

ВІДГУК

офіційного опонента доктора фармацевтичних наук, професора Васюк Світлани Олександровни на дисертацію Савченко Лесі Петрівні на тему «Науково-методологічні підходи до забезпечення якості мазей аптечного виготовлення», представлена в спеціалізовану вчену раду 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 дисертації та її зв'язок з державними чи галузевими програмами, пріоритетними напрямками розвитку науки і техніки. Впровадження системи забезпечення якості є гарантією якості, безпеки та ефективності лікарських засобів. Застосування і дотримання принципів СЗЯ є обов'язковим при промисловому виробництві лікарських засобів, в той час як застосування СЗЯ у виробничих аптеках обмежене. При впровадженні СЗЯ виробничі аптеки стикаються з труднощами, пов'язаними з неузгодженістю нормативних документів. В Україні було розпочато формування національної фармакопейної концепції якості ЛЗВА стосовно рідких лікарських форм. М'які лікарські форми посідають друге місце за обсягами виготовлення в аптеках, тому формування єдиних підходів до забезпечення їх якості з врахуванням сучасного зарубіжного досвіду є актуальним і своєчасним.

Саме теоретичному обґрунтуванню та експериментальному вирішенню проблеми відсутності фармакопейної концепції якості МВА присвячена дисертаційна робота Савченко Лесі Петрівні на тему «Науково-методологічні підходи до забезпечення якості мазей аптечного виготовлення».

Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи НФаУ за темою «Розробка та валідація методів контролю якості лікарських засобів аптечного і промислового виробництва» (номер державної реєстрації 0114U000949) та державної теми МОЗ «Розробка монографій Державної Фармакопеї України для лікарських засобів, виготовлених в аптеках» (номер державної реєстрації 0120U102430).

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Наукові положення, висновки та рекомендації, сформульовані у дисертаційній роботі, обґрунтовані належною кількістю експерименту та використанням об'єктивних і сучасних інструментальних (високоефективна тонкошарова хроматографія, абсорбційна спектрофотометрія у видимій та УФ області спектра, парофазний

аналіз, газова хроматографія з мас- та з полуменево-іонізаційним детектором, високоефективна рідинна хроматографія та ультраефективна рідинна хроматографія) та хімічних методів (хімічні реакції ідентифікації, титриметричні методи аналізу).

Наукові положення та висновки, сформульовані у дисертаційній роботі, ґрунтуються на одержаних результатах. Висновки за окремими розділами та загальні висновки є науково обґрунтованими, викладені автором чітко та коректно.

Дисертант при виконанні та написанні дисертаційної роботи дотримувався принципів академічної добродетелі.

Новизна дисертаційних досліджень. Савченко Л. П. вперше проведено теоретичне обґрунтування та експериментальне підтвердження підходів до стандартизації МВА, що стало підґрунтям створеної фармакопейної концепції їх якості.

На основі вперше проведеної системної оцінки ризиків для якості МВА обрано основні елементи СЗЯ з переліком обов'язкових контрольних параметрів якості.

Проведена стандартизація соняшникової, абрикосової та персикової олій дозволила визначити їх повний жирнокислотний склад та обґрунтувати вимоги до олій для формування монографій.

Запропоновані методики кількісного визначення АФІ та вивчення хімічної стабільності описані в 4 патентах України на корисну модель. Експериментально доведена доречність використання хроматографічних методів для вивчення хімічної стабільності мазей.

Проведена валідація технології мазей, які виготовляються серійно дозволила визначити загальні критичні стадії процесу виготовлення та довести їх незначний вплив на якість МВА.

Дисертанткою запропонований комплексний підхід до вивчення стабільності МВА (фізичної, хімічної, мікробіологічної стабільності та структурно-механічних параметрів), що дозволило оцінити можливість збільшення терміну придатності досліджуваних мазей.

Проведені дослідження дозволили сформулювати рекомендації щодо порядку формування монографій на різні категорії мазей для введення до ДФУ.

Практичне значення результатів дослідження. Запропонований підхід для проведення оцінки ризиків для якості МВА може бути використаний в практичній роботі виробничих аптек. Проведені структурування можливих дефектів якості МВА, ідентифікація та кількісна оцінка ризиків дозволили

сформулювати рекомендації по попередженню негативного впливу ризиків на якість мазей та перелік необхідних експериментальних випробувань для стандартизації МВА.

Запропонована концепція якості МВА стала підґрунтям для створення монографій для введення до ДФУ.

За результатами стандартизації жирних олій створені монографії «Соняшникова олія рафінована», «Абрикосова олія рафінована»^N та «Персикова олія рафінована»^N, які введені до Доповнення 5 ДФУ 2.0.

За участі Савченко Л. П. створено та введено до Доповнення 5 ДФУ 2.0 монографію «Основні принципи виготовлення нестерильних фармацевтичних препаратів в аптеках».

Результати експериментальних досліджень дисертантки були враховані при створенні проекту Настанови «Лікарські засоби. Належна практика виготовлення лікарських засобів у закладах охорони здоров'я», який направлений на розгляд до Державної служби України з лікарських засобів та контролю за наркотиками.

Сформульовані висновки з оцінки технології виготовлення мазей можуть використовуватись аптеками при виборі обладнання для дозування компонентів та створенні технологічних інструкцій.

Запропоновані титриметричні та спектрофотометричні методики визначення АФІ мазей можуть застосовуватись у виробничих аптеках при проведенні хімічного контролю якості мазей. Для контролю якості компонентів мазі Симановського видано інформаційний лист про нововведення у галузі охорони здоров'я.

За результатами досліджень стабільності МВА запропоновано збільшити терміни їх придатності: для мазі Симановського до 2 місяців, дефлагілової мазі до 3 місяців; крему з метронідазолом та мазі з настоїкою евкаліпту до 6 місяців; мазі з тетрацикліну гідрохлоридом – до 6 місяців.

Фрагменти дисертації впроваджені в науково-педагогічний процес кафедр Одеського національного медичного університету, Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця, Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського, Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, Запорізького державного медичного університету, Національного університету охорони здоров'я ім. П. Л. Шупика, Литовського університету наук здоров'я, Ташкентського фармацевтичного інституту, Житомирського базового фармацевтичного фахового коледжу

Житомирської обласної ради та КЗВО «Рівненська медична академія» та практичну діяльність Державних служб України з лікарських засобів та контролю за наркотиками у Волинській, Сумській, Рівненській і Житомирській областях та виробничих аптек міста Ужгород, Житомир, Харків, Запоріжжя, Хмельницький та Каунас.

Повнота викладу основних результатів дисертації в наукових фахових виданнях. Експериментальні дослідження добре висвітлені: за матеріалами дисертації опубліковано 62 наукові роботи, у тому числі 23 статті у наукових фахових виданнях, з яких 5 статей – в журналах, що входять до наукометричних баз Scopus та Web of Science (2 статті з них мають квартиль Q2, інші 2 – Q3 та одна без квартилю); 34 тези доповідей, 4 патенти України на корисну модель та 1 інформаційний лист.

Зауваження щодо змісту і оформлення дисертації та автореферату, завершеності дисертації в цілому. Дисертаційна робота складається зі вступу, семи розділів, загальних висновків, списку використаних джерел та додатків. Загальний обсяг дисертації 471 сторінка. Робота ілюстрована 110 таблицями та 81 рисунком. Перелік використаної літератури включає 350 джерел.

В огляді літератури узагальнено інформацію щодо нормативних вимог до ЛЗВА в Україні, а також досвід ЄС та США з впровадження і використання вимог СЗЯ. Проведений аналіз асортименту виробничих аптек України та Литовської Республіки показав, що мазі займають біля 20% загального обсягу ЛЗВА. Неоднозначність нормативної бази і великий відсоток МВА обумовило необхідність розробки фармакопейної концепції їх стандартизації з використанням підходів СЗЯ.

У другому розділі наведено дизайн та основні етапи експериментального дослідження. Оскільки першим етапом формування СЗЯ є проведення оцінки ризиків, то за допомогою діаграми Ішикави дисеранткою були ідентифіковані ризики, а їх кількісна оцінка була отримана після анкетування спеціалістів з виготовлення та контролю якості МВА десяти областей України. За результатами анкетувань та даних літератури для стандартизації МВА обрано наступні категорії ризику: АФІ та допоміжні речовини, персонал, приміщення та обладнання, технологія виготовлення, контроль якості та стабільність.

Для розробки науково-методологічних підходів до формування фармакопейної концепції якості як об'єкти Савченко Л. П. були обрані мазі, які готуються серійно, виготовлені на основі мазей промислового виробництва та мазі з рослинними компонентами.

Третій розділ дисертації присвячений стандартизації допоміжних речовин, які використовуються для виготовлення мазей в аптеках. Автором було визначено основні параметри якості мазевих основ (ланоліну, вазеліну, базалісу) при зберіганні в аптечних умовах і доведено збереження стабільності субстанцій вазеліну і базалісу протягом 2,2 років, ланоліну – 10,5 місяців. Савченко Л. П. проведено стандартизацію соняшникової, персикової та абрикосової олій рафінованих, які входять до прописів багатьох МВА, і за результатами експериментальних досліджень розроблені проєкти монографій «Соняшникова олія рафінована», «Абрикосова олія рафінована»^N та «Персикова олія рафінована»^N, які включено до Доповнення 5 ДФУ 2.0.

У четвертому розділі наведено науково-методологічні підходи до розробки методик кількісного визначення АФІ для забезпечення якості МВА. Дисертанткою розроблені, верифіковані та валідовані методики кількісного визначення АФІ в мазях, які готуються серійно, виготовлені на основі мазей промислового виробництва та з рослинними компонентами, а саме титриметричні (натрію тіосульфат, прокаїну гідрохлорид, сульфаніламід, цинку оксид) та спектрофотометричні (фенілефрину гідрохлорид, сечовина, тетрацикліну гідрохлорид, гідрокортизону бутират, прокаїну гідрохлорид, нітрофурал) методик. Для вивчення хімічної стабільності мазей з рослинними компонентами запропоновано використання методів парофазного аналізу, ГХ-МС та ГХ-ПІД, для мазей, виготовлених серійно та на основі мазей промислового виробництва, розроблено та валідовано методики одночасного кількісного визначення АФІ методом ВЕРХ.

П'ятий розділ присвячений розробці науково-методологічних підходів до валідації технології виготовлення мазей в аптеках. Для цього оцінено внесок величини невизначеності дозування для ряду прописів з використанням різних вагів і доведено, що при використанні вагів ручних в більшості випадків дозволяє отримати якісний продукт. За результатами досліджень з валідації технології мазей визначені критичні стадії та сформовані рекомендації по їх контролю.

У шостому розділі наведено теоретичне та експериментальне обґрунтування принципів дослідження стабільності МВА. Дисертанткою сформульовано рекомендації по оцінці стабільності МВА. За результатами дослідження фізичної, хімічної, мікробіологічної та механічної стабільності рекомендовано збільшити терміни придатності мазей Симановського до 2 місяців; дефлагілової до 3 місяців; крему з метронідазолом до 6 місяців, як і мазі з настоїкою евкаліпту (за результатами визначення вмісту 1,8-цинеолу).

Також може бути збільшений термін зберігання мазі з тетрацикліну гідрохлоридом.

Сьомий розділ присвячений обґрунтуванню структури монографій на МВА. Савченко Л. П. за результатами проведених досліджень розроблено національну фармакопейну концепцію якості МВА та обґрунтовано структуру монографій на різні категорії мазей. Фрагменти проведених досліджень використані для впровадження монографії «Основні принципи виготовлення нестерильних фармацевтичних препаратів в аптеках» до ДФУ.

Робота Савченко Л. П. відрізняється значним фактичним матеріалом, оригінальними сучасними підходами до вирішення задач. Загальні висновки логічно витікають із основного змісту дисертації.

Автореферат дисертації як за структурою, так і за змістом відповідає основним положенням дисертації.

Дисертаційна робота Савченко Л. П. є завершеним науково обґрунтованим дослідженням, яке позбавлене принципових недоліків. Разом з тим, при рецензуванні виники наступні запитання і зауваження:

1. Чи не скоротиться, на Вашу думку, термін придатності досліджуваних мазей при їх застосуванні, оскільки багаторазове відкривання та відбір мазі можуть вплинути на мікробіологічну стабільність.

2. При досліженні дії стрес-факторів на метронідазол, а саме розчинів кислоти та лугу, кількісний вміст метронідазолу зменшився вдвічі, але на хроматограмах при цьому не з'явились нові піки. Чи можна за таких умов вважати запропоновану методику специфічною?

3. У дисертації варто було б писати «нагідок настойка» замість «настойка календули», оскільки ДФУ містить монографію «Нагідок настойка» (Державна Фармакопея України: в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х.: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 3. – С. 402-403).

4. У роботі застосовується сучасна хімічна номенклатура. Проте, зрідка зустрічаються застарілі назви (с. 143, 164 «ефір» замість «естер»).

Наведені зауваження не є суттєвими для загальної позитивної оцінки рецензованої роботи, її наукової та, особливо, практичної цінності.

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці. Сформульовані рекомендації по попередженню негативного впливу ризиків на якість мазей та перелік необхідних експериментальних випробувань для стандартизації МВА слід використовувати

в практиці виробничих аптек.

Запропоновані титриметричні та спектрофотометричні методики визначення АФІ у МВА можуть використовуватись у виробничих аптеках при проведенні хімічного контролю.

Висновки з оцінки технології виготовлення мазей можуть використовуватись аптеками при виборі обладнання для дозування компонентів та створенні технологічних інструкцій. Описаний хід валідації технології мазей дефлагілової та Симановського може бути використаний при формуванні звітів при проведенні валідації технології виробничими аптеками.

Результати дослідження слід впроваджувати у післядипломній освіті.

Висновок про відповідність дисертації вимогам «Порядку присудження наукових ступенів». На основі вищевикладеного можна зробити висновок, що дисертаційна робота Савченко Лесі Петрівни на тему «Науково-методологічні підходи до забезпечення якості мазей аптечного виготовлення» є завершеною науковою роботою, яка за актуальністю тематики, обсягом виконаних досліджень, новизною отриманих результатів, ступенем обґрунтованості наукових положень і рекомендацій, результатами впровадження, повнотою викладення результатів роботи у фахових виданнях, теоретичним і практичним значенням відповідає вимогам п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р., зі змінами, а її автор, Савченко Леся Петрівна, заслуговує присудження наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.03 – стандартизація та організація виробництва лікарських засобів

Офіційний опонент:

завідувачка кафедри аналітичної хімії
Запорізького державного медичного
університету, доктор фармацевтичних наук,
професор

