

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 Чернякової Валерії Олексіївни на тему «Розробка методик контролю якості назальних розчинів та спреїв, виготовлених в аптеках», подану у спеціалізовану вчену раду ДФ 64.605.090 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. Екстемпоральне виготовлення лікарських засобів є надзвичайно необхідним в умовах сьогодення. Розробка методик контролю якості на лікарські засоби, виготовлені в умовах аптеки, є непростим завданням, оскільки вимагає застосування простих, доступних та економічно вигідних методик аналізу. Часто екстемпоральні лікарські засоби (ЕЛЗ) є багатокомпонентними, що значно ускладнює аналітичну розробку, проте такі завдання є важливими для забезпечення населення якісними лікарськими засобами.

Виходячи з вищенаведеного, представлена дисертаційна робота Чернякової В.О. є, безумовно, актуальною, оскільки дозволяє вирішити завдання, що стосуються розробки методик контролю якості назальних ЕЛЗ для здійснення їх аналітичного контролю та вивчення хімічної стабільності з метою встановлення терміну придатності та забезпечення населення якісними фармацевтичними препаратами (ФП).

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертаційну роботу виконано згідно з планом науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету (НФаУ) «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. У дисертаційній роботі запропоновано розробку методик контролю якості назальних ЕЛЗ для здійснення їх аналітичного контролю та вивчення хімічної стабільності. Уперше розроблено та валідовано ВЕРХ методику для вивчення хімічної стабільності багатокомпонентного спрею екстемпорального виготовлення, що складається з фенілефрину гідрохлориду, дифенгідраміну гідрохлориду і нітрофуралу. Уперше розроблено ВЕРХ методику одночасного визначення шести компонентів багатокомпонентного спрею (фенілефрину гідрохлорид, лідокаїну гідрохлорид, дифенгідраміну гідрохлорид, нітрофурал, пантенол і полівінілпіролідон). Оптимізовано та валідовано методики контролю якості розчину протарголу, виготовленого в умовах аптеки, вивчено його хімічну та мікробіологічну стабільність. Прийнято проекти монографій «Протарголу розчин 1 %, виготовлений в аптеках» і «Протарголу розчин 2 %, виготовлений в аптеках» для включення до ДФУ (акт впровадження від 22.11.2023 р.).

Практичне значення одержаних результатів. Запропонований авторкою підхід впроваджено при розробці МКЯ для екстемпоральних розчинів протарголу і багатокомпонентних назальних спреїв. Розроблені МКЯ можуть використовуватися при проведенні хімічного контролю в умовах аптек. ВЕРХ методики кількісного визначення комбінованих ЛФ можуть бути впроваджені в практичну діяльність фармацевтичних підприємств і науково-дослідних лабораторій із контролю якості ЛЗ.

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 9 наукових праць, з них 4 статті (3 статті у фахових наукових виданнях, що індексуються наукометричною базою *Scopus*, 1 стаття у фаховому виданні категорії Б), 5 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 195 сторінках машинописного тексту, складається із анотації, вступу, 6 розділів, загальних висновків, списку використаних джерел та 4 додатків. Роботу ілюстровано 31 таблицею та 54 рисунками. Список використаних джерел містить 107 найменувань, з них 37 кирилицею та 70 латиницею.

У першому розділі представлено аналіз ринку назальних лікарських засобів України та характеристику основних АФІ, що включає маркетингові дослідження колоїдних препаратів срібла та комбінованих назальних фармацевтичних препаратів, характеристику та методи аналізу основних речовин, які входять до складу комбінованих назальних фармацевтичних препаратів, а також описано особливості розробки методик контролю якості екстемпоральної рецептури.

У другому розділі представлено характеристику об'єктів досліджень, використовуване обладнання та описано методи дослідження (хімічні, фізико-хімічні та мікробіологічні методи), а також статистичний аналіз результатів хімічного експерименту та валідацію аналітичних методик.

Третій розділ присвячено розробці методик контролю якості протарголу у назальних краплях, адаптації монографії «Срібла протеїнату, розчин» для аналізу ЕФП «Розчин протарголу 1,0 %» і «Розчин протарголу 2,0 %». Авторкою

запропоновано методики ідентифікації та вивчено валідаційні характеристики титриметричної методики, що дало можливість застосовувати їх для дослідження хімічної стабільності протарголу в краплях. Авторкою здійснено аналіз мікробіологічної чистоти зразків із використанням фармакопейного методу двошарового посіву з визначенням загального числа життєздатних аеробних мікроорганізмів (ТАМС) та дріжджових і плісневих грибів (ТУМС). Доведено, що випробовувані ЛФ є хімічно і біологічно стабільними впродовж 150 діб, що дало можливість збільшити їх термін придатності.

Четвертий розділ присвячено розробці методик контролю якості комбінованого екстемпорального спрею для лікування алергії з фенілефрином гідрохлоридом, дифенгідраміном гідрохлоридом, нітрофуралом і натрію хлоридом. Авторкою запропоновано методи ідентифікації (хімічні реакції) та кількісного визначення (броматометрія (фенілефрину гідрохлорид), алкаліметрія (сума хлористоводневих солей органічних основ), аргентометрія (сума натрію хлориду, фенілефрину гідрохлориду і дифенгідраміну гідрохлориду)). Кількісне визначення нітрофуралу запропоновано проводити двома спектрофотометричними методиками: за власним поглинанням водного розчину (за довжини хвилі 375 нм) або в середовищі 0.1 М розчину натрію гідроксиду (за довжини хвилі 445 нм). Підпорядкування закону Бера спостерігається у межах концентрації від 0.0016 мг/мл до 0.0160 мг/мл. Проведена валідація розроблених методик вказує на придатність аналітичних методик для цілей фармацевтичного аналізу.

П'ятий розділ присвячено розробці ВЕРХ методики визначення багатокомпонентного ЕФП. Авторкою проведені експериментальні дослідження з вибору оптимальних хроматографічних умов. Оптимальною була колонка Zorbax SB-Aq та рухома фаза - *трифтороцтова кислота Р – вода Р* (0.1 : 100) та *метанол Р* у градієнтному режимі (швидкість рухомої фази – 1.2 мл/хв, температура колонки – 40 °С, об'єм інжекції – 20 мкл, детектування за довжини хвилі – 220 нм, час хроматографування – 10 хв). Запропонована ВЕРХ методика характеризується лінійністю, правильністю та збіжністю результатів в діапазоні застосування методики для фенілефрину гідрохлориду (діапазон 0,499-

0,749 мг/мл, $\Delta_Z = 0,44 \leq \max \Delta_Z = 3,20$, $\delta = 0,22 \leq \max \delta = 1,02$, $a = 0,01 \leq \max a = 5,12$, $r = 0,9997 \geq \min r = 0,9924$), нітрофуралу (діапазон 0,154-0,231 мг/мл, $\Delta_Z = 0,44 \leq \max \Delta_Z = 3,20$, $\delta = 0,62 \leq \max \delta = 1,02$, $a = 0,0006 \leq \max a = 5,12$, $r = 0,9996 \geq \min r = 0,9924$) та дифенгідраміну гідрохлориду (діапазон 0,499-0,749 мг/мл, $\Delta_Z = 0,50 \leq \max \Delta_Z = 3,20$, $\delta = 0,05 \leq \max \delta = 1,02$, $a = 0,076 \leq \max a = 5,12$, $r = 0,9999 \geq \min r = 0,9924$). Розроблена ВЕРХ придатна для кількісної оцінки вмісту фенілефрину гідрохлориду, нітрофуралу та дифенгідраміну гідрохлориду в комбінованому ЕЛЗ «Спрей від алергії», виробництва ТОВ «Леда» та може бути застосована для проведення рутинного контролю.

Шостий розділ присвячено кількісній оцінці методом ВЕРХ активних компонентів у «Спреї назальному складному» при випуску та впродовж терміну придатності. Оптимальною була колонка Zorbax StableBond SB-Aq та рухомі фази (рухома фаза А – суміш 82.5 % фосфатного буферного розчину рН 7.0 та 17.5 % ацетонітрилу; рухома фаза Б – ацетонітрил) у градієнтному режимі елюювання. Час хроматографування становив 32 хв. Оптимальними для детектування пантенолу, фенілефрину, полівінілпіролідону та дифенгідраміну обрано довжину хвилі 220 нм, а для нітрофуралу та лідокаїну – 235 нм. Авторкою проведено валідацію ВЕРХ методики. Методика характеризується специфічністю, лінійністю, правильністю та збіжністю в діапазоні застосування для пантенолу (діапазон 20,33-38,26 мг/мл, $\Delta_Z = 0,93 \leq \max \Delta_Z = 3,20$, $a = 0,63 \leq \max a = 5,1$, $r = 0,9978 \geq \min r = 0,9924$), фенілефрину гідрохлориду (діапазон 1,70-3,21 мг/мл, $\Delta_Z = 0,51 \leq \max \Delta_Z = 3,20$, $a = 0,15 \leq \max a = 5,1$, $r = 0,9984 \geq \min r = 0,9924$), нітрофуралу (діапазон 0,137-0,257 мг/мл, $\Delta_Z = 0,91 \leq \max \Delta_Z = 3,20$, $a = 0,032 \leq \max a = 5,1$, $r = 0,9987 \geq \min r = 0,9924$) повідону (діапазон 20,44-38,50 мг/мл, $\Delta_Z = 0,23 \leq \max \Delta_Z = 3,20$, $a = 2,33 \leq \max a = 5,1$, $r = 0,9942 \geq \min r = 0,9924$), лідокаїну гідрохлориду (діапазон 6,80-12,81 мг/мл, $\Delta_Z = 0,34 \leq \max \Delta_Z = 3,20$, $a = 0,66 \leq \max a = 5,1$, $r = 0,9988 \geq \min r = 0,9924$), дифенгідраміну гідрохлориду (діапазон 1,36-2,56 мг/мл, $\Delta_Z = 0,20 \leq \max \Delta_Z = 3,20$, $a = 0,15 \leq \max a = 5,1$, $r = 0,9980 \geq \min r = 0,9924$). Авторкою запропоновано

умови зберігання лікарських засобів (за температури не вище 25 °C) та встановлено термін придатності (протягом не більше 6 місяців).

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. Табл 3.4, 3.8 дві останні колонки дублюються.
2. В назві рис. 4.1, 4.3 не вказано концентрацій.
3. Вважаю, що для розчинів, спектри яких представлено на рис. 4.3 як показові, невдало підібрані концентрації.
4. В табл. 4.1 не вказано МВ та МКВ.
5. В роботі зустрічаються окремі друкарські помилки.

Запитання:

1. Чому Ви не вивчали зміни в компонентному складі рухомої фази при вивченні робасності (Табл 5.3)?
2. Обґрунтуйте порядок елюювання піків і чи можна ним керувати (табл. 5.4)?

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

Рекомендації щодо використання результатів дослідження.

Запропоновані методики контролю якості назальних ЕЛЗ можуть застосовуватися при проведенні аналітичного контролю та для вивчення хімічної стабільності з метою встановлення терміну придатності.

Висновок. За результатами аналізу дисертаційної роботи Чернякової Валерії Олексіївни на тему «Розробка методик контролю якості назальних розчинів та спреїв, виготовлених в аптеках», 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, Чернякова Валерія Олексіївна, 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
Директор з кадрових питань
Тернопільського національного
університету

[Signature]