

До разової спеціалізованої вченої ради
PhD15613
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 **Яременка Володимира Володимировича** «Розроблення полімерного композиційного матеріалу з активним фармацевтичним інгредієнтом протизапальної дії», 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 Яременка Володимира Володимировича присвячена розробленню полімерного композиційного матеріалу з активним фармацевтичним інгредієнтом протизапальної дії – мефенаміною кислотою – у формі твердих дисперсних систем та дослідженню закономірностей формування його структури і властивостей залежно від складу та способу одержання.

Актуальність теми дисертаційного дослідження обумовлена необхідністю розроблення нових технологічних підходів до підвищення біодоступності важкорозчинних активних фармацевтичних інгредієнтів, значна частина яких характеризується низькою розчинністю у воді. Одним із сучасних і найбільш



перспективних напрямів вирішення цієї проблеми є створення полімерних композиційних матеріалів у формі твердих дисперсних систем, що сприяють формуванню аморфного або переважно аморфного стану активної речовини, покращують її змочування, швидкість розчинення та, як наслідок, біодоступність.

Мефенамінова кислота є типовим представником важкорозчинних активних фармацевтичних інгредієнтів II класу за біофармацевтичною класифікаційною системою. Незважаючи на широке клінічне застосування як нестероїдного протизапального засобу, її використання обмежується низькою розчинністю, що обґрунтовує доцільність пошуку сучасних підходів до модифікації фізичного стану активного фармацевтичного інгредієнта та створення полімерних композиційних матеріалів із покращеними характеристиками розчинення.

Особливістю представленої роботи є комплексне дослідження трьох сучасних методів одержання твердих дисперсних систем – відцентрового формування, випаровування розчинника та розпилювального сушіння – із порівняльною оцінкою їх впливу на структурний стан, морфологію, фізико-хімічні властивості, розчинність і швидкість розчинення мефенамінової кислоти. Такий підхід дозволив комплексно оцінити вплив технології одержання на властивості полімерних композиційних матеріалів та науково обґрунтувати вибір найбільш ефективних технологічних рішень.

У зв'язку з цим проведення досліджень за темою дисертації є актуальним, а розроблення полімерного композиційного матеріалу з мефенаміновою кислотою у формі твердих дисперсних систем є важливим науково-прикладним завданням, спрямованим на розвиток сучасних технологій створення полімерних композиційних матеріалів фармацевтичного призначення.

Дисертаційна робота виконана у відповідності до:

- наукового напрямку КНУТД № 21/24 «Фундаментальні технології активного довголіття»;

- наукового напрямку КНУТД № 39/24 «Створення волокнистих композиційних матеріалів на основі природних полімерів та дослідження їх властивостей»;
- держбюджетної науково-дослідної роботи № 16.04.79 МВ ДБ «Розробка технології засобів первинної медичної допомоги військовослужбовцям та цивільному населенню з мінно-вибуховими травмами та опіками» (№ державної реєстрації 0125U000412);
- ініціативної НДР «Фундаментальні технології розробки та виробництва лікарських засобів» (№ державної реєстрації НДР 0121U114647 (2021–2025 рр.));
- ініціативної НДР «Розробка фармацевтичних композицій з контрольованим вивільненням активних фармацевтичних інгредієнтів» (№ державної реєстрації НДР 0123U102539 (2023–2028 рр.)).

Наведене свідчить про актуальність обраної тематики, її відповідність сучасним напрямкам розвитку хімічної технології, матеріалознавства та фармацевтичної науки, а також підтверджує безпосередній зв'язок дисертаційної роботи з виконанням фундаментальних і прикладних науково-дослідних робіт Київського національного університету технологій та дизайну.

Ступінь обґрунтованості і достовірності наукових досліджень, висновків та рекомендацій

Дисертаційна робота Яременка Володимира Володимировича є завершеним комплексним науковим дослідженням, виконаним на належному науково-методичному рівні.

Обґрунтованість наукових положень, висновків та рекомендацій, що виносяться на захист, забезпечується чіткою постановкою мети і завдань дослідження, логічною послідовністю виконання роботи, комплексним підходом до вирішення поставленої науково-прикладної задачі та узгодженістю отриманих експериментальних результатів із сформульованими висновками.

Достовірність отриманих результатів забезпечується використанням сучасних взаємодоповнювальних фізико-хімічних, технологічних та аналітичних методів дослідження, які дозволили комплексно оцінити вплив складу полімерних композиційних матеріалів і способу їх одержання на структурний стан, морфологію, фізико-хімічні властивості, розчинність, швидкість розчинення та стабільність мефенамінової кислоти. Для підтвердження отриманих результатів використано комплекс сучасних методів аналізу, зокрема диференціальну скануючу калориметрію (DSC), термогравіметричний аналіз (TGA), порошкову рентгенівську дифракцію (PXRD), інфрачервону спектроскопію з Фур'є-перетворенням (FTIR), сканувальну електронну мікроскопію (SEM), а також фармако-технологічні та спектрофотометричні методи дослідження.

Важливою перевагою дисертаційної роботи є комплексне порівняльне дослідження полімерних композиційних матеріалів, одержаних трьома різними технологічними методами із застосуванням різних полімерних носіїв та допоміжних компонентів, що дозволило встановити закономірності формування структурного стану мефенамінової кислоти та науково обґрунтувати вибір найбільш ефективних композицій і способів їх одержання.

Представлені у дисертаційній роботі наукові положення, результати експериментальних досліджень, висновки та практичні рекомендації є достатньо обґрунтованими, достовірними й повною мірою підтверджують досягнення поставленої мети дослідження.

Наукова новизна отриманих результатів

Отримані у процесі виконання дисертаційної роботи наукові результати в сукупності дозволили розв'язати важливе науково-прикладне завдання розроблення полімерного композиційного матеріалу з активним фармацевтичним інгредієнтом протизапальної дії – мефенаміновою кислотою – у формі твердих дисперсних систем із підвищеною розчинністю та наукового обґрунтування технологічних підходів до його одержання.

Здобувачем вперше проведено комплексне порівняльне дослідження широкого спектра технологічних підходів до отримання твердих дисперсних систем мефенамінової кислоти та встановлено їх визначальний вплив на структурний стан і фізико-хімічні властивості активного фармацевтичного інгредієнта. Встановлено, що метод спільного подрібнення забезпечує підвищення розчинності мефенамінової кислоти до 71,24 раза, метод відцентрового формування волокон – до 38,9 раза, тоді як методи випаровування розчинника та розпилювального сушіння – до 13,6 та 13,2 раза відповідно порівняно з вихідною субстанцією.

Доведено, що одержані полімерні композиційні матеріали забезпечують формування аморфного або переважно аморфного стану мефенамінової кислоти, а також встановлено взаємозв'язок між способом одержання, структурним станом активного фармацевтичного інгредієнта та його розчинністю і швидкістю розчинення. Науково обґрунтовано оптимальний композиційно-технологічний підхід до створення полімерних композиційних матеріалів на основі гідроксипропілметилцелюлози та цетилпіридинію хлориду із застосуванням математичного планування експерименту та принципів Quality by Design (QbD).

Отримані результати характеризуються високим рівнем наукової новизни, є достатньо обґрунтованими та становлять вагомий внесок у розвиток технології полімерних композиційних матеріалів і твердих дисперсних систем фармацевтичного призначення.

Практичне значення одержаних результатів

Практичне значення отриманих результатів полягає у розробленні та науковому обґрунтуванні композиційно-технологічного підходу до створення полімерних композиційних матеріалів мефенамінової кислоти у формі твердих дисперсних систем із підвищеною розчинністю, який може бути реалізований на сучасних хіміко-фармацевтичних виробництвах. Запропоновані технологічні рішення розширюють технологічну базу створення лікарських засобів на основі важкорозчинних активних фармацевтичних інгредієнтів із покращеними

біофармацевтичними характеристиками, а також обґрунтовують доцільність застосування методу розпилювального сушіння як перспективної технології для подальшого масштабування виробництва відповідно до принципів Quality by Design (QbD).

Запропоновані методичні підходи та отримані прикладні результати впроваджено в діяльність підприємств і наукових організацій України (підтверджено відповідними актами): АТ «Фармак» (м. Київ) та Інституту фізико-органічної хімії і вуглехімії ім. Л. М. Литвиненка НАН України (м. Київ).

Результати дисертаційної роботи впроваджено в освітньо-науковий процес підготовки фахівців за спеціальністю 161 «Хімічні технології та інженерія» за освітньо-професійною програмою «Європейська космецевтика» на кафедрі промислової фармації КНУТД та використовуються під час підготовки кваліфікаційних робіт магістрів, а також у навчальному процесі кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Інституту хімії та хімічних технологій Національного університету «Львівська політехніка».

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

Результати дисертаційного дослідження знайшли належне відображення у 30 наукових працях, серед яких 4 статті у наукових фахових виданнях України, 1 стаття у виданні, що індексується міжнародною наукометричною базою Scopus, 3 публікації в інших наукових виданнях, а також 22 тези доповідей, опубліковані за матеріалами всеукраїнських і міжнародних наукових конференцій. Такий обсяг апробації та оприлюднення результатів свідчить про їхню достатню наукову перевірку, відповідність тематиці дисертаційного дослідження та належний рівень представлення науковій спільноті.

Результати дисертаційної роботи пройшли належну апробацію на міжнародних і всеукраїнських наукових конференціях. Опубліковані наукові праці повною мірою відображають основні результати дослідження, його

наукову новизну та практичне значення. Усі наукові положення, висновки та результати, винесені на захист, здобувач отримав особисто.

Відсутність порушення академічної доброчесності

За результатами аналізу представлених матеріалів фактів порушення принципів академічної доброчесності не встановлено. Яременко Володимир Володимирович під час виконання дисертаційної роботи дотримувався вимог академічної доброчесності та законодавства України про авторське право, порушень яких, зокрема академічного плагіату, не виявлено. У дисертації наведено посилання на відповідні джерела, включені до списку використаної літератури, а також визначено особистий внесок здобувача у наукові праці, опубліковані у співавторстві.

Аналіз змісту дисертаційної роботи

Дисертаційна робота Яременка Володимира Володимировича є завершеним самостійним науковим дослідженням, яке складається зі вступу, п'яти розділів, висновків, списку використаних джерел (182 найменування на 27 сторінках) та 8 додатків (16 сторінок). Робота містить 25 таблиць і 56 рисунків. Основний текст дисертації викладено на 183 сторінках, загальний обсяг роботи становить 256 сторінок.

У вступі дисертантом обґрунтовано актуальність теми дослідження, визначено мету, завдання, об'єкт, предмет і методи дослідження, наведено наукову новизну, практичне значення одержаних результатів, особистий внесок здобувача, апробацію результатів дослідження та публікації за темою дисертації.

У першому розділі виконано ґрунтовний аналіз науково-літературних джерел щодо використання полімерних матеріалів у хіміко-фармацевтичній технології, зокрема у складі твердих дисперсних систем для підвищення розчинності важкорозчинних активних фармацевтичних інгредієнтів. Також розглянуто сучасні методи одержання твердих дисперсних систем, проаналізовано фізико-хімічні, фармакологічні та біофармацевтичні

властивості мефенамінової кислоти як модельного активного фармацевтичного інгредієнта з протизапальною дією.

У другому розділі описано матеріали, обладнання та методики проведення експериментальних досліджень. Зокрема, наведено способи одержання твердих дисперсних систем мефенамінової кислоти методами вологого гранулювання, спільного подрібнення, електроформування волокон, відцентрового формування волокон, випаровування розчинника та розпилювального сушіння. Також описано сучасні фізико-хімічні, морфологічні, фармако-технологічні та аналітичні методи дослідження отриманих систем.

У третьому розділі представлено результати експериментальних досліджень полімерних композиційних матеріалів мефенамінової кислоти у формі твердих дисперсних систем, отриманих різними технологічними методами. Досліджено їхні фізико-хімічні, морфологічні та фармако-технологічні властивості, структурний стан активного фармацевтичного інгредієнта, розчинність і профілі розчинення *in vitro*. На підставі комплексного аналізу встановлено вплив складу композиції та способу одержання на властивості отриманих твердих дисперсних систем.

У четвертому розділі наведено результати математичного планування експерименту та ризикоорієнтованого обґрунтування складу і технології твердих дисперсних систем мефенамінової кислоти. На підставі інтегральної оцінки показників якості обґрунтовано вибір оптимальної композиційно-технологічної комбінації для одержання полімерного композиційного матеріалу.

П'ятий розділ присвячено обґрунтуванню промислової технології отримання полімерного композиційного матеріалу у формі твердих дисперсних систем методом розпилювального сушіння. Наведено технологічну схему виробництва, обґрунтовано вибір основного технологічного обладнання та проведено аналіз ризиків під час масштабування технології відповідно до принципів Quality by Design (QbD).

Висновки повністю відповідають поставленим меті та завданням дослідження, логічно узагальнюють отримані результати, відображають наукову новизну та практичне значення виконаної роботи.

Зміст дисертації викладено чітко, логічно й послідовно. Сформульовані автором висновки є достатньо обґрунтованими, відповідають отриманим експериментальним результатам і повною мірою розкривають зміст виконаного дослідження.

Дискусійні положення та зауваження до дисертаційної роботи

Незважаючи на високий науковий рівень виконаної дисертаційної роботи, її актуальність, наукову новизну та практичну цінність, окремі положення мають дискусійний характер або потребують додаткового уточнення, що дає підстави висловити такі зауваження:

1. У дисертаційній роботі досліджено вплив різних полімерних носіїв, поверхнево-активних речовин та технологічних методів одержання на властивості твердих дисперсних систем мефенамінової кислоти. Разом із тим, доцільно було б більш детально обґрунтувати критерії вибору саме гідроксипропілметилцелюлози як оптимального полімерного носія для подальшої оптимізації складу полімерного композиційного матеріалу.

2. У роботі проведено дослідження розчинності та швидкості розчинення полімерних композиційних матеріалів. Разом із тим, доцільно було б коротко обґрунтувати, чому саме ці показники були обрані як основні критерії оцінки ефективності розроблених систем.

3. У роботі науково обґрунтовано вибір методу розпилювального сушіння як найбільш перспективного для промислового впровадження. Разом із тим, було б доцільно більш детально висвітлити перспективи використання запропонованого композиційно-технологічного підходу під час розроблення полімерних композиційних матеріалів для інших важкорозчинних активних фармацевтичних інгредієнтів.

Однак наведені зауваження мають переважно дискусійний характер, не зменшують наукової новизни, практичного значення та достовірності

отриманих результатів, не впливають на обґрунтованість сформульованих висновків і не змінюють загальної позитивної оцінки дисертаційної роботи.

Загальний висновок

Дисертаційна робота Яременка Володимира Володимировича «Розроблення полімерного композиційного матеріалу з активним фармацевтичним інгредієнтом протизапальної дії» є завершеним, самостійно виконаним науковим дослідженням, у якому на високому науковому та методичному рівні вирішено актуальне науково-прикладне завдання щодо розроблення полімерного композиційного матеріалу у формі твердої дисперсної системи, встановлення закономірностей впливу її складу та технології одержання на структурний стан і фізико-хімічні властивості активного фармацевтичного інгредієнта, а також наукового обґрунтування композиційно-технологічного підходу до підвищення його розчинності.

Отримані результати характеризуються науковою новизною, достатнім рівнем обґрунтованості та достовірності, мають вагоме значення для розвитку наукових засад створення полімерних композиційних матеріалів і твердих дисперсних систем важкорозчинних активних фармацевтичних інгредієнтів, а також мають практичну цінність, що підтверджується впровадженням результатів дослідження у виробничу, науково-дослідну та освітню діяльність. Сукупність отриманих результатів, їх апробація, достатній рівень публікаційної активності здобувача та впровадження результатів роботи свідчать про високий науковий рівень виконання дисертаційної роботи.

За актуальністю, науковою новизною, теоретичним і практичним значенням, обсягом та рівнем проведених досліджень дисертаційна робота повністю відповідає вимогам Постанови Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44 «Порядок присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», а її автор, Яременко Володимир Володимирович, 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

