

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу **Савченко Лесі Петрівни** на тему: «*Науково-методологічні підходи до забезпечення якості мазей аптечного виготовлення*», представлена 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

1. Актуальність теми дисертаційної роботи та її зв'язок з державними і галузевими програмами, пріоритетними напрямками розвитку науки та техніки. Однією з головних складових частин системи забезпечення якості фармацевтичних препаратів (ФП) в Україні є Державна Фармакопея України (ДФУ). Дотримання її вимог гарантує виключення ризиків для якості ФП, пов'язаних з вихідною сировиною. Вимоги до якості ФП промислового виробництва постійно розширяються та поглиблюються, що обумовлює необхідність підвищення рівня вимог до ліків, які виготовляються аптеками. Стосовно вимог до контролю їх якості та регулювання процесу виготовлення, майже з самого початку створення ДФУ було взято курс на досвід Фармакопеї США та її вимоги до даного виду діяльності. Перші вимоги до ФПВА були включені до ДФУ першого видання. Вони постійно доповнюються і оновлюються. Тема дисертації та дослідження, які в ній проведені є актуальними, оскільки є продовженням формування фармакопейної концепції забезпечення якості ФПВА, в даному випадку стосовно мазей, виготовлених в аптеках.

Про актуальність стандартизації саме мазей аптечного виготовлення свідчить проведений аналіз асортименту виробничих аптек України, який довів їх широке використання в медичній практиці. Виготовляють в аптеках мазі як для індивідуального пацієнта, так і про запас. Звичайно, вони потребують розробки різних підходів до контролю якості, на що також зроблений акцент в дисертаційній роботі. Мазі є лікарською формою, яка, безперечно, має свої особливості. Це ще раз підкреслює актуальність обґрунтування особливостей контролю якості мазей.

Беззаперечною гарантією якості будь-якого ФП є наявність фармакопейної монографії, є основою для їх створення. В роботі розроблена концепція фармакопейної стандартизації мазей і обґрунтовано структуру монографій для

різних категорій мазей. Включення в майбутньому до ДФУ монографій на мазі, які, в першу чергу, виготовляються серійно, стануть запорукою гарантії сучасного рівня якості даних лікарських форм.

Дисертація є частиною комплексної науково-дослідної роботи НФаУ за темою «Розробка та валідація методів контролю якості лікарських засобів аптечного і промислового виробництва» (№№ державної реєстрації 0114U000949). Крім цього, фрагменти дисертаційного дослідження виконані згідно державної теми МОЗ «Розробка монографій Державної Фармакопеї України для лікарських засобів, виготовлених в аптеках» (номер державної реєстрації: 0120U102430).

2. Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Дослідження проведені на сучасному науковому рівні. Результати і висновки, сформульовані у дисертації базуються на досить широкому експериментальному матеріалі, тому є достовірними. Сформовані підходи до стандартизації мазей аптечного виготовлення належним чином обґрунтовані добре спланованими експериментальними дослідженнями.

Розроблені методики хроматографічного кількісного визначення АФІ мазей супроводжуються результатами вивчення придатності системи для аналізу та валідації, що доводить можливість їх подальшого використання. Визначення мікробіологічної чистоти та реологічних параметрів мазей проведено за останніми вимогами та з використанням сучасного обладнання.

3. Новизна дисертаційних досліджень. Вперше сформульована фармакопейна концепція забезпечення якості мазей, виготовлених в аптеках з використанням сучасних елементів системи забезпечення якості. Вперше запропонований алгоритм контролю якості для різних категорій мазей з обґрунтуванням переліку параметрів якості.

З використанням сучасних інструментів вперше здійснено визначення можливих дефектів якості мазей, проведено оцінку ризиків для їх якості з виділенням критичних етапів виготовлення. На основі отриманих результатів теоретично обґрунтовано перелік параметрів для підтвердження якості різних категорій мазей аптечного виготовлення.

Вперше проведена стандартизація ряду зразків соняшникової, абрикосової та персикової олій українських та зарубіжних виробників. Доведено відповідність соняшникової олії вимогам монографії «Sunflower oil refined» ЄФ. З

використанням методу ГХ-ПД вперше проведено стандартизацію соняшникової, абрикосової та персикової олій з використанням колонки довжиною 100 м.

Вперше розроблено, валідовано та верифіковано ряд методик для кількісного визначення (титриметрія, спектрофотометрія) та вивчення хімічної стабільності (хроматографічні методики) АФІ мазей. Шляхом проведених експериментальних досліджень підтверджено перспективність використання хроматографічних методів (як додаткових) для вивчення хімічної стабільності мазей, виготовлених в аптеках, особливо мазей з рослинними компонентами. Новизну досліджень з можливості використання методу спектрофотометрії в кількісному визначенні АФІ мазей підтверджено патентами України на корисну модель № 120550 U від 10.11.2017, Бюл. № 21 та № 124688 U від 25.04.2018, Бюл. № 8, а методу хроматографії при вивченні хімічної стабільності – патентами № 125632 U від 10.05.2018, Бюл. № 9 та № 126228 від 11.06.2018, Бюл. № 11.

Вперше застосовано підходи до валідації технологічного процесу при оцінці невизначеності процесу дозування компонентів мазей. За результатами проведеної валідації технологічного процесу мазі Симановського та дефлагілової вперше визначено загальні основні критичні етапи виготовлення мазей в аптеках.

Вперше сформовано рекомендації по вивченю стабільності мазей, виготовлених в аптеках. Обґрутовано перелік необхідних досліджень з рекомендаціями стосовно періодичності їх проведення. Вперше здійснено оцінку стабільності мазей, які виготовляються серійно, мазей з рослинними компонентами та мазей, виготовлених на основі мазей промислового виробництва; сформульовані рекомендації по можливості збільшення термінів їх придатності.

На основі проведених досліджень вперше обґрутована структура монографій на мазі аптечного виготовлення.

4. Теоретичне значення результатів дослідження. Для впровадження системи забезпечення якості в аптеках створено шкалу для бальної кількісної оцінки ризиків для якості мазей, виготовлених в аптеках. За результатами ідентифікації ризиків для якості мазей виділено основні категорії та фактори можливого впливу на них. Сформульовані рекомендації по попередженню виникнення кожного з дефектів якості дозволять знизити можливість їх виникнення при виготовленні мазей в аптеках. Проведена оцінка ризиків дозволила теоретично обґрунтувати перелік необхідних експериментальних

досліджень для створення фармакопейної концепції якості мазей, виготовлених в аптеках.

Розроблені підходи до вивчення стабільності мазей можуть доповнити фармакопейну концепцію зі стандартизації ФПВА. Обґрунтовані рекомендації з проведення валідації технологічного процесу різних категорій мазей також стануть основою для гарантії належного рівня якості даної лікарської форми. Сформована концепція забезпечення якості мазей дозволить оновити та розширити існуючі вимоги до якості мазей, врегулювати принципи створення монографій на дану лікарську форму.

Фрагменти дисертаційної роботи використані при адаптації вимог монографії Фармакопеї США на нестерильні ФПВА та її введення, разом з представниками ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», до ДФУ у вигляді монографії «Основні принципи виготовлення нестерильних фармацевтичних препаратів в аптеках». Вона доповнила вже існуючі вимоги монографії «Нестерильні лікарські засоби, виготовлені в аптеках» сучасними положеннями системи забезпечення якості.

Проведена стандартизація жирних олій стала підґрунтям для створення монографій для ДФУ, які введені до Доповнення 5 («Соняшникова олія рафінована», «Абрикосова олія рафінована»^N та «Персикова олія рафінована»^N).

Адаптація Настанови PIC/S з належної практики виготовлення також дозволить підвищити рівень якості ФПВА, оскільки ґрунтуються на положеннях сучасної системи забезпечення якості ЄС.

5. Практичне значення результатів дослідження. Розроблені методики та схеми визначення хімічної стабільності мазей в майбутньому стануть основою для проведення аналогічних досліджень, а титриметричні та спектрофотометричні методики кількісного визначення АФІ можуть бути використані в аптеках для проведення хімічного контролю якості мазей.

Рекомендації з дослідження реологічних параметрів мазей можуть бути використані для оцінки механічної стабільності мазей.

Зважаючи на проблеми практичної фармації, велике практичне значення має доказ можливості збільшення термінів придатності мазей Симановського, дефлагілової, крему з метронідазолом та мазі з настоїкою евкаліпту, які виготовляються про запас в багатьох виробничих аптеках України. Сформовані рекомендації по проведенню валідації технології виготовлення мазей, особливо тих, які виготовляються про запас, можуть бути використані аптеками для

обґрутування вибору оптимального обладнання. Про практичне значення отриманих результатів свідчать ряд отриманих актів впровадження у практичну діяльність виробничих аптек міста Хмельницький, Запоріжжя, Ужгород, Дніпро, Житомир, Харків та Каунас. Крім цього, основні результати впроваджені в роботу Державних служб України з лікарських засобів та контролю за наркотиками у Сумській, Волинській, Житомирській, Рівненській та Харківській областях.

Результати експериментальної роботи впроваджено в навчальний процес та наукову діяльність ряду медичних та фармацевтичних університетів і коледжів України, Литовської Республіки та Узбекистану.

6. Повнота викладення основних результатів дисертації в наукових фахових виданнях. Наведені в дисертації результати з необхідною повнотою відображені у 62 наукових публікаціях, до яких входять 23 статті (серед них 2 статті опубліковано в зарубіжних фахових виданнях, 5 статей, які індексуються в наукометричних базах *Scopus* та *Web of Science*), 34 тези доповідей, 4 патенти України на корисну модель та один інформаційний лист. Фрагменти дисертаційної роботи доповідались та обговорювались на конференціях різного рівня в Україні та за кордоном.

7. Зауваження щодо змісту і оформлення дисертації та автореферату, завершеності дисертації в цілому. Дисертаційна робота Савченко Лесі Петрівні побудована відповідно до вимог до докторських дисертацій та складається зі вступу, семи розділів, загальних висновків, списку використаних джерел та чотирьох додатків. Обсяг основного тексту дисертаційної роботи складає 295 сторінок. Вона добре ілюстрована (містить 110 таблиць, 81 рисунок та 3 схеми). Список використаних джерел містить 350 найменувань, з яких 234 англомовні.

В огляді літератури проведено аналіз сучасного стану виготовлення ФП в аптеках зарубіжних країн, а також охарактеризовано основні елементи системи забезпечення якості, регламентовані нормативними документами ЄС та США. Надана характеристика основних елементів системи забезпечення якості ФП та оцінено можливості їх використання при виготовленні ФП в аптеках. Наведені результати критичного аналізу нормативної бази України щодо регулювання виготовлення ФПВА свідчать про її неузгодженість. Шляхом аналізу асортименту виробничих аптек України та Литовської Республіки показано, що мазі займають друге місце. Через опис сучасних проблем виробничих аптек доведено актуальність роботи.

Другий розділ. За результатами проведеного аналізу літературних джерел відносно регулювання контролю якості ФПВА побудовано дизайн дослідження, в якому враховано всі ключові етапи для забезпечення якості мазей, виготовлених в аптеках. Шляхом ідентифікації ризиків виділено основні категорії та фактори ризику. Для кожного можливого дефекту якості мазей сформовано перелік заходів по його попередженню. Виділено основні групи можливих дефектів якості мазей кількісну оцінку яких здійснено за попередньо розробленою шкалою, що підтвердило правильність обраного ходу експериментального дослідження. За результатами аналізу асортименту мазей, виготовлених в аптеках обрано основні категорії, які потребують формування окремих підходів до контролю якості та обрано об'єкти дослідження.

Третій розділ стосується стандартизації допоміжних речовин мазей. Проведені дослідження стабільності компонентів основи мазей (вазеліну, ланоліну та базалісу) довели збереження їх стабільності протягом достатньо довгого періоду зберігання. Обрано жирні олії, які часто входять до складу мазей, виготовлених в аптеках і проведено аналіз існуючих вимог до їх якості. Для досліджень обрано зразки як українських так і зарубіжних виробників. Аналіз соняшникової олії проведено за вимогами відповідної монографії ЄФ та доведено відповідність зразків українських виробників європейським вимогам. Вивчення жирнокислотного складу соняшникової, абрикосової та персикової олій проводили методом газової хроматографії з полуменево-іонізаційним детектором з використанням колонок довжиною 30 м та 100 м. Проведені дослідження дозволили визначити повний жирнокислотний склад олій та сформувати монографії для введення до ДФУ.

У четвертому розділі описано хід вибору та розробки методик для кількісного визначення АФІ мазей. Здійснене обґрунтування вибору методик для різних цілей: для хімічного контролю мазей та проведення валідації технології рекомендовано використовувати титриметричні та спектрофотометричні методики, а вивчення хімічної стабільності бажано проводити хроматографічними методами, як додатковими. Розроблено хроматографічні методики кількісного визначення фенілефрину гідрохлориду, ментолу, метронідазолу, одночасного кількісного визначення тетрацикліну гідрохлориду, прокаїну гідрохлориду та сульфаніламіду, а також гідрокортизону ацетату, прокаїну гідрохлориду та нітрофуралу в мазях. Обрано оптимальний хід пробопідготовки. Всі розроблені методики супроводжені розрахунком валідаційних параметрів та параметрів

придатності системи для аналізу, проведеним за вимогами ДФУ. Дослідженнями підтверджено перспективність використання хроматографічних методів для контролю якості та вивчення стабільності також мазей з рослинними компонентами.

В п'ятому розділі проведено обґрутування методології досліджень з оцінки технології виготовлення мазей в аптеках. З врахуванням похибки обраного обладнання оцінено величину невизначеності дозування компонентів ряду мазей, виготовлених для індивідуального пацієнта. Встановлено, що як ручні аптечні ваги, так і електронні ваги не вносять велику теоретичну похибку в точність дозування. Сформовано рекомендації по вибору оптимального обладнання для виготовлення мазей. На основі проведеної валідації технології мазей Симановського та дефлагілової, сформовано перелік критичних стадій процесу та рекомендацій з їх контролю. За результатами досліджень надані рекомендації щодо необхідності проведення валідації технологічного процесу для різних категорій мазей при виготовленні в аптеках.

Шостий розділ присвячений розробці підходів до вивчення стабільності мазей. Обґрутовано необхідний перелік видів аналізу та сформовано рекомендації по частоті їх здійснення. За результатами вивчення стабільності досліджуваних мазей надані рекомендації щодо можливості збільшення термінів їх придатності. Показано можливість застосування реологічних параметрів для оцінки стабільності мазей, а також впливу процесу виготовлення на якість кінцевого продукту.

Сьомий розділ. Аналіз структури монографій на мазі, виготовлені в аптеках, наведених в Фармакопеї США та Британській Фармакопеї, проведені дослідження та досвід ДФУ дозволили сформувати рекомендації щодо структури монографій на різні категорії мазей, виготовлених в аптекі. За результатами проведених експериментальних досліджень сформовано проєкти монографій на мазь Симановського та дефлагілову.

Зауваження.

Робота Савченко Лесі Петрівни відрізняється значним фактичним матеріалом, сучасними підходами до вирішення завдань. Висновки автора ґрунтуються на достовірному фактичному матеріалі. Робота написана грамотно, фармакопейною мовою.

Проте, поряд з позитивною характеристикою дисертаційної роботи здобувача є ряд зауважень та пропозицій:

1. По всьому тексту – термін «лікарський засіб» з введенням в дію ДФУ 2.5 переименований на «фармацевтичний препарат». Бажане було відредагувати.
2. По розділу 3. Таблиця 3.12 – бажано було б додати результати проведення дериватизації жирних олій протягом чотирьох годин, щоб підтвердити вибір часу її проведення.
3. Навіщо робили окремі монографії для персикової та абрикосової олій, як що в ДФУ є монографія на мигдалеву олію.
4. По розділу 4. Чому відсутній вхідний контроль якості сировини при валідації технології.

Проте, виявлені недоліки не мають принципового характеру, не впливають на позитивне враження від роботи як цільного, науково обґрунтованого дослідження та не знижують її наукової та практичної цінності.

8. Відповідність дисертації вимогам п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів». Підсумовуючи наведені факти можна зробити висновок, що дисертаційна робота Савченко Лесі Петрівні на тему «Науково-методологічні підходи до забезпечення якості мазей аптечного виготовлення» є завершеною науковою працею, яка за своєю актуальністю, науковою новизною, достовірністю отриманих результатів, ступенем обґрунтованості наукових положень та висновків, теоретичним та практичним значенням, рівнем впровадження відповідає вимогам п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року № 567 (зі змінами), а її автор Савченко Леся Петрівна заслуговує на присудження наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.03 – стандартизація та організація виробництва лікарських засобів.

Офіційний опонент:

начальник відділу ДФУ

ДП «Український науковий фармакопейний
центр якості лікарських засобів»

д. фарм. н., ст. наук. співр.

Підпіс Котова А.Г. засвідчує

*Товариш
інспектор з якості*

А.Г. Котов

