

РЕЦЕНЗІЯ

професора закладу вищої освіти кафедри фармацевтичної хімії
Національного фармацевтичного університету,
доктора фармацевтичних наук, професора,

Сидоренко Людмили Василівни

на дисертаційну роботу **Асмолова Віталія Євгенійовича** на тему
«Вивчення і контроль чинників варіювання для тесту розчинення для твердих
дозованих препаратів», подану до офіційного захисту у спеціалізовану вчену
раду PhD 8323 при Національному фармацевтичному університеті МОЗ
України, що утворена наказом Національного фармацевтичного університету від
28.03.2025 р. № 48-Адм. для розгляду та проведення разового захисту
дисертації на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань – 22 «Охорона
здоров'я», за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація»

Актуальність теми. Питання забезпечення надійності результатів тесту розчинення набуває особливої ваги в умовах зростаючих вимог до фармацевтичного контролю та глобалізації стандартів якості. Операції, що виконуються рутинно в лабораторіях контролю якості, можуть мати суттєвий вплив на достовірність результатів аналізу, особливо за відсутності належних процедур контролю чинників варіювання. Обрана тема дисертаційної роботи є надзвичайно актуальною, оскільки спрямована на виявлення, аналіз та оптимізацію таких чинників для одного з ключових методів контролю якості — тесту розчинення. Робота відповідає сучасним тенденціям інтеграції концепцій Аналітична якість шляхом розробки (AQbD) та метрологічного підходу ДФУ в практику фармацевтичного аналізу, що є критично важливим для забезпечення якості лікарських засобів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертаційна робота Асмолова В.Є. виконана згідно з планом науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету за напрямком наукових досліджень «Розробка та валідація методів контролю якості лікарських засобів аптечного та промислового виробництва» (№ державної реєстрації НДР: 0114U000949).

Наукова новизна одержаних результатів. Дисертантом уперше запропоновано науково обгрунтовану концепцію контролю чинників варіювання для тесту розчинення з урахуванням особливостей рутинного лабораторного аналізу, яка охоплює спектрофотометричні вимірювання та операції взяття аліквоти. Оновлено

підходи щодо вимог по збіжності результатів при роботі персоналу на спектрофотометрі. Вперше впроваджено формат «сліпого» експерименту для оцінки кваліфікації аналітиків у наближених до реальних умовах, що дозволило одержати об'єктивну оцінку фактичного рівня лабораторної практики. Обґрунтовано та реалізовано підхід зведення бюджету варіювання для тесту розчинення з повним вивільненням діючої речовини з метою контролю чинників варіювання.

Практичне значення одержаних результатів. Результати дисертаційного дослідження мають високу практичну цінність для лабораторій, що здійснюють контроль якості лікарських засобів. Запропоновані підходи до контролю чинників варіювання інтегровані до положень Державної Фармакопеї України, що підтверджує їх нормативний статус. Методики, критерії оцінки кваліфікації аналітиків та підхід до тестування в «сліпому» форматі можуть бути застосовані як для внутрішньолaboratorного контролю, так і в межах зовнішніх професійних тестувань. Зведення бюджету варіювання для тесту розчинення може бути використане при трансфері аналітичної методики, валідації, постійній перевірці її придатності. Таким чином, одержані результати сприяють підвищенню достовірності та відтворюваності аналітичних даних у фармацевтичному секторі.

Фрагменти дисертаційної роботи інтегровано до другого видання ДФУ доповнення 7 – розділів 2.2.25 «Абсорбційна спектрофотометрія в УФ та видимому діапазоні» та 5.3.N.3 «Забезпечення якості», що підтверджено актом впровадження.

Апробація результатів наукового дослідження проведена на різних наукових форумах в Україні.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, їх достовірність. Наведені у дисертаційній роботі дані засновані на результатах експериментальних досліджень, виконаних на високому науковому рівні. Усі наукові положення, висновки та рекомендації, сформульовані в дисертації, мають високу ступінь обґрунтованості. Вони базуються на великому масиві експериментальних даних, одержаних у процесі внутрішньо- та міжlaboratorних досліджень, із застосуванням коректних статистичних методів обробки. Запропоновані підходи підтверджені кількома незалежними експериментами, зокрема в умовах «сліпого» тестування, що забезпечує достовірність отриманих результатів. Частина рекомендацій, що вже

впроваджена у нормативні документи (ДФУ), що свідчить про їхню визнану цінність і прикладну значущість. Обґрунтованість результатів підкріплена також публікаціями в рецензованих фахових виданнях, що входять до наукометричних баз, зокрема Scopus.

Повнота викладення наукових положень дисертації в опублікованих працях. Основні положення дисертаційної роботи викладені у 8 наукових працях, зокрема 3 статті у фахових вітчизняних виданнях, які індексуються наукометричною базою Scopus (Q3), і 5 тез доповідей на Всеукраїнських конференціях, у т. ч. з міжнародною участю. Публікації висвітлюють усі розділи дисертаційної роботи.

Оцінка структури та змісту дисертації. Робота викладена на 238 сторінках машинописного тексту та складається з анотації, вступу, огляду літературних джерел, розділу, що містить інформацію про об'єкти, методи та дизайн дослідження, 5 розділів експериментальних досліджень, загальних висновків, списку використаних джерел, що містить посилання на 88 джерел (з них 18 – кирилицею, 70 – латиницею) та додатків. Обсяг основного тексту дисертації складає 168 сторінок друкованого тексту. Дисертація ілюстрована 22 таблицями та 3 рисунками.

У *першому розділі* дисертації здійснено поглиблений аналіз сучасних підходів до зведення бюджету варіювання тесту розчинення. Розглянуто місце та значення тесту розчинення в системі забезпечення якості лікарських засобів, а також особливості використання концепції невизначеності вимірювань у фармацевтичному аналізі. Значну увагу приділено метрологічному підходу Державної Фармакопеї України. Критично проаналізовано чинні підходи до кваліфікації обладнання і контролю аналітичних процедур. Визначено основні чинники варіювання, що впливають на результати тесту розчинення, та окреслено необхідність їхнього системного вивчення й контролю в контексті сучасних вимог AQbD та підходів життєвого циклу методики Life Cycle.

У *другому розділі* описано об'єкти дослідження, використані матеріали, методи та загальний дизайн експериментальної частини роботи. Обґрунтовано вибір ключових чинників варіювання, які стали предметом поглибленого дослідження, з урахуванням пріоритетності їх впливу на надійність результатів. Розроблено методологічні підходи до класифікації та оцінки чинників

варіювання в контексті специфіки їх контролю в рутинних умовах, визначено підходи до побудови програм досліджень.

У *третьому розділі* запропоновано оновлену концепцію кваліфікації спектрофотометра за показником збіжності вимірювань оптичної густини. Обґрунтовано відмінності між вимогами до прецизійності в межах кваліфікації обладнання (OQ) та в рутинному аналізі (PQ), а також обґрунтовано відповідні критерії. Доведено, що запропоновані критичні значення відносного стандартного відхилення є практично досяжними для сучасних лабораторій. Розроблений підхід впроваджено до ДФУ, що свідчить про його високу прикладну цінність.

Четвертий розділ присвячено дослідженню точності операції взяття аліквоти піпеткою в умовах рутинного аналізу. Представлено результати внутрішньолабораторних досліджень, які виявили високий рівень невідповідностей вимогам Нормальної аналітичної практики. На підставі отриманих результатів проведено навчання та тестування аналітиків, що дозволило значно покращити якість виконання даної операції. Обґрунтовано вимоги до калібрування піпеток і необхідність їх використання в рамках Програми професійного тестування (ППТ).

У *п'ятому розділі* викладено підхід до організації та проведення ППТ для контролю операції відмірювання аліквоти. Сформульовано цілі та завдання раунду, розроблено структуру тестового завдання, критерії оцінки результатів. На основі отриманих результатів зроблено висновки щодо рівня кваліфікації фахівців галузі та виявлено потребу в коригувальних заходах для окремих лабораторій.

У *шостому розділі* апробовано новий підхід до оцінки кваліфікації аналітиків — формат «сліпого» експерименту, який моделює умови рутинного аналізу. Проведено міжлабораторне тестування 25 аналітиків із 6 лабораторій. Отримані результати показали значно вищу частоту невідповідностей, ніж у ППТ, що підтверджує ефективність «сліпого» підходу для отримання об'єктивної оцінки фактичної практики. Запропоновано застосування цього формату для внутрішнього та зовнішнього професійного контролю в галузі.

У цьому розділі обґрунтовано методику зведення бюджету варіювання для тесту розчинення з повним (100%) вивільненням. На прикладі таблеток метформіну зведено бюджет варіювання шляхом порівняння результатів тесту розчинення з результатами випробувань на однорідність дозованих одиниць. Встановлено, що всі ключові чинники варіювання знаходяться під контролем, а запропонований підхід може бути рекомендований для застосування в рутинній практиці як інструмент підтвердження стабільності аналітичної методики.

Висновки ґрунтуються на експериментальному матеріалі і відповідають поставленим завданням і змісту дисертаційної роботи. Під час рецензування дисертації та публікацій Асмолова Віталія Євгенійовича порушень академічної доброчесності (фабрикації, фальсифікації) не виявлено.

Зауваження щодо змісту і оформлення дисертації. Дисертаційна робота добре структурована, логічно викладена, написана сучасною науковою мовою та оформлена згідно з Вимогами до оформлення дисертації, затвердженими наказом Міністерства освіти та науки № 40 від 12.01.2017 р.

Загальна оцінка дисертаційної роботи Асмолова Віталія Євгенійовича є позитивною, істотні недоліки не виявлені. Проте, у результаті ознайомлення з дисертацією варто відзначити деякі зауваження:

1. Багато складнопідрядних речень, які ускладнюють сприйняття викладеного матеріалу, зустрічаються поодинокі технічні граматичні помилки, невдалі стилістичні формулювання.

2. Не коректно давати в анотації (стор. 2-7) скороченні терміни, тоді як перелік умовних позначень наведений лише на стор. 21-22.

3. На стор. 6 зустрічається не вдала форма «метформіну HCl», хоча далі за текстом «метформіну гідрохлорид».

4. Порушена послідовність позначення літерами додатків.

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

1. У темі роботи зазначено вивчення чинників варіювання для тесту розчинення для твердих дозованих препаратів. Чому як об'єкт дослідження Ви обрали тільки таблетки метформіну?

2. Яким чином було перевірено наявність невідомих чинників варіювання

у тесті Розчинення?

3. Чому стандартна верифікація піпетки на відповідність ISO є недостатньою?

4. Які лабораторії були залучені до програми професійного тестування, чи були у вас критерії вибору?

Втім, зазначені зауваження і дискусійні питання не знижують наукової та практичної цінності представлених у дисертації результатів.

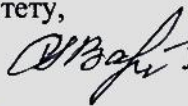
Загальний висновок. Згідно усього вищевикладеного можна зробити висновок, що дисертаційна робота Асмолова Віталія Євгенійовича за темою «Вивчення і контроль чинників варіювання для тесту розчинення для твердих дозованих препаратів» є завершеним науковим дослідженням, в якому досягнута основна мета та вирішені поставлені задачі, та за актуальністю, новизною, методичними підходами, науковою і практичною значимістю отриманих результатів 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 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація».

Рецензент:

професор ЗВО кафедри фармацевтичної хімії

Національного фармацевтичного університету,

доктор фармацевтичних наук, професор



Людмила СИДОРЕНКО

Підпис професора Людмили СИДОРЕНКО засвідчую:

Начальник відділу кадрів



Орина ПРИСІЧ