

ВІДГУК

офіційного опонента – завідувача кафедри фармацевтичної хімії Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, доктора фармацевтичних наук, професора Логойди Лілії Святославівни 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 ДФ PhD 8323 Національного фармацевтичного університету, що утворена 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. Тест Розчинення є критично важливим у фармацевтичній розробці, особливо для твердих дозованих лікарських форм. Однак його виконання можливо супроводжуватиметься кількома проблемами, які можуть вплинути на точність і надійність результатів. Розуміння цих проблем має важливе значення для забезпечення контролю якості та ефективної фармацевтичної розробки. Для ефективного вирішення цих завдань необхідним є впровадження автоматизації тесту Розчинення, регулярне технічне обслуговування і калібрування випробувального обладнання та навчання аналітиків.

Виходячи з вищенаведеного, представлена дисертаційна робота Асмолова Віталія Євгенійовича є, безумовно, актуальною, оскільки присвячена вивченню джерел варіювання та оптимізації їх впливу для забезпечення надійності результатів аналізу тесту Розчинення.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертаційна робота виконана згідно з планами науково-дослідної роботи Національного фармацевтичного університету «Розробка та валідація методів контролю якості лікарських засобів аптечного та промислового виробництва» (номер державної реєстрації 0114U000949).

Наукова новизна одержаних результатів. В дисертаційній роботі представлено комплексне дослідження, що стосувалося вивчення і контролю чинників варіювання для тесту розчинення для твердих дозованих препаратів.

Автором вперше запропонована концепція контролю прецизійності оптичної густини для спектрофотометрії, спираючись на сучасну метрологічну концепцію ДФУ. Проведена оцінка якості відмірювання аліквоти в рутинному

аналізі на відповідність вимогам Нормальної аналітичної практики, яка вказала на неприйнятно високу частоту і амплітуду невідповідностей.

Автором доведено, що використання піпетки з сертифікованим об'ємом, що доставляється, і з невизначеністю, є ключовим для правильної кваліфікації аналітиків. Розроблено методику тестування аналітиків та визначені критерії прийнятності для операції взяття аліквоти.

Автором встановлено, що результати програми професійного тестування можуть бути розглянуті як «Найкраща лабораторна практика». Запропоновано «Сліпе» тестування, що дає змогу отримувати оцінку якості роботи аналітика для лабораторної практики. Проведено міжлабораторний експеримент в умовах, максимально наближених до рутинного аналізу та вивчено варіювання для найкритичнішої операції – взяття аліквоти.

Автором показано, що для вирішення завдань забезпечення якості (зведення бюджету варіювання та інші завдання) методики аналізу потребуватимуть оптимізації з метою досягнення максимально припустимого рівня невизначеності вимірювань.

Продемонстровано, що для тесту Розчинення лабораторія ефективно контролює всі значущі джерела варіювання на рівні Нормальної аналітичної практики, шляхом зведенням бюджету варіювання

Практичне значення одержаних результатів. Розроблені автором підходи контролю невизначеностей вимірювань введено в ДФУ 2-го видання (Доповнення 7, том 1) в загальний текст 5.3.N.3 Забезпечення якості, і можуть бути застосовані як критерії статистичної придатності лабораторіями в якості єдиного державного стандарту.

В ДФУ впроваджено переглянуту концепцію до кваліфікації обладнання для спектрофотометричних методик аналізу (загальна монографія 2.2.25 «Абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовому і видимому діапазоні») та метрологічне обґрунтування до розробленої концепції для спектрофотометричних методик (загальний текст ДФУ 5.3.N.3 «Забезпечення якості»).

Введений в ДФУ тест з кваліфікації аналітиків для операції взяття аліквоти (ДФУ 2-го видання, том 7.2, 5.3.N.3. Забезпечення якості. 7. Кваліфікація персоналу. 7.4. Внутрішньолабораторне тестування) може бути застосовано до внутрішньолабораторного тестування аналітиків.

Запропонований автором підхід щодо зведення бюджету варіювання для тесту розчинення може бути використаний як стандартизована процедура для фармацевтичної розробки, як основа для трансферу методик, як метод сертифікації тестових об'єктів для тесту розчинення при проведенні внутрішньо- та міжлабораторного контролю якості результатів аналізу.

Отримано акт впровадження в ДФУ доповнення 7 другого видання (ДФУ 2.7) для розділів 2.2.25.N «Абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовому і видимому діапазоні» та 5.3.N.3 «Забезпечення якості».

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій дисертації, їх достовірність. Експериментальні дослідження виконані на високому науковому рівні. Це забезпечено використанням сучасних методів дослідження, великою кількістю повторних експериментальних досліджень, підтвердженням достовірності та коректності результатів відповідними методами математичної статистики. Наукові положення, висновки і рекомендації, сформульовані в дисертаційній роботі, є достатньо обґрунтованими і достовірними.

Повнота викладення дисертації в опублікованих працях. За матеріалами дисертації опубліковано 8 наукових праць, з них 3 статті (всі 3 статті у фаховому науковому виданні, що індексується наукометричною базою *Scopus* Q3), 5 публікації в матеріалах вітчизняних конференцій.

Оцінка структури та змісту дисертації. Дисертація оформлена згідно з Вимогами до оформлення дисертації, затвердженими наказом Міністерства освіти та науки № 40 від 12.01.2017 р.

Робота викладена на 238 сторінках, складається з анотації, вступу, 7 розділів, загальних висновків, списку використаних джерел та додатків. Робота ілюстрована 22 таблицями, 3 рисунками. Список використаних джерел містить 88 найменування, з них 18 кирилицею та 70 латиницею.

У **першому розділі** представлено аналіз підходів до зведення бюджету варіювання тесту Розчинення. Автором описано важливість тесту Розчинення для забезпечення якості лікарських засобів, концепцію невизначеності як інструмент оцінки надійності результатів тестування у фармацевтичному секторі, метрологічну концепцію ДФУ та критичний аналіз підходу ДФУ, сучасні підходи AQbD /Lifecycle, чинники варіювання для стандартних операцій, оцінку сумарного впливу чинників.

У **другому розділі** описано об'єкти, методи та дизайн дослідження. Автор досить детально представив методологію дослідження та зробив висновок, що для стандартних чинників варіювання, які недостатньо контролюються в лабораторії, потрібно експериментально вивчити амплітуду, якщо ж фактична амплітуда призводить до критичного впливу на якість результатів, необхідно розробити процедури контролю для цих чинників, після того, як ці чинники взяті під контроль, необхідно перевірити наявність впливу від невідомих чинників варіювання.

Третій розділ присвячено контролю невизначеності вимірювань для методу спектрофотометрії. Автором запропонована концепція контролю прецизійності оптичної густини для спектрофотометрії, спираючись на сучасну метрологічну концепцію ДФУ. Підтверджено, що запропоновані критерії до RSDmax виконуються з високою надійністю. Встановлена практична важливість контролю прецизійності вимірювань під час кваліфікації спектрофотометру (OQ), та рутинного аналізу (PQ), проте з використанням різних критеріїв. Впроваджено в ДФУ переглянута концепція щодо кваліфікації обладнання для спектрофотометричних методик аналізу (загальна монографія 2.2.25 «Абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовому і видимому діапазоні»). Також автором впроваджено в ДФУ метрологічне обґрунтування щодо розробленої концепції кваліфікації обладнання для спектрофотометричних методик аналізу (загальний текст ДФУ 5.3.N.3 «Забезпечення якості»).

Четвертий розділ присвячено контролю взяття аліквот в умовах рутинного аналізу. Оцінка показала високу частоту невідповідності вимогам НАП. Рекомендовано навчання/тестування для всього персоналу лабораторії, що проводить аналізи. Автором проведено навчання персоналу за розробленою програмою. Доведено, що використання піпетки з сертифікованим об'ємом, що доставляється, і з невизначеністю, є ключовим для правильної кваліфікації аналітиків.

П'ятий розділ присвячено організації та проведення програми професійного тестування для контролю операції взяття аліквоти піпеткою. У тестуванні за тестовим завданням «Робота аналітика із піпеткою Мора» взяли участь 64 аналітика з 22 лабораторій. Результати програми професійного тестування свідчать про те, що аналітики демонстрували найкращі можливості, а не рівень роботи в рутинному аналізі. Автором рекомендовано провести міжлабораторне тестування в умовах, максимально наближених до рутинного аналізу. Методика тестування персоналу з відмірювання аліквоти введена до ДФУ 2-го видання, Доповнення 7, т. 2, загальний текст «Забезпечення якості».

Шостий розділ присвячено тестуванню аналітика щодо якості взяття аліквоти в умовах, максимально наближених до рутинного аналізу. Автором проведено варіювання для стандартної операції – взяття аліквоти, і оцінена відповідність варіювання вимогам НАП. Встановлено, що результати програми професійного тестування можуть бути розглянуті як «Найкраща лабораторна практика». Запропоноване «Сліпе» тестування дає змогу отримувати оцінку якості роботи аналітика для лабораторної практики, яка близька до умов рутинного аналізу.

Сьомий розділ присвячено зведенню бюджету варіювання для розчинення із 100% вивільненням з застосуванням метрологічного підходу ДФУ, на прикладі таблеток метформіну 500 мг, вкритих оболонкою. Розроблений підхід щодо

бюджету варіювання для тесту Розчинення може бути використаний і в інших лабораторіях. Підхід бюджету варіювання може використовуватися для контролю чинників варіювання під час трансферу методики тесту Розчинення, перевірки процедури в рутинному аналізі, та під час атестації стандартних зразків.

Висновки добре сформульовані і відповідають поставленим завданням і змісту дисертаційної роботи.

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

Зауваження щодо змісту та оформлення дисертації. Дисертаційна робота написана сучасною науковою мовою, логічно викладена та добре структурована. Загальна оцінка роботи безумовно є позитивною. Проте поряд з позитивними характеристиками дисертації варто відмітити деякі зауваження:

1. Аббревіатура в анотації при першому згадуванні не розшифрована.
2. Методика в Програмі професійного тестування кваліфікації аналітика при роботі методом абсорбційної спектрофотометрії в УФ-ВИД діапазоні передбачала застосування компенсаційної рідини 0.1 М розчин натрію гідроксиду, а не 0.01 М як описано на ст. 58.
3. На мою думку, недостатнім є 88 джерел в списку використаних джерел.
4. В роботі зустрічаються окремі друкарські помилки, кальки з іноземних термінів.

Запитання:

1. Чи працювали Ви при проведенні досліджень на інших спектрофотометрах, окрім Lambda 35? Чи суттєво буде відрізнятися значення RSD при роботі на різних спектрофотометрах, для прикладу, спектрофотометри, що вимірюють оптичну густину з різною точністю?
2. Яка кваліфікація аналітиків, що брали участь в експерименті? На скільки ними були дотримані принципи доброчесності при проведенні досліджень? Чи отримані результати під час професійного тестування не були завищені?
3. На яких умовах проводилися навчання аналітиків? Як забезпечувалася фінансова сторона навчання/тестування?

Наведені зауваження і запитання носять характер наукової дискусії і жодним чином не впливають на високу оцінку дисертаційної роботи.

Рекомендації щодо використання результатів дослідження.

Представлені автором дослідження можуть використовуватися фахівцями лабораторій з метою отримання детальної інформації щодо специфіки імплементації концепції невизначеності в фармацевтичному секторі.

Запропонований автором підхід може бути використаний як стандартизована процедура для фармацевтичної розробки, як основа для трансферу методик, як метод сертифікації тестових об'єктів для тесту Розчинення при проведенні внутрішньо- та міжлабораторного контролю якості результатів аналізу.

Висновок. За результатами аналізу дисертаційної роботи Асмолова Віталія Євгенійовича на тему «Вивчення і контроль чинників варіювання для тесту розчинення для твердих дозованих препаратів», наукових публікацій, в яких висвітлені основні її положення, можна зробити висновок, що за обсягом проведених досліджень, актуальністю, науковою новизною, практичною значимістю, ступенем обґрунтованості наукових положень та висновків вона 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 Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44, а її автор, Асмолов Віталій Євгенійович, заслуговує на присудження ступеня доктора філософії за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація» галузі знань 22 «Охорона здоров'я».

Офіційний опонент:

завідувач кафедри фармацевтичної хімії

Тернопільського національного медичного університету

імені І.Я. Горбачевського МОЗ України

доктор фармацевтичних наук, професор



Особистий підпис

Заступник ректора з кадрових питань
Тернопільського національного
медичного університету

[Signature]

Лілія ЛОГОЙДА

[Signature]
завіряю

[Signature]