

Відгук
офіційного опонента Васюк Світлани Олександрівни на
дисертацію Асмолова Віталія Євгенійовича «Вивчення і контроль
чинників варіювання для тесту розчинення для твердих дозованих
препаратів», подану до Спеціалізованої вченої ради PhD 8323
Національного фармацевтичного університету на здобуття наукового
ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за
спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація»

Актуальність теми. Одним з найважливіших критеріїв оцінки якості твердих дозованих лікарських форм є тест «Розчинення», який дозволяє оцінити біодоступність препарату. На результати тесту можуть впливати різні чинники, наприклад, прецизійність спектрофотометричних вимірювань (спектрофотометрія є часто застосовуваним методом в тесті «Розчинення»), операція зі взяття аліквоти тощо. Незважаючи на багато специфічних чинників варіювання для тесту «Розчинення» не застосовувався підхід зведення бюджету варіювання, без якого не можна бути впевненими в надійності отриманих результатів. З огляду на це, питання розробки науково-обґрунтованого підходу щодо вивчення чинників варіювання, забезпечення їхнього контролю та перевірки повноти знань про них шляхом зведення бюджету варіювання є актуальним завданням для забезпечення якості тесту «Розчинення».

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідної роботи Національного фармацевтичного університету за темою «Розробка та валідація методів контролю якості лікарських засобів аптечного і промислового виробництва» (№ державної реєстрації НДР: 0114U000949).

Наукова новизна одержаних результатів. Дисертантом вперше запропонована концепція контролю прецизійності оптичної густини для спектрофотометрії з вийманням кювети, окремо для кваліфікації спектрофотометру і рутинного аналізу, спираючись на розуміння чинників варіювання і сучасну метрологічну концепцію ДФУ.

Проведена вперше оцінка якості відмірювання аліквоти в рутинному аналізі на відповідність вимогам нормальної аналітичної практики показала

неприйнятно високу частоту і амплітуду невідповідностей. Доведено, що для правильної кваліфікації персоналу щодо операції відбору аліквоти слід використовувати піпетку з сертифікованим об'ємом і з прийнятною для даного завдання невизначеністю.

Асмоловим В. Є. вперше була розроблена методика тестування аналітиків та критерії прийнятності для операції взяття аліквоти.

Вперше в міжлабораторному експерименті в максимально наближених до рутинного аналізу умовах було вивчено варіювання для стандартної операції – взяття аліквоти, і оцінена відповідність варіювання вимогам нормальної аналітичної практики.

Для контролю джерел варіювання тесту розчинення зі 100 % вивільненням був використаний метод зведення бюджету варіювання, для якого вперше були розроблені критерії і формат експерименту.

Дисертантом вперше показано, що для вирішення завдань забезпечення якості методики аналізу, придатні для рутинного контролю якості лікарських засобів, можуть потребувати оптимізації для досягнення максимально припустимого рівня невизначеності вимірювань.

Вперше для тесту «Однорідність дозованих одиниць» було продемонстровано, що лабораторія ефективно контролює всі значущі джерела варіювання на рівні нормальної аналітичної практики. У тесті розчинення зі 100% вивільненням також контролюються всі значущі джерела варіювання, які впливають на результати аналізу.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблені дисертантом підходи контролю невизначеностей вимірювань уведений до ДФУ 2-го видання (Доповнення 7, том 1) в загальний текст 5.3.N.3 «Забезпечення якості» і можуть бути використані як критерії статистичної придатності лабораторіями фармацевтичного профілю як єдиний державний стандарт.

У ДФУ впроваджено переглянута концепцію щодо кваліфікації спектрофотометру для спектрофотометричних методик аналізу (загальна монографія 2.2.25 «Абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовому і видимому діапазоні») та її метрологічне обґрунтування (загальний текст ДФУ 5.3.N.3 «Забезпечення якості»).

Уведений в фармакопею 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 застосований до внутрішньолабораторного тестування аналітиків а також як завдання програми професійного тестування.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій. При проведенні експериментальних досліджень дисертантом використано метод абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій та видимій областях. Кваліфікацію спектрофотометра, тест розчинення, однорідність дозованих одиниць, статистичну обробку результатів аналізу проведено відповідно до ДФУ.

Повнота викладу основних результатів дисертації в наукових фахових виданнях. Високий рівень експериментальних досліджень, наведених у дисертаційній роботі, підтверджуються і рівнем 8 наукових публікацій, а саме 3 статтями у виданні, включеному до наукометричної бази Scopus (Q3) та 5 тезами на міжнародних і Всеукраїнських конференціях. Аналіз тексту дисертаційної роботи та наданих публікацій свідчить про достатнє оприлюднення результатів експерименту.

Оцінка структури та змісту дисертації. Робота викладена на 238 сторінках друкованого тексту, складається із анотації, вступу, 7 розділів, загальних висновків, списку використаних джерел (88 найменувань) та 12 додатків. Робота ілюстрована 22 таблицями та 3 рисунками.

У першому розділі наведено аналіз підходів до зведення бюджету варіювання тесту «Розчинення». Показано, що для забезпечення надійності результатів тесту «Розчинення» необхідно контролювати невизначеність результатів цього випробування. Автором зроблено висновок, що для забезпечення якості для тесту «Розчинення», слід застосовувати сучасні метрологічні підходи, пов'язані із імплементацію концепції невизначеності і бюджету варіювання для чого має бути проведений аналіз стандартизованих чинників варіювання для визначення потенційно критичних для тесту «Розчинення».

У другому розділі описуються об'єкти дослідження, матеріали та методи дослідження, методологія експерименту, приводиться аналіз чинників варіювання та реалізація контролю за ними.

Третій розділ присвячений контролю невизначеності вимірювань для методу спектрофотометрії. За результатами дослідження запропонована

концепція контролю прецизійності оптичної густини, окремо для кваліфікації спектрофотометру і рутинного аналізу. Експериментально доведено, що запропоновані критерії щодо RSD_{max} виконуються на практиці з високою надійністю і немає практичних потреб у посиленні вимог до них.

В четвертому розділі наводиться оцінка якості відмірювання аліквот піпеткою. Проведене дослідження показало неприйнятно високу частоту невідповідності вимогам нормальної аналітичної практики. Рекомендоване навчання персоналу, залученого до виконання аналізів, продемонструвало високу ефективність. Показано, що для правильної кваліфікації персоналу щодо операції відбору аліквоти слід використовувати піпетку з сертифікованим об'ємом і з невизначеністю, прийнятною для цього завдання.

П'ятий розділ присвячений організації і проведенню програми професійного тестування для контролю операції взяття аліквоти піпеткою в результаті чого була оцінена фактична невизначеність для індивідуальної стандартної аналітичної операції – взяття аліквоти піпеткою Мора і відповідність цієї невизначеності вимогам нормальної аналітичної практики, що забезпечує коректне відтворювання методики в іншій лабораторії, порівняння результатів аналізу між лабораторіями і надійність прийняття коректного рішення щодо відповідності специфікаціям. Проведене тестування 64 аналітиків за розробленою методикою показало, що учасники програми професійного тестування спроможні відповідати вимогам нормальної аналітичної практики, а також проводити верифікацію піпеток з високою надійністю – тобто відповідати ключовим вимогам до кваліфікації персоналу. Корегувальні дії, спрямовані на усунення невідповідності результатів аналітиків вимогам нормальної аналітичної практики, необхідні тільки для лабораторій/аналітиків, які отримали незадовільні результати.

У шостому розділі описано міжлабораторний експеримент тестування аналітика щодо якості взяття аліквоти, оцінена відповідність варіювання вимогам нормальної аналітичної практики і продемонстровано високу частоту невідповідностей цим вимогам, що потребує впровадження корегувальних дій для фармацевтичного сектору в цілому. Запропоноване дисертантом «сліпе» тестування дозволяє отримувати оцінку якості роботи аналітика для лабораторної практики, яка близька до умов рутинного аналізу.

Сьомий розділ присвячений зведенню бюджету варіювання для розчинення із 100% вивільненням, для чого був застосований метрологічний підхід ДФУ на прикладі таблеток метформіну 500 мг, вкритих оболонкою. Для тесту «Однорідність дозованих одиниць» було продемонстровано, що лабораторія ефективно контролює всі значущі джерела варіювання на рівні нормальної аналітичної практики. У тесті на розчинення зі 100% вивільненням контролюються всі систематичні похибки, які впливають на результати аналізу. Зведення бюджету варіювання дозволяє експериментально підтвердити, чи знаходяться чинники варіювання під належним контролем в даній лабораторії.

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

Зауваження щодо змісту і оформлення дисертації, завершеності дисертації в цілому. Дисертація добре спланована, логічно викладена, написана сучасною науковою мовою та оформлена відповідно до чинних вимог (наказ МОН № 40 від 12.01.2017 р.). Проте, у результаті ознайомлення з дисертацією хотілося б відзначити як недоліки невелику кількість друкарських помилок та невдалих виразів (с. 124, 130, 165 тощо).

Проте наведене зауваження не зменшує загальної позитивної оцінки і значення дисертаційної роботи, яка, без сумніву, є закінченим дослідженням з достатньою науковою новизною та практичним значенням одержаних результатів.

У порядку проведення наукової дискусії вважаю доцільним, щоб дисертант відповів на такі питання:

1. Ви робите висновок, що більшість аналітиків у програмі професійного тестування демонстрували високу відповідність вимогам. Чи не можна інтерпретувати результат таким чином, що тест є надто «м'яким» і не виявляє значущі помилки?

2. Ваше дослідження показує, що значна частка аналітиків у рутинному аналізі не відповідає вимогам щодо точності піпетування в ході «сліпого» тестування. Чи не потрібно лабораторіям, в яких виявлена невідповідність, відноситись до всіх результатів аналізу, отриманих раніше,

як до «сумнівних» (як у випадку, коли обладнання не відповідає вимогам щодо кваліфікації).

3. Ви пропонуєте застосування підходу бюджету варіювання для трансферу методик. Чи не дублює запропонований підхід вже існуючий? Чи є виправданим таке ускладнення?

Рекомендації щодо використання результатів дослідження. Розроблений підхід щодо бюджету варіювання для тесту «Розчинення» може бути рекомендованим для системного застосування в інших лабораторіях. 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.

Висновок. Розглянувши дисертаційну роботу Асмолова Віталія Євгенійовича «Вивчення і контроль чинників варіювання для тесту розчинення для твердих дозованих препаратів» та наукові праці, у яких висвітлені основні наукові дані, вважаю, що робота є закінченим науковим дослідженням, яке за актуальністю, науковою новизною, практичною значимістю, ступенем обґрунтованості наукових положень та висновків 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 з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація».

Офіційний опонент:

завідувач кафедри аналітичної хімії

Запорізького державного медико-
фармацевтичного університету

доктор фармацевтичних наук, професор

Світлана ВАСЮК