

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертацію **Федосенко Ганни Олександрівни** «Хроматографічні та оптичні методи аналізу для визначення залишкових кількостей деяких лікарських препаратів після очищення фармацевтичного обладнання», яка представлена на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук із спеціальності 02.00.02 – аналітична хімія

Дисертаційна робота Федосенко Г.О. присвячена обґрунтуванню вимог до методик контролю залишкових кількостей деяких лікарських препаратів після очищення фармацевтичного обладнання, розробці та валідації методик визначення лікарських препаратів хроматографічними та оптичними методами.

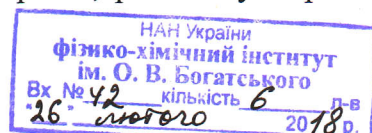
1. Актуальність теми дисертаційної роботи та її зв'язок з державними або галузевими науковими програмами, пріоритетними напрямками розвитку науки і техніки. Загальна характеристика роботи.

При виробництві ліків найважливішою вимогою належної виробничої практики (GMP) є очищення обладнання, яка проводиться для запобігання його перехресної контамінації при переході від одного лікарського препарату (ЛП) до іншого. Важливим є вибір критеріїв, яким повинна відповідати методика визначення залишкових кількостей ЛП на поверхні фармообладнання, адже методична база визначення залишкових кількостей лікарських препаратів після очищення фармацевтичного обладнання в Україні практично відсутня. У зв'язку з цим актуальність даної роботи полягає у науковому обґрунтуванні та створенні нових методик контролю чистоти обладнання фармацевтичного виробництва, системному дослідженні їх хіміко-аналітичних та метрологічних параметрів, науковому обґрунтуванні підходів до валідації методик визначення залишкових кількостей лікарських препаратів після очищення фармацевтичного обладнання, що дозволить забезпечити конкурентну спроможність фармацевтичної продукції вітчизняних виробників.

Дисертаційна робота виконана у відділі аналітичної хімії та фізико-хімії координаційних сполук Фізико-хімічного інституту ім. О.В. Богатського НАН України у відповідності з відомчими темами «Біоаналітичне застосування люмінесцентних зондів на основі нових комплексних сполук лантанідів» (2013-2014 рр., номер державної реєстрації 0113U000198); «Розробка, методичне та метрологічне обґрунтування способів контролю якості дозованих лікарських форм флупіртину малеату та розувастатину кальцію» (2015-2016 рр., номер державної реєстрації 0115U001061); «Розробка та валідація методик визначення залишкових кількостей лікарських препаратів після очищення фармацевтичного обладнання» (2017-2018 рр., номер державної реєстрації 0217U000101).

Дисертаційна робота складається з вступу, 4 розділів, висновків, списку використаних джерел, що нараховує 128 найменувань, містить 46 рисунків, 12 таблиць та 3 додатки. Загальний обсяг дисертації становить 168 сторінки друкованого тексту.

Перший розділ дисертації присвячений огляду літератури за темою дисертації, зокрема, розглянуто речовини, які можуть залишатись на поверхні



фармообладнання та критерії допустимої кількості залишків компонентів, методи відбору проб з поверхні фармообладнання. Розглянуто і систематизовано у вигляді таблиці дані щодо методів визначення залишкових кількостей ЛПІ після очищення фармацевтичного обладнання (неспецифічні та специфічні).

Другий розділ (реактиви та апаратура) дисертації присвячений короткому опису реактивів, апаратури та обладнання, які використані у роботі. Слід зазначити, що більшість використаної апаратури є сучасною.

У **третьому розділі** «Валідація методик контролю якості очищення фармацевтичного обладнання» методами математичної статистики з урахуванням вимог GMP розроблені підходи до валідації методик визначення залишкових кількостей ЛПІ при очищенні фармацевтичного обладнання.

Встановлено граничні значення аналітичних і валідаційних параметрів методик визначення залишкових кількостей ЛПІ, зокрема:

- межа кількісного визначення методики (МКВ) не повинна перевищувати 32% граничного значення вмісту аналіту;
- чутливість методики визначення залишку ЛПІ на забрудненій поверхні повинна бути вищою, ніж 10% величини ГДК цього компоненту;
- вимоги до лінійності градувальних графіків (для вільного члену лінійної регресії $|a| \leq 3,2 \times t$, та кутового коефіцієнту $|1-b| = t \times S_b$), залишкового стандартного відхилення та коефіцієнту кореляції;
- вимоги щодо правильності та прецизійності методики, її відтворюваності (збіжності для хроматографічних методик) в залежності від кількості точок, тощо.

Представлено підходи до визначення допустимого рівня забруднення за методом «найгіршого випадку». На конкретному прикладі (визначення деквалінію хлориду в змивах методом ВЕРХ), проведено розрахунки щодо прийнятності методики для визначення залишкових кількостей даного ЛПІ після очистки фармацевтичного обладнання. Доведено відповідність запропонованих граничних значень аналітичних і валідаційних параметрів методик вимогам належної виробничої практики GMP.

Четвертий розділ «Методики визначення залишкових кількостей деяких лікарських препаратів після очищення фармацевтичного обладнання» присвячений розгляду розроблених методик визначення залишкових кількостей деяких лікарських препаратів різними методами. Представлено формули визначуванних ЛПІ та їх фізіологічну дію, детально описано методику приготування стандартного розчину ЛПІ, побудову градувального графіка, представлено характеристики градувальних графіків для визначення ЛПІ.

Оптична методи аналізу включають спектрофотометричне визначення тиролону, L-5-гідрокситриптофану, колагену та бензобіталу, люмінесцентне визначення розувастатину кальцію, флупертину малеату, абіратерону ацетату та ровастигміну гідротартрату, поляриметричне визначення глюкози та АЕС-ІЗП методику визначення залишкових кількостей калію та натрію.

Хроматографічні методи аналізу включають використання ВЕРХ для визначення залишкових кількостей ЛПІ після виробництва однокомпонентних препаратів (силденафілу цитрату, фенспіриду гідрохлориду, клонідину

гідрохлориду, розувастатину кальцію, левану, ривастигміну гідротартрату, даклатасвіру дигідрохлориду та фенібуту) та багатокомпонентних препаратів (парацетамол + інші діючі речовини, деквалінію хлориду + цинхокаїну гідрохлориду, метамізолу натрію + інші діючі речовини, L-валіну+L-ізолейцину +L-лейцину, тощо). Для визначення цинхокаїну гідрохлориду методом ВЕРХ запропоновано мас-спектроскопічне детектування, що забезпечило прийнятну чутливість методики визначення його залишкових кількостей. Для визначення амінокислот методом ВЕРХ запропоновано новий реагент (ди-трет-бутилдикарбонат) для їх предколоночної дериватації.

Проведено порівняння методик визначення розувастатину кальцію методом ВЕРХ та люмінесценції, доведено задовільну відтворюваність результатів, одержаних двома методами.

Для всіх хроматографічних систем проведено оцінку їх придатності для визначення залишкових кількостей ЛП.

Метод ВЕТШХ використана для визначення залишків сухого екстракту листя гінкго білоба (за вмістом кверцетину). Підібрані умови визначення кверцетину методом ВЕТШХ з використанням сорбенту з флуоресцентним індикатором.

У вигляді таблиці узагальнені результати визначення залишкових кількостей деяких ЛП після очищення фармацевтичного обладнання.

2. Обґрунтованість наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих в дисертації. Наукова новизна одержаних результатів.

Обґрунтованість наукових положень і висновків, які представлені у дисертаційній роботі Федосенко Г.О. забезпечуються коректним плануванням і виконанням експерименту із використанням широкого спектру сучасних методів дослідження, статистичною обробкою одержаних результатів (в т.ч. порівняння валідаційних характеристик різних методик визначення залишкових кількостей ЛП) та широкою апробацією результатів роботи на наукових конференціях різних рівнів.

Експериментальні дані одержані в результаті якісного виконання експерименту з використанням сучасного обладнання, проведено порівняння результатів апробації розроблених методик визначення залишкових кількостей ЛП, тому їх достовірність не викликає сумніву.

Узагальнення одержаних результатів з урахуванням наукової новизни дозволяє стверджувати, що у дисертаційній роботі Федосенко Г.О. вирішено наукове завдання – обґрунтування вимог до максимальної невизначеності методик контролю якості очищення фармацевтичного обладнання та інших валідаційних критеріїв, що успішно використано для розробки нових оптичних і хроматографічних методик аналізу визначення залишкових кількостей ряду фармацевтичних інгредієнтів.

Здобувачем вперше:

- методами математичної статистики з урахуванням вимог GMP розроблені підходи до валідації методик визначення залишкових кількостей ЛП при очищенні фармацевтичного обладнання;

- показана можливість практичного використання розроблених підходів до валідації при розробці різних методик (хроматографічних, оптичних) визначення компонентів при виробництві одно- та багатокомпонентних лікарських засобів;

- встановлено, що в разі багатокомпонентних лікарських засобів визначення залишкових кількостей ЛП в змивах після очищення фармацевтичного обладнання необхідно проводити по мажорним та важкорозчинним компонентам;

- запропоновано для ВЕРХ кількісного визначення амінокислот (L-валіну, L-лейцину та L-ізолейцину) застосування предколонної дериватизації з реагентом, який широко використовується в органічному синтезі для захисту аміногруп – ди-трет-бутилдикарбонатом;

- розроблено методику визначення залишкових кількостей рослинної сировини – сухого екстракту листя гінкго білоба (за вмістом кверцетину) методом ВЕТШХ в змивах при очищенні фармацевтичного обладнання;

Наукова новизна одержаних у дисертаційній роботі результатів підтверджена двома патентами України на корисну модель.

3. Повнота викладених основних результатів дисертації у наукових виданнях з урахуванням встановлених вимог. Ідентичність змісту автореферату та основних положень дисертації.

Результати дисертаційної роботи Федосенко Г.О. достатньо повно висвітлені у наукових працях автора. За матеріалами дисертації опубліковано 7 статей у фахових періодичних наукових виданнях (в т.ч. включених до міжнародних наукометричних баз даних), 12 тез доповідей у збірниках матеріалів наукових конференцій різних рівнів та 2 патенти України на корисну модель.

Зміст автореферату дисертації відображає основні положення, які представлені у дисертаційній роботі.

4. Значущість висновків здобувача для науки та практики, можливі конкретні шляхи використання результатів досліджень.

Дисертаційна робота має як теоретичне, так і практичне значення. В роботі розроблені підходи до валідації методик визначення залишкових кількостей ЛП при очищенні фармацевтичного обладнання, що практично апробовано при розробці різних методик (хроматографічних, оптичних) визначення компонентів при виробництві одно- та багатокомпонентних лікарських засобів.

Автором розроблені експресні та високочутливі методики хроматографічного (ВЕРХ, ВЕТШХ) та оптичного (спектрофотометричного, люмінесцентного, поляриметричного, АЕС-ІЗП) визначення ряду ЛП в змивах з технологічного обладнання. Метрологічні характеристики пропонує методик свідчать про їх перспективність, вони надійні та прості у виконанні, забезпечують можливість експресного внутрішньовиробничого контролю очищення фармацевтичного обладнання при виробництві лікарських препаратів. Методики такого типу необхідні для вітчизняного промислового випуску лікарських препаратів, що підвищить імідж українських виробників на міжнародному фармацевтичному ринку.

Окремі розроблені методики, зокрема визначення левану, флупіртину малеату, розувастатину кальцію, фенібуту та парацетамолу впроваджені у практику роботи фармацевтичного підприємства ТДВ «ІНТЕРХІМ» (м. Одеса) (додаток 1).

5. Зауваження, питання та побажання до змісту дисертаційної роботи та її оформлення.

1. Величина ГДК не відноситься до аналітичних або валідаційних характеристик методик. Крім того, не пояснено, чому для однієї і тієї ж діючої речовини величина ГДК відрізняється (табл. 3.1 Д)?

2. В табл. 1.1 проведено узагальнення даних щодо методів визначення залишкових кількостей лікарських препаратів після очищення фармацевтичного обладнання. В той же час, дані таблиці практично не коментуються і в ній не наведено діючих речовин (крім глюкози і парацетамолу), які визначає сам автор. Порівняння параметрів розроблених (табл. 3.1 Д) та відомих методик визначення залишкових кількостей лікарських препаратів підкреслило б практичну значимість даної роботи.

3. У розділі 2 не наведено даних щодо стандартних зразків лікарських препаратів, а також чистоти використаних діючих фармацевтичних речовин.

4. Автором не пояснюється, чому:

- λ поглинання (241 нм) для резувастадину кальцію та λ збудження (250 нм) люмінесценції не співпадають (ст. 77), тоді як для інших речовин цей факт відсутній?

- автор використовує хлоридну кислоту як середовище для люмінесцентного визначення флупіртину малеату, хоча з рис. 4.7 видно, що в етанолі та ацетонітрилі люмінесценція флупіртину малеату є більш інтенсивною?

5. При розробці методик визначення залишків лікарських препаратів методом ВЕРХ практично не коментується підбір фаз (рухомої та нерухомої), використання модифікаторів та умов визначення аналіту (в т.ч. параметри колонки, температура хроматографування, тощо).

6. В методиці визначення розувастадину кальцію методом ВЕРХ (ст. 97) метанольний витяг діючої речовини розбавляють спочатку у 1000 разів, а далі – у 10. Для чого тоді робити акцент на більш низьку межу виявлення (ст. 98) методики з використанням ВЕРХ?

7. Автором показано, що в присутності фосфатної кислоти досягається стабільність щодо визначення кверцетину методом ВЕТШХ навіть якщо сорбент містить флуоресцентний індикатор (силікат цинку). При цьому індикацію площі плями проводять вимірюванням абсорбції при 380 нм. Для чого тоді потрібно було використовувати сорбент з флуоресцентним індикатором?

8. В сумарній таблиці 4.4 (табл. 4 автореферату) на представлено довірчі інтервали визначення аналітів, n і P .

9. Зауваження щодо оформлення роботи:

- вживаються невірні вислови та слова, наприклад, «адсорбція» при 750 нм (ст. 3, 73, ст. 9 автореферату), а треба – абсорбція; сторонні «відновлювачі» (ст.

3, 73, ст. 9 автореферату), а треба – відновники, «вибірчих» методів (ст. 28), а треба – вибіркових, «забруднювачі» (ст. 28), а треба – забруднювальні речовини тощо;

- автор застосовує змішану номенклатуру назв хімічних сполук. Так, вживається і термін хлороводнева кислота (треба – хлоридна), дигідрофосфат калію (треба – дигідрогенфосфат калію) тощо;

- деякі рисунки у дисертації та авторефераті занадто малі, значення системи координат практично нечитабельні.

Виказані зауваження та побажання не є принциповими, не стосуються основних положень дисертації і не зменшують наукової значимості дисертаційної роботи Федосенко Ганни Олександрівни.

6. Загальний висновок по дисертаційній роботі.

В цілому, дисертаційна робота Федосенко Г.О. «Хроматографічні та оптичні методи аналізу для визначення залишкових кількостей деяких лікарських препаратів після очищення фармацевтичного обладнання», яка представлена на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук із спеціальності 02.00.02 – аналітична хімія, є завершеним та цілісним науковим дослідженням. За актуальністю, науковою новизною, обсягом проведених досліджень, достовірністю отриманих висновків та практичною значимістю дисертаційна робота відповідає вимогам нормативних актів щодо кандидатських дисертацій, зокрема Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 року № 567, а її автор, Федосенко Ганна Олександрівна, заслуговує присудження їй наукового ступеня кандидата хімічних наук із спеціальності 02.00.02 – аналітична хімія.

Офіційний опонент:
Професор кафедри екології та охорони
навколишнього середовища ДВНЗ
«Ужгородський національний університет»,
доктор хімічних наук, доцент

С.М. Сухарев

14.02.2018 р.

Підпис д.х.н. Сухарева С.М. засвідчую

Вчений секретар ДВНЗ «УжНУ»



к.т.н., доц. Мельник О.О.