

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

РЕЦЕНЗІЯ

офіційного рецензента, доктора технічних наук, професора, професора кафедри хімічних технологій та ресурсозбереження Київського національного університету технологій та дизайну **Савченка Богдана Михайловича** 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

Дисертаційна робота присвячена актуальному напрямку досліджень хіміко-фармацевтичної галузі, який стосується розроблення технологій підвищення розчинності важкорозчинного активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ) шляхом отримання полімерних композиційних матеріалів у формі твердих дисперсних систем (ТДС). У хімічній та фармацевтичній промисловості при синтезі та вивченні нових сполук значна частка перспективних субстанцій характеризується низькою розчинністю у водному середовищі, що значно знижує їх біодоступність і обмежує можливості практичного застосування. Вирішення цього завдання вимагає впровадження нових технологічних рішень, які поєднують підходи хімії функціональних матеріалів та хіміко-фармацевтичних технологій.

Обґрунтованість вибору автором відцентрового формування волокон як способу отримання ТДС для підвищення розчинності важкорозчинної у воді сполуки полягає у високій ефективності, економічності та відносно легкій масштабованості методу.

Дисертант застосував технологію утворення ТДС методом відцентрового формування волокон для покращення розчинності гесперидину, який є відомим представником біологічно активних сполук класу флавоноїдів та характеризується широким спектром фармакологічних властивостей. Проте, оскільки його терапевтичний потенціал обмежується низькою розчинністю у воді, що, відповідно, обумовлює його знижену біодоступність і ускладнює практичне використання, розробка способів підвищення його розчинності є важливим напрямком наукових розвідок.

Зважаючи на це, розробка полімерних ТДС з використанням методу відцентрового формування волокон є науково обґрунтованим і технологічно перспективним завданням, що підтверджує актуальність теми дисертаційної роботи.

Зв'язок дисертації з науковими програмами, планами, темами

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; 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.); ініціативної НДР «Фундаментальні технології розробки та виробництва лікарських засобів» (№ державної реєстрації НДР O121U114647 (2021-2025 рр.)); ініціативної НДР «Розробка інноваційних лікарських засобів на базі плейотропних ефектів активних фармацевтичних інгредієнтів» (№ державної реєстрації НДР O121U114646 (2021-2025 рр.)).

Ступінь обґрунтованості і достовірності наукових досліджень, висновків та рекомендацій

Дисертаційна робота має логічну побудову, її автор комплексно підійшов до постановки проблеми, формулювання задач, обрав надійні методи та прийоми дослідження. Обсяг наукового матеріалу достатній для обґрунтування всіх положень та висновків, що враховують результати як теоретичних, так і експериментальних досліджень. Висновки сформульовані чітко, коректно, лаконічно, є науково обґрунтованими та відповідають змісту роботи.

В основу наукового дослідження з позицій теоретичного підґрунтя закладено праці вітчизняних та зарубіжних вчених у галузі хімії, біології та фармації. У дисертаційній роботі використані такі сучасні методи досліджень, як інфрачервона спектроскопія з Фур'є перетворенням, рентгеноструктурний аналіз, диференційна скануюча калориметрія, скануюча електронна мікроскопія, УФ-спектрофотометрія. Експериментальні дослідження проводилися із використанням сучасного, каліброваного обладнання та якісних реактивів від провідних світових виробників.

Обґрунтованість наукових досліджень та висновків автора підтверджується їх апробацією на науково-практичних конференціях, публікаціями та актами впровадження.

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.

Здобувачем вперше розроблено лабораторну та промислово-дослідну технології полімерного композиційного матеріалу у вигляді ТДС гесперидину, отриманої методом відцентрового формування волокон.

Встановлено, що у складі полімерної ТДС на основі гесперидину ПВП К-17 та манітолу у відсотковому співвідношенні 10:80:10, отриманої методом відцентрового формування волокон, розчинність флавоноїда у воді вища у 170,7 раза порівняно з розчинністю гесперидину як індивідуальної речовини, а середній діаметр отриманих волокон цієї ТДС становить $4,9 \pm 2,1$ мкм, що було підтверджено за допомогою методу скануючої електронної мікроскопії.

Вперше встановлено 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. Крім того, 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).

Практичне значення одержаних результатів

Практична цінність 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. Це, відповідно, дозволить розширити технологічну базу створення ефективних активних фармацевтичних інгредієнтів антиоксидантної дії на основі гесперидину з покращеною біодоступністю та 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

(підтверджено відповідними актами): АТ «Фармак» (м. Київ), Інститут фізико-органічної хімії та вуглехімії ім. Л.М. Литвиненка НАН України (м. Київ), ТОВ «Ковлар груп» (м. Київ).

Розроблена технологія полімерних твердих дисперсних систем гесперидину, отриманих за допомогою відцентрового формування волокон, та результати досліджень полімерних композиційних матеріалів впроваджено в освітній процес підготовки бакалаврів 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 теоретичні положення, результати експериментальних досліджень та висновки, викладені в дисертації, знайшли відображення в 35 наукових працях, з яких: 5 статей у наукових фахових виданнях України, 4 – у виданнях, що індексуються у науко-метричній базі Scopus; 3 – в інших виданнях, які додатково висвітлюють результати дослідження; тези 23 доповідей на наукових конференціях.

Ознайомлення та детальний аналіз представлених наукових праць дає змогу стверджувати, що елементи наукової новизни, на яких базується дисертація, у повній мірі викладено у статтях та тезах доповідей. Зміст публікацій, характеристика видань відповідають вимогам відображення наукових положень дисертаційної роботи.

Відсутність порушення академічної доброчесності

Отримані результати свідчать про високу індивідуальність роботи. Згідно звіту подібності за результатами перевірки дисертаційної роботи на текстові співпадіння можна зробити висновок, що дисертаційна робота Лісового Вадима Миколайовича є результатом самостійних досліджень здобувача і не містить елементів фальсифікації, не виявлено текстових запозичень і використання

наукових результатів інших науковців без посилань на відповідні джерела, порушення академічної доброчесності відсутнє.

Аналіз структури і змісту дисертаційної роботи

Дисертаційна робота Лісового Вадима Миколайовича є цілісною, завершеною науковою працею. Її рукопис містить повний комплекс відповідних встановленим вимогам структурних елементів: анотацію, вступ, п'ять розділів, висновки, список використаних джерел та додатки. Основний текст роботи викладено на 152 сторінках. Загальний обсяг роботи становить 222 сторінки. У тексті дисертації розміщено 24 таблиці, 48 рисунків, 6 додатків, список використаних джерел з 223 найменуваннями.

Анотація дисертаційної роботи у повній мірі та обсязі відображає її структуру, розкриває отримані наукові результати та висновки, структуру та упорядковану логіку проведеного дослідження.

Вступ до дисертаційної роботи містить всі необхідні структурні елементи, у тому числі інформацію щодо практичної апробації результатів дослідження, а також особистого внеску автора у наукові дослідження.

Перший розділ присвячено науковому огляду науково-літературних джерел щодо використання методу відцентрового формування волокон для отримання полімерних твердих дисперсних систем. Доволі широко висвітлено аспекти використання полімерних носіїв у фармацевтичній промисловості, зокрема для розробки композиційних матеріалів у формі твердих дисперсних систем. Детально описано технологічні особливості процесу відцентрового формування волокон, а також проаналізовано типові обладнання, яке застосовується як у дослідницьких лабораторіях, так і в промисловому виробництві. У даному розділі також розглянуто властивості гесперидину та підходи до підвищення його розчинності. Автор сформулював мету і завдання дисертації на основі огляду літератури.

Другий розділ присвячений опису матеріалів, обладнання та методів, які застосовувалися під час експериментальної частини роботи. Розглянуто технологію отримання твердих дисперсних систем гесперидину за допомогою

відцентрового формування волокон. Визначено ключові параметри валідації методики для кількісного аналізу гесперидину в цих системах. Також наведено методики дослідження фізико-хімічних, морфологічних і фармако-технологічних характеристик отриманих ТДС гесперидину, а також їх антиоксидантної активності.

У третьому розділі представлено результати розробки і характеристики морфології та фізико-хімічних властивостей полімерних твердих дисперсних систем гесперидину, отриманих методом відцентрового формування волокон. Наведено результати валідації спектрофотометричної методики кількісного визначення гесперидину у складі полімерних ТДС, отриманих методом відцентрового формування волокон, а також дані дослідження кінетики розчинення флавоноїда у складі розроблених зразків ТДС.

У четвертому розділі дисертації представлено результати дослідження антиоксидантної активності гесперидину та його високорозчинної твердої дисперсної системи, отриманої методом відцентрового формування волокон. Автором доведено, що тверда дисперсна система гесперидину на основі ПВП К-17 та манітолу демонструє дозозалежну антиоксидантну активність у модельних системах перекисного окиснення ліпідів і білків сироватки крові людини, а також має вищу здатність до нейтралізації радикалів DPPH у порівнянні з чистим флавоноїдом.

У п'ятому розділі представлено розробку промислово-дослідної технології полімерного композиційного матеріалу гесперидину методом відцентрового формування волокон. Проведено дослідження фармако-технологічних характеристик і стабільності ТДС. Розроблено технологічну схему, визначено основне промислове обладнання і виконано аналіз ризиків для якості в процесі виробництва.

Висновки, зроблені автором за результатами дослідження є змістовними та розкривають результати виконання поставлених завдань дослідження.

Дискусійні положення та зауваження до дисертаційної роботи

Робота виконана на належному науковому рівні, але, водночас, доцільно окреслити деякі зауваження та надати відповідні побажання:

1. У роботі недостатньо повно представлено опис конструкції лабораторної установки для виробництва твердої дисперсної системи гесперидину, зокрема не наведено інформації про діаметр отворів обертової головки, відстань від головки до колектора, тощо.

2. У роботі не надано аргументованого пояснення щодо вибору критерію прийнятності для визначення кількісного вмісту гесперидину в 100 г твердої дисперсної системи із встановленими межами від 9,90 г до 10,10 г.

3. При вивченні фізико-хімічних характеристик ТДС гесперидину доцільно було би також включити фізичні суміші компонентів систем як контрольні зразки, щоб відрізнити ефекти взаємодії, що виникають у процесі утворення ТДС від простого змішування.

Попри це, зазначені зауваження не знижують загальної позитивної оцінки дисертації Лісового Вадима Миколайовича, а мають суто дискусійний характер.

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:
доктор технічних наук, професор,
професор кафедри хімічних технологій
та ресурсозбереження
Київського національного університету
технологій та дизайну

Богдан САВЧЕНКО

