

До разової спеціалізованої вченої ради
PhD8969
у Київський національний
університет технологій та дизайну,
01011, м. Київ, вул. Мала Шияновська, 2

РЕЦЕНЗІЯ

офіційного рецензента, кандидата технічних наук, доцента, доцента кафедри хімічних технологій та ресурсозбереження Київського національного університету технологій та дизайну **Ляшок Ірини Олександрівни** на дисертаційну роботу **Лісового Вадима Миколайовича** «Розроблення полімерної твердої дисперсної системи фармацевтичного призначення з використанням метода відцентрового формування», яка представлена на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 16 Хімічна та біоінженерія за спеціальністю 161 Хімічні технології та інженерія

Актуальність теми дисертаційної роботи та її зв'язок із планами науково-дослідних робіт

Дисертаційна робота Лісового Вадима Миколайовича присвячена розробці технології твердих дисперсних систем фармацевтичного призначення із використанням методу відцентрового формування, який представляє собою простий, економічний та високопродуктивний спосіб отримання полімерних композиційних матеріалів у формі волокон.

Актуальність теми дисертаційного дослідження зумовлена потребою у розробці сучасних технологій та нових композиційних матеріалів, які сприяють покращенню розчинності та, відповідно, біодоступності активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) та можуть бути реалізовані на хіміко-фармацевтичних підприємствах.

Впродовж останніх десятиліть технологія утворення твердих дисперсних систем вважається одним із ефективних способів подолання проблеми низької

розчинності багатьох сполук. У цьому контексті полімерні речовини відіграють ключову роль, оскільки ТДС представляють собою композиційні матеріали, у яких важкорозчинний АФІ диспергований у полімерній матриці. Нині для виготовлення твердих дисперсних систем використовується широкий спектр полімерів та низка різноманітних методів. Серед них відцентрове формування є одним із нових методів у хіміко-фармацевтичній галузі, за рахунок якого можна отримати полімерні композиційні матеріали у формі волокон.

Активний фармацевтичний інгредієнт гесперидин є одним із відомих представників біологічно активних сполук класу флавоноїдів, який характеризується вираженими антиоксидантними, протизапальними, антимікробними, фотозахисними та іншими властивостями. Водночас його широке практичне застосування обмежується низькою розчинністю у водних розчинах, що обґрунтовує необхідність пошуку нових підходів до покращення його біодоступності.

У зв'язку з цим, проведення досліджень за темою дисертації, безсумнівно, є актуальним завданням, а розробка новітніх технологій одержання полімерних композиційних матеріалів у формі високорозчинних твердих дисперсних систем гесперидину є важливою науково-технічною задачею.

Дисертаційна робота виконана у відповідності до:

- наукових напрямів КНУТД № 21/24 «Фундаментальні технології активного довголіття» та №39/24 «Створення волокнистих композиційних матеріалів на основі природних полімерів та дослідження їх властивостей»;

- перспективного плану розвитку наукового напрямку «Біологія та охорона здоров'я» Київського національного університету технологій та дизайну у 2021-2025 роках (№ державної реєстрації 0122U000139);

- науково-дослідної роботи «Розробка технології засобів надання первинної медичної допомоги військовослужбовцям та цивільному населенню з мінно-вибуховими травмами та опіками» (№ державної реєстрації НДР 0125U000412), що виконується за рахунок коштів державного бюджету;

- ініціативної НДР «Фундаментальні технології розробки та виробництва лікарських засобів» (№ державної реєстрації НДР О121U114647 (2021-2025 рр.));

- ініціативної НДР «Розробка інноваційних лікарських засобів на базі плейотропних ефектів активних фармацевтичних інгредієнтів» (№ державної реєстрації НДР О121U114646 (2021-2025 рр.));

- госпрозрахункової НДР «Розробка полімерних твердих дисперсних систем протизапального АФІ з використанням метода відцентрового формування волокон» (№ 380-50/23 (1272) від 06.11.2023 р.);

- госпрозрахункової НДР «Кінетичні дослідження вивільнення протизапального АФІ з полімерного композиційного матеріалу» (№ 380-13/23 (1206) від 17.02.2023 р.);

- госпрозрахункової НДР «Аналіз сучасних фармацевтичних технологій підвищення біодоступності активного фармацевтичного інгредієнту протизапальної дії» (№ 136894 (1351) від 02.12.2024 р.);

Це підтверджує наукову й практичну актуальність обраної теми, її міждисциплінарний характер, а також повну відповідність планам науково-дослідних робіт.

Ступінь обґрунтованості і достовірності наукових досліджень, висновків та рекомендацій

Дисертаційна робота Лісового Вадима Миколайовича є цілісним та логічним дослідженням, виконаним на високому науковому рівні.

Обґрунтованість наукових положень, висновків та рекомендацій, що виносяться на захист, забезпечена системним підходом до розв'язання поставлених наукових завдань, чіткою логікою побудови дослідження, науковою послідовністю та внутрішньою узгодженістю між теоретичними розробками й експериментально підтвердженими результатами.

Основні наукові положення, висновки та рекомендації є достатньо обґрунтованими. Достовірність запропонованих теоретичних положень і практичних рішень забезпечується грамотним методологічним підходом при плануванні та виконанні досліджень, використанням сучасних методів експериментальних досліджень, каліброваних приладів та обладнання з

високою точністю вимірювання, застосуванням методів математичної статистичної обробки.

Наукова новизна отриманих результатів

Отримані в процесі дослідження наукові результати в сукупності дозволили розв'язати важливе науково-прикладне завдання розробки технології високорозчинної твердої дисперсної системи гесперидину фармацевтичного призначення на основі метода відцентрового формування волокон, яка може бути реалізована на сучасних хіміко-фармацевтичних виробництвах.

Вперше розроблено лабораторну технологію твердих дисперсних систем гесперидину методом відцентрового формування волокон. Встановлено, що у складі полімерної ТДС гесперидину на основі ПВП К-17 та манітолу у відсотковому співвідношенні 10:80:10, отриманої методом відцентрового формування волокон, розчинність флавоноїда у воді вища у 170,7 разів порівняно з розчинністю гесперидину як індивідуальної речовини, а середній діаметр отриманих волокон цієї ТДС становить $4,9 \pm 2,1$ мкм.

Вперше показано інгібуючий вплив високорозчинної відцентрово сформованої ТДС гесперидину на основі ПВП К-17 та манітолу на перекисне окиснення ліпідів та білків сироватки крові людини та підтверджено дозозалежний антиоксидантний ефект. Також вперше доведено, що полімерна ТДС гесперидину поглинає радикали DPPH значно ефективніше, ніж чистий гесперидин ($EC_{50}(\text{Hesp}) = 1159,1 \pm 252,1$ мкМ; $EC_{50}(\text{SDS Hesp19}) = 269,9 \pm 32,9$ мкМ).

Вперше розроблено промислово-дослідну технологію полімерного композиційного матеріалу у вигляді ТДС гесперидину, отриманої методом відцентрового формування волокон, яка може бути реалізована на сучасних хіміко-фармацевтичних виробництвах.

Практичне значення одержаних результатів

Практичне значення отриманих результатів полягає в тому, що розроблена технологія полімерного композиційного матеріалу гесперидину у вигляді високорозчинних твердих дисперсних систем із використанням методу

відцентрового формування волокон може бути реалізована на сучасних хіміко-фармацевтичних виробництвах, що, відповідно, сприятиме розширенню технологічної бази створення ефективних активних фармацевтичних інгредієнтів антиоксидантної дії на основі гесперидину з покращеною біодоступністю, а також виведенню на вітчизняний ринок ефективних соціально орієнтованих лікарських засобів на їхній основі.

Запропоновані в роботі методи та отримані прикладні результати впроваджено у діяльність підприємств та наукових організацій України: АТ «Фармак» (м. Київ), Інститут фізико-органічної хімії та вуглехімії ім. Л.М. Литвиненка НАН України (м. Київ), ТОВ «Ковлар груп» (м. Київ).

Розроблені методи та результати досліджень впроваджено в освітній процес підготовки фахівців за спеціальністю 161 Хімічні технології та інженерія за освітньою програмою «Інноваційна фармацевтика» на кафедрі промислової фармації КНУТД.

Повнота викладення основних наукових положень, висновків та рекомендацій дисертації в опублікованих працях

Основні положення та отримані наукові результати дисертаційної роботи достатньо повно висвітлено у: 5 статтях у наукових фахових виданнях України, 4 – у виданнях, що індексуються у науко-метричній базі Scopus; 3 – в інших виданнях, які додатково висвітлюють результати дослідження; 23 тезах доповідей на наукових конференціях. Це свідчить про високий рівень публікаційної активності автора.

Основні результати дисертаційного дослідження оприлюднені на міжнародних та всеукраїнських наукових конференціях. Опубліковані наукові роботи відображають результати дисертаційного дослідження та наукову новизну. Положення і результати, що виносяться на захист дисертаційної роботи, отримані здобувачем особисто.

Відсутність порушення академічної доброчесності

За результатами аналізу представлених матеріалів не встановлено фактів порушень академічної доброчесності. Лісовий Вадим Миколайович дотримувався академічної доброчесності та норм законодавства про авторське право, порушень яких, як і академічного плагіату, не виявлено. У дисертації наявні посилання на відповідні джерела, зазначені у списку використаних джерел, визначено особистий внесок автора в опублікованих у співавторстві працях.

Аналіз змісту дисертаційної роботи

Дисертаційна робота Лісового Вадима Миколайовича є завершеною науковою роботою, яка складається із вступу, 5 розділів, висновків, списку використаних джерел (223 найменувань на 33 сторінках), 6 додатків (на 12 сторінках), містить 24 таблиці та 48 рисунків. Основний текст роботи викладено на 152 сторінках. Загальний обсяг роботи становить 222 сторінки.

У вступі дисертантом обґрунтовано вибір теми дослідження, висвітлено його мету та завдання, описано об'єкт, предмет та методи дослідження. Визначено наукову новизну, практичне значення одержаних результатів та внесок здобувача в їх отримання.

У першому розділі автором виконано огляд науково-літературних джерел щодо використання полімерних носіїв у хіміко-фармацевтичній промисловості, зокрема у технологіях підвищення розчинності важкорозчинних активних фармацевтичних інгредієнтів. А також у даному розділі здійснено комплексний аналіз властивостей сполуки флавоноїдної природи гесперидину та детально охарактеризовано особливості методу відцентрового формування волокон як перспективного способу утворення твердих дисперсних систем у формі волокон, що може бути ефективно застосований для покращення біодоступності флавоноїда.

У другому розділі описано матеріали, обладнання та методики проведення експериментальних досліджень. Зокрема охарактеризовано методику отримання твердих дисперсних систем гесперидину за допомогою відцентрового формування волокон, визначено основні валідаційні характеристики методики

визначення кількісного вмісту гесперидину у складі сформованих ТДС. Також детально описано методи вивчення фізико-хімічних, фармако-технологічних та морфологічних та кінетичних властивостей отриманих ТДС, дослідження їхньої антиоксидантної активності у різних експериментальних моделях.

У третьому розділі представлено результати розробки та характеристики морфології, фізико-хімічних та кінетичних властивостей полімерних твердих дисперсних систем гесперидину, отриманих методом відцентрового формування волокон.

У четвертому розділі представлено результати визначення та порівняння антиоксидантної активності гесперидину та отриманих методом відцентрового формування волокон ТДС флавоноїда у різних експериментальних моделях, а саме, по відношенню до перекисного окиснення ліпідів та білків, а також із використанням DPPH методу. Доведено, що ТДС гесперидину є ефективним інгібітором процесу деструкції білків та ліпідів, а також поглинає радикали DPPH значно ефективніше, ніж чистий гесперидин.

П'ятий розділ присвячено технологічним аспектам виготовлення полімерного композиційного матеріалу гесперидину із використанням методу відцентрового формування волокон. Наведено результати досліджень стабільності та терміну придатності твердої дисперсної системи гесперидину та визначено її основні фармако-технологічні показники. Розроблено технологічну схему виготовлення полімерного композиційного матеріалу гесперидину методом відцентрового формування волокон, здійснено підбір обладнання та проведено аналіз ризиків для якості при виробництві на хіміко-фармацевтичних підприємствах.

Висновки по роботі повністю відображають отримані результати. Написані коректно та лаконічно. У висновках повністю відображена наукова новизна роботи, її практичне значення.

Зміст дисертації викладено чітко, логічно й послідовно. Зроблені автором висновки цілком обґрунтовані, добре та в повній мірі висвітлюють зміст роботи.

Дискусійні положення та зауваження до дисертаційної роботи

Незважаючи на високий рівень вирішених у дисертаційній роботі завдань, окремі її положення вимагають уточнення, а, отже, є підстави зробити декілька зауважень:

1. У розділі «Матеріали та методи» під час опису розробки методики кількісного визначення гесперидину в складі твердих дисперсних систем, отриманих методом відцентрового формування волокон, варто було би детальніше описати етап приготування досліджуваного розчину, зокрема, зазначити точне співвідношення реагентів, а саме розчинів ТДС гесперидину та феруму (III) хлориду, що використовувалися для одержання забарвленого продукту зеленого кольору.

2. У результатах дослідження щодо інгібування перекисного окиснення ліпідів у сироватці крові людини гесперидином та ТДС флавоноїда доцільно було також представити дані порівняння з еталонним антиоксидантом, наприклад, аскорбіноювою кислотою або тролоксом, які використовувалися в інших експериментальних моделях.

3. В тексті роботи наявні поодинокі орфографічні помилки, невдалі вислови та термінологічні неточності. Наприклад, вживаються терміни «тверда дисперсна система» та «тверда дисперсія» як синоніми, що є некоректним, оскільки останній не відображає повною мірою наукову суть явища і обумовлює термінологічну неоднозначність. Також у таблиці 3.8 формулювання «Відсотковий вміст компонентів, %» є тавтологічним, оскільки одиниця виміру «%» вже містить інформацію про відсотковий характер значень. Для уникнення дублювання змісту коректно було б використати одне з двох формулювань: або «Вміст компонентів, %», або «Відсотковий вміст компонентів».

Однак, зазначені вище зауваження не зменшують наукової новизни і практичної значущості дисертаційної роботи, не впливають на положення, які виносяться на захист і не знижують її загальної позитивної оцінки.

Загальний висновок

На підставі викладеного вище вважаю, що дисертаційна робота Лісового Вадима Миколайовича за темою «Розроблення полімерної твердої дисперсної системи фармацевтичного призначення з використанням метода відцентрового формування» є завершеним науковим дослідженням, яке за актуальністю, новизною, достовірністю результатів і висновків, теоретичним і практичним значенням, публікаціям у фахових виданнях, за рівнем виконання і впровадження відповідає вимогам Наказу Міністерства освіти та науки України «Порядок 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 Лісовий Вадим Миколайович на основі публічного захисту заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 161 Хімічні технології та інженерія.

Офіційний рецензент:

кандидат технічних наук, доцент,
доцент кафедри хімічних технологій
та ресурсозбереження Київського національного
університету технологій та дизайну

Ірина ЛЯШОК

Підпис *Ляшок Ірина*
засвідчую
Зав. КАНЦ *Ляшок Ірина*

