

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

кандидата фармацевтичних наук, старшого наукового співробітника
Назарової Олени Сергіївни 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 аналітичних методик (ТАМ) - методичний документ, що надає повноваження лабораторії приймаючої сторони використовувати аналітичні методики, розроблені в лабораторії сторони, яка передає, таким чином гарантуючи, що приймаюча сторона має процедурними знаннями і здатністю виконувати передані аналітичні методики за призначенням. Процес ТАМ необхідно розробити так, щоб бути впевненим в тому, що аналітичні методики належним чином переносяться на приймаючу сторону. Основний ризик, який стосується процесу передачі аналітичних методик, пов'язаний з «передачею знань», тобто з різницею в трактуваннях і виконанні аналітичних методик, що виникають внаслідок нерозуміння, нестачі ясності, невірних інтерпретацій і т.п. При належному підході, заснованому на аналізі ризиків, це повинно бути взято до уваги при плануванні контрольних іспитів і критеріїв прийнятності. У регуляторних керівництвах (FDA, WHO, USP, ISPE, ASTM) не надаються науково обґрунтовані критерії, а тільки висувається загальний принцип, що «трансфер повинен відповідати своєму призначенню». Проведення валідації аналітичної методики є невідмінною частиною ТАМ. В рамках «класичного» підходу до валідації не була досягнута ціль демонстрації придатності, а підхід ДФУ послідовно саме й реалізував цю ціль. Новий підхід «Life Cycle» відмовився від загальнопризнаного 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. Як наслідок проблеми з підходами до валідації, на теперішній час відсутня прийнятна концепція трансферу аналітичної методики.

На підставі вищевикладеного можна зробити висновок, що розробка 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», представляє собою актуальну задачу.

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

Практичне значення має розроблена та валідована аналітична методика кількісного визначення та визначення однорідності дозованих одиниць дезлоратадину.

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

В результаті проведених експериментальних досліджень розроблений підхід до стратегії усереднення результатів, який дозволяє встановити мінімальну необхідну кількість одиниць ТДЛЗ для кількісного визначення АФІ в залежності від технологічного варіювання біло впроваджено в практику розробки аналітичних методик ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ». Також впроваджено в практику ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» та ТОВ «Сперко» розроблений

алгоритм прогнозування технологічного варіювання для промислового випуску ТДЛЗ на стадії фармацевтичної розробки.

Практичне значення мають результати досліджень оцінки робастності технології виробництва по відношенню до параметрів процесу, опрацьовані методом найменших квадратів у регресійному аналізі, які включені до загального тексту Державної Фармакопеї України (ДФУ 2.4 5.3.N.1 «Статистичний аналіз результатів хімічного експерименту^N»).

З метою зменшення ризику випуску неякісної продукції розроблений критерій прийнятності встановлення середньої маси ЛЗ відносно номінальної впроваджено в практику в рамках постійної верифікації процесу виробництва таблеток Амброксолу гідрохлориду на ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ».

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

Автором дисертаційної роботи особисто здійснено: інформаційний пошук та аналіз літературних даних за темою дисертації; розробка аналітичної методики кількісного визначення дезлоратадину в таблетках; розробка підходів до аналізу ризиків методики кількісного визначення, які спираються на цільову невизначеність; валідація аналітичної методики визначення кількісного вмісту дезлоратадину в таблетках; розробка алгоритму прогнозування технологічної невизначеності для ЛЗ; виконано 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; проведено трансфер розробленої методики.

Персональний внесок у всіх опублікованих зі співавторами працях наводиться за текстом дисертації, а також у списку публікацій, що міститься в анотації та в Додатку А.

Співавторами наукових праць є науковий керівник та науковці, спільно з якими проведено 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 друковані наукові праці, 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

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

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 наводить аналіз літератури, яка відображає суть визначеної проблеми щодо: кризи класичного підходу до валідації (**розділ 1.1**), сучасній науковій платформі Американської Фармакопеї Pharmacopoeial Forum (концепція «Life Cycle») (**розділ 1.2**), метрологічній концепції ДФУ і її застосуванню до валідації і трансферу (**розділ 1.3**) та аналізу класичного підходу до організації трансферу аналітичної методики в керівництвах регуляторних органів (**розділ 1.4**).

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» обговорені передумови для концепції трансферу (розділ 3.1). Зроблено висновок, що для розробки концепції трансферу необхідно: модифікувати «класичний» підхід до розробки і валідації методики, тобто інтегрувати підхід ДФУ з підходами до забезпечення якості підходу «Life Cycle»; розглядаючи трансфер як наступний етап модифікованого «класичного» підходу до розробки і валідації методики, сформулювати цілі і завдання для процедури трансферу і виходячи з них запропонувати наповнення експерименту і критерії.

Дисертантом розглянута інтеграція підходу ДФУ з підходом «Life Cycle» для розробки і валідації методики (розділ 3.2), які мають спиратися як найменше на наступні принципи забезпечення якості, які пропонує підхід «Life Cycle»: якість шляхом розробки (QbD); життєвий цикл; управління ризиками з якості; управління знаннями; система управління якістю; аналітичний цільовий профіль методики (АТР); стратегія контролю; невизначеність результатів вимірювань. В Додатку В наведена узагальнена послідовність етапів розробки методики, валідації і трансферу для запропонованого об'єднаного підходу.

В розділі 3.3 сформульовані загальних положень концепції трансферу та наведено план реалізації трансферу для методики кількісного визначення (розділ 3.4), який складається з підготовки до трансферу (розділ 3.4.1) та виконанні експерименту (розділ 3.4.2).

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.

Дисертантом сформульоване призначення та цільовий профіль цієї аналітичної процедури (розділ 4.1.1), розроблено текст аналітичної процедури (розділ 4.1.2), проведено прогноз сумарної невизначеності стандартизованих чинників варіювання (розділ 4.1.3) та визначено теоретичне розуміння параметрів методики і чинників варіювання (розділ 4.1.4) шляхом ідентифікація та класифікація чинників варіювання та аналізу ризиків чинників варіювання (табл. 4.9). Було проведено експериментальне вивчення відповідних чинників варіювання і уточнені параметри методики / розроблена стратегія контролю. На підставі отриманих даних проведено уточнення Стратегії контролю (розділ 4.1.5).

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 (розділ 4.2). 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 (розділ 4.2.1). Для оцінки фактичного впливу від контрольованих та експериментальних чинників варіювання було застосовано об'єднаний експеримент для вивчення лінійності / правильності / прецизійності (розділ 4.2.2).

Встановлено, що валідаційні параметри, які характеризують лінійність аналітичної процедури (залишкове стандартне відхилення s_0 ; коефіцієнт лінійної кореляції R_c ; вільний член (а) рівняння лінійної регресії) відповідають розрахованим критеріям прийнятності у відповідності до ДФУ (табл. 4.12). Вільний член (а) рівняння лінійної регресії статистично незначуще відрізняється від 0. Це підтверджує відсутність ризику систематичного зміщення результатів аналізу, викликане чинниками варіювання, які були ідентифіковані та оцінені під час розробки та розуміння аналітичної процедури. Значення залишкового стандартного відхилення становить 0,34 %, що відповідає критерію практичної незначущості 0,84 %, проте не відповідає прогнозованому значенню 0,28 % (табл. 4.16). Виявлено новий чинник варіювання, який є статистично значущим для прогнозованого значення, через що необхідно провести додаткове вивчення прецизійності аналітичної процедури в процесі фармацевтичної розробки і потім при рутинному використанні.

На підставі визначення прецизійності аналітичної процедури (викликана контрольованими чинниками варіювання) підтверджено відповідність сформульованим критеріям прийнятності у відповідності до ДФУ. Невизначеність результатів аналізу модельних розчинів менша, ніж прогнозоване значення. Тобто контрольовані чинники варіювання (мірний посуд, аналітичні інструменти) знаходяться під контролем та відповідають специфікації, нове джерело невизначеності не було виявлено.

Дисертантом встановлено, що правильність результатів аналізу модельних розчинів відповідає критерію статистичної незначущості (табл. 4.15). Це підтверджує відсутність ризику систематичного зміщення результатів аналізу, викликане чинниками варіювання, які були ідентифіковані та оцінені під час розробки та розуміння аналітичної процедури.

Внутрішньолабораторна прецизійність, оцінена варіюючи дні аналізу, аналітиків та обладнання, менша ніж прогнозоване значення. Це означає, що нове джерело невизначеності не було виявлено.

Актуальними є проведені дисертантом дослідження з розробки власного підходу до аналізу ризиків методики кількісного визначення, який базується на вимогах до цільової невизначеності та величини варіювання систематичних чинників.

Практичне значення полягає в тому, що продемонстровано стандартизовану процедуру розробки аналітичної методики кількісного визначення, яка поєднує принципи «Life Cycle» та метрологічну концепцію ДФУ на прикладі розробки методики КВ дезлоратадину в таблетках, вкритих плівковою оболонкою.

В розділі 5 «Вивчення технологічного варіювання» наведені теоретичні аспекти взаємної узгодженості вимог кількісного визначення, однорідності дозованих одиниць та технології виробництва (розділ 5.1), результати практичного вивчення характеристик конкретної технології одержання таблеток дезлоратадину (розділ 5.2), розроблена стратегія усереднення (розділ 5.3) та проведена оцінка ризику невідповідності тесту однорідності дозованих одиниць та кількісного визначення (розділ 5.4).

Виходячи з літературних джерел технології, для яких RSD варіювання АФІ між одиницями ЛЗ не перевищує 2%, класифіковані як «безпроблемні».

На підставі досліджень проведених дисертантом з вивчення теоретичних аспектів взаємної узгодженості вимог КВ, ОДО і можливостей технології встановлено, що «безпроблемна технологія» забезпечує використання «гарантуючих» специфікацій і для тестів КВ і ОДО.

Виходячи з вимог до ОДО, обґрунтована стратегія усереднення для КВ (мінімально необхідна кількість одиниць ЛЗ для проведення КВ) (розділ 5.1.2).

Дисертантом показано, що для меж вмісту $\pm 5\%$ вимоги КВ та ОДО є взаємно узгодженими, але використання «гарантуючих меж» для КВ вимагає більш жорстких вимог до технології, ніж вимоги відповідності тесту ОДО (розділ 5.1.3). Доведено важливість контролю відхилення середнього значення вмісту АФІ від номінального значення і запропоновано його нормування (розділ 5.1.5). Запропоновано алгоритм для прогнозу технологічного варіювання для промислового випуску на стадії фармацевтичної розробки (розділ 5.1.7).

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» ($RSD = 1,8\%$) (розділ 5.2).

Сформульована стратегія усереднення, виходячи з оцінки технологічного варіювання ($RSD \leq 2\%$), для тесту КВ: достатньо використовувати усереднення з 5 одиниць ТДЛЗ (розділ 5.3).

Проведено аналіз ризику невідповідності тестів ОДО та КВ (розділ 5.4).

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.

В розділі 6 «Фармацевтична розробка» дисертантом провівши аналіз ризиків розробленого попереднього дизайну аналітичної процедури кількісного визначення АФІ в ГЛЗ та застосовуючи набуті знання під час попередньої валідації методики на модельних розчинах, були ідентифіковані два ризики, пов'язані з об'єктом аналізу та «шумовими» чинниками варіювання: ризик однорідності зразку (неможливість стандартизування процедури розтирання під час аналізу створює ризик потенційного збільшення невизначеності результатів під час рутинного контролю); 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 підтверджено наявність критичного чинника варіювання, пов'язаного з властивостями реального об'єкту аналізу (розділ 6.1). 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. Запропоновано використовувати збільшення наважки як інструмент впливу на варіювання результатів. Розроблено підхід до прогнозу варіювання в залежності від маси наважки зразка. Запропоновано підхід до прогнозу неоднорідності зразка в залежності від маси його наважки, який підтверджені експериментально. Для наважки, збільшеної в 4 рази (еквівалентна масі 4 таблеток замість вихідної наважки, еквівалентної масі 1 таблетки) виконуються всі запропоновані критерії прийнятності.

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 (розділ 6.2).

Дисертантом вперше використовуючи розроблену стратегію контролю за неоднорідністю зразка розтертих таблеток на результатах, одержаних при вивченні стабільності таблеток, показано, що невизначеність результатів відповідає встановленому критерію. Відповідність вимогам до прецизійності підтверджує ефективність оптимізації аналітичної процедури та розробленої стратегії контролю. Всі чинники варіювання, які були ідентифіковані та оцінені на етапі розробки та валідації аналітичної процедури, знаходяться під контролем.

Важливим з практичної точки зору є розділ 7 «Трансфер аналітичної процедури» в якому у відповідності з запропонованою концепцією розроблено дизайн трансферу та метрологічно обґрунтовані критерії прийнятності, які

направлені на контроль правильності та прецизійності результатів аналізу з метою виявлення додаткових чинників варіювання в приймаючій стороні (розділ 7.1).

До досягнень цього розділу можна віднести результати з проведення успішного трансферу аналітичної процедури з використанням реального об'єкту аналізу - серія таблеток Алердез, на якій вивчали стабільність, а також зведення бюджету варіювання, пов'язаного з технологією та методикою аналізу. Встановлено «істинне» значення для серії і варіювання між одиницями ЛЗ (розділ 7.2).

На підставі експериментальних даних оказано 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. Підхід життєвого циклу пропонує зводити бюджет варіювання (аналітичного та технологічного) з метою розробки цільового профілю аналітичної методики. В дисертаційній роботі для розробки цільового профілю застосовано підхід ДФУ - "принцип незначущості". На скільки суттєвими є відмінності в цих підходах?
2. Чому при дослідженні технологічного варіювання було використано параметр - загальне число обертів, а не швидкість перемішування та час перемішування?
3. Наскільки загальним для таблеток, вкритих плівковою оболонкою, може бути виявленим авторами механізм виникнення неоднорідності безпосередньо в процесі взяття наважок розтертих таблеток? Чи є він специфічним тільки для даного ЛЗ або описаний

механізм розкриває загальну проблему пробопідготовки для таких об'єктів аналізу?

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 актуальна, має істотне значення для сучасної фармації, є самостійно виконаною закінченою науковою працею, яка проведена із застосуванням сучасних методів аналізу, має наукову новизну, практичну значимість, адекватна поставленій меті та задачам. 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. Представлена дисертаційна робота є закінченою науково-дослідною працею, в якій отримані нові науково обґрунтовані теоретичні і експериментальні результати, що в сукупності вирішують конкретну задачу в галузі розробки, валідації та 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:
кандидат фармацевтичних наук,
старший науковий співробітник,
начальник відділу фармацевтичної розробки
Акціонерного товариства «БІОЛІК»

Назарова О.С.

Підпис Назарової О.С. засвідчую:

Начальник відділу кадрів



Янова Л.В.