

ВІДГУК
офіційного опонента на дисертаційну роботу
БЕВЗ ОЛЕНИ ВАЛЕРІЇВНИ
на тему «НАУКОВЕ ОБҐРУНТУВАННЯ АТЕСТАЦІЇ
ФАРМАКОПЕЙНИХ СТАНДАРТНИХ ЗРАЗКІВ З ВИКОРИСТАННЯМ
ТЕРМІЧНИХ МЕТОДІВ АНАЛІЗУ»,
яка представлена до спеціалізованої вченої ради Д 64.605.01 при
Національному фармацевтичному університеті для захисту на здобуття
наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю
15.00.03—стандартизація та організація виробництва лікарських засобів

На сьогодні оригінальні, нові субстанції, лікарські засоби та препарати-генерики протягом терміну їх придатності контролюються на наявність та кількість супровідних домішок, які можуть значно впливати на якість лікарських препаратів, а саме на їх безпеку та ефективність. Тому велика увага з боку регуляторних органів приділяється контролю супровідних домішок, що є однією з найважливіших проблем забезпечення якості ЛЗ. Для надійного визначення супровідних домішок, які можуть бути присутні в ЛЗ необхідна наявність їх стандартних зразків. А для препаратів-генериків особливо важлива наявність ФСЗ, які забезпечують коректне порівняння якості для препаратів, які випускаються декількома виробниками і повинні мати однакову якість.

Наявність ФСЗ супровідних домішок надзвичайно полегшує фармацевтичну розробку нових препаратів, а їх відсутність створює ризик реєстрації препаратів з необ'єктивним контролем вмісту домішок і несумісними вимогами до якості препаратів-генериків.

За даними літератури при порівнянні препаратів-генериків з оригінальним ЛЗ, було визначено, що в деяких випадках при однаковій кількості активної речовини вміст домішок в генериках відрізнявся в рази, інколи перевищуючи на 35 % від вмісту в оригінальному препараті.

Еталоном, що дозволяє контролювати вміст домішок в субстанції та готових лікарських засобах, є ФСЗ домішок.

У багатьох випадках, заводи-виробники препаратів-генериків замість ФСЗ домішки використовують комерційно доступний реактив або нефармакопейний СЗ, що можна використовувати тільки як РСЗ (тобто тільки після порівняння з ФСЗ і тільки для рутинних аналізів). На Міжнародному симпозиумі по СЗ (Страсбург, 2012 року) наводилося як типове таке зауваження інспектора GMP: «У лабораторії замість СЗ використовується реактив, який не є первинним СЗ і який не був відкалібрований за офіційним СЗ».

В ході роботи при атестації МдА СЗ домішок були використані термічні методи аналізу для вивчення кристалічної модифікації, температури плавлення та інших фізичних властивостей.

На сьогодні досить цікавими є методи диференційної скануючої калориметрії та термогравіметричного аналізу для атестації ФСЗ ДФУ, які до цього часу не використовувались, тому для отримання достовірних результатів необхідно було розробити метрологічні критерії для визначення легких домішок методом ТГА та визначення чистоти методом ДСК, розробити статистично обґрунтовану процедуру визначення часу висушування термогравіметричним методом, що було і досягнуто дисертантом в ході роботи.

Крім того згідно вимог міжнародних стандартів та провідних Фармакопей для надійності результатів, усе обладнання що використовується при атестації ФСЗ та контролю якості ЛЗ, має бути кваліфіковане та каліброване. Цю процедуру проводять з використанням відповідних стандартних зразків. До сьогодні в ДФУ в загальній статті «2.2.34. Термічний аналіз» не описано процедуру верифікації термічного обладнання, але для використання цього методу для атестації ФСЗ, обладнання має бути обов'язково кваліфіковано для отримання достовірних результатів. Для цього

необхідні СЗ для кваліфікації обладнання, які призначені для завдань атестації фармацевтичних СЗ. Такі СЗ були відсутні.

Виходячи з вищезазначеного робота, що рецензується, є актуальною та своєчасною.

Метою дисертаційної роботи Бевз О.В. є розробка оптимальних способів одержання МДА СЗ домішок, метрологічне обґрунтування застосування термічних методів аналізу для атестації ФСЗ ДФУ та використання цих критеріїв для атестації ФСЗ ДФУ:

Для досягнення цієї мети дисертантом були вирішенні такі завдання:

- запропоновано оптимальні методики синтезу домішок орнідазолу та прегабаліну для отримання речовин високої чистоти з метою подальшого застосування як матеріалу для атестації (МДА) ФСЗ ДФУ;
- проведено аналіз та узагальнені дані сучасної літератури щодо застосування термічних методів аналізу для контролю якості ЛЗ та атестації фармацевтичних СЗ;
- сформульовані та експериментально перевірені метрологічні вимоги щодо результатів визначення летких домішок методом термогравіметричного аналізу (ТГА);
- запропонована математична модель, що описує термограму на етапі закінчення висушування (ЗВ), та розроблена процедура та критерії визначення часу ЗВ; модель перевірена експериментально;
- з використанням розроблених метрологічних критеріїв проведено атестацію ФСЗ ДФУ методом ТГА за завданнями визначення летких домішок для присвоєння атестованого значення СЗ та для перевірки однорідності;
- дібрано кандидата СЗ для кваліфікації методу ТГА для завдань атестації ФСЗ ДФУ за показником «леткі домішки»;

- сформульовані метрологічні вимоги щодо результатів визначення чистоти, температури й ентальпії плавлення СЗ методом диференційної скануючої калориметрії (ДСК) для завдання атестації ФСЗ ДФУ та з урахуванням цих вимог проведено атестацію ФСЗ ДФУ;
- дібрано кандидата СЗ для кваліфікації методу ДСК за показниками «чистота», «температура плавлення» та «ентальпія плавлення», прийнятного для завдань атестації ФСЗ ДФУ.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами.

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану проблемної комісії «Фармація» МОЗ та НАМН України і є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи Національного фармацевтичного університету «Розробка та валідація методів контролю якості лікарських засобів аптечного та промислового виробництва» (номер державної реєстрації 0114U000949).

Наукова новизна отриманих результатів. Дисертаційна робота Бевз О.В. виконана на сучасному науковому рівні і характеризується суттєвою науковою новизною. Дисертантом сформульовані метрологічні вимоги до визначення летких домішок та визначені мінімальні наважки для методу ТГА. Уперше запропоновано кальцію оксалат моногідрат (синтезований та підданий спеціальній обробці), як СЗ для кваліфікації обладнання, котрий відповідає завданням атестації ФСЗ ДФУ. Бевз О.В. сформульовані метрологічні вимоги до визначення чистоти методом ДСК та запропоновано холестерин як СЗ для кваліфікації цього методу. Уперше запропонована математична модель для опису термограми для методу ТГА в ізотермічному режимі. Уперше розроблені статистично обґрунтована процедура та математична модель визначення часу закінчення висушування зразків.

Новизна дисертаційних досліджень підтверджена патентом України на корисну модель.

Практичне значення отриманих результатів. Дисертантом оптимізовані методики синтезу супутніх домішок орнідазолу та прегабаліну та одержані високочисті сполуки з високим виходом, які задовольняють вимоги до МДА ФСЗ ДФУ.

Метрологічні критерії прийнятності результатів аналізу для методів ТГА та ДСК для завдань атестації ФСЗ ДФУ запроваджено в практику Державного підприємства «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» (ДП «Фармакопейний центр») та Інституту сцинтиляційних матеріалів НАН України.

Статистично обґрунтовану процедуру визначення часу закінчення висушування для методу ТГА запроваджено в практику ДП «Фармакопейний центр» та Інституту сцинтиляційних матеріалів НАН України.

З використанням термічних методів атестовано 14 ФСЗ ДФУ для кількісного визначення АФІ та кількісного визначення домішок.

Атестовано 4 ФСЗ ДФУ для визначення температури та ентальпії плавлення.

Атестовані ФСЗ ДФУ для кваліфікації методу ТГА та методу ДСК. ФСЗ ДФУ прийнятні для завдань атестації ФСЗ.

Основні результати дисертації апробовані та впроваджені у практичну діяльність ДП «Фармакопейний центр», Інституту сцинтиляційних матеріалів НАН України, а також на фармацевтичних підприємствах ТОВ НВФ «МІКРОХІМ» і ПАТ «Фармак».

Повнота викладення матеріалів дослідження в опублікованих роботах і авторефераті, а також їх апробації. Дисертаційна робота викладена на 186 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, 5 розділів, загальних висновків, списку використаних джерел та додатків. Обсяг основного тексту дисертації складає 151 сторінку друкованого тексту. Робота ілюстрована 24 таблицями, 2 схемами та 48 рисунками. Список

використаних джерел містить 167 найменувань, з них 48 кирилицею та 119 латиницею.

Основний зміст роботи. У вступі Бевз О.В. викладено актуальність теми, мету та основні завдання досліджень, наукову новизну і практичне значення отриманих результатів.

Розділ 1. "Класифікація та використання термічних методів аналізу» (Огляд літератури)." Проведений дисертантом аналіз принципів використання термічних методів аналізу (ТГА та ДСК), свідчить, що ці методи можуть вирішувати ряд завдань під час проведення контролю якості лікарських засобів та атестації ФСЗ, зокрема визначення чистоти (вміст летких та супровідних домішок) та однорідності. Раніше термічні методи аналізу не застосовувалися для атестації ФСЗ ДФУ, тому критерії прийнятності результатів аналізу термічними методами для завдань атестації ФСЗ ДФУ не були сформульовані, а також не були оцінені можливості термічних методів аналізу в контексті цих вимог.

Розділ 2."Об'єкти та методи дослідження". В другому розділі дисертаційної роботи дисертантом охарактеризовані об'єкти, матеріали і методи дослідження, які використовувались при виконанні експериментальної частини роботи.

Розділ 3. "Синтез та встановлення структури супровідних домішок субстанцій". Третій розділ дисертаційної роботи присвячений синтезу та встановленню структури супровідних домішок субстанцій.

В ході роботи дисертантом було показано, що звичайну реакцію мигдальної кислоти з 2-пропанолом у присутності мінеральних кислот можна використовувати для синтезу високочистого ізопропілового естеру мигдальної кислоти, який за своїми показниками повністю відповідає усім вимогам, що висуваються до МдА ФСЗ.

Також дисертантом були розроблені методики економічного малостадійного синтезу орнідазол-епоксиду та орнідазол-діолу. Показано, що синтезовані домішки відповідають вимогам до МДА ФСЗ ДФУ.

Вивчено профілі отриманих домішок у субстанції та інфузійному розчині орнідазолу. Встановлено, що орнідазол-епоксид та орнідазол-діол є наявними в субстанції та інфузійному розчині орнідазолу на рівні, що потребує їх ідентифікації та кількісного визначення, для чого необхідна наявність ФСЗ ДФУ.

Розділ 4. "Застосування методу ТГА для атестації фармацевтичних стандартних зразків". Дисертантом розроблена та статистично обґрунтована процедура визначення кінця висушування зразка методом ТГА. Для термоаналітичної установки «Mettler TA 3000» в лабораторії Інституту сцинтиляційних матеріалів НАНУ використання інтервалу з $n = 60-90$ точок дало коректні результати для всіх випадків, і може бути рекомендовано як значення, яке використовується за умовчанням.

Виходячи з вимог ДФУ автором було успішно застосовано метод ТГА для завдань атестації ФСЗ ДФУ – для встановлення атестованого значення та для оцінки однорідності.

А також підбрано МДА для кваліфікації термогравіметричного обладнання з метою атестації СЗ та КЯ ЛЗ - кальцію оксалату моногідрат, синтезований для даної цілі в лабораторії, та підданий спеціальній технологічній обробці.

Розділ 5. "Застосування методу ДСК для атестації фармацевтичних стандартних зразків та пошук стандартного зразка для кваліфікації методу ДСК". У розділі 5 на підставі вимог ДФУ Бевз О.В. були сформульовані критерії метрологічних характеристик результатів визначення чистоти для встановлення атестованого значення та дослідження однорідності при атестації ФармСЗ методом ДСК. Також вперше автором був запропонований зразок холестерину придатний для завдань атестації

фармСЗ, для якого чистота, температура плавлення та ентальпія плавлення можуть бути одночасно сертифікованими. Отримані метрологічні характеристики не поступаються наявним СЗ - чистих речовин, призначених для даних цілей.

Матеріали досліджень повністю висвітлені в наукових працях, а саме опубліковано 18 наукових праць, зокрема 1 патент України на корисну модель, 6 статей (4 статті у наукових фахових виданнях України та 2 статті у зарубіжних виданнях), 11 тез доповідей.

Зміст автореферату відповідає основному змісту дисертації.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень і практичних рекомендацій. Наукові положення та висновки, які сформульовані у дисертаційній роботі, експериментально обґрунтовані та логічно витікають з одержаних результатів.

Робота виконана на високому науковому рівні. При вирішенні поставлених у дисертації завдань дисертантом були використані сучасні методи досліджень.

Поряд з тим до роботи є декілька зауважень та рекомендацій:

Зауваження і пропозиції:

1. На мій погляд потрібно було б чіткіше визначити актуальність теми дисертаційної роботи; з якої не зрозуміло чому саме дисертант вибрав саме орнідазол.
2. Для синтезованої домішки орнідазолу епоксидну спостерігається пік правильної форми, для якого розкладення спостережується як порушення базової лінії відразу після виходу піка на базову лінію. Відомо, що для оцінки чистоти методом ДСК використовують експериментальні результати з переднього фронту піка. Виникає запитання, чому для орнідазолу епоксидну не була оцінена чистота.

3. На стор. 67, рис. 3.6 наведено ІЧ-спектри ізопропілового спирту мигдальної кислоти синтезованого дисертантом, та із сертифікату LGC зроблено висновок, що вони співпадають, але рисунки наведено в різних цифрових координатах, що ускладнює їх сприйняття.
4. На стор. 95 в табл.4.6 зміни маси досліджуваних зразків наведено не в єдиних цифрових значеннях (0,0099; 0; 0,01978; 0,030368).
5. В дисертаційній роботі в наявності посилання на літературні джерела понад 20 років випуску (№50-1992р.в., №56-1964р.в., №59-1958р.в. та інш.).

Зроблені мною зауваження не впливають на загальну позитивну оцінку дисертаційної роботи, яка виконана на сучасному науковому рівні і характеризує автора як кваліфікованого спеціаліста з питань стандартизації та організації виробництва лікарських засобів.

Отже, за актуальністю теми, новизною, теоретичною та практичною значимістю, а також обсягом досліджень дисертаційна робота **«Наукове обґрунтування атестації фармакопейних стандартних зразків з використанням термічних методів аналізу»** відповідає «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 р. та паспорту спеціальності 15.00.03 - стандартизація та організація виробництва лікарських засобів, а її автор Бевз Олена Валеріївна заслуговує присудження наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук.

Офіційний опонент:

завідувач кафедри фармацевтичної хімії,
доктор фармацевтичних наук, професор
Запорізького державного
медичного університету



Заспоручений підпис **Л. І. Кучеренко**
ПІДТВЕРДЖУЮ
Нач. відділу кадрів Запорізького
державного медичного університету
_____ 20 ____ р. Підпис *Л. І. Кучеренко*