

РЕЦЕНЗІЯ

доцента кафедри фармацевтичної хімії, кандидата фармацевтичних наук Бевз Наталії Юріївни на дисертаційну роботу **Асмолова Віталія Євгенійовича** на тему: **«Вивчення і контроль чинників варіювання для тесту розчинення для твердих дозованих препаратів»**, подану у спеціалізовану вчену раду PhD 8323 Національного фармацевтичного університету МОЗ України, що утворена для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація»

Актуальність теми дисертації. Одну з ключових ролей у процесі контролю якості лікарських засобів відіграють фармако-технологічні дослідження, оскільки вони допомагають визначити вплив активних фармацевтичних інгредієнтів та допоміжних компонентів препаратів на технологічні параметри лікарського засобу, обрати оптимальну форму лікарського препарату, визначити швидкість всмоктування речовин, біодоступність та настання терапевтичного ефекту. Одним із фармако-технологічних параметрів, що обумовлює якість твердих лікарських форм, є тест «Розчинення». Кількісний вміст діючої сполуки після її вилучення в середовище розчинення визначають частіше за все спектрофотометричними методиками, які не враховують прецизійності вимірювань з вийманням кювети – для рівнів кваліфікації спектрофотометра і таких чинників варіювання, як взяття аліквоти із посудини для розчинення, процедуру кваліфікації приладу розчинення тощо.

Виходячи з вищенаведеного, представлена дисертаційна робота Асмолова В. Є. є актуальною, оскільки в ній наведено теоретичне обґрунтування щодо вивчення чинників варіювання, забезпечення їх контролю, та перевірки повноти знань про них шляхом зведення бюджету варіювання, що забезпечить якість тесту «Розчинення». Розроблений підхід повинен спиратися на сучасну концепцію «AQbD» і Lifecycle, а також на концепцію невизначеності вимірювань, яка є сучасною метрологічною базою, і застосовувати підхід ДФУ, який адаптує ці підходи до специфіки фармацевтичного сектору.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертаційна робота виконана у відповідності 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. У дисертації запропоновано концепцію контролю прецизійності оптичної густини для спектрофотометрії, окремо для етапів «Кваліфікація функціонування» і «Кваліфікація ефективності», на основі чинників варіювання та сучасного метрологічного підходу Державної фармакопеї України (ДФУ). Вперше проведено оцінку точності відбору аліквоти у рутинному аналізі на відповідність вимогам належної аналітичної практики (НАП), під час якої виявлено критично високу частоту та амплітуду невідповідностей. Обґрунтовано необхідність використання сертифікованих піпеток із відомою невизначеністю для кваліфікації персоналу. Розроблено методику тестування аналітиків (на основі ISO 4787) та встановлено критерії прийнятності. Експериментально доведено, що результати ППТ більше відповідають умовам лабораторної практики, ніж рутинного контролю. Вперше в умовах «сліпого» тестування досліджено варіативність операції відбору аліквоти та її відповідність вимогам НАП. Для тесту «Розчинення» зі 100% вивільненням вперше застосовано метод зведення бюджету варіювання із розробкою відповідних критеріїв і формату експерименту. Доведено, що навіть придатні для рутинного контролю методики можуть потребувати оптимізації для завдань забезпечення якості. Показано, що лабораторія здатна ефективно контролювати всі значущі джерела варіювання як для тесту «Розчинення» із повним вивільненням, так і для тесту «Однорідність дозованих одиниць».

Практичне значення отриманих результатів. У ДФУ вперше інтегровано оновлену концепцію кваліфікації обладнання (EQ) для спектрофотометричних методик (2.2.25 «Абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовому і видимому діапазоні») та її метрологічне обґрунтування (5.3.N.3 «Забезпечення якості»). Впроваджено фармакопейний тест для кваліфікації аналітиків при операції відбору аліквоти (7.4 «Внутрішньолабораторне тестування»), який може застосовуватись як у внутрішньолабораторному тестуванні, так і в межах ППТ. Запропоновано новий підхід до зведення бюджету варіювання для тесту «Розчинення», що може слугувати: стандартизованою процедурою для розробки тесту «Розчинення» з повним вивільненням АФІ; основою для трансферу аналітичних методик; засобом постійної верифікації методик у рутинному аналізі; механізмом сертифікації тестових зразків у рамках внутрішньо- та міжлабораторного контролю якості. Отримані результати впроваджено в доповнення 7 другого видання ДФУ (2.2.25N «Абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовому і видимому діапазоні» та 5.3.N.3 «Забезпечення якості»), що підтверджує наукову та прикладну цінність дисертаційного дослідження.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації. Дисертантом Асмоловим В. Є. чітко сформульовано мету, завдання, методики експериментальних досліджень, використано відповідний комплекс сучасних аналітичних методів. Обрані методи та обсяг досліджень відповідають поставленим меті й основним завданням. Дисертаційні дослідження виконані на сучасному науковому рівні. Всі наукові положення, висновки та практичні рекомендації базуються на експериментальному матеріалі та логічно витікають з одержаних результатів. Достовірність отриманих результатів підтверджена репрезентативністю даних та відповідними статистичними показниками. Загальні висновки дисертаційної роботи викладені в повному обсязі та відображають основні результати проведених досліджень. Представлений у дисертаційній роботі Асмолова В. Є. матеріал має новизну та практичну значущість.

Повнота викладення матеріалів дослідження в опублікованих роботах. Основні положення дисертаційної роботи викладені у 9 наукових роботах, зокрема 3 статтях, що індексуються наукометричною базою Scopus, та 6 тез доповідей. Дисертаційна робота апробована на конференціях (вітчизняних та закордонних).

Публікації висвітлюють усі розділи дисертаційної роботи та повною мірою відображають результати дисертаційного дослідження.

Аналіз дисертаційної роботи. Дисертаційна робота складається з анотацій українською та англійською мовами, змісту, переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, аналізу та обговорення результатів досліджень у семі розділах, висновків, списку використаних джерел і 12 додатків. Обсяг основного тексту дисертаційної роботи складає 168 сторінок друкованого тексту. Список використаних джерел містить 88 найменувань, з них 18 кирилицею та 70 латиницею. Робота супроводжується 22 таблицями та 3 рисунками, що достатньою мірою ілюструє повноту проведених досліджень.

У *вступі* обґрунтовано актуальність теми, зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, визначені мета та завдання, об'єкт, предмет та методи досліджень, наукова новизна отриманих результатів, їх практичне значення, особистий внесок здобувача, відображена апробація результатів дисертації, структура та обсяг дисертаційної роботи.

Перший розділ присвячений узагальненню даних літератури щодо підходів до зведення бюджету варіювання тесту «Розчинення». Зроблено висновок, що для забезпечення якості проведення тесту «Розчинення» отримані результати мають бути пов'язані із імплементацією концепції невизначеності, а їх надійність

спиратися на концепцію ДФУ і водночас на сучасні підходи «якість шляхом розробки» / «життєвого циклу методики». З цієї метою має бути проведений аналіз стандартизованих чинників варіювання, обрані потенційно критичні і ті, що недостатньо контролюються при проведенні тесту «Розчинення», для яких необхідно розробити процедуру контролю.

У *другому розділі* обґрунтована методологія проведення запланованих досліджень з вивчення стандартних і нестандартних чинників варіювання тесту «Розчинення», особливості визначення валідаційних характеристик при трансфері методики і для рутинного аналізу; наведені об'єкти дослідження, використаний клас мірного посуду, обладнання, реактивів, аналітичні методи, що були використані в процесі визначення чинників варіювання при проведенні тесту «Розчинення».

В *третьому розділі* проаналізовано результати спектрофотометричних вимірювань, отриманих у межах внутрішньолaboratorного довготривалого дослідження, міжlaboratorного експерименту в рамках ППТ, а також під час кваліфікації спектрофотометра. Встановлено важливість контролю прецизійності при вимірюваннях із вийманням кювети як для кваліфікації обладнання, так і в рутинному аналізі. Запропоновано удосконалену концепцію кваліфікації спектрофотометра на етапах кваліфікації обладнання і рутинного аналізу, що базується на аналізі чинників варіювання та метрологічних принципах ДФУ. Для кваліфікації обладнання застосовано «доказовий» підхід, для рутинного аналізу – «підтверджуючий». Обидва базуються на використанні критерію Фішера. Доведено, що розроблені критерії забезпечують високу надійність у сучасних аналітичних лабораторіях. Впроваджено до ДФУ метрологічне обґрунтування щодо розробленої концепції кваліфікація обладнання для спектрофотометричних методик аналізу (5.3.N.3 «Забезпечення якості»).

У *четвертому розділі* оцінка якості відмірювання аліквоти в рутинному аналізі показала неприйнятно високу частоту невідповідності вимогам належної аналітичної практики. Виходячи з цього рекомендовано навчання/тестування всього персоналу лабораторій, який залучений до виконання аналізів. Для правильної кваліфікації персоналу щодо операції відбору аліквоти необхідно використовувати піпетку з сертифікованим об'ємом, що доставляється, і з невизначеністю, прийнятною для цього завдання. Верифікація піпетки на відповідність вимог ISO є недостатньою.

П'ятий розділ описує організацію і проведення програми професійного тестування для контролю операції взяття аліквоти піпеткою. У міжlaboratorному експерименті за завданням «Робота аналітика із піпеткою Мора» взяли участь 64 аналітика від 22 лабораторій контролю якості лікарських

засобів, що дало змогу надійно оцінити метрологічні характеристики для якості роботи аналітиків. Результати, усереднені по всім учасникам, показують відсутність значущого зсуву і випадковість відхилень від номінального вмісту, що підтверджує також коректність атестованого значення V_i для отриманого технічного завдання. Методика тестування персоналу з відмірювання аліквоти введена до сьомого доповнення 2-го видання ДФУ (5.3.N.3 «Забезпечення якості»).

У шостому розділі проведено тестування аналітиків щодо якості взяття аліквоти в умовах, максимально наближених до рутинного аналізу, у розробленому форматі «сліпого» експерименту, в якому взяли участь 6 лабораторій контролю якості (25 аналітиків). Отримані результати показали, що проведення тестування в умовах, наближених до рутинного аналізу, необхідно для всього фармацевтичного сектору, а не тільки для індивідуальних лабораторій. Рекомендовано формат «сліпого» експерименту застосовувати для проведення міжлабораторної і внутрішньолабораторної програми професійного тестування, що дозволить отримувати невикривлену оцінку невизначеності для умов рутинного аналізу.

У сьомому розділі «Зведення бюджету варіювання для розчинення із 100% вивільненням» запропоновано метрологічні критерії та дизайн експерименту для зведення бюджету варіювання для тесту «Розчинення» та визначення «Однородності дозованих одиниць», що дозволило експериментально підтвердити, що чинники варіювання знаходяться під належним контролем в лабораторії. Підхід бюджету варіювання може використовуватися для контролю чинників варіювання під час трансферу методики тесту «Розчинення», постійній перевірці процедури в рутинному аналізі, та під час атестації стандартних (тестових) зразків для внутрішньо- та міжлабораторного контролю якості результатів аналізу.

Висновки відповідають поставленим завданням і результатам дисертаційної роботи.

Під час рецензування дисертації та публікацій здобувача порушень академічної доброчесності (фабрикації, фальсифікації) виявлено не було.

Зауваження та пропозиції щодо до змісту та оформлення дисертації. Дисертаційна робота написана з дотриманням існуючих вимог щодо структури, змісту та технічного оформлення. У результаті ознайомлення з дисертацією варто відмітити деякі зауваження:

1. Подекуди зустрічається змішування кириличних і латинських скорочень (наприклад, OQ, PQ / ОГ, НАП тощо), що бажано уніфікувати відповідно до прийнятого стилю.

2. Розділ 7 має високу наукову цінність, проте доцільним є уточнення обґрунтування вибору саме таблеток метформіну як об'єкта аналізу. В тексті не повністю розкрито, наскільки цей вибір є репрезентативним для інших твердих дозованих лікарських засобів у контексті методології.

3. Висновки до окремих розділів іноді містять повторення основного тексту. Доцільно переформулювати їх у вигляді узагальнень або практичних висновків, що підсумовують наукову новизну кожного етапу дослідження.

Наведені зауваження та пропозиції не зменшують загальну високу оцінку роботи і мають рекомендаційний характер.

При ознайомленні з дисертаційною роботою виникли запитання, які доцільно обговорити в ході наукової дискусії

1. Які обмеження має застосування розробленого підходу до зведення бюджету варіювання для тесту «Розчинення» у випадках, коли ступінь вивільнення АФІ є нижчим за 100% або має високу варіабельність?

2. Чи проводився аналіз впливу людського фактора при виконанні «сліпого тестування» та чи були виявлені статистично значущі розбіжності між результатами аналітиків різного рівня підготовки, досвіду або стажу?

3. Як ви оцінюєте потенціал запропонованого підходу до кваліфікації персоналу та обладнання для використання під час інспектування лабораторій уповноваженими органами?

Висновок. Згідно усього вищевикладеного можна зробити висновок, що дисертаційна робота Асмолова Віталія Євгенійовича за темою «Вивчення і контроль чинників варіювання для тесту розчинення для твердих дозованих препаратів» є завершеним науковим дослідженням, в якому досягнута основна мета та виконані завдання дослідження і відповідає вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою КМУ від 12 січня 2022 року № 44, а її автор, Асмолов Віталій Євгенійович, заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація».

Рецензент:

Доцент закладу вищої освіти кафедри
фармацевтичної хімії Національного
фармацевтичного університету,
кандидат фармацевтичних наук, доцент

Наталія БЕВЗ