

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

Доктора фармацевтичних наук, професора
Каплаушенка Андрія Григоровича на дисертаційну роботу
Петруса Василя Васильовича на тему «**Організація трансферу аналітичної
методики на фармацевтичному підприємстві**», яка
подана до спеціалізованої вченої ради ДФ 64.605.016 при Національному
фармацевтичному університеті, що утворена наказом МОН № 280 від
03.03.2021 р. для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття
наукового ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я»
за спеціальністю 226 «Фармація»

Актуальність теми дисертації

Трансфер аналітичної методики є обов'язковою процедурою у відповідності з вимогами регуляторних органів, тому що він забезпечує коректне рутинне використання методики. Трансфер повинен базуватися на результатах попереднього етапу валідації і бути пов'язаним з нею. Класичний підхід до валідації не досяг основну ціль – демонстрацію придатності. Сучасний підхід «Life Cycle» відмовився від загально признаного на міжнародному рівні «класичного» підходу і запропонував суттєві системні покращення у порівнянні з «класичним» підходом до валідації, але в практичній реалізації «демонстрації придатності» не досяг цієї цілі. Регуляторні керівництва тільки декларують загальний принцип, що трансфер повинен відповідати своєму призначенню, проте науково-обґрунтовані критерії прийнятності не були запропоновані. Представлений експеримент трансферу носить тільки формальний характер.

Така ситуація спричинила те, що фармацевтичні підприємства використовують різні емпіричні процедури, які беруть за основу методологію, описану в регуляторних керівництвах, але відрізняються в своїх обґрунтуваннях та критеріях прийнятності.

Тому питання розробки науково-обґрунтованої концепції трансферу, яка спирається на базу «класичного» підходу до валідації як міжнародно визнаного підходу і об'єднує досягнення підходу ДФУ і «Life Cycle», є актуальним завданням.

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

Дисертаційна робота виконана згідно з планом 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

Дисертантом вперше розроблено стандартизовану процедуру розробки аналітичної методики кількісного визначення, яка поєднує принципи «Life Cycle» та метрологічну концепцію ДФУ.

Вперше розроблено концепцію трансферу, яка об'єднує всі етапи життєвого циклу аналітичної процедури, враховує специфіку об'єкту аналізу і технології, і використовує метрологічний підхід ДФУ для формулювання науково обґрунтованих критеріїв прийнятності.

Вперше застосовано рекомендований ДФУ прогноз невизначеності як інструмент виявлення чинників варіювання під час валідації аналітичної процедури.

Вперше розроблено алгоритм оцінки робастності технології по відношенню до параметрів технологічного процесу на лабораторних серіях з ціллю прогнозування технологічного варіювання для промислових серій.

Вперше сформульовано підхід до стратегії усереднення результатів, який дозволяє встановити мінімальну необхідну кількість одиниць ТДЛЗ для аналітичних процедур кількісного визначення АФІ, з яких проводиться усереднення проби, в залежності від технологічного варіювання.

Дисертантом вперше сформульовано метрологічно обґрунтований критерій прийнятності встановлення середньої маси ЛЗ: $\pm 1.5\%$ від номінальної, який дозволить зменшити ризик випуску неякісної продукції на фармацевтичних підприємствах України.

Практичне значення отриманих результатів

Під час виконання дисертаційної роботи було отримано наступні практичні результати:

1. Розроблено та валідовано аналітичні методики кількісного визначення та однорідність дозованих одиниць дезлоратадину.

2. Розроблену концепцію трансферу аналітичної процедури кількісного визначення впроваджено в практику вітчизняних фармацевтичних компаній ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» та ТОВ «Сперко».

3. Розроблений підхід до стратегії усереднення результатів, який дозволяє встановити мінімальну необхідну кількість одиниць ТДЛЗ для кількісного визначення АФІ в залежності від технологічного варіювання, впроваджено в практику розробки аналітичних методик вітчизняної фармацевтичної компанії ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ».

4. Розроблений алгоритм прогнозування технологічного варіювання для промислового випуску ТДЛЗ на стадії фармацевтичної розробки впроваджено в практику вітчизняних фармацевтичних компаній ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» та ТОВ «Сперко».

5. Результати досліджень оцінки робастності технології виробництва по відношенню до параметрів процесу, опрацьовані методом найменших квадратів у регресійному аналізі, включені до загального тексту Державної Фармакопеї

України (ДФУ 2.4 5.3.N.1 «Статистичний аналіз результатів хімічного експерименту^N»).

6. Розроблений критерій прийнятності встановлення середньої маси ЛЗ відносно номінальної впроваджено в практику вітчизняної фармацевтичної компанії в рамках постійної верифікації процесу виробництва таблеток Амброксолу гідрохлориду на ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», з метою зменшення ризику випуску неякісної продукції.

7. Практичне значення підтверджується актами промислового впровадження від ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ». Київ, Україна, ДП «Фармакопейний центр». Харків, Україна і ТОВ «Сперко». Вінниця, Україна.

Особистий внесок здобувача

Безпосередньо автором здійснено: інформаційний пошук та аналіз літературних даних; розробку аналітичної методики кількісного визначення дезлоратадину в таблетках; розробку підходів до аналізу ризиків методики кількісного визначення, які спираються на цільову невизначеність; проведено валідацію аналітичної методики визначення кількісного вмісту дезлоратадину в таблетках; розробку алгоритму прогнозування технологічної невизначеності для ЛЗ; аналіз ризиків технологічного варіювання для промислової технології виробництва таблеток дезлоратадину та розроблено дизайн-експеримент прогнозування технологічної невизначеності для такого ЛЗ; напрацювання 18 лабораторних серій таблеток-ядер дезлоратадину; трансфер розробленої методики.

Співавторами наукових праць є науковий керівник та науковці, спільно з якими виконувалися планування досліджень, узагальнення результатів, роботи та розробка концепцій, алгоритмів, підходів і критеріїв прийнятності. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, дисертанту належить зазначені в дисертації результати досліджень і творчий доробок. Постановка мети та завдань, обговорення результатів проведені разом з науковим керівником.

Повнота викладення матеріалів дослідження в опублікованих роботах

Основні положення дисертаційної роботи пройшли апробацію на науково-практичних конференціях: LXXI Міжнародна науково-практична конференція студентів та молодих вчених «Актуальные проблемы современной медицины и фармации» (Мінськ, 2017); Республіканська науково-практична конференція «Фармация: наука, образование, инновации и производство» з міжнародною участю, (Ташкент, 2017); IX Міжнародна науково-практична конференція «Научный форум: медицина, биология и химия» (Москва, 2018); XII Central European Symposium on Pharmaceutical Technology and Regulatory Affairs: Acta Pharmaceutica Hungarica – CESPT Edition (Сегед, 2018); International Conference on Academic and Industrial Innovations: Transitions in Pharmaceutical, Medical and Biosciences (Гоа, 2018); International Conference organised by the EDQM, Council of Europe, on the occasion of the publication of the 10th Edition of the European Pharmacopoeia and the 25th Anniversary of the European OMCL Network and the

Certification of Suitability Procedure: State-of-the-Art Science for Tomorrow's Medicines, (Страсбург, 2019); Науково-практична конференція «Актуальні питання фармакопейного контролю якості лікарських засобів», (Київ, 2019); Науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку», (Харків, 2019); XIV Науково-практична конференція з міжнародною участю «Управління якістю у фармації», (Харків, 2020).

За темою дисертації опубліковано 15 друкованих наукових праць, з них 6 статей, 9 тез доповідей у збірниках матеріалів наукових конференцій. Це відповідає Наказу № 1220 від 23.09.2019 р. Міністерства освіти і науки України «Про опублікування результатів дисертацій на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук». Опубліковані роботи повністю відповідають основним результатам досліджень та змісту роботи.

Структура та зміст дисертації

Дисертаційна робота викладена на 205 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, 7 розділів, загальних висновків, списку використаних джерел та 6 додатків. Обсяг основного тексту дисертації складає 166 сторінок друкованого тексту. Робота ілюстрована 37 таблицями, 11 рисунками. Список використаних джерел містить 112 найменування, з них 27 кирилицею та 85 латиницею.

Вступ дисертації включає дані щодо актуальності, мети та завдань роботи, методів дослідження, наукової новизни, практичної значимості, особистого внеску здобувача, апробації результатів дисертаційної роботи.

Мета роботи сформульована чітко і є теоретично обґрунтованою. Завдання, які вирішуються для досягнення мети, є чіткими та конкретними.

Розділ 1 під назвою «**Критичний аналіз підходів до організації трансферу аналітичної процедури (Огляд літератури)**» носить оглядовий характер, в якому дисертант проаналізовані та узагальнені дані щодо еволюції концепції «придатності методики своєму призначенню», яка є провідним принципом для валідації та трансферу аналітичних методик. Продемонстровано, що в рамках «класичного» підходу до валідації ціль демонстрації придатності не була досягнута. Наведено аналіз підходу ДФУ, який послідовно реалізував цю ціль в рамках «класичного» підходу. Новий підхід Life Cycle, розроблений USP, запропонував суттєві системні покращення «класичного» підходу до валідації, але в практичній реалізації не досяг цієї цілі.

Слід відзначити, що огляд літератури свідчить про актуальність та доцільність проведення подальших досліджень щодо нової концепції трансферу аналітичної методики на фармацевтичному підприємстві.

У розділі 2 «**Об'єкти та методи дослідження**» роботи здійснено обґрунтування об'єктів досліджень (розділ 2.1) і матеріалів та методів досліджень (розділ 2.2).

Таким чином, дисертантом обрано та доведено доцільність використаних в роботі фізичних, фізико-хімічних, фармако-технологічних та статистичних методів досліджень.

В розділі 3 дисертаційної роботи **«Розробка концепції трансферу аналітичної процедури кількісного визначення в готових лікарських засобах»** наведена концепція трансферу аналітичної процедури кількісного визначення. Дана концепція будується на базі «класичного» підходу, тобто спирається на розподіл робіт, коли SU максимально виконує обсяг робіт з валідації і розробки методики, а RU тільки демонструє можливість коректного використання методики. Важливо відзначити, що трансфер розглядається як результат попередніх етапів – розробки і валідації методики, і всі ці етапи, включаючи трансфер, є націленими на забезпечення подальшого рутинного використання методики.

Застосування цих підходів потребувало адаптації «класичного» підходу до валідації / розробки методики з урахуванням принципів Life Cycle. Через що, концепція трансферу не могла бути описана окремо від попередніх етапів життєвого циклу методики. Таким чином, розробка концепції трансферу була поєднана з доповненням «класичної» концепції щодо розробки і валідації методики.

Таким чином, на базі класичного підходу до валідації, враховуючи підхід ДФУ та підхід «Life Cycle», розроблено інтегрований підхід до розробки і валідації методик аналізу; розроблена концепція трансферу аналітичних методик та запропонована практична реалізація розробленого підходу для розробки і валідації методики КВ у ГЛЗ; запропонована практична реалізація розробленої концепції трансферу для методики КВ.

Важливим, з точки зору наукової та практичної цінності, є **розділ 4** дисертації **«Розробка та валідація аналітичної методики»**, присвячений розробці та валідації аналітичної процедури кількісного визначення дезлоратадину в таблетках, вкритих плівковою оболонкою по 5 мг, методом абсорбційної спектрофотометрії в УФ і видимій областях, використовуючи запропоновану концепцію розробки методики, валідації і трансферу.

В даному розділі було сформульовано основні завдання та критерії прийнятності для аналітичної методики, розроблено її попередній дизайн та розраховано вплив від контрольованих чинників варіювання, проведено комплексну оцінку розуміння методики, де ідентифіковано, класифіковано та оцінено всі чинники варіювання. Для чинників варіювання вплив яких продемонстрував неприйнятний рівень було додатково розроблено стратегію контролю.

Валідація розробленого попереднього дизайну аналітичної процедури з доведеною відповідністю призначенню та оціненими ризиками ідентифікованих чинників варіювання була проведена у відповідності до керівництва ІСН, застосовуючи підхід ДФУ, як метрологічний інструмент для формулювання критеріїв прийнятності. Виходячи з вимог до цільової невизначеності було розроблено критерії прийнятності до валідаційних характеристик, які

рекомендовано оцінити у відповідності до керівництва ІСН Q2: лінійність; прецизійність; правильність; внутрішньолабораторна прецизійність.

Встановлено, що валідаційні параметри, відповідають розрахованим критеріям прийнятності у відповідності до ДФУ.

В розділі 5 «Вивчення технологічного варіювання» представлено взаємну узгодженість вимог кількісного визначення, однорідності дозованих одиниць та технології виробництва, результати практичного вивчення технологічного варіювання конкретної технології одержання таблеток дезлоратадину, розроблену відповідну стратегію усереднення та проведену оцінку ризику невідповідності тестів однорідності дозованих одиниць та кількісного визначення.

У відповідності до проведенного аналізу літературних джерел дану технологію виробництва таблеток дезлоратадину було класифіковано, як «безпроблемну».

Було продемонстровано, що така технологія забезпечує використання «гарантуючих» специфікацій, як для тесту ОДО так і КВ.

Встановлено на експериментальних серіях ядер таблеток дезлоратадину, що технологія є робастною, і оцінка варіювання може бути використана для прогнозу технологічного варіювання в промисловому випуску серій. Показано, що технологія є «безпроблемною» ($RSD = 1,8 \%$).

Проведена оцінка технологічного варіювання дозволила сформулювати стратегію усереднення для тесту КВ, а саме проводити усереднення не менше, ніж з 5 одиниць ЛЗ.

Проведено аналіз ризику невідповідності тестів ОДО та КВ.

Важливим результатом всіх проведених досліджень є те, що приклад розрахунку лінійної регресії для прогнозу робастності технології використано в ДФУ в національному загальному тексті 5.3.N.1. СТАТИСТИЧНИЙ АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ХІМІЧНОГО ЕКСПЕРИМЕНТУ.

У розділі 6 «Фармацевтична розробка» наведено результати проведення аналізу ризиків виявлених чинників варіювання на етапі розробки попереднього дизайну методики та під час попередньої валідації методики на модельних розчинах:

1. Ризик однорідності зразку. Неможливість стандартизування процедури розтирання під час аналізу створює ризик потенційного збільшення невизначеності результатів під час рутинного контролю.

2. Ризик невідповідності вимогам «нормальної аналітичної практики». Під час вивчення лінійності попередньої валідації аналітичної процедури виявлено чинник варіювання, який є статистично значущим для прогнозованого значення прецизійності.

Аналіз цих ризиків був проведений використовуючи етап фармрозробки, з подальшою оцінкою фактичної прецизійності даних КВ під час вивчення стабільності дослідної серії.

У відповідності з запропонованою концепцією на етапі фармрозробки проведено вивчення властивостей реального об'єкту аналізу і прецизійності

аналітичної процедури в умовах рутинного використання. Вивчення проведено виходячи з ризиків, оцінених на етапі розробки і попередньої валідації методики.

Дисертантом встановлено, що плівкова оболонка викликає неоднорідність випробовуваного зразка розтертих таблеток. Оцінка даного ризику показала, що використання наважки розтертих таблеток, яка дорівнювала масі однієї таблетки 105 мг (така наважка уніфікує методики КВ та ОДО), призводить до неприпустимо високого варіювання результатів аналізу. Запропонована модель неоднорідності для результатів КВ з послідовно взятих наважок для зразку, приготованого з розтертих таблеток, покритих плівковою оболонкою. Виходячи з моделі неоднорідності і вимог до цільової невизначеності результатів, запропоновані критерії достатньої однорідності зразка. Мінімізація даного ризику – використовувати збільшення наважки як інструмент впливу на варіювання результатів.

Наступним етапом була оцінка ризику збільшення невизначеності від пробопідготовки при наступному рутинному використанні методики. На підставі отриманих в процесі вивчення стабільності експериментальних даних встановлено, що ризик невідповідності «нормальній аналітичній практиці» є прийнятним, але потребує розробки стратегії контролю. Для контролю за цим ризиком було валідовано питомий показник поглинання для розчинів порівняння і введено його контроль як контрольне випробування.

Дисертантом продемонстровано, що всі чинники варіювання, які були ідентифіковані та оцінені на етапі розробки та валідації аналітичної процедури, знаходяться під контролем.

В розділі 7 «**Трансфер аналітичної процедури**» для дослідної серії, яка була повноцінно вивчена та призначена для трансферу методики, було зведено бюджет невизначеності (технологічного та аналітичного варіювання). Використовуючи бюджет варіювання та розроблену стратегію контролю було розроблено дизайн експерименту для трансферу аналітичної процедури, який гарантує:

1. Коректність вибраного типу фільтруючого матеріалу.
2. Коректність пробопідготовки, а саме, що контрольовані чинники варіювання є під контролем в RU.
3. Коректність процедури розтирання таблеток, а саме, що маса наважки є репрезентативною.
4. Контроль прецизійності та правильності результатів аналізу, а саме, що експериментальні та шумові чинники варіювання повноцінно були вивчені в SU та передані знання про них до RU.

На підставі експериментальних даних продемонстровано відсутність в RU ідентифікованих ризиків (відповідність «нормальній аналітичній практиці»; коректного мембранного фільтру та однорідності зразку) та ефективність розробленої стратегії контролю. Підтверджена відповідність розробленим критеріям прийнятності щодо правильності та прецизійності результатів аналізу в RU.

Ступінь обґрунтованості і достовірності наукових положень, висновків і практичних результатів.

Дослідження виконані на сучасному науковому рівні. Достовірність експериментальних даних підтверджена валідаційними дослідженнями та статистичним аналізом результатів хімічного експерименту, що є сучасним елементом розробки і стандартизації лікарських засобів. Наукові висновки і практичні рекомендації базуються на експериментальному матеріалі та повністю відображають зміст роботи. Висновки теоретично обґрунтовані й експериментально підтверджені. Достовірність отриманих автором результатів не викликає сумніву. Матеріал дисертаційної роботи **ПЕТРУСА ВАСИЛЯ ВАСИЛЬОВИЧА** є новим з наукової точки зору і перспективним з позиції впровадження в практичну фармацію.

Недоліки дисертації щодо її змісту та оформлення

Дисертаційна робота виконана на достатньому рівні. Однак, слід зазначити деякі зауваження та поставити дискусійні питання:

1. Чи є підтвердження, що проблема відхилення середньої маси таблеток від номінального значення реально існує для промислових серій, які виготовлені на сучасному обладнанні і в умовах GMP?
2. В роботі представлено алгоритм прогнозу технологічного варіювання для промислового випуску на етапі фармацевтичної розробки. Чи можливо застосувати розроблений алгоритм до інших ЛЗ?
3. Чи можливо застосовувати дану концепцію трансферу до інших ЛЗ, які характеризуються іншими значеннями технологічного варіювання (проблемні технології)?

Зауваження, що виникли при аналізі дисертації, не стосуються суті роботи та наукових положень, що виносяться на захист, і мають рекомендаційний характер.

ВИСНОВОК

Розглянувши дисертацію **ПЕТРУСА ВАСИЛЯ ВАСИЛЬОВИЧА** на тему «**ОРГАНІЗАЦІЯ ТРАНСФЕРУ АНАЛІТИЧНОЇ МЕТОДИКИ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ ПІДПРИЄМСТВІ**» та наукові публікації, у яких висвітлені основні наукові результати дисертації, вважаю, що робота є актуальною, має практичне значення для сучасної фармацевтичної індустрії та є самостійно виконаною закінченою науковою працею. Робота виконана із застосуванням сучасних методів аналізу, має наукову новизну, практичну значимість. Основні результати, нові наукові положення та висновки, сформульовані у дисертації, повністю оприлюднені в наукових публікаціях, зарахованих за темою дисертації, в роботі відсутні порушення академічної доброчесності. Науково обґрунтовані теоретичні і експериментальні результати

дисертаційної роботи в сукупності вирішують конкретну поставлену задачу трансферу аналітичних методик на фармацевтичному підприємстві.

Таким чином, дисертаційна робота **ПЕТРУСА ВАСИЛЯ ВАСИЛЬОВИЧА** на тему «**ОРГАНІЗАЦІЯ ТРАНСФЕРУ АНАЛІТИЧНОЇ МЕТОДИКИ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ ПІДПРИЄМСТВІ**» за актуальністю теми, новизною, теоретичною та практичною значимістю, а також обсягом досліджень відповідає вимогам пункту 10 «Порядку проведення експерименту з присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 167 від 6 березня 2019 року (зі змінами, затвердженими постановою КМУ від 21 жовтня 2020 р. № 979) відносно дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація».

Офіційний опонент:

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



електронний підпис Каплаушенко А.Г.

ПІДТВЕРДЖУЮ
ч. відділу кадрів Запорізького
державного медичного університету

Серпень 2021 р. Підпис

Дурут-алова Т.А.