряд з позитивними характеристиками дисертації варто відмітити деякі зауваження:

1. Вважаю за доцільне представлення діапазону застосування методики у мкг/мл (рис. 3.7, 3.8).
2. З табл. 4.6 незрозуміло, чому загальний бал за аналітичною еко-шкалою становить 35.
3. В табл. 4.11, 4.12 відсутні штрафні бали.
4. Висновки до розділу 5 потрібно було деталізувати.
5. Подекуди зустрічається термін «метод», замість «методика».
6. В роботі зустрічаються окремі друкарські помилки, кальки з англійської мови (LOD, LOQ).

Запитання:

1. Обґрунтуйте методологію розробки ВЕРХ методики (вибір хроматографічної колонки, рухомої фази і т.д.).
2. Обґрунтуйте, чому на рис. 4.4 (ВЕРХ) операція 12 відзначена червоним кольором?

Наведені зауваження і запитання носять характер наукової дискусії і жодним чином не впливають на високу оцінку дисертаційної роботи.

**Рекомендації щодо використання результатів дослідження.**

Запропоновані хроматографічні методики визначення енісаміуму йодиду, тілорону дигідрохлориду та морфолінію тіазотату та його супутніх домішок у навколишньому середовищі можуть бути використані в рутинному аналізі як арбітражні.

**Висновок.** За результатами аналізу дисертаційної роботи Белікової Анастасії Геннадіївни на тему «Розробка методик одночасного визначення енісаміуму йодиду, тілорону дигідрохлориду та морфолінію тіазотату для контролю у навколишньому середовищі», наукових публікацій, в яких висвітлені



основні її положення, можна зробити висновок, що за обсягом проведених досліджень, актуальністю, науковою новизною, практичною значимістю, ступенем обґрунтованості наукових положень та висновків вона 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 Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44, а її авторка, Белікова Анастасія Геннадіївна, заслуговує на присудження ступеня доктора філософії за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація» галузі знань 22 «Охорона здоров'я».

**Офіційний опонент:**

завідувач кафедри фармацевтичної хімії  
Тернопільського національного медичного університету  
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України  
доктор фармацевтичних наук, професор

Лілія ЛОГОЙДА



*Л. Логойда*  
завіряю

Заступник ректора з кадрових питань  
Тернопільського національного  
медичного університету

*Л. Логойда*