

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, асистента кафедри промислової фармації Київського національного університету технологій та дизайну **Ресницького Іллі Вячеславовича** 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

Одним із перспективних напрямів хімічної технології є розроблення полімерних композиційних матеріалів. При цьому шляхом раціонального вибору компонентного складу та технології одержання забезпечується цілеспрямоване формування структури матеріалу і регулювання його функціональних характеристик. Особливого значення такі дослідження набувають у хіміко-фармацевтичній галузі, де полімерні композиційні матеріали використовуються як функціональні матриці для модифікації властивостей активних фармацевтичних інгредієнтів.

У дисертаційній роботі полімерні композиційні матеріали розроблено у формі твердих дисперсних систем, що являють собою композиції, сформовані на основі полімерної матриці, активного фармацевтичного інгредієнта та допоміжних компонентів. Такий підхід дозволяє керувати структурним станом активної речовини, забезпечувати її високодисперсний розподіл у полімерній



матриці, формувати міжмолекулярні взаємодії між компонентами системи та, як наслідок, покращувати розчинність і швидкість розчинення.

У роботі використано мефенамінову кислоту – протизапальний активний фармацевтичний інгредієнт, що належить до II класу за біофармацевтичною системою класифікації, яка характеризується низькою розчинністю у воді за достатньої проникності крізь біологічні мембрани. Такі властивості обмежують її використання та визначають необхідність розроблення нових технологічних підходів до модифікації її фізико-хімічних властивостей.

Дисертаційна робота містить комплексне дослідження способів одержання полімерних композиційних матеріалів у формі твердих дисперсних систем. Автором здійснено порівняльний аналіз отримання твердих дисперсних систем сучасними технологічними методами, а саме спільним подрібненням, вологим гранулюванням, випаровуванням розчинника, розпилювальним сушінням, а також електроформуванням і відцентровим формуванням волокон. Такий підхід дозволив встановити закономірності впливу технології одержання на структуру, морфологію, розчинність і біофармацевтичні властивості полімерних композиційних матеріалів та науково обґрунтувати вибір найбільш перспективної технології для подальшого масштабування.

Таким чином, тема дисертаційної роботи є безперечно актуальною, оскільки присвячена вирішенню важливого науково-прикладного завдання у галузі хімічної технології полімерних композиційних матеріалів, а саме розробленню сучасних композиційно-технологічних підходів до створення твердих дисперсних систем із керованими властивостями, що мають перспективи практичного впровадження у хіміко-фармацевтичному виробництві.

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.)).

Ступінь обґрунтованості і достовірності наукових досліджень, висновків та рекомендацій

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

Наукові положення, висновки та практичні рекомендації, наведені у дисертації, є достатньо аргументованими та ґрунтуються на комплексному експериментальному дослідженні. В даній роботі чітко поставлені мета і завдання дослідження, послідовно реалізовано методології дослідження, застосовано сучасні підходи до планування експерименту, а також всебічно проаналізовано отримані результати.

Достовірність результатів підтверджується використанням комплексу сучасних фізико-хімічних, структурних, технологічних та аналітичних методів дослідження, що взаємно доповнюють один одного.

Безперечною перевагою дисертаційної роботи є проведення системного порівняльного аналізу різних технологій одержання твердих дисперсних систем із використанням полімерних носіїв і допоміжних компонентів. Це дозволило встановити закономірності формування структури полімерних композиційних матеріалів, визначити взаємозв'язок між технологічними параметрами, складом систем і їх функціональними властивостями, а також науково обґрунтувати вибір найбільш перспективних композиційно-технологічних рішень.

Загалом представлені у дисертації результати досліджень, сформульовані наукові положення, висновки та практичні рекомендації є достатньо обґрунтованими, достовірними й логічно узгодженими, що свідчить про досягнення автором поставленої мети та успішне вирішення визначених завдань дослідження.

Наукова новизна отриманих результатів

Наукова новизна дисертаційної роботи полягає у комплексному дослідженні та порівняльній оцінці сучасних технологій одержання полімерних композиційних матеріалів у формі твердих дисперсних систем мефенамінової кислоти. Проведено порівняльний аналіз ефективності методів вологого гранулювання, спільного подрібнення, випаровування розчинника, розпилювального сушіння, електроформування та відцентрового формування волокон щодо їх впливу на фізико-хімічні властивості композиційних матеріалів.

Встановлено, що найбільш ефективним способом підвищення розчинності мефенамінової кислоти є метод спільного подрібнення, який забезпечує її збільшення до 71,24 раза порівняно з вихідною субстанцією. Високу ефективність також продемонстрували метод відцентрового формування волокон (до 38,9 раза), а також методи випаровування розчинника і розпилювального сушіння, які забезпечували підвищення розчинності до 13,6 та 13,2 раза відповідно.

На підставі комплексу сучасних фізико-хімічних, структурних, технологічних та аналітичних методів дослідження встановлено закономірності формування аморфного або переважно аморфного стану мефенамінової кислоти у складі полімерних композиційних матеріалів. Доведено взаємозв'язок між технологією одержання, структурним станом активного фармацевтичного інгредієнта та його розчинністю і швидкістю розчинення, що має важливе значення для наукового обґрунтування вибору технології отримання твердих дисперсних систем із заданими властивостями.

Практичне значення одержаних результатів

Практичне значення дисертаційної роботи полягає у створенні науково обґрунтованих композиційно-технологічних рішень щодо одержання полімерних композиційних матеріалів у формі твердих дисперсних систем мефенамінової кислоти, які забезпечують покращення її фізико-хімічних і біофармацевтичних характеристик.

Важливим практичним результатом дослідження є наукове обґрунтування вибору перспективних технологій одержання твердих дисперсних систем з урахуванням їхньої ефективності та можливостей промислового впровадження. Зокрема, доведено перспективність застосування методу розпилювального сушіння як технологічної платформи для масштабування виробництва полімерних композиційних матеріалів відповідно до сучасних принципів Quality by Design (QbD), що підвищує практичну значущість отриманих результатів для хіміко-фармацевтичної промисловості.

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 достатньо повно висвітлені у наукових публікаціях автора. За темою дисертації опубліковано 30 наукових праць, з яких 4 статті – у фахових наукових виданнях України, 1 стаття – у виданні, що індексується міжнародною наукометричною базою Scopus, 3 статті – в інших наукових виданнях, а також 22 тези доповідей у матеріалах міжнародних та всеукраїнських науково-практичних конференцій.

Достатня кількість публікацій та їхня тематична відповідність змісту дисертаційної роботи підтверджують належний рівень апробації отриманих результатів і їх позитивне представлення фаховій науковій спільноті.

Аналіз опублікованих праць свідчить, що вони повною мірою відображають зміст дисертації, її наукову новизну, практичне значення та основні результати. Особистий внесок здобувача у виконання дослідження є беззаперечним, а всі наукові положення, висновки та результати, що виносяться на захист, отримані здобувачем особисто.

Відсутність порушення академічної доброчесності

За результатами аналізу дисертаційної роботи ознак порушення принципів академічної доброчесності не встановлено. Дисертаційне дослідження виконано з дотриманням вимог чинного законодавства України у сфері академічної доброчесності та авторського права.

У роботі коректно наведено посилання на використані наукові джерела, які включено до списку використаної літератури, а також чітко визначено особистий внесок здобувача в наукові праці, опубліковані у співавторстві. Ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації чи інших порушень академічної доброчесності під час ознайомлення з дисертацією не виявлено.

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** автором належним чином обґрунтовано актуальність обраної тематики, сформульовано мету і завдання дослідження, визначено об'єкт, предмет і використані методи дослідження, висвітлено наукову новизну та практичне значення отриманих результатів, наведено відомості щодо апробації роботи, публікацій і особистого внеску здобувача.

Перший розділ присвячено критичному аналізу сучасного стану наукових досліджень у сфері створення полімерних композиційних матеріалів для хіміко-фармацевтичного застосування. Особливу увагу приділено використанню твердих дисперсних систем як ефективного способу підвищення розчинності важкорозчинних активних фармацевтичних інгредієнтів, узагальнено сучасні технології їх одержання та проаналізовано фізико-хімічні й біофармацевтичні властивості мефенамінової кислоти.

У **другому розділі** наведено характеристику використаних матеріалів, обладнання та методичного забезпечення досліджень. Детально описано технологічні підходи до одержання полімерних композиційних матеріалів у формі твердих дисперсних систем, а також комплекс сучасних фізико-хімічних, структурних, морфологічних, фармако-технологічних і аналітичних методів, застосованих для їх всебічної характеристики.

У **третьому розділі** представлено результати експериментальних досліджень, присвячених оцінці впливу складу композицій і технології одержання на властивості полімерних композиційних матеріалів. Автором досліджено структурний стан мефенамінової кислоти, морфологічні особливості, фізико-хімічні характеристики, розчинність і кінетику розчинення

твердих дисперсних систем, що дало змогу встановити закономірності формування їхніх функціональних властивостей.

У четвертому розділі наведено результати математичного планування експерименту, виконано оцінку критичних факторів, що впливають на якість полімерних композиційних матеріалів, та здійснено ризикоорієнтоване обґрунтування оптимального складу і технології їх одержання із застосуванням принципів Quality by Design.

П'ятий розділ присвячено розробленню промислово орієнтованої технології отримання полімерного композиційного матеріалу методом розпилювального сушіння. Автором запропоновано технологічну схему виробництва, обґрунтовано вибір технологічного обладнання та проведено аналіз ризиків, пов'язаних із масштабуванням виробничого процесу.

Представлені у дисертації висновки є логічним узагальненням виконаних досліджень, повністю відповідають поставленим меті та завданням, відображають наукову новизну й практичну значущість отриманих результатів.

Дисертаційна робота характеризується чіткою структурою, логічною послідовністю викладу матеріалу та високим рівнем наукової аргументації. Отримані результати належно проаналізовані, а сформульовані автором висновки є переконливими, обґрунтованими та повністю підтверджуються результатами проведених експериментальних досліджень.

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 декілька сучасних методів одержання твердих дисперсних систем, проте для подальшого промислового впровадження рекомендовано метод розпилювального сушіння. Чим, окрім показників розчинності, обґрунтований саме такий вибір?

2. У роботі встановлено суттєвий вплив технології одержання на фізико-хімічні властивості полімерних композиційних матеріалів. Який із досліджених факторів, на Вашу думку, є визначальним для формування аморфного стану мефенамінової кислоти та забезпечення її високої розчинності?

3. Оскільки в роботі сукупністю методів доведено повну аморфізацію мефенамінової кислоти в полімерних матрицях, які самі по собі є гідрофільними, такі системи неминуче характеризуватимуться підвищеною гігроскопічністю. Робота виглядала б фундаментальнішою, якби до неї були включені дослідження динамічної сорбції пари для оптимізації умов зберігання та обґрунтування вимог до первинного пакування розроблених систем.

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 на тему «Розроблення полімерного композиційного матеріалу з активним фармацевтичним інгредієнтом протизапальної дії» є завершеним і самостійно виконаним науковим дослідженням. У роботі науково обґрунтовано композиційно-технологічний підхід до створення полімерного композиційного матеріалу у формі твердої дисперсної системи, встановлено закономірності впливу її складу та способу одержання на структурний стан, фізико-хімічні властивості й розчинність активного фармацевтичного інгредієнта.

Результати дослідження відзначаються науковою новизною, належним рівнем обґрунтованості та достовірності, мають теоретичне значення для подальшого розвитку наукових підходів до створення полімерних композиційних матеріалів із заданими властивостями та практичну цінність для хіміко-фармацевтичної галузі. Практична значущість роботи підтверджується впровадженням її результатів у науково-дослідну, освітню та виробничу діяльність. Достатній рівень апробації результатів, їх публікація у фахових

наукових виданнях та представлення на наукових конференціях свідчать про належну наукову апробацію виконаного дослідження.

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,
асистент кафедри промислової фармації
Київського національного університету
технологій та дизайну



Ілля РЕСНИЦЬКИЙ

