

ВІДГУК
офіційного опонента на дисертаційну роботу
Качанюк Валентини Вікторівни
«ТЕОРЕТИЧНЕ ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБГРУНТУВАННЯ
ПІДХОДІВ ДО РОЗРОБКИ РАДІОФАРМАЦЕВТИЧНОГО ПРЕПАРАТУ
НА ОСНОВІ ФТОРУ-18»,
представлену на здобуття наукового ступеня кандидата
фармацевтичних наук
за спеціальністю 15.00.01 – Технологія ліків, організація фармацевтичної
справи та судова фармація, поданої до спеціалізованої вченої ради
Д 26.613.04 при Національній медичній академії післядипломної освіти
імені П. Л. Шупика

Обґрунтування теми дисертаційного дослідження. Основним статистичним показником якісного надання медичної послуги з ранньої діагностики злойкісних новоутворень в системі охорони здоров'я розвинених країн є кількість радіологічних досліджень, що проводяться протягом року на 1 тисячу осіб населення. У розвинених країнах цей показник знаходитьться у середньому на рівні 40–50, а в Україні, за різними оцінками, не перевищує 3-х досліджень на рік.

Саме тому, тема дисертаційної роботи Качанюк В.В. та проведені нею у цьому напрямку комплексні дослідження з розробки і впровадження у промислове виробництво радіофармацевтичного препарату є актуальними і мають науково-практичне значення.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Української військово-медичної академії (УВМА) та проблемної комісії «Фармація» Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України та Національної академії медичних наук (НАМН) України (протокол № 83 від 18.12.2013 р.) та є фрагментом науково-дослідних робіт Української військово-медичної академії на тему «Фармакоекономічне обґрунтування формуллярних переліків лікарських засобів для забезпечення хірургічних підрозділів медичних закладів Збройних Сил України», шифр «Формулляр» (номер державної реєстрації 0114U003806) та «Обґрунтування переліку та

потреби у наркотичних лікарських засобах і препаратах спеціального призначення для медичної служби Збройних Сил України та інших суб'єктів сил сектору безпеки і оборони України», шифр «Потреба» (номер державної реєстрації 0114U003807).

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, що сформульовані у дисертації. Дисертантом застосовано комплексний, системний та кваліфікований підходи до формулювання наукової проблеми, визначення мети, завдань, об'єкту і предмету дослідження. Достовірність та обґрунтованість наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації Качанюк В.В., підтверджуються логікою постановки наукових і практичних завдань, розумінням суті поставленої мети дослідження, аргументованим аналізом праць вітчизняних та іноземних дослідників, присвячених дослідженням з ядерної медицини. Вирішення наукових завдань базується на грамотному використанні загальнонаукового діалектичного методу пізнання, який передбачає історичний, логічний, системний підходи.

Достовірність і вагомість отриманих особисто дисертантом наукових результатів підтверджується апробацією на 13 науково-практичних заходах національного і зарубіжного рівня упродовж 2016-2020 рр. Висновки дисертації повністю відповідають визначенім завданням, сформульовані лаконічно, логічно та послідовно.

Наукова новизна отриманих результатів. Наукова новизна дисертації не викликає сумнівів і полягає в тому, що здобувачем уперше:

теоретично і експериментально обґрунтовано оптимальний режим промислової технології ФДГ, оптимізовано проведення контролю якості готової продукції та впроваджено у виробництво у Всеукраїнському центрі радіохіургії клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами у відповідності до вимог GMP, для автоматизації процесу з управління невідповідностями створено комп'ютерну програму «програмне забезпечення Radiopharmaceutical Production Failure Indication System (RAPFIS)».

На підставі системного аналізу наукових інформаційних джерел з використання РФП, дисертантом обґрунтовано перспективність застосування ФДГ для ПЕТ-діагностики. Проаналізовано нормативно-правову базу щодо впровадження виробництва РФП в Україні, зокрема виробництва ФДГ, регуляторні вимоги яких спрямовані на захист від радіаційного впливу персоналу і навколишнього середовища, а також для забезпечення виробництва високоякісних ЛЗ.

Вперше автором розраховані загальна радіоактивність і хронометраж технологічних стадій виробництва ФДГ для оптимального забезпечення проведення ПЕТ-дослідження запланованої кількості пацієнтів в розрахунку на 1 робочу зміну і 1 ПЕТ-томограф з урахуванням потреб діагностичного РФП ПЕТ-центрі.

Результати досліджень дозволили удосконалити підходи до забезпечення фармацевтичної системи якості у виробництві РФП (на прикладі відділу виробництва РФП клінічної лікарні «Феофанія») при наданні медичної послуги з ПЕТ-дослідження.

Слід зазначити, що автором набули подальшого розвитку програма вивчення стабільності діагностичного ЛЗ ФДГ і методика визначення ціни дози ФДГ.

Таким чином, отримані в ході дослідження результати мають усі підстави слугувати основою для організації промислового виробництва перспективних – універсальних та специфічних РФП.

Практичне значення отриманих результатів. Отримані результати дисертаційного дослідження у сукупності формують науково-методичні підходи для організації промислового виробництва перспективних універсальних та специфічних РФП. Оптимізовано методи контролю якості з метою раціонального використання ФДГ, враховуючи короткий термін придатності. Результати дисертаційного дослідження можуть бути використані для організації виробничих підрозділів з

виробництва РФП в ПЕТ-центрах та для розширення номенклатури наявних діагностичних РФП.

За результатами проведених досліджень розроблено та впроваджено у діяльність відділу виробництва РФП Всеукраїнського центру радіохіургії клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами комп’ютерна програма «Програмне забезпечення RAPFIS»; методи контролю якості готової продукції (СПЦ-03-011) «Фтордезоксиглюкоза 18F, розчин для ін’екцій»; виробничу рецептуру «Фтордезоксиглюкоза 18F, розчин для ін’екцій та технологічний регламент на виробництво лікарського засобу «Фтордезоксиглюкоза 18F, розчин для ін’екцій».

Практичне значення дисертаційної роботи підтверджується впровадженням її результатів у практичну діяльність фармацевтичних організацій загальнодержавного, регіонального й місцевого рівнів, а також у науково-освітній процес закладів вищої освіти (14 актів впровадження). Отримано 2 свідоцтва Державної служби інтелектуальної власності України на реєстрацію авторського права на твір.

Повнота викладу основних результатів дисертації. Основні положення дисертації опубліковані у 12 статтях, з яких 8 – у наукових фахових виданнях України, 4 – у закордонних (1 з яких англійською мовою у періодичних наукових виданнях держав, які входять до Організації економічного співробітництва та Європейського Союзу), та 13 тезах доповідей. Отримано 2 свідоцтва про реєстрацію авторського права на твір. Загалом за матеріалами дисертаційного дослідження опубліковано 27 наукових праць.

Аналіз наукових робіт автора показує, що в них у повній мірі викладені основні положення та результати дисертаційного дослідження.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 213 сторінках машинопису, обсяг основного тексту – 135 сторінок, складається з анотації, вступу, огляду літератури (розділ 1), чотирьох

розділів експериментальної частини (2-5), висновків, списку використаних джерел і додатків. Робота ілюстрована 22 таблицями та 47 рисунками. Бібліографія містить 144 джерела: 85 – кирилицею, 59 –латиницею.

Публікації та автореферат повністю відображають основний зміст дисертаційного дослідження.

У *вступі* дисертації автор достатньо компетентно формулює наукову проблему, мету та основні завдання дослідження, чітко визначено наукову новизну та практичне значення отриманих результатів.

У *першому розділі* дисертаційного дослідження проведено аналіз історичних даних та сучасного стану розвитку ПЕТ-технологій, що доводить актуальність використання РФП, проаналізовано огляд результатів фармакологічної, токсикологічної властивостей ФДГ і зазначено, що ФДГ є ефективним ЛЗ з низьким радіаційним навантаженням на організм людини. Аналіз літературних джерел з використання РФП показав перспективність застосування ФДГ для ПЕТ-діагностики.

Вивчено та проаналізовано нормативно-правову базу щодо впровадження виробництва РФП в Україні, регуляторні вимоги яких спрямовані на захист від радіаційного впливу на персонал і навколошне середовище, а також для забезпечення виробництва високоякісних ЛЗ.

Для визначення підходів у розвитку і зміцненні стратегії належного управління даними проаналізовано основні нормативні документи компетентних органів зарубіжних країн щодо цілісності даних.

У *другому розділі* наведено об'єкти досліджень, складена програмно-цільова структура дисертаційного дослідження, яка визначає 6 етапів організації виробництва і контролю якості ФДГ. Автором вдало розроблено загальну методику проведення досліджень, яка відображає послідовність виконання основних етапів та напрямів дисертаційної роботи.

У *третьому розділі* дисертантом проведений маркетинговий аналіз РФП, які імпортуються в Україну. Автором виконано порівняльний аналіз динаміки розширення номенклатури РФП чотирьох ПЕТ-центрів різних

країн, які здійснюють виробництво РФП для ПЕТ-досліджень з виявлення ЗН за 5 останніх років та встановлено, що на сьогоднішній день ПЕТ-центр радіологічних і хірургічних технологій ім. академіка А. М. Гранова виготовляє 12 РФП (Росія), Центр ядерної медицини м. Баку – 9 РФП (Азербайджан), ЄВРО-ПЕТ м. Фрайбург – 9 РФП (Німеччина), в Україні виготовляється лише 1 РФП у Всеукраїнському центрі радіохірургії та Центрі ядерної медицини Київського міського клінічного онкологічного центру.

Запропоновано методику розрахунку ціни дози ФДГ, яка базується на поєднанні витратного методу та методу встановлення ціни на основі відчутної цінності товару. Основою визначення ціни дози ФДГ у ПЕТ-центрі є обґрунтування вартості медичної послуги, яка складається з вартості виробництва ФДГ та безпосередньо вартості медичної послуги. Ціна дози ФДГ має свою специфіку, що залежить від наявності кваліфікованого медичного персоналу та матеріально-технічного забезпечення томографами для сканування у ЗОЗ, тобто технічних можливостей обслуговування пацієнтів.

У *четвертому розділі* удосконалено і обґрунтовано технологію вітчизняного генеричного ЛЗ у формі ін'єкцій «Фтордезоксиглюкоза 18F», який є еквівалентним до оригінального РФП «2-Deoxy-2[18F] Fluoro-D-Glucose (18FDG)».

Здійснена формуляція РФП «Фтордезоксиглюкоза 18F» із повною відповідністю якісного складу активної та допоміжних речовин до оригінального препарату «2-Deoxy-2[18F] Fluoro-D-Glucose (18FDG)».

На підставі результатів дослідження були розраховані: загальна радіоактивність і хронометраж технологічних стадій виробництва ФДГ для оптимального забезпечення проведення ПЕТ-дослідження запланованої кількості пацієнтів в розрахунку на 1 робочу зміну і 1 ПЕТ-томограф.

Для оптимізації процесу контролю якості ФДГ запропоновано замінити лабораторне обладнання: гамма-спектрометр Moleculer Mol

E/004/01/01 за допомогою якого контролюють радіонуклідну чистоту ФДГ (вимірювання енергії гамма-фотонів) та доз калібратор BIODEX ATOMLAB 500 (вимірювання загальної радіоактивності препарату) на радіонуклідний калібратор для ядерної медицини, розроблений вітчизняними науковцями інституту сцинтиляційних матеріалів, виготовлений на заводі рентгенівського обладнання «Квант» (м. Харків, патент на корисну модель № 60782).

Автором запропоновано ризик-орієнтований підхід для мінімізації випадків відмов виробничого обладнання та невідповідностей у технологічному процесі, який ґрунтуються на зборі статистичних даних і аналізі причинно-наслідкових зв'язках.

У *п'ятому розділі* представлена комп'ютерна програма «Програмне забезпечення RAPFIS», яка дозволяє забезпечити системний підхід до керування основними процесами при виробництві РФП, в тому числі оптимізувати надання медичної послуги з ПЕТ.

Кожний розділ завершується обґрунтованими узагальнюючими висновками, які логічно витікають із результатів дослідження.

Автореферат повністю відповідає тексту дисертації, відображає її зміст і дає уявлення щодо основних положень дисертаційної роботи.

Зauważення щодо змісту дисертації. При загальній позитивній оцінці дисертаційної роботи варто висловити деякі зауваження та побажання:

1. Рисунки 3.12-3.15 доцільно було представити як додатки.
2. У п. 4.2 відсутня інформація щодо валідаційного статусу калібратора медичного, який було запропоновано застосовувати для проведення контролю якості РФП.
3. На рис. 4.7 не зазначена інформація, що характеризує показники координати на осі у та координати на осі х.
4. В п. 4.2 дати роз'яснення: чому для калібрування спектрометра застосувалось стандартне джерело іонізуючого випромінювання ^{137}Cs .

Проте викладені зауваження і пропозиції мають рекомендаційний характер і не впливають на загальну позитивну оцінку виконаних досліджень.

Висновок щодо відповідності дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Качанюк Валентини Вікторівни «Теоретичне та експериментальне обґрунтування підходів до розробки радіофармацевтичного препарату на основі фтору-18» є завершеною науковою працею, яка має наукове і практичне значення для фармації та медицини. Проведений аналіз змісту роботи показує, що дисертація цілком відповідає паспорту спеціальності 15.00.01 – Технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація.

Загалом дисертаційна робота Качанюк Валентини Вікторівни за своєю актуальністю, обсягом виконаних досліджень, науковою новизною, достовірністю отриманих результатів, їх теоретичною та практичною значимістю, публікаціями у фахових виданнях та оформленням повністю відповідає вимогам до кандидатської дисертації, що визначені Постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 року № 567 «Про затвердження Порядку присудження наукових ступенів» (зі змінами), а її автор, Качанюк В. В. заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – Технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація.

Офіційний опонент:

доцент кафедри аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, кандидат фармацевтичних наук, доцент



Наталія КОЗІКО

