

ВІДГУК
офіційного опонента на дисертаційну роботу
Савченко Лесі Петрівни

на тему «Науково-методологічні підходи до забезпечення якості мазей аптечного виготовлення», представлену до спеціалізованої вченої ради Д 64.605.01 при Національному фармацевтичному університеті на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.03 - стандартизація та організація виробництва лікарських засобів

Актуальність теми дисертаційної роботи та її зв'язок з державними і галузевими програмами, пріоритетними напрямками розвитку науки та техніки. Лікарський засіб (ЛЗ) є специфічним продуктом від належного рівня якості якого на пряму залежить не просто задоволення потреб, а здоров'я пацієнтів. Забезпечення якості ЛЗ є пріоритетним напрямком роботи міжнародних фармацевтичних організацій (ВООЗ, FIP, ICH, FDA та ін.), які займаються постійним оновленням стандартів, правил, принципів забезпечення якості, впровадженням ефективних методів її регулювання та контролю для гарантії безпеки та ефективності ліків. Одним із сучасних дієвих інструментів забезпечення якості ЛЗ промислового виробництва є обов'язкове дотримання вимог настанови з системи забезпечення якості. Лікарські засоби, виготовлені в аптеках (ЛЗВА) не підпадають під її дію, однак в багатьох нормативних документах суб'єктам господарювання, які здійснюють даний вид діяльності рекомендовано використовувати її вимоги. Вітчизняні вимоги до ЛЗ промислового виробництва постійно проходять гармонізацію із світовими вимогами, існуючі в Україні вимоги до ЛЗВА потребують суттєвого оновлення. Даний факт підтверджений проведеним критичним аналізом сучасного стану нормативного забезпечення виготовлення ліків в аптеках України, його регулюванням в залежності від характеру ЛЗ та порівнянням з вимогами документів Європейського Союзу та США.

Дисертаційна робота є актуальною, оскільки розглядає можливість застосування принципів системи забезпечення якості по відношенню до виготовлення ЛЗ в аптеках. В ній вперше проведено розробку фармакопейної системи стандартизації мазей, виготовлених в аптеках, які є другою за обсягом лікарською формою аптечного виготовлення після розчинів. В основу розробки даної системи покладено використання сучасних інструментів концепції забезпечення якості, в тому числі стандартизації активних та допоміжних інгредієнтів мазей, що є визначальним фактором забезпечення їх якості; застосування підходів валідації технологічного процесу з доведенням можливості використання обраного технологічного процесу і обладнання для отримання якісного продукту та, що особливо важливо, проведення системної оцінки ризиків, що дозволило виділити основні категорії впливу на якість мазей,

сформувані перелік їх можливих дефектів якості та підтвердити правильність сформованого ходу досліджень.

Важливим для забезпечення сучасного рівня виготовлення ліків виробничими аптеками є вибір оптимальних вимог системи забезпечення якості, затверджених Настановою PIC/S з належної практики виготовлення, оцінка можливості їх впровадження та доведення можливості використання в майбутньому в практичній роботі виробничих аптек.

Дисертація виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету за темою «Розробка та валідація методів контролю якості лікарських засобів аптечного і промислового виробництва» (№№ державної реєстрації 0114U000949). Велику частину досліджень виконано згідно державної теми МОЗ «Розробка монографій Державної Фармакопеї України для лікарських засобів, виготовлених в аптеках» (номер державної реєстрації: 0120U102430).

Загальні дані про структуру дисертації та аналіз її змісту. Роботу викладено на 295 сторінках (основний текст). Складається вона зі вступу, огляду літератури, семи розділів (п'ять із яких є експериментальними), загальних висновків, списку використаних джерел та декількох додатків. Робота добре ілюстрована 110 таблицями, трьома схемами та 81 рисунком.

В огляді літератури проведено аналіз історії оновлення вимог нормативних документів зарубіжних країн до виготовлення ліків в закладах охорони здоров'я, показано, що дана практика є досить популярною та успішно розвивається. На основі проведеного критичного аналізу змісту основних нормативних документів щодо правил впровадження та використання принципів системи забезпечення якості для виробничих аптек ЄС, США та України здійснено їх порівняльний аналіз. Він показав, що у вітчизняних вимогах зустрічаються елементи вимог міжнародної системи забезпечення якості. За результатами проведеного аналізу асортименту ЛЗВА виробничих аптек ряду областей України встановлено, що мазі завжди посідають друге місце в загальному обсязі. Описано практику використання принципів оцінки ризиків при виготовленні ЛЗВА.

В другому розділі на основі сучасних вимог до якості ЛЗВА розроблено дизайн дослідження. За результатами аналізу нормативних документів, які регулюють контроль якості мазей, виготовлених в аптеках, здійснено ідентифікацію ризиків для якості мазей аптечного виготовлення. Для їх структурування використано метод побудови діаграми Ішикави, яка дозволила виділити основні категорії ризику та фактори впливу на них. З використанням методу FMEA/FMECA проведено кількісну оцінку ризиків за результатами анкетування співробітників виробничих аптек та попередньо розробленої бальної шкали. Проведені розрахунки дозволили виділити три

основні групи ризику для мазей, виготовлених в аптеках (склад, технологія виготовлення та мікробіологічна чистота). При проведенні кількісної оцінки ризиків вперше було оцінено вплив можливих дефектів мазей на їх якість, безпеку та ефективність. Отримані результати показали однакову важливість трьох категорій для гарантії якості мазей. Проведений аналіз ризиків дозволив підтвердити правильність вибору схеми дослідження. Зважаючи на виділені групи мазей, в розділі обґрунтовано також вибір об'єктів дослідження.

Третій розділ присвячено питанню стандартизації допоміжних речовин, які використовуються при виготовленні мазей в аптеках. Проведені дослідження стабільності вазеліну, ланоліну та базалісу довели їх збереження при зберіганні в умовах аптеки як в різноманітних контейнерах, так і в заводській упаковці. В результаті аналізу прописів мазей аптечного виготовлення встановлено, що часто до їх складу вводять соняшникову, абрикосову та персикову олії. Проблемним питанням, яке охарактеризовано в розділі, є використання різних підходів до встановлення відповідності якості олій, що обумовлено відсутністю монографій на них в ДФУ. В розділі описано повний хід стандартизації жирних олій з використанням ряду зразків українських та зарубіжних виробників. За основу при виборі показників якості використано вимоги ДФ СРСР та сучасні фармакопейні вимоги. Проведене визначення числових показників олій показало зростання значення перекисного числа із збільшенням терміну зберігання олій, однак чіткої залежності між ними немає, як і не знайдено залежності жирнокислотного складу олій від терміну їх зберігання та величини перекисного числа. Крім цього встановлено, що йодне число олій з часом зменшується, а кислотне залишається в допустимих межах.

Для стандартизації жирнокислотного складу олій використовували метод газової хроматографії на колонках довжиною 30 та 100 м. В процесі дослідження розроблено оптимальну методичку дериватизації, яка дозволила спростити пробопідготовку. Визначення жирнокислотного складу олій з використанням колонки довжиною 30 м проведено двома методами (за вимогами ДФУ та за розробленим). Отримані результати є співставними, що свідчить про можливість їх використання в аналізі. Встановлено, що основними жирними кислотами у всіх оліях є пальмітинова, олеїнова, лінолева та стеаринова кислоти.

Визначення жирнокислотного складу олій з використанням колонки довжиною 100 м проведено вперше. В зразках соняшnikової олії ідентифіковано 24 жирних кислоти, абрикосової – 25, персикової – 28.

В четвертому розділі описана розробка, верифікація та валідація методик ідентифікації та кількісного визначення АФІ мазей для хімічного контролю та вивчення стабільності мазей. Для проведення контролю якості мазі Симановського верифіковані методики кількісного визначення фенілефрину гідрохлориду та цинку оксиду, а

для вивчення її хімічної стабільності розроблені хроматографічні методики кількісного визначення фенілефрину гідрохлориду (метод ВЕРХ) та ментолу (метод ГХ). Для визначення кількісного вмісту натрію тіосульфату в мазі дефлагіловій верифіковано титриметричну методику та розроблено методику кількісного визначення сечовини методом спектрофотометрії. Для контролю якості крему з метронідазолом обрано оптимальну методику його аналізу (метод ВЕРХ) з вивченням робастності та впливу стрес-факторів на її проведення.

Для вивчення стабільності мазей, виготовлених на основі мазей тетрациклінової 3 % та гідрокортизонової 1 % промислового виробництва розроблено методики одночасного кількісного визначення їх АФІ методом ВЕРХ. В розділі також обґрунтовано можливість використання хроматографічних методів (парофазного аналізу, ГХ-МС та ГХ-ПД) для контролю якості та вивчення стабільності мазей з рослинними компонентами.

Розробка методик аналізу супроводжена визначенням параметрів валідації та придатності системи для аналізу, значення яких не перевищують встановлені критерії.

В н'ятому розділі здійснена оцінка невизначеності процесу дозування різноманітних прописів мазей, виготовлених для індивідуального пацієнта з використанням аптечного обладнання. Проведений аналіз отриманих результатів оцінки невизначеності виготовлення 47 прописів мазей дозволив встановити залежність її величини від маси окремих інгредієнтів в прописі. Проведена валідація технологічного процесу виготовлення мазей Симановського та дефлагілової з доведенням відповідності кількісного вмісту АФІ мазей за допомогою хімічного контролю дозволила виділити основні критичні етапи їх виготовлення та довести можливість використання описаної технології виготовлення та обладнання для отримання продукту з належною якістю. За результатами проведених досліджень сформовано рекомендації по проведенню валідації технологічного процесу виготовлення мазей в аптеках.

В шостому розділі дисертації обґрунтовано підходи до вивчення стабільності мазей, виготовлених в аптеках та сформовано відповідні рекомендації. Проведене вивчення фізичної, хімічної, мікробіологічної та механічної стабільності досліджуваних мазей. Доведено можливість збільшення термінів придатності мазей Симановського, дефлагілової, крему з метронідазолом, мазі з настоячкою евкаліпту та мазі, виготовленої на основі мазі тетрациклінової 3 % промислового виробництва. За результатами вивчення механічної стабільності мазей обґрунтовано перспективність її оцінки для вивчення ступеня впливу процесу обробки мазі промислового виробництва при додаванні інших АФІ в ході виготовлення мазей в аптеках.

З врахуванням структури монографій Фармакопеї США та Британської Фармакопеї на мазі аптечного виготовлення та з використанням загальноприйнятих підходів ДФУ **в сьомому розділі** сформовано структуру монографій на різні категорії

мазей, які виготовляються в аптеках України для введення до ДФУ. За результатами роботи складено проєкти монографій на мазь Симановського та дефлагілову.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Глибокий аналіз застосування принципів системи забезпечення якості при виготовленні ліків в зарубіжних країнах, оцінка вимог нормативної бази України до контролю якості мазей аптечного виготовлення та загальних фармакопейних вимог до ЛЗВА дозволила сформувати логічну та виважену тактику експериментальних досліджень. Для проведення кожного з етапів дисертаційного дослідження використані сучасні методики, підходи і принципи. Можливість використання методик в аналізі підтверджена розрахованими валідаційними параметрами, а визначені параметри придатності систем для аналізу свідчать про можливість проведення досліджень з використанням обраного обладнання. Мікробіологічну чистоту мазей проводили згідно вимог ДФУ, а реологічні параметри визначали на сучасному обладнанні, що також підтверджує достовірність отриманих результатів. Таким чином, поставлені в роботі мета та завдання дослідження реалізовані на високому науковому рівні.

Новизна дисертаційних досліджень. Проведене в роботі теоретичне обґрунтування та експериментальне підтвердження підходів до стандартизації мазей, виготовлених в аптеках, здійснене вперше в Україні.

Вперше застосовано підходи до ідентифікації та кількісної оцінки ризиків для визначення критичних параметрів якості мазей, виготовлених в аптеках, що дозволило обґрунтувати основні етапи проведеного експериментального дослідження.

Вперше проведена стандартизація соняшникової олії, виробленої в Україні. Визначені її числові показники та жирнокислотний склад відповідають вимогам монографії Європейської Фармакопеї на дану жирну олію. Вперше проведено стандартизацію абрикосової та персикової олій як з використанням колонок довжиною 30 м, так і 100 м. Отримані результати дозволили визначити їх повний жирнокислотний склад, сформувати та обґрунтувати вимоги до їх стандартизації.

Вперше експериментальними дослідженнями обґрунтовано можливість використання хроматографічних методик для вивчення хімічної стабільності мазей, в тому числі з рослинними компонентами за виділенням речовин-маркерів. Розроблені методики одночасного кількісного визначення прокаїну гідрохлориду, сульфаніламідів та тетрацикліну гідрохлориду, а також прокаїну гідрохлориду, нітрофуралу та гідрокортизону ацетату методом ВЕРХ з доведенням можливості їх використання в аналізі. Вперше розроблені спектрофотометричні методики кількісного визначення АФІ мазей (гідрокортизону бутирату, сечовини, тетрацикліну гідрохлориду, прокаїну гідрохлориду).

Вперше сформовано підходи до проведення валідації технологічного процесу виготовлення мазей про запас в аптеках. Вперше проведено оцінку невизначеності дозування мазей, виготовлених в аптеках для індивідуального пацієнта та виділено фактори, які впливають на її величину.

Вперше обґрунтовано підхід до вивчення стабільності мазей, виготовлених в аптеках з вибором переліку необхідних досліджень. Шляхом оцінки фізичної, хімічної, мікробіологічної та механічної стабільності доведено можливість збільшення термінів придатності мазей Симановського, дефлагілової, крему з метронідазолом та мазей з рослинними компонентами.

Вперше сформовано та шляхом експериментальних досліджень обґрунтовано перелік показників якості для кожної групи мазей, виготовлених в аптеках та рекомендовано структуру відповідних монографій для введення в ДФУ.

Теоретичне значення результатів дослідження. Велике теоретичне значення має проведена оцінка ризиків для якості мазей, виготовлених в аптеках. Врахування можливих дефектів якості мазей та факторів ризику дозволить попередити виготовлення в аптеках неякісних продуктів. Проведена оцінка ризиків стала підґрунтям для формування переліку необхідних параметрів стандартизації мазей, виготовлених в аптеках, обраних при проведенні експериментальних досліджень.

Вперше сформована національна фармакопейна концепція якості мазей, виготовлених в аптеках, є підґрунтям для формування та введення до ДФУ монографій на дану лікарську форму, що особливо важливо для мазей, які виготовляються про запас. За результатами досліджень сформовані теоретичні підходи до формування таких монографій та передано до ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» проекти монографій «Мазь Симановського» та «мазь дефлагілова», які стануть в майбутньому прикладом для інших монографій.

Результати стандартизації соняшникової, абрикосової та персикової олій використані для розробки відповідних монографій, які включені до Доповнення 5 ДФУ 2.0.

В рамках роботи щодо осучаснення вимог до нестерильних ЛЗВА та впровадження системи забезпечення якості у виробничих аптеках, здійснено адаптацію та введено до ДФУ монографію «Основні принципи виготовлення нестерильних фармацевтичних препаратів в аптеках», а до Державної служби України з лікарських засобів та контролю за наркотиками передано адаптовану Настанову РІС/S «Лікарські засоби. Належна практика виготовлення лікарських засобів у закладах охорони здоров'я».

Розроблені підходи до проведення валідації технології виготовлення мазей можуть бути використані аптеками при обґрунтуванні технології та обраного обладнання при створенні технологічних інструкцій на мазі, які виготовляються про запас.

Практичне значення результатів дослідження. Розроблені, верифіковані та валідовані методики кількісного визначення АФІ мазей можуть бути використані при створенні технологічних інструкцій в аптеках на мазі, які готуються про запас та для проведення хімічного контролю мазей.

Проведені дослідження стабільності вазеліну та ланоліну довели можливість їх зберігання в керамічних, поліетиленових та скляних контейнерах в аптеках.

Велике практичне значення для виробничих аптек мають дослідження стабільності мазей, особливо тих, які виготовляються про запас (мазі Симановського, дефлагілової та крему з метронідазолом). На основі проведених досліджень рекомендовано збільшити терміни їх придатності з 10 діб (за вимогами ДФУ) до 2, 3 та 6 місяців відповідно.

Про велике практичне значення результатів свідчить низка актів впровадження в роботу Державних служб з лікарських засобів та контролю за наркотиками різних областей України. Окремі акти впровадження свідчать про використання результатів дослідження стабільності, розробки методик контролю якості та валідації технології виготовлення мазей в практичній роботі аптек не лише України, а і Литовської Республіки. Отримані результати можуть бути прикладом для проведення ними деяких подібних досліджень.

Повнота викладення основних результатів дисертації в наукових фахових виданнях. Про повноту висвітлення результатів в наукових фахових виданнях свідчать 23 опубліковані статті, до яких входять 5 статей, що індексуються наукометричними базами даних Scopus та Web of Science. Деякі результати дисертаційної роботи обговорювались на конференціях різного рівня як в Україні, так і за кордоном у формі постерних та усних доповідей. За результатами розробки методик для кількісного визначення АФІ мазей отримано чотири патенти на корисну модель України та опубліковано один інформаційний лист.

Зауваження щодо змісту і оформлення дисертації та автореферату, завершеності дисертації в цілому.

Відмічаючи актуальність, наукову і практичну значимість дисертаційної роботи Савченко Лесі Петрівни, необхідно визначити і такі зауваження, питання та рекомендації:

1. Частіше всього яких фірм використовують соняшникову олію в виробничих аптеках? За якими показниками регламентують її якість при вхідному контролі?
2. Вказано, що якість діючих та допоміжних речовин завжди перевіряється в аптеці уповноваженою особою при здійсненні вхідного контролю якості. Не вказано за якими показникам перевіряється якість діючих і допоміжних речовин та якими методами? Який є документ для вхідного контролю, наприклад, СРМ чи інший?

3. При валідації технологічного процесу виготовлення мазі дефлагілової та Симановського важливою критичною точкою є саме параметри виготовлення мазі (час змішування, температура, послідовність введення інгредієнтів), але вони не приведені в дисертаційній роботі.
4. На рис. 6.2 та 6.4. на графіках зміни кількісного вмісту метронідазолу в кремні та екаліпту в мазі з настояюкою евкаліпту не зрозумілі показники. Вони знижуються, а потім знову зростають? Уточнити та пояснити.

Однак, наведені зауваження не є принциповими та суттєвими і не впливають на загальну позитивну оцінку дисертації.

Відповідність дисертації вимогам п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів». На підставі вищевикладеного вважаю, що дисертаційна робота Савченко Лесі Петрівни на тему «Науково-методологічні підходи до забезпечення якості мазей аптечного виготовлення» є самостійним та завершеним науковим дослідженням, яке за актуальністю, новизною, достовірністю отриманих результатів та висновків, теоретичним та практичним значенням, повнотою публікацій, рівнем виконання та впровадження відповідає вимогам п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів». затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року № 567 (із змінами), а її автор **Савченко Леся Петрівна** заслуговує присвоєння наукового ступеня доктора фармацевтичних наук зі спеціальності 15.00.03 – стандартизація та організація виробництва лікарських засобів.

Офіційний опонент:

професорка кафедри фармацевтичних дисциплін
Ужгородського національного університету,
доктор фармацевтичних наук, професор

Л. Г. Алмакаєва

