

ВІДГУК
офіційного опонента, доктора фармацевтичних наук
Кухтенко Олександра Сергійовича
на дисертаційну роботу Качанюк Валентини Вікторівни на тему:
«ТЕОРЕТИЧНЕ ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ
ПІДХОДІВ ДО РОЗРОБКИ РАДІОФАРМАЦЕВТИЧНОГО ПРЕПАРАТУ
НА ОСНОВІ ФТОРУ-18»,
представлену в спеціалізовану вчену раду Д 26.613.04 при Національній
медичній академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика
на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук
за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної
справи та судова фармація

Актуальність напрямку дослідження. Онкологічні захворювання займають друге місце серед причин смертності у всьому світі і станом на 2020 рік летальність від злоякісних новоутворень (ЗН) становила близько 9,6 мільйона людей. В глобальному масштабі близько одна із шести смертей пов'язана з онкологічними захворюваннями.

За останні роки кількість соціально-значущих хвороб, таких як онкологічні, збільшується. Це пояснюється тим, що у більшості випадків хворі звертаються за медичною допомогою на пізніх стадіях перебігу захворювання, що пов'язано зі складністю раннього виявлення даної патології.

Ефект від лікування онкологічних хворих залежить не тільки від своєчасної діагностики, але і від визначення поширеності процесу. Вирішення цих завдань пов'язують з прогресивним розвитком ядерної медицини і, перш за все, з розвитком такого методу, як позитронна емісійна томографія (ПЕТ) з застосуванням радіоактивних фармацевтичних препаратів (РФП). Впровадження сучасних ПЕТ-технологій сприяє створенню нових апаратів поряд із комп'ютерною томографією (КТ) і магнітно-резонансною томографією (МРТ).

В теперішній час спостерігається тенденція до збільшення попиту на нові РФП в багатьох медичних спеціальностях, зокрема онкології, кардіології, неврології та психіатрії. Основними радіонуклідами, які найчастіше застосовуються для діагностики ЗН є радіонукліди: I-131, Tc-99m і F-18, що призвело до вагомого прогресу в ядерній медицині. За останнє 10-річчя номенклатура РФП, які застосовуються у ПЕТ-діагностиці розширилася.

Більшість РФП синтезують безпосередньо в ПЕТ-центрах, що значно здешевлює процедуру ПЕТ. Збільшення кількості дільниць з виробництва РФП є надзвичайно важливим завданням для розвитку ядерної медицини в Україні.

Тому актуальним для фармацевтичної промисловості є стимулювання потоку нових ідей та прискорення темпів розвитку у створенні РФП з необхідною біодоступністю та специфічністю, які слугуватимуть маркерами, орієнтованими на специфічні клітинні елементи.

Незважаючи на значне число наукових публікацій за даною проблемою, ще багато питань залишаються невирішеними, особливо в контексті узагальнюючого підходу до розробки та промислового виробництва РФП. Багато дискусій ведеться до теперішнього часу стосовно оптимізації та автоматизації технологічних процесів виробництва і контролю якості РФП. Все вище викладене свідчить про наукову та практичну цінність обраного наукового напрямку Качанюк В.В., який вона виклала у представленій дисертаційній роботі на тему «Теоретичне та експериментальне обґрунтування підходів до розробки радіофармацевтичного препарату на основі фтору-18».

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертація виконана у формі ініціативної наукової роботи («Теоретичне та експериментальне обґрунтування підходів до розробки радіофармацевтичного препарату на основі фтору-18», № держреєстрації 0118U100306), та як фрагмент науково-дослідної роботи «Оптимізація стратегій діагностики, профілактики та лікування актуальних вірусних інфекцій на основі клініко-лабораторних, фармакоекономічних та фармакоепідеміологічних досліджень» (№ держреєстрації 0115U002161), в якій дисертант була відповідальним виконавцем. Індивідуальний план дисертації затверджено на засіданні вченої ради НМАПО імені П. Л. Шупика (протокол № 12 від 12.12.2018 р.).

Особистий внесок здобувача. Дисертант самостійно представила нове бачення щодо організації технологічного процесу виробництва

радіофармацевтичного препарату на основі фтору-18, оптимізації методів контролю якості та автоматизації процесу управління невідповідностями. Автором самостійно визначено мету і завдання дослідження, розроблено загальну методологію та обрані методи дослідження, виконані заплановані заходи на всіх етапах дослідження, проведені теоретичні обґрунтування та запропоновані і експериментально підтверджені підходи до оптимізації технологічного процесу і контролю якості РФП, проаналізовані та узагальнені одержані результати, сформульовані основні положення та висновки дисертаційної роботи, підготовлені матеріали до опублікування. Здобувачем опубліковано 8 статей у фахових наукових виданнях України. З окремих питань здобувач співпрацювала з багатьма вченими та опублікувала статті, написані одноосібно і у співавторстві, внесок автора є визначальним і полягає у безпосередній участі у постановці мети, реалізації розроблених методів та підходів до виробництва РФП, отриманні та обговоренні результатів, підготовці висновків.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих в дисертаційній роботі В.В. Качанюк, є достатньою та базується на детальному аналізі наукових літературних джерел за проблемою, що вирішувалась при виконанні даної роботи, коректне визначення мети та постановка задач дослідження, апробуванні представлених підходів до розробки радіофармацевтичного препарату на основі фтору-18 з використанням достатнього обсягу отриманих результатів, коректному формулюванні висновків дисертації. Особливо необхідно відзначити те, що для всіх основних результатів досліджень було проведено процедуру реалізації розроблених підходів на практиці, а це, безумовно, гарантує високу якість та надійність результатів досліджень, перспективних до впровадження в практику охорони здоров'я. Обґрунтованість і достовірність результатів досліджень, отриманих при виконанні досліджень в рамках дисертаційної роботи, підтверджено апробацією на 13 міжнародних конференціях, а також

публікаціями статей у наукових фахових виданнях, а також 4 статтей у закордонних виданнях.

Наукова новизна одержаних результатів дослідження відповідають вимогам, що висуваються до кандидатських дисертацій. Слід окремо зупинитися на тих аспектах новизни роботи, які варті обговорення. Розглядаючи основні питання наукової новизни представленої кандидатської дисертації Качанюк В.В. необхідно відзначити, що вперше автору вдалося теоретично і експериментально обґрунтувати оптимальний режим промислової технології РФП, оптимізувати проведення контролю якості готової продукції та впровадити у виробництво у Всеукраїнському центрі радіохірургії клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами у відповідності до вимог GMP.

Автором уперше надано сучасне розуміння принципів ризик-орієнтованого підходу у виробництві РФП. При цьому аргументовано показано застосування методів аналізу ризиків на прикладі виробництва «Фтордезоксиглюкоза 18F, розчин для ін'єкцій».

Заслуговує на увагу позиція автора щодо розроблення комп'ютерної програми RAPFIS для автоматизації процесу управління невідповідностями у виробництві РФП.

Одним із надбань дисертації є те, що одержані результати досліджень є основою для організації промислового виробництва перспективних – універсальних та специфічних РФП.

Слушним слід визнати маркетингові та фармакоекономічні характеристики РФП в Україні з урахуванням їх застосування.

Можна стверджувати, що за сукупністю положень, які становлять наукову новизну представленої дисертації, вона дійсно відповідає рівню кандидатського дослідження, оскільки пункти новизни, наведені в роботі, стосуються сфери фармацевтичного забезпечення радіофармацевтичними препаратами ПЕТ-центрів для надання якісної медичної послуги з діагностики

діагностики онкологічних захворювань і підкріплені свідоцтвами про реєстрацію авторських прав на науковий твір.

Практичне значення одержаних результатів. Виконана кандидатська дисертація має велике практичне значення, тому що автор застосувала розроблені науково-практичні підходи, спрямовані на удосконалення раціонального виробництва РФП, оптимізації контролю якості. Запропоновані теоретичні та практичні підходи до виробництва РФП, які забезпечують належне виробництво якісних РФП для надання своєчасної медичної послуги з ранньої діагностики злоякісних новоутворень.

Результати дослідження можуть бути використані для організації виробничих підрозділів ПЕТ-центрів, а також слугувати науково-методологічним базисом для розширення та поглиблення інформаційного забезпечення наукових досліджень і практичної діяльності у зазначеному напрямку.

Окремі матеріали дисертаційного дослідження впроваджені у роботу кафедр фармацевтичного та медико-профілактичного профілю Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, інших закладів вищої освіти та лікувально-профілактичних закладів.

Матеріали дослідження всебічно викладені За матеріалами дисертаційного дослідження опубліковано 25 наукових праць, з яких 8 статей у наукових фахових виданнях, (4 – у закордонних виданнях). Опубліковано 13 тез доповідей на науково-практичних конференціях. Практична значущість дисертаційної роботи підтверджена 2 свідоцтвами про реєстрацію авторського права на науковий твір,

Зміст, структура та оформлення дисертації відповідають меті, завданням, авторській логіці дослідження основних аспектів поставлених задач. Робота складається із вступу, п'яти розділів, висновків, списку використаних джерел та додатків. Робота ілюстрована 22 таблицями, 47 рисунками. Бібліографія містить 144 джерела літератури, з них 59 – іноземних.

У *вступі* дисертаційної роботи обґрунтовано актуальність теми, сформульовано мету та основні завдання досліджень, визначено наукову новизну та практичне значення отриманих результатів.

У *першому розділі* 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 навколишнє 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* автором наведені об'єкти досліджень, складена програмно-цільова структура дисертаційного дослідження, яка визначає 6 етапів організації виробництва і контролю якості ФДГ. Опрацьовано методіку контролю якості ФДГ, що дає змогу оцінити показники якості РФП.

У *третьому розділі* проведений маркетинговий аналіз РФП, які імпортуються в Україну лише з Польщі. Встановлено, що за АТХ-класифікацією на фармацевтичному ринку наявні 51 РФП, які застосовуються з діагностичною метою: Натрію йодид Na I¹³¹I для ін'єкцій, Полтехнет, Стронцію хлорид ⁸⁹SrCl₂ Полатом.

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.

Визначено, що вартість медичної послуги з ПЕТ-дослідження доцільно здійснювати з використанням методу встановлення ціни на основі відчутної цінності товару.

У четвертому розділі удосконалено і обґрунтовано технологію вітчизняного генеричного ЛЗ у формі ін'єкцій «Фтордезоксиглюкоза 18F», який є фармацевтично 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).

Наступним етапом досліджень було визначено стабілізатор для забезпечення радіохімічної чистоти та подовження терміну придатності ФДГ при високих концентраціях в діапазоні 19,7-22,6 ГБк / мл (533-610 мКі / мл).

При проведенні дослідження вивчено профілі зразків ФДГ з додаванням етанолу в концентраціях 0,05 % і 0,1 %, що виробляється в автоматичному модулі Explora FDG₄; визначено необхідну концентрацію етанолу для стабілізації ФДГ і подовжено термін придатності ФДГ з 10 год до 12 год.

Дисертантом впроваджено ризик-орієнтований для ідентифікації потенційних ризиків відмов обладнання, невідповідностей у технологічному процесі та розробки запобіжних і коригувальних дій для забезпечення якості РФП на всіх стадіях виробництва.

У п'ятому розділі заслуговує на увагу розроблена концепція створення комп'ютерної програми RPFIS, яка дозволяє забезпечити системний підхід до керування основними процесами при виробництві РФП, в тому числі оптимізувати надання медичної послуги з ПЕТ. Варто відзначити, що із застосуванням ПЗ RPFIS запропоновано автоматизацію основних технологічних процесів для отримання цінних системних показників у відслідковуванні характеристик і тенденцій відхилень у технологічному процесі та відмов обладнання за визначеними факторами.

Впроваджена ефективна система управління виробництвом ФДГ з інтегрованим ризик-менеджментом, що являє собою цінний інструмент для ПЕТ-центрів, зацікавлених у сталому технологічному процесі виготовлення РФП та репутації лікувального закладу.

Зауваження щодо змісту і оформлення дисертації та автореферату.
Незважаючи на те, що представлена дисертаційна робота є завершеним та

грунтовним дослідженням, не можна не звернути увагу на окремі її недоліки, а також ті аспекти, які потребують додаткової аргументації від автора:

1. Не заперечуючи об'єктивності та доцільності обрання дисертантом методів аналізу ризиків, слід зазначити, що в роботі можна було б відобразити результати виконаного аналізу ризиків та рекомендації щодо поліпшення виробничих процесів.

2. Табл. 4.11 в заголовку застосувати термін «радіохімічна чистота» без скорочення.

3. В якості практичного впровадження результатів дисертаційних досліджень автор пропонує розроблену комп'ютерну програму із заявленими авторськими правами на неї, що відображено у додатках дисертації. Додаткових пояснень потребує можливість тестування програми на наявність дефектів у виробничому середовищі з використанням спеціальних програмних продуктів для відслідковування відмов програмного забезпечення.

4. Визначаючи перспективи впровадження результатів дисертаційного дослідження, маємо запитання до дисертанта щодо напрямів подальших наукових досліджень обраної теми.

В цілому наведені зауваження не мають принципового характеру і не зменшують наукового та прикладного значення дисертаційної роботи.


Висновок про відповідність дисертації вимогам, які пред'являються до наукового ступеня кандидата наук.

Дисертаційна робота Качанюк Валентини Вікторівни «Теоретичне та експериментальне обґрунтування підходів до розробки радіофармацевтичного препарату на основі фтору-18», виконана в Українській військово-медичній академії під керівництвом заслуженого працівника освіти України, доктора фармацевтичних наук, професора Трохимчука Віктора Васильовича, є завершеною науково-дослідною роботою, яка містить вирішення наукових задач щодо розроблення радіофармацевтичних препаратів на основі фтору-18.

Дисертація за своєю актуальністю, науковою новизною, практичним значенням отриманих результатів, обґрунтованістю основних положень та

висновків повністю відповідає вимогам до дисертацій на здобуття наукового ступеня кандидата наук, відповідає вимогам п.11 «Про затвердження Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. № 567, а її автор – Качанюк Валентина Вікторівна заслуговує присудження наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація.

Офіційний опонент:

доктор фармацевтичних наук, доцент  Олександр КУХТЕНКО
Національний фармацевтичний університет,
завідувач кафедри технології
фармацевтичних препаратів

Свідчить про відповідність
Свідчить про відповідність



З.У. Дверницька