Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0825U001938

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 26-05-2025

Статус: Запланована

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:

II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Асмолов Віталій Євгенійович
2. Vitalii Y. Asmolov

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Вид дисертації: доктор філософії

Аспірантура/Докторантура: так

Шифр наукової спеціальності: 226

Назва наукової спеціальності: Фармація, промислова фармація

Галузь / галузі знань: охорона здоров'я

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: фармація

Дата захисту: 23-05-2025

Спеціальність за освітою: хімія

Місце роботи здобувача: Noven Pharmaceuticals Inc.

Код за ЄДРПОУ: немає

Місцезнаходження: SW 144 street,, Маямі, штат Флорида, 11960, Сполучені Штати Америки (США)

Форма власності: Державна

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR:

III. Відомості про організацію, де відбувся захист

Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради): PhD 8323

Повне найменування юридичної особи: Національний фармацевтичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010936

Місцезнаходження: вул. Пушкінська, буд. 53, Харків, Харківський р-н., 61002, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров`я України

Ідентифікатор ROR:

IV. Відомості про підприємство, установу, організацію, в якій було виконано дисертацію

Повне найменування юридичної особи: Національний фармацевтичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010936

Місцезнаходження: вул. Пушкінська, буд. 53, Харків, Харківський р-н., 61002, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров`я України

Ідентифікатор ROR:

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації: Українська

Коди тематичних рубрик: 76.31.29.13, 76.31.29.05, 76.31.30

Тема дисертації:

1. Вивчення та контроль чинників варіювання для тесту розчинення для твердих дозованих препаратів
2. Study and Control of Variability Factors for the Dissolution Test of Solid Dosage Forms

Реферат:

1. Дисертаційна робота присвячена вивченню джерел варіювання та оптимізації їх впливу, для забезпечення надійності результатів аналізу ТР. Для ТДЛЗ, які є найбільш розповсюдженим видом ГЛЗ, ТР є одним з ключових показників якості, який характеризує ефективність препарату. У відповідності із підходом AQbD, умовою забезпечення якості продукту (тобто ЛЗ) є розуміння (знання) чинників варіювання, на чому будується їх контроль. В роботі контроль за невизначеністю результатів аналізу, яка характеризує надійність результатів аналізу, реалізовано через контроль за чинниками варіювання. Для стандартних чинників варіювання (пов'язаних із операціями, які виконує будь-яка лабораторія), таки як прецизійність вимірювання для СФ і взяття аліквоти піпеткою (які є типовими саме для ТР), відомо, що вони можуть критично впливати на результати ТР. Водночас, процедури контролю за цими операціями в лабораторіях відсутні/застарілі, і відсутня інформація щодо фактичної амплітуди цих чинників в рутинному аналізі для сучасних лабораторій контролю якості лікарських засобів. Були проаналізовані результати вимірювань методом СФ для внутрішньолабораторного довготривалого експерименту в умовах рутинного аналізу, для міжлабораторного

експерименту в умовах ППТ, і для результатів кваліфікації спектрофотометра. Показана актуальність контролю за прецизійністю для вимірювань з вийманням кювети для кваліфікації приладу (OQ) і в рутинному аналізі (PQ). Запропонована удосконалена концепція кваліфікації спектрофотометра для етапів OQ і PQ, яка спирається на розуміння чинників варіювання для СФ і сучасний метрологічний підхід ДФУ. Для обґрунтування критеріїв OQ використовується «доказовий» підхід, а для PQ – «підтверджуючий» підхід. Обидва підходи базуються на застосуванні критерію Фішера. Показано, що запропоновані критерії в сучасних лабораторіях виконуються з високою надійністю. Запропонована процедура контролю прецизійності і наукове обґрунтування запропонованої концепції введені в ДФУ. Запропоновані наступні максимально припустимі значення відносного стандартного відхилення збіжності оптичної густини (RSDEQmax), залежно від кількості вимірювань, під час кваліфікації спектрофотометра: при n=10 RSDEQmax = 0,19 %; при n=15 %RSDEQmax = 0,22 %; при n=20 RSDEQmax = 0,23 %; при n=25 RSDEQmax = 0,24 %; при n=30 RSDEQmax = 0,25 %. Оскільки під час кваліфікації невідомо, чи відповідає спектрофотометр вимогам щодо прецизійності вимірювань, використовують «доказовий» підхід. В результаті вимоги до RSD посилюються зі зменшенням n. Запропоновані наступні максимально припустимі значення відносного стандартного відхилення збіжності оптичної густини (%RSDEQmax), залежно від кількості послідовних вимірювань, у рутинному аналізі: при n=3 %RSDEQmax = 0,47 %; при n=4 %RSDEQmax = 0,43 %; при n=5 %RSDEQmax = 0,41 %. Оскільки під час рутинного аналізу спектрофотометр повинен відповідати вимогам щодо прецизійності вимірювань, використовують «підтверждувальний» підхід. В результаті вимоги до RSD послаблюються зі зменшенням n. Вивчення варіювання, пов'язаного з відмірюванням аліквоти, в умовах рутинного аналізу, показало неприйнятно високу частоту і амплітуду перевищення вимог НАП щодо цієї процедури. Було проаналізовано загалом 97 операцій відмірювання аліквоти. У деяких експериментах до 87% операцій відмірюванні аліквоти не відповідало вимогам; в середньому по всіх експериментах 34% операцій не відповідало вимогам; максимальне відхилення майже втричі перевищувало вимоги. Тому було проведено навчання і тестування всього персоналу лабораторії (7 аналітиків). Результати показали високу ефективність вжитих заходів. Водночас було з'ясовано, що для коректної оцінки результатів кваліфікації аналітиків необхідно використовувати піпетку, для якої сертифіковано об'єм який доставляється, з підхожою для завдання тестування невизначеністю. Верифікації піпетки на відповідність стандарту ISO недостатньо. По результатам вивчення варіювання для операції взяття аліквоти в рутинному аналізі було рекомендовано проведення ППТ для всього фармацевтичного сектору. Для проведення ППТ були сформульовані ключові вимоги до кваліфікації персоналу при рутинному контролі якості ЛЗ, які були використані як критерії для оцінки результатів учасників ППТ для операції відмірювання аліквоти. Були сформульовані критерії і розроблена методика калібрування піпеток для завдання кваліфікації аналітиків. Розроблена для ППТ методика тестування аналітиків і критерії для операції відмірювання аліквоти введена в ДФУ, і може використовуватися для внутрішньолабораторних тестувань. В тестуванні прийняли участь 64 аналітика від 22 лабораторій.

2. This thesis is dedicated to studying sources of variation and optimizing their influence to ensure the reliability of dissolution test analysis results. For solid dosage forms, which are the most common type of pharmaceutical products, dissolution is one of the key quality tests characterizing the effectiveness of the medicine. According to the AQbD approach, ensuring product quality (i.e., the medicinal product) requires understanding (knowledge of) the variability sources, which form the basis for their control. In this work, the control of the uncertainty of analysis results, which characterizes the reliability of the analysis outcomes, is implemented by controlling sources of variation. For standard variability sources (related to operations performed in any laboratory), such as the precision of spectrophotometric measurements and aliquot sampling with a pipette (which are typical for dissolution testing), it is known that they can critically affect dissolution results. However, control procedures for these operations in laboratories are either absent or outdated, and there is no information on the actual amplitude of these factors in routine analysis in modern quality control laboratories for pharmaceutical products. The results of spectrophotometric measurements were analyzed for a interlaboratory long-term experiment under routine analysis conditions, an interlaboratory experiment under proficiency testing scheme (PTS) conditions, and for

spectrophotometer qualification results. The relevance of precision control for measurements involving cuvette removal during instrument qualification (OQ) and routine analysis (PQ) was demonstrated. An improved concept for spectrophotometer qualification for OQ and PQ stages was proposed based on the understanding of spectrophotometric variation sources and the modern metrological approach of the State Pharmacopoeia of Ukraine (SPU). The "evidence-based" approach was used to justify OQ criteria, while the "confirmatory" approach was used for PQ, both based on Fisher's criterion. It was shown that the proposed criteria are met with high reliability in modern laboratories. The proposed precision control procedure and the scientific justification of the proposed concept have been introduced into the SPU. The following maximum permissible values of the relative standard deviation of optical density repeatability (%RSDEQmax), are proposed, depending on the number of measurements, during the qualification of the spectrophotometer: for n=10 %RSDEQmax = 0,19 %; for n=15 %RSDEQmax = 0,22 %; for n=20 %RSDEQmax = 0,23 %; for n=25 %RSDEQmax = 0,24 %; for n=30 %RSDEQmax = 0,25 %. Since it is unknown during qualification whether the spectrophotometer meets the requirements for measurement precision, an “evidential” approach is used. As a result, the requirements for RSD become stricter as n decreases. The following maximum permissible values of the relative standard deviation of optical density repeatability (%RSDEQmax), are proposed, depending on the number of consecutive measurements, in routine analysis: for n=3 %RSDEQmax = 0,47 %; for n=4 %RSDEQmax = 0,43 %; for n=5 %RSDEQmax = 0,41 %. Since the spectrophotometer must meet the requirements for measurement precision during routine analysis, a 'confirmatory' approach is used. As a result, the requirements for RSD are relaxed as n decreases. The study of variation associated with aliquot sampling under routine analysis conditions revealed an unacceptably high frequency and amplitude of deviations exceeding the SPU requirements for this procedure. A total of 97 aliquot sampling operations were analyzed. In some experiments, up to 87% of aliquot sampling operations did not meet the requirements; on average, across all experiments, 34% of operations were non-compliant, and the maximum deviation exceeded the requirements by almost three times. Therefore, training and testing of all laboratory personnel (7 analysts) were conducted, demonstrating high efficiency. However, it was shown that for a correct assessment of analyst qualification results, a pipette with a certified delivered volume and suitable measurement uncertainty should be used. Verification of pipettes against the ISO standard was found to be insufficient. Based on the study of variation for aliquot sampling in routine analysis, it was recommended to conduct PTS for the entire pharmaceutical sector. Key qualification requirements for personnel in routine quality control of pharmaceutical products were formulated for PTS and used as criteria to assess PTS participants’ performance in aliquot sampling. Criteria were established, and a calibration methodology for pipettes was developed for analyst qualification. The testing methodology and criteria for analysts during PTS was introduced into the SPU and can be used for in-house laboratory testing. A total of 64 analysts from 22 laboratories participated in the testing.

Державний реєстраційний номер ДіР:

Пріоритетний напрям розвитку науки і техніки: Науки про життя, нові технології профілактики та лікування найпоширеніших захворювань

Стратегічний пріоритетний напрям інноваційної діяльності: Впровадження нових технологій та обладнання для якісного медичного обслуговування, лікування, фармацевтики

Підсумки дослідження: Нове вирішення актуального наукового завдання

Публікації:

- 1. Leontiev D., Asmolov V., Volovyk N., Gryzodub O. Application of the variability budget approach to the dissolution test. ScienceRise. Pharmaceutical Science. 2024. № 1. P. 49–59. https://doi.org/10.15587/2519-4852.2024.299217
- 2. Leontiev D.A., Chykalova S.O., Asmolov V.E., Volovyk N.V., Petrus V.V., Gryzodub O.I. Analyst qualification for compliance with normal analytical practice for pipette use. ScienceRise. Pharmaceutical Science. 2024. №6(52), P. 68–79. https://doi.org/10.15587/2519-4852.2024.318519

- 3. Leontiev D., Asmolov V., Volovyk N., Chykalova S., Gryzodub O. Analyst qualification for the aliquot sampling operation under conditions close to routine analysis. ScienceRise. Pharmaceutical Science. 2025. №1(53), P.83-92. https://doi.org/10.15587/2519-4852.2025.311555

Наукова (науково-технічна) продукція: проєкти нормативних документів; аналітичні матеріали

Соціально-економічна спрямованість: поліпшення якості життя та здоров'я населення, ефективності діагностики та лікування хворих

Охоронні документи на ОПІВ:

Впровадження результатів дисертації: Впроваджено

Зв'язок з науковими темами: 0114U000949– Розробка та валідація методів контролю якості лікарських засобів аптечного та промислового виробництва

VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Головченко Ольга Сергіївна

2. Olga S. Golovchenko

Кваліфікація: к. фармац. н., доц., 15.00.02

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Національний фармацевтичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010936

Місцезнаходження: вул. Пушкінська, буд. 53, Харків, Харківський р-н., 61002, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров`я України

Ідентифікатор ROR:

VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

Офіційні опоненти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Логойда Лілія Святославівна

2. Liliya S. Logoyda

Кваліфікація: д. фармац. н., професор, 15.00.02

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України

Код за ЄДРПОУ: 02010830

Місцезнаходження: Майдан Волі, буд. 1, Тернопіль, Тернопільський р-н., 46001, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров`я України

Ідентифікатор ROR:

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Васюк Світлана Олександрівна

2. Svitlana O. Vasyuk

Кваліфікація: д.фарм.н., професор, 15.00.02

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Запорізький державний медико-фармацевтичний університет

Код за ЄДРПОУ: 45030873

Місцезнаходження: пр-т Маяковського, буд. 26, Запоріжжя, Запорізький р-н., 69035, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR:

Рецензенти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Бевз Наталія Юріївна

2. Natalia Y. Bevz

Кваліфікація: к.фарм.н., доц., 15.00.02

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Національний фармацевтичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010936

Місцезнаходження: вул. Пушкінська, буд. 53, Харків, Харківський р-н., 61002, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров`я України

Ідентифікатор ROR:

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Сидоренко Людмила Василівна

2. Liudmyla V. Sydorenko

Кваліфікація: д. фармац. н., професор, 15.00.02

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Національний фармацевтичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010936

Місцезнаходження: вул. Пушкінська, буд. 53, Харків, Харківський р-н., 61002, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров`я України

Ідентифікатор ROR:

VIII. Заключні відомості

Власне Прізвище Ім'я По-батькові голови ради	Георгіянц Вікторія Акопівна
Власне Прізвище Ім'я По-батькові головуючого на засіданні	Георгіянц Вікторія Акопівна
Відповідальний за підготовку облікових документів	Орленко Інна Вікторівна
Реєстратор	УкрІНТЕІ
Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є відповідальним за реєстрацію наукової діяльності	Юрченко Тетяна Анатоліївна