

## Відгук

**офіційного опонента Васюк Світлани Олександрівни на дисертацію Ханіної Наталії Вадимівни «Науково-експериментальні підходи до визначення біодоступності важкорозчинних речовин на прикладі кверцетину», подану до спеціалізованої вченої ради ДФ 64.605.078 Національного фармацевтичного університету на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація»**

**Актуальність теми.** Біофармацевтична система класифікацій, яка широко застосовується при розробці нових ліків, враховує розчинність і проникність діючих речовин. Приналежність лікарської речовини до певного класу визначає можливість встановлення біоеквівалентності *in vitro* або *in vivo*. Відповідно до Настанови «Лікарські засоби, дослідження біоеквівалентності» для лікарських засобів IV класу, які мають низьку розчинність і низьку проникність, такі дослідження можуть бути проведені лише *in vivo*, що значно збільшує вартість дослідження. Саме до таких речовин IV класу належить кверцетин, який виявляє багатовекторну біологічну активність. Оскільки точне значення межі розчинності кверцетину не було встановлено, то існує потреба у розробці методу дослідження розчинності кверцетину, а також розробці нових підходів до вивчення вивільнення речовин з низькою розчинністю у водних середовищах.

Отже, розробка нового підходу до проведення тесту «Розчинення» для важкорозчинних речовин на прикладі кверцетину, спрямованого на вивчення кінетики вивільнення у водні середовища для подальшого проведення тестів біоверифікації або вивчення біодоступності лікарських засобів є актуальною і своєчасною.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами.** Дисертаційна робота виконана відповідно до планів МОЗ та

НАМН України та 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 одержаних результатів.** Дисертанткою теоретично обґрунтовано оригінальний підхід до проведення тесту «Розчинення» для важкорозчинних у водних середовищах біологічно активних речовин відповідно до вимог Настанови з проведення процедури біовейверу та ДФУ, що забезпечує можливість такого дослідження для речовин 4 групи БСК.

Із використанням ВЕРХ-МС у водному середовищі розроблено нову методику визначення межі розчинності кверцетину та уперше розраховано кількісне значення межі розчинності методом взяття першої похідної для обраної математичної залежності.

Ханіною Н. В. запропоновано оригінальний альтернативний метод для кількісного визначення межі розчинності важкорозчинних речовин, на прикладі кверцетину, заснований на вимірюванні концентрації загального органічного вуглецю в кислих розчинах з різним значенням рН та подальшою апроксимацією отриманої залежності для визначення значення при рН 7,0.

Дисертанткою розроблено і валідовано методику кількісного визначення кверцетину в середовищах (рН 1,2, рН 4,5 та рН 6,8) для проведення тесту «Розчинення» методом ВЕРХ-МС та вперше отримано профілі розчинності кверцетину у 3-х різних водних середовищах (рН 1,2, рН 4,5 та рН 6,8) для препарату «Квертин» таблетки жувальні по 40 мг згідно з вимогами БСК. Проведено кореляційний аналіз даних *in vitro/in vivo* для препарату «Квертин» з використанням методології IVIVC.

Новизна дослідження підтверджена патентом України на корисну модель «Спосіб визначення межі розчинності для речовини, обмежено розчинної у воді».

**Практичне значення одержаних результатів.** Варто зазначити, що запропонований та експериментально підтверджений оригінальний підхід для проведення тесту «Розчинення» важкорозчинних у воді речовин може використовуватися під час фармацевтичної розробки твердих лікарських форм, а також інших завдань, які формулює Настанова «Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності».

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

До національного тексту ДФУ 2.7, Том 2, 5.3.N.3 «Забезпечення якості» та 5.3.N.1 «Статистичний аналіз результатів хімічного експерименту» буде введено спосіб математичного розрахунку межі розчинності кверцетину за допомогою апроксимації даних математичною функцією поліному 2-го та 3-го порядку.

Фрагменти дисертаційної роботи впроваджено в науково-педагогічний процес кафедр Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського.

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій.** При плануванні та проведенні експериментальних досліджень дисертанткою використано сучасні тенденції та підходи фармацевтичної хімії: аналіз кверцетину в субстанції і лікарських препаратах та розробка аналітичних методик проводилась із застосуванням фізико-хімічних методів – ВЕРХ-МС, визначення загального вуглецю; тест «Розчинення» – відповідно до вимог ДФУ; визначення кореляцій *in vitro* та *in vivo* – згідно з вимогами і процедурами, наведеними у ДФУ, Настанові «Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності» та Державній Фармакопеї США. Статистичні обрахунки виконані з використанням програмного забезпечення Excel 2021 та математичного пакета MicroCal Origin (Origin Demo Free).

**Повнота викладу основних результатів дисертації в наукових фахових виданнях.** Високий рівень експериментальних досліджень, наведених у дисертаційній роботі, підтверджуються і рівнем 11 наукових публікацій, а саме 3 статтями, з яких 2 у виданні, включеному до наукометричної бази Scopus (Q3). Також, результати досліджень неодноразово доповідались на Всеукраїнських та міжнародних конференціях. Аналіз тексту дисертаційної роботи та наданих публікацій свідчить про достатнє оприлюднення результатів експерименту.

**Оцінка структури та змісту дисертації.** Робота викладена на 199 сторінках друкованого тексту, складається із анотації, вступу, 6 розділів, загальних висновків, списку використаних джерел (132 найменування). Робота ілюстрована 78 таблицями та 40 рисунками.

У першому розділі наведено оцінку біодоступності і біоактивності природних речовин та чинники, що впливають на них. Надано оцінку проникності кверцетину, шляхи покращення його розчинності в процесі розробки нових препаратів. Зважаючи на фармакологічну активність кверцетину і невстановлене точне значення межі розчинності кверцетину показана перспективність проведення дослідження з вивчення кінетики вивільнення кверцетину в рамках фармацевтичної розробки нових генеричних та вивчення складу існуючих брендів лікарських засобів.

Другий розділ містить методологію експерименту, умови проведення дослідження, застосовані обладнання та матеріали.

У третьому розділі дисертанткою визначено можливий вплив розміру часток на кінетику розчинення кверцетину, обґрунтовано вибір часу розчинення, розроблені нові методики визначення точного значення межі розчинності із застосуванням методу ВЕРХ-МС та методу визначення загального органічного вуглецю, визначена залежність концентрації кверцетину, що переходить у розчин, від часу аналізу та від об'єму розчину, розраховано межу розчинності кверцетину в водних середовищах.

Четвертий розділ присвячений розробленню та валідації нової методики кількісного визначення кверцетину в умовах тесту «Розчинення» таблеток «Квертин» методом ВЕРХ-МС. Дисертанткою досліджено вплив рН на проведення тесту «Розчинення» і встановлено, що допоміжні речовини лікарського засобу не завдають значного впливу на рН. Отримані профілі розчинності кверцетину у водних середовищах розчинення (рН 1,2, рН 4,5 та рН 6,8) для препарату «Квертин», таблетки жувальні по 40 мг дозволяють зробити висновок про відповідність одержаних результатів вимогам БСК до результатів біокейвера. Проведені кореляційні дослідження даних, одержаних в ході фармацевтичної розробки в експериментах *in vitro/in vivo* для препарату «Квертин», і встановлено кореляційний зв'язок аналізованих параметрів вивільнення кверцетину.

У п'ятому розділі наведено вивчення кінетики вивільнення кверцетину та доведена подібність препаратів «Синупрет-екстракт» і «Синупрет-форте».

Шостий розділ присвячений вивченню біоеквівалентності препаратів «Детралекс» та генеричного препарату вітчизняного виробництва «Препарату Д». отримані профілі розчинення при 3-х різних водних середовищах (рН 1,2, рН 4,5 і рН 6,8) та розрахунок факторів подібності показали, що профілі розчинності препаратів є подібними при рН 4,5 і не подібними при рН 1,2 та 6,8.

Висновки чітко сформульовані і відповідають поставленим завданням і змісту дисертаційної роботи. Під час рецензування дисертації та публікацій Ханіної Н. В. не було виявлено порушень академічної доброчесності (фабрикації, фальсифікації).

**Зауваження щодо змісту і оформлення дисертації, завершеності дисертації в цілому.** Дисертація добре спланована, логічно викладена, написана сучасною науковою мовою та оформлена відповідно до чинних вимог (наказ МОН № 40 від 12.01.2017 р.). Проте, у результаті ознайомлення з дисертацією хотілося б відзначити деякі недоліки:

1. У роботі є невелика кількість друкарських помилок, невдалих виразів тощо.

2. Недоцільно наводити однакові формули (формули 5.1; 5.2 та 5.3).

3. На с. 83 описане приготування розчинів кверцетину зі значенням рН 3,0; 4,0; 4,5 і 5,0 титруванням хлористоводневою кислотою в мірній колбі ємністю 1000 мл. Було б доцільно приготувати розчини із заданим значенням рН і використовувати їх для розчинення наважки кверцетину.

Проте наведені зауваження не зменшують загальної позитивної оцінки і значення дисертаційної роботи, яка, без сумніву, є закінченим дослідженням з достатньою науковою новизною та практичним значенням одержаних результатів.

У порядку проведення наукової дискусії вважаю доцільним, щоб дисертант відповів на такі питання:

1. Обґрунтуйте вибір кверцетину, як речовини-маркера, при проведенні тесту розчинення для препарату «Синупрет-екстракт» та «Синупрет-форте».

2. Чи плануєте Ви дослідити розчинність інших препаратів кверцетину, наприклад, засобу «Капілекс», який містить окрім кверцетину рутин.

3. Вами запропоновано оригінальний підхід для проведення тесту «Розчинення» важкорозчинних сполук та експериментально підтверджено його прийнятність для дослідження подібності та біоеквівалентності лікарських засобів. Які перспективи подальшого впровадження Вашого дослідження?

**Рекомендації щодо використання результатів дослідження.** Запропонований метод для кількісного визначення межі розчинності важкорозчинних речовин, на прикладі кверцетину, заснований на вимірюванні концентрації загального органічного вуглецю в кислих розчинах та подальшою апроксимацією даних для визначення значення при рН 7,0 може бути застосований для встановлення межі розчинності інших важкорозчинних речовин. Розроблений підхід вивчення кінетики вивільнення і встановлення подібності кверцетину може бути використаний для

отримання профілів розчинення кверцетину в інших препаратах і встановлення подібності оригінальних і генеричних препаратів.

Результати дослідження слід впроваджувати у науково-педагогічний процес при викладанні професійно-орієнтованих дисциплін для студентів ЗВО фармацевтичного профілю.

**Висновок.** Розглянувши дисертаційну роботу Ханіної Наталії Вадимівни «Науково-експериментальні підходи до визначення біодоступності важкорозчинних речовин на прикладі кверцетину» та наукові праці, у яких висвітлені основні наукові дані, вважаю, що робота є закінченим науковим дослідженням, яке за актуальністю, науковою новизною, практичною значимістю, ступенем обґрунтованості наукових положень та висновків 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 автор, **Ханіна Наталія Вадимівна**, заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація».

Офіційний опонент:

завідувач кафедри аналітичної хімії

Запорізького державного медико-фармацевтичного університету

доктор фармацевтичних наук, професор



Підпис \_\_\_\_\_  
 ПІДТВЕРДЖУЮ  
 відділу кадрів Запорізького державного  
 медико-фармацевтичного університету  
 «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ р. Підпис \_\_\_\_\_

Світлана ВАСЮК

*Світлана Васюк*