

## РЕЦЕНЗІЯ

кандидата фармацевтичних наук, доцента кафедри фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету **Бевз Наталії Юріївни** на дисертаційну роботу **Ханіної Наталії Вадимівни «Науково-експериментальні підходи до визначення біодоступності важкорозчинних речовин на прикладі кверцетину»**, подану до спеціалізованої вченої ради ДФ 64.605.078 при Національному фармацевтичному університеті для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація»

**Актуальність теми дисертації.** У сучасному світі, з розвитком фармацевтичної промисловості та медицини, все більша потреба виникає в розробці нових, ефективних та безпечних лікарських засобів. Одну з ключових ролей у цьому процесі відіграють біофармацевтичні дослідження, оскільки вони допомагають визначити властивості активних фармацевтичних інгредієнтів, які впливають на технологічні параметри лікарського засобу, обрати оптимальну форму лікарського препарату, визначити швидкість всмоктування речовини та швидкість настання терапевтичного ефекту і метаболізму діючої речовини та біодоступність. На підставі біофармацевтичної системи класифікації застосовується процедура біоєквівалентності для лікарських засобів у твердих дозованих формах системної дії з негайним вивільненням для орального застосування. Дослідження біоеквівалентності *in vitro* частіше всього обмежуються і застосовуються використанням високорозчинних діючих речовин з відомою абсорбцією. Певні обмеження застосування процедури біоєквівалентності існують для речовин, що належать до IV класу тобто характеризуються низькою розчинністю та проникністю, що, в свою чергу, створює проблеми при проведенні досліджень *in vitro*. Виходячи з вищенаведеного, представлена дисертаційна робота Ханіної Н.В. є актуальною, оскільки в ній наведено теоретичне обґрунтування та експериментальне вирішення науково-практичної задачі визначення біодоступності важкорозчинних речовин на прикладі кверцетину.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами.** Дисертаційна робота виконана відповідно до планів МОЗ та НАМН України і є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи Національного фармацевтичного університету за темою «Розробка та валідація методів контролю якості лікарських засобів аптечного та промислового виробництва» № державної реєстрації 0114U000949.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Дисертантом обґрунтований оригінальний підхід до проведення тесту «Розчинення» для біологічно активних речовин, що є важкорозчинними у водних середовищах, який може бути використаний для процедури проведення біофейверу.

Для визначення межі розчинності кверцетину розроблена методика із використанням методу рідинної хроматографії з мас-спектрометричною детекцією у водному середовищі. За запропонованою методикою досліджено кінетику розчинення кверцетину у середовищі із нейтральним рН та розраховано кількісне значення межі розчинності. Новизна та пріоритет дослідження підтверджено патентом України на корисну модель.

Уперше запропоновано кількісне визначення межі розчинності кверцетину визначати методом, заснованим на вимірюванні концентрації загального органічного карбону в кислих розчинах з різним значенням рН з подальшим наближенням отриманої залежності до нейтрального значення рН.

Досліджено профілі розчинення кверцетину зі значеннями рН прийнятими при дослідженні біодоступності *in vitro* і вивчені фармакокінетичні властивості речовини *in vivo* для препарату «Квертин» таблетки жувальні та проведений кореляційний аналіз даних *in vitro* / *in vivo* для таблеток за процедурою IVIVC.

**Практичне значення отриманих результатів.** Запропонований та експериментально підтверджений підхід для проведення тесту «Розчинення» важкорозчинних у воді речовин на прикладі кверцетину апробований для фармако-технологічного випробування таблеток, що містять цей активний фармацевтичний інгредієнт або лікарські рослинні засоби.

Автором в умовах промислового підприємства апробована методика встановлення межі розчинності важкорозчинного кверцетину методом ВЕРХ-МС. Спосіб математичного розрахунку межі розчинності, запропонований дисертантом, буде введений до національного тексту Державної Фармакопеї України.

Результати наукових досліджень дисертаційної роботи впроваджено в науковий та навчальний процес кафедри фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, кафедри фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, кафедри фармацевтичної хімії Тернопільського державного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського.

**Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.** Дисертанткою Ханіною Н.В. чітко сформульовано мету, завдання, методики експериментальних досліджень, використано відповідний комплекс сучасних

аналітичних методів. Обрані методи та обсяг досліджень відповідають поставленим меті й основним завданням. Дисертаційні дослідження виконані на сучасному науковому рівні. Всі наукові положення, висновки та практичні рекомендації базуються на експериментальному матеріалі та логічно витікають з одержаних результатів. Достовірність отриманих результатів підтверджена репрезентативністю даних та відповідними статистичними показниками. Загальні висновки до дисертації викладені чітко, стисло і повністю відображають результати проведеної роботи. Матеріал, наведений у дисертаційній роботі Ханіної Н. В. є новим та перспективним для впровадження у практичну фармацію.

**Повнота викладення матеріалів дослідження в опублікованих роботах.** Основні положення дисертаційної роботи викладені у 11 наукових роботах, зокрема 3 статтях (з них 2 індексуються наукометричною базою Scopus та 1 – у фаховому науковому виданні, рекомендованих МОН України), патенту на корисну модель та 7 тез доповідей. Дисертаційна робота апробована на конференціях (вітчизняних та закордонних).

Публікації висвітлюють усі розділи дисертаційної роботи та повною мірою відображають результати дисертаційного дослідження.

**Аналіз дисертаційної роботи.** Дисертаційна робота складається з анотацій українською та англійською мовами, змісту, переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, аналізу та обговорення результатів досліджень, висновків, списку використаних джерел, додатків. Обсяг основного тексту дисертаційної роботи складає 200 сторінок друкованого тексту. Список використаних джерел містить 132 найменування, з них 4 кирилицею та 128 латиницею. Робота супроводжується таблицями та рисунками, що достатньою мірою ілюструє повноту проведених досліджень.

У *вступі* обґрунтовано актуальність теми, зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, визначені мета та завдання, об'єкт, предмет та методи досліджень, наукова новизна отриманих результатів, їх практичне значення, особистий внесок здобувача, відображена апробація результатів дисертації, структура та обсяг дисертаційної роботи.

*Перший розділ* присвячений узагальненню літературних джерел щодо біодоступності біологічно активних речовин класу флавоноїдів, наведені фармакотерапевтичні ефекти кверцетину та перспектива його застосування в медичній практиці. Зроблено висновок про обмежене вивчення біоеквівалентності та біодоступності кверцетину через низьку розчинність сполуки у водному середовищі.

У *другому розділі* обґрунтована методологія проведення запланованих досліджень з вивчення біодоступності кверцетину; запропоновано уніфіковану

термінологію для проведення аналізу та стандартизації речовин рослинного походження; наведені аналітичні методи, що були використані в процесі дослідження.

*Третій розділ* присвячений дослідженню факторів, які впливають на розчинність кверцетину: вплив розміру часток, залежність концентрації кверцетину, що переходить у розчин, від часу проведення аналізу і визначений об'єм розчинника. У розділі наведено розробка двох аналітичних методик встановлення кількісного значення межі розчинності кверцетину у водних середовищах – метод вискоєфективної рідинної хроматографії з мас-спектрометричною детекцією і метод визначення загального органічного карбону. Коректність обох методик підтверджена вивченням валідаційних характеристик.

У *четвертому розділі* наведені дані з апробації розробленого хроматомас-спектрометричного методу в дослідженнях з фармацевтичної розробки монокомпонентного лікарського засобу «Квертин» в умовах проведення тесту «Розчинення» таблеток з активним фармацевтичним інгредієнтом кверцетин. Кореляційна залежність вивільнення кверцетину *in vivo* (%) / *in vitro* (%) для препарату «Квертин», встановлена з використанням методології IVIVC становить 0,9588, що дозволяє профіль розчинення препарату *in vitro* використовувати для визначення біодоступності твердих лікарських форм.

*П'ятий розділ* описує вивчення кінетики вивільнення кверцетину для доведення подібності оригінальних препаратів «Синупрет-екстракт» та «Синупрет-форте», що містять висушені лікарські рослини у вигляді порошку або сухий екстракт з суми лікарської рослинної сировини відповідно, багаті на наявність речовин флавоноїдної будови, зокрема кверцетину. Профілі розчинення для препаратів проводили в середовищах з рН 1,2, рН 4,5 та рН 6,8. Порівняння профілів розчинення та розрахунок фактору подібності показали, що при рН 1,2, що моделює рН шлунку, профілі розчинення лікарських засобів «Синупрет» та 7 «Синупрет-форте» є подібними ( $f_2 = 64,73 > 50$ ). При збільшенні рН до 4,5 та 6,8 профілі розчинення не є подібними. Отримані дані відповідають вимогам біофармацевтичної системи класифікації до результатів біоєквівалентності, так як відносне стандартне відхилення першої точки не перевищує 20% і наступних 10%. Вміст кверцетину дорівнює 85% та досягається для всіх вивчених середовищ за 30 хв.

У *шостому розділі* метод хроматомас-спектрометрії запропонований для вивчення біоеквівалентності генеричного препарату «Препарат Д» та референтного «Детралекс» відповідно до всіх вимог процедури біоєквівалентності. Порівняння профілів та розрахунок фактору подібності  $f_2$  показали, що профілі

розчинності препаратів є подібними при рН 4,5 ( $f_2 = 54,8$ ), в той час як при рН 1,2 та 6,8 – неподібними ( $f_2 = 40, 59$  та  $26,71$  відповідно).

Висновки чітко сформульовані і відповідають поставленим завданням і змісту дисертаційної роботи.

Під час рецензування дисертації та публікацій здобувачки порушень академічної доброчесності (фабрикації, фальсифікації) виявлено не було.

**Зауваження та пропозиції щодо до змісту та оформлення дисертації.**  
Дисертаційна робота написана з дотриманням існуючих вимог щодо структури, змісту та технічного оформлення. У результаті ознайомлення з дисертацією варто відмітити деякі зауваження:

1. У дисертаційній роботі (розділ III) при розробці методики кількісного визначення концентрації межі розчинності кверцетину методом хроматомас-спектрометрії дещо різниться приготування випробовуваних розчинів і розчину порівняння.
2. У 2 висновку до розділу III доцільно було перерахувати послідовність етапів для визначення межі розчинності кверцетину.
3. Для встановлення чіткого часу при відборі проби при проведенні тесту «Розчинення» через певний проміжок часу в кількості 900 мл і заміні таким самим об'ємом відповідного буферу бажано було вказати температуру буферного розчину, що додається (розділ IV).
4. Зустрічаються поодинокі друкарські та технічні помилки. Не всі скорочення внесені до списку умовних позначень.

Наведені зауваження та пропозиції не зменшують загальну високу оцінку роботи і мають рекомендаційний характер.

При ознайомленні з дисертаційною роботою виникли запитання, які доцільно обговорити в ході наукової дискусії

1. Обґрунтуйте, чому максимальну невизначеність аналітичної методики кількісного визначення кверцетину в препараті «Квертин» для проведення тесту «Розчинення» ви приймали за 1,6%?
2. Яким чином при визначенні ступеню вивільнення кверцетину в розчин визначали початкову наважку сполуки в комбінованих препаратах, до складу яких входять кілька видів різної лікарської сировини?

**Висновок.** Згідно усього вищевикладеного можна зробити висновок, що дисертаційна робота Ханіної Наталії Вадимівни за темою «Науково-експериментальні підходи до визначення біодоступності важкорозчинних речовин на прикладі кверцетину» є завершеним науковим дослідженням, в якому досягнута основна мета та виконані завдання дослідження і 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 КМУ від 12 січня 2022 року № 44, а її автор, Ханіна Наталія Вадимівна, заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація».

**Рецензент:**

Доцент закладу вищої освіти кафедри  
фармацевтичної хімії Національного  
фармацевтичного університету,  
кандидат фармацевтичних наук, доцент



Наталія БЕВЗ

Підпис доц. Наталії БЕВЗ засвідчую:  
начальник відділу кадрів Національного  
фармацевтичного університету



Орина ПРИСИЧ