

РЕЦЕНЗІЯ

професора закладу вищої освіти кафедри фармакогнозії та нутриціології Національного фармацевтичного університету, доктора фармацевтичних наук, професора **Бурди Надії Євгеніївни** 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, що утворена 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

Для розвитку вітчизняної фармацевтичної галузі на сьогодні упроваджуються сучасні підходи щодо проведення аналізу та фармацевтичної розробки лікарських препаратів.

Одним з таких підходів є використання біофармацевтичної системи класифікацій, що враховує чинники, які впливають на всмоктування ліків, розчинність та кишкову проникність.

Важливим є те, що приналежність тієї чи іншої речовини до одного з класів біофармацевтичної системи класифікацій, створює умови для визначення можливості проведення досліджень *in vitro*. Такий підхід за потреби дозволяє знизити залучення дослідів *in vivo*, що з точки зору норм біоетики є актуальним.

Усе це створює підґрунтя для розробки нових підходів до вивчення вивільнення речовин з низькою розчинністю у водних середовищах. Тому представлена Наталією Вадимівною дисертаційна робота, яка присвячена визначенню біодоступності важкорозчинних речовин на прикладі кверцетину в рамках проведення *in vitro*, є нагальною та актуальною.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертаційна робота виконана у відповідності з планом проблемної комісії «Фармація» МОЗ та НАМН України і є фрагментом комплексної науково – дослідної роботи Національного фармацевтичного університету «Розробка та валідація методів контролю якості лікарських засобів аптечного та промислового виробництва» № державної реєстрації 0114U000949.

Наукова новизна отриманих результатів. Дисертанткою проведено роботу щодо теоретичного обґрунтування розробки оригінального підходу до проведення тесту «Розчинення» для важкорозчинних у водних середовищах біологічно активних речовин (на прикладі кверцетину) відповідно до вимог Настанови з проведення процедури біоверифікації та ДФУ.

Розроблено нову методику визначення межі розчинності кверцетину із використанням ВЕРХ-МС у водному середовищі із нейтральним рН.

Здобувачкою на прикладі кверцетину запропоновано альтернативний метод для кількісного визначення межі розчинності важкорозчинних речовин.

Уперше проведено кореляційний аналіз даних *in vitro* / *in vivo* для препарату «Квертин».

Новизна досліджень підтверджена патентом України на корисну модель № 152115 «Спосіб визначення межі розчинності для речовини, обмежено розчинної у воді».

Практичне значення отриманих результатів. Дисертанткою розроблений та запропонований оригінальний підхід для проведення тесту «Розчинення» важкорозчинних у воді речовин на прикладі кверцетину. Цей підхід може використовуватися на практиці під час фармацевтичної розробки твердих лікарських форм.

Метод встановлення межі розчинності для субстанцій, обмежено розчинних у воді речовин апробовано в умовах промислового підприємства та внесено до плану наукових розробок ФК «Здоров'я» на 2023-2024 рр.

Спосіб математичного розрахунку межі розчинності кверцетину буде введено до національного тексту Державної Фармакопеї України.

Результати дисертаційного дослідження впроваджено у науково-дослідну роботу кафедр закладів вищої освіти, а саме: Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Запорізького державного медичного університету, Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського.

Аналіз основного змісту роботи, ступінь обґрунтованості наукових досліджень і висновків. Дисертаційна робота Ханіної Наталії Вадимівни викладена на 200 сторінках друкованого тексту, включає анотацію, вступ, 6 розділів, загальні висновки, список використаних джерел, додатки. Робота ілюстрована 78 таблицями та 40 рисунками.

У *першому розділі* дисертантка наводить аналіз сучасних підходів до вивчення кінетики розчинення рослинних компонентів, зокрема кверцетину.

Другий розділ містить опис об'єктів дослідження, характеристику методів, приладів, реактивів і методик, які було використано у ході виконання дисертаційної роботи.

У *третьому розділі* представлено результати визначення кількісного значення межі розчинності кверцетину.

Дисертанткою приведені етапи розробки та валідаційні характеристики нової методики визначення точного значення межі розчинності кверцетину у водному середовищі із застосуванням методу ВЕРХ-МС.

Крім того, наведені результати розробки оригінальної альтернативної методики визначення точного значення межі розчинності кверцетину у водному середовищі при кислих значеннях рН (від 3,0 до 5,0) із застосуванням методу ТОС.

Четвертий розділ починається з обґрунтування спроби застосування запропонованого підходу для аналізу лікарських засобів шляхом визначення біодоступності кверцетину в процесі фармацевтичної розробки.

У цьому розділі представлено результати розробки нової методики кількісного визначення кверцетину в умовах тесту «Розчинення» таблеток «Квертин» (виробництво «ПАТ НВЦ БОРЩАГІВСЬКИЙ ХФЗ», Україна) з використанням методу ВЕРХ-МС. Коректність розробленої методики підтвердження шляхом проведення валідації.

П'ятий розділ присвячений дослідженню подібності між різними складами препаратів на прикладі вивчення вивільнення кверцетину з лікарського засобу «Синупрет» за процедурою біокейвера. Експериментальними дослідженнями встановлено коректність розробленої методики визначення кверцетину для препаратів «Синупрет-екстракт» та «Синупрет-форте».

У *шостому розділі* наведено результати вивчення біоеквівалентності препаратів «Детралекс» та «Препарату Д» згідно з умовами Настанови з біокейверу та використання нового підходу до вивчення вивільнення кверцетину.

За допомогою валідаційних досліджень авторкою доведено можливість використання розробленої методики ВЕРХ-МС для проведення біокейверу оригінального препарату «Детралекс» та його генеричного аналога.

Додатки. Цей розділ представлений обов'язковими додатками, що регламентовані МОН (список публікацій здобувачки та апробація результатів дисертації), а також акти впровадження та інформація щодо валідації запропонованих методик.

Висновки дисертаційної роботи узагальнюють результати проведених досліджень і повністю відповідають поставленій меті і завданням. Слід наголосити, що тематика рецензованої роботи актуальна для сучасної фармації.

Повнота викладення матеріалів дослідження в опублікованих роботах. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 11 наукових робіт: 3 статті у наукових фахових видання, з яких 2 статті в журналі, який

індексується у базі Scopus, 1 патент України на корисну модель, 7 тез доповідей.

Варто відмітити, що публікації повністю відображають основний зміст дисертаційної роботи.

Аналіз дисертації показав, що вона ґрунтується на достатній кількості експериментальних досліджень, виконаних на високому науковому рівні. Одержані результати логічно викладені авторкою у роботі, що забезпечує легкість сприйняття матеріалу. Достовірність даних, одержаних у ході проведених досліджень, рекомендацій та висновків, які сформульовано дисертанткою, не викликають сумнівів.

Дисертаційна робота оформлена відповідно до сучасних вимог та не виявляє ознак академічного плагіату.

При рецензуванні дисертаційної роботи виникли деякі **зауваження і пропозиції:**

1. На мій погляд, потрібно було більш аргументовано вказати чому для дослідження ви обрали такі препарати як «Синупрет» та «Детралекс».
2. На мій погляд, п. п. 2.1.6 доцільно об'єднати з іншим, оскільки він займає менше половини сторінки.
3. Подекуди зустрічаються різні назви одного й того ж реактиву, наприклад, соляна кислота та хлористоводнева кислота. Доцільно вказувати по тексту одну назву.
4. По тексту зустрічаються поодинокі стилістичні, граматичні та технічні помилки.

Вказані зауваження і пропозиції не мають принципового значення, носять більш рекомендаційний характер і не знижують позитивної оцінки роботи.

У порядку дискусії вважаю доцільним, щоб дисертантка відповіла на такі **запитання:**

1. Які методи на сьогодні використовують на практиці для визначення межі розчинності речовин?
2. Як ви вважаєте, чи може розроблена вами методика визначення межі розчинності кверцетину методом ВЕРХ-МС бути застосована для інших речовин?

Висновок. На підставі вищевикладеного можна зробити висновок, що дисертаційна робота Ханіної Наталії Вадимівни на тему «Науково-експериментальні підходи до визначення біодоступності важкорозчинних речовин на прикладі кверцетину» 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 Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44, а її авторка **Ханіна Наталія Вадимівна** заслуговує на присвоєння наукового ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація».

Рецензент

Професор ЗВО кафедри фармакогнозії та нутриціології Національного фармацевтичного університету, доктор фармацевтичних наук, професор



Надія БУРДА

Підпис проф. Надії БУРДИ засвідчую:

Проф. Фрохівська



В. І. Дверницька