Відгук

офіційного опонента завідувача кафедри фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету, доктора фармацевтичних наук, професора Георгіянц Вікторії Акопівни на дисертаційну роботу Лелеки Лідії Геннадіївни на тему "Розробка спектрофотометричних методик визначення гіпоглікемічних препаратів", подану до спеціалізованої вченої ради ДФ 17.600.070 у Запорізькому державному медико-фармацевтичному університеті, що утворена для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 "Охорона здоров'я" за спеціальністю 226 "Фармація, промислова фармація"

Актуальність теми. Гіпоглікемічні лікарські засоби є однією з найбільш широко представлених груп на ринку фармацевтичних препаратів. Це обумовлено зростанням кількості хворих на цукровий діабет другого типу. Фармацевтичні підприємства різних країн намагаються задовольнити потреби в цих засобах, наслідком чого є присутність значної кількості генериків. В свою чергу виробництву генериків передує фармацевтична розробка лікарського засобу, що іноді супроводжується великою кількістю експерименту для забезпечення належної біодоступності Активного фармацевтичного інгредієнту (АФІ). Останні десятиріччя характеризувались стрімким запровадженням у фармацевтичний аналіз хроматографічних методів, що є надійними і дозволяють вирішувати різні аналітичні завдання. В той самий час використання хроматографічних методів призводить до значного збільшення використання органічних розчинників, вимагає фахівців високої кваліфікації, а обладнання та розхідні матеріали характеризуються високою вартістю. За таких умов набуває значення пошук альтернативних методик. Найбільш успішним є застосування методу спектрофотометрії в УФ- та видимій області. Цей метод має багато переваг, особливо з огляду на відповідність вимогам «зеленої хімії» та економічність. Одним з недоліків цього методу є недостатня специфічність у ряді випадків, що досить успішно вирішується шляхом використання різного типу дериватизації. При вдалому підборі реагенту та умов аналізу такі методики конкурують з хроматографічними, а також часто виступають як арбітражні, що додатково підтверджують коректність основних або фармакопейних, що планується застосувати для вирішення інших задач.

Розробка спектрофотометричних методик визначення гіпоглікемічних препаратів, що містять гліклазид, глібенкламід та метформіну гідрохлорид з використанням реагентів різної природи стала предметом рецензованого дисертаційного дослідження. Такі дослідження цілком є в тренді сучасної фармацевтичної науки і мають велике прикладне значення.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертаційна робота виконана у відповідності до плану наукових досліджень Запорізького державного медико-фармацевтичного університету і є фрагментом

тем «Застосування фізико-хімічних методів в аналізі лікарських речовин, похідних амінів, азолів та інших» (№ державної реєстрації 0116U005350) та «Застосування фізико-хімічних методів для визначення активних фармацевтичних інгредієнтів, що містять аміногрупу, фенольний гідроксил тощо» (№ державної реєстрації 0121U109395). Дисертантом особисто розроблені спектрофотометричні методики кількісного визначення таких АФІ як метформіну гідрохлорид, гліклазид і глібенкламід

Наукова новизна одержаних результатів. В процесі виконання дисертаційної роботи дисертантом науково обґрунтовано та розроблено нові альтернативні методики кількісного визначення лікарських засобів на основі гліклазиду, глібенкламіду та метформіну гідрохлориду. Вперше досліджено поведінку цих гіпоглікемічних АФІ в реакціях з сульфофталеїновими барвниками та похідними хлорозаміщеними хінонами, на основі чого обґрунтовано вибір оптимальних реагентів для їх визначення. Вперше експериментально обґрунтовано оптимальні умови для визначення гліклазиду та метформіну гідрохлориду за реакцією з бромкрезоловим зеленим, глібенкламіду – з 2,3-дихлорнафтохінном. Проведено оригінальні дослідження з встановлення стехіометричних співвідношень реагентів у цих реакціях.

Підтвердженням оригінальності запропонованих методик є патент України на корисну модель (№ 150394 від 09.02.2022 р. «Спосіб кількісного спектрофотометричного визначення гліклазиду в таблетках).

Практичне значення одержаних результатів. Розроблені методики органічно доповнюють існуючі на сьогодні методики кількісного визначення гліклазиду, глібенкламіду та метформіну гідрохлориду. Вони і надають фахівцям з фармацевтичного аналізу надійні валідовані альтернативні способи визначення цих речовин в процесі фармацевтичної розробки, оцінки відмивки обладнання, контролю якості, а також мають перспективу як арбітражні методики. Додатковою перевагою розроблених методик є їх висока екологічність та економічність, особливо у порівнянні з широко застосовуваними хроматографічними.

Про високий практичний потенціал свідчить широке впровадження, зокрема у роботу Державної служби з лікарських засобів та контролю за наркотиками Запорізької області (акти впровадження від 9.11.2023). Крім того, результати досліджень, оприлюднені у наукових статтях, впроваджено в наукову та освітню діяльність споріднених кафедр закладів вищої освіти України (Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Національного фармацевтичного університету, Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського), що підтверджено відповідними актами впровадження.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій дисертації, їх достовірність. Наукові положення, висновки і рекомендації, сформульовані в дисертаційній роботі є обґрунтованими і достовірними, експеримент, з якого вони витікають, – добре спланованим, структурованим і достатнім. На підставі того факту, що дисертант в своїй роботі використовував сучасні

фізико-хімічні методи аналізу, а розробка методик супроводжується їх валідацією, одержані в ході дисертаційних досліджень результати не викликають сумнівів.

Повнота викладення дисертації в опублікованих працях. Виконані експериментальні дослідження достатньо представлені науковій спільноті. За їх результатами опубліковано 3 статті у фахових виданнях, в тому числі 1 – у журналі «Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University», що індексується базою даних Scopus. Крім того результати досліджень було представлено на вітчизняних і міжнародних конгресах та конференціях, про що свідчать 11 тез доповідей. У переліку опублікованих баз слід відзначити патент на корисну модель..

Зауваження щодо змісту та оформлення дисертації. Дисертаційна робота викладена на 154 сторінках машинописного тексту, складається з анотації, вступу, огляду літератури, п'яти розділів, висновків, списку використаних джерел та 8 додатків. Обсяг основного тексту складає 118 сторінок, робота проілюстрована 20 таблицями, 28 рисунками. Список використаних джерел містить 141 найменувань, в тому числі 110 – латиною.

Перший розділ є оглядом літератури, в якому дисертантом критично проаналізовано існуючі на сьогодні та описані в науковій літературі методики визначення глібенкламіду, гліклазиду та метформіну, визначено переваги та недоліки запропонованих раніше методик з застосуванням ВЕРХ та абсорбційної спектрофотометрії в УФ- та видимій області спектра.

Другий розділ містить характеристику (структура та властивості) досліджуваних АФІ та сульфофталеїнових барвників, а також методів дослідження та обладнання.

У **третьому розділі** наведено експериментальні дослідження з вибору оптимальних умов для спектрофотометричного визначення метформіну гідрохлориду, гліклазиду за продуктами комплексоутворення з сульфофталеїновими барвниками – бромкрезоловим зеленим (БКЗ) та бромкрезоловим пурпуровим (БКП), бромотимоловим синім (БТС), тимоловим синім (ТС); глібенкламіду –з похідними хінонів. . Проведено обґрунтування вибору реагенту, розчинника, досліджено стабільність аналітичних розчинів у часі. Для аналізу гліклазиду та метформіну гідрохлориду оптимальним реагентом визначено БКЗ, для глібенкламіду – 2,3-дихлорнафтохінон. Вибор реагенту ґрунтувався на величині оптичної густини комплексу, вибір розчинника – на стабільності комплексу. Розраховано аналітичні показники чутливості реакції. Низькі значення граничних концентрацій разом з високими значеннями молярних коефіцієнтів світлопоглинання свідчать про високу чутливість методик. Проведено експериментальні дослідження з визначення стехіометричних співвідношень реагентів з АФІ, що визначаються.

Четвертий розділ містить результати експериментальних досліджень дисертанта щодо розроблення методик визначення обраних АФІ у протидіабетичних ЛЗ у вигляді таблеток (усього 10 найменувань) різних виробників. На першому етапі визначено інтервал концентрацій щодо підпорядкування основному закону світлопоглинання, розраховано значення питомих показників поглинання

для відповідних продуктів реакцій. Визначено метрологічні характеристики методик кількісного визначення відповідних АФІ в таблетках.

У **п'ятому розділі** наведено результати валідаційних досліджень розроблених методик. Дисертантом розраховано прогноз невизначеності результатів аналізу та пробопідготовки, визначено її специфічність, лінійність, прецизійність, правильність, що відповідали критеріям для цих показників. Для оцінки «зеленості» розроблених методик дисертантом використано інструменти AGREE (Analytical GREEnness) та аналітична еко-шкала. Доведено, що розроблені методики завдають мінімальний вплив на навколишнє середовище та персонал.

Дисертаційна робота написана сучасною науковою мовою, висновки добре сформульовані і відповідають змісту дисертаційної роботи. Під час рецензування дисертаційної роботи порушень академічної доброчесності (фабрикації, фальсифікації) виявлено не було. Загальна оцінка роботи безумовно є позитивною. Тим не менш в процесі ознайомлення з роботою виниклі окремі **зауваження та рекомендації**:

1. В роботі зустрічаються поодинокі друкарські помилки та неточності.
2. На мою думку роботу б прикрасило передбачення можливих напрямків взаємодії досліджуваних АФІ з обраними реагентами та попередні структури комплексу. Потребує обґрунтування проведення досліджень з сульфофталеїновими барвниками для гліклазиду та метформіну та з хінонами – для глібенкламіду.
3. На мою думку дещо дискусійним є вибір як реагенту БКЗ для визначення метформіну за максимальною оптичною густиною, що є більшою за 1 (рис. 3.1). Оптична густина комплексу з БКП на рівні біля 0,8 є також досить перспективною для подальшої розробки методики і визначення переваг та недоліків.
4. У продовження наведених в дисертаційній роботі досліджень логічним здається апробація придатності розроблених методик для визначення комбінацій досліджуваних АФІ (наприклад, Глібомет).
5. Для демонстрації «зелених переваг» розроблених методик доречно було б провести порівняльну оцінку розроблених методик з тими, що застосовуються, та розробленими іншими науковцями.

та **запитання:**

1. Чи будуть придатні розроблені Вами методики для оцінки ефективності відмивки обладнання в процесі виробництва?
2. Чи плануєте Ви продовжувати дослідження з розроблення альтернативних методик визначення для інших гіпоглікемічних препаратів?

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

Рекомендації щодо використання результатів дослідження. Розроблені дисертантом методики поповнюють «банк» альтернативних методик визначення глібенкламіду, гліклазиду та метформіну, зокрема в лікарських формах, що є цінним під час фармацевтичної розробки та контролі якості у лабораторіях та на підприємствах. Окрім цього є перспектива застосування розроблених методик для оцінки повноти відмивки обладнання, що дозволить у порівнянні з ВЕРХ-методиками значно заощадити час, реагенти та вивільнити кваліфікований персонал. З огляду на високу екологічність впровадження методик у лабораторії дозволить значно знизити вплив шкідливих речовин на навколишнє середовище та виробничий персонал.

Висновок

За результатами аналізу дисертаційної роботи Лелеки Лідії Геннадіївни на тему "Розробка спектрофотометричних методик визначення гіпоглікемічних препаратів", 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 до оформлення дисертацій, затверджених наказом Міністерства освіти та науки № 40 від 12.01.2017 р. та 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 автор Лелека Лідія Геннадіївна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії за спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація, галузь знань 22 – Охорона здоров`я.

Офіційний опонент

Завідувач кафедри фармацевтичної хімії
Національного фармацевтичного університету
доктор фармацевтичних наук, професор Вікторія ГЕОРГІЯНЦ

Підпис В.А.Георгіянц засвідчую
Начальник
відділу кадрів НФаУ Орина ПРИСІЧ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ * Національний фармацевтичний університет * №02010936 *

Підписання документа

Файл успішно підписано

Ми не вносили змін в оригінальний файл на вашому пристрої, а створили новий. Тому вам обов'язково потрібно його зберегти

Відгук на роботу ЛЕЛЕКИ.pdf.p7s

Накладені підписи

ГЕОРГІЯНЦ ВІКТОРІЯ АКОПІВНА

Організація
ФІЗИЧНА ОСОБА

РНОКПП
2396501263

Сертифікат виданий
КНЕДП АЦСК АТ КБ "ПРИВАТБАНК"

Серійний номер
5E984D526F82F38F040000005119210116 2E7904