

До разової спеціалізованої вченої ради
PhD15613
у Київський національний
університет технологій та дизайну,
01011, м. Київ, вул. Мала Шияновська, 2

ВІДГУК

доктора технічних наук, професора, професора кафедри хімічної технології переробки пластмас Національного університету «Львівська політехніка» **Гриценка Олександра Миколайовича** 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

Створення нових полімерних композиційних матеріалів (ПКМ) фармацевтичного призначення є одним із найбільш пріоритетних завдань сучасної хімічної науки та практики. Полімерні матеріали сьогодні виступають не просто як інертні допоміжні речовини, а як функціональна основа для формування систем із заданими фізико-хімічними та біофармацевтичними характеристиками.

Ключова проблема, на вирішення якої спрямована робота, полягає у низькій розчинності більшості сучасних активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ). Це створює суттєвий бар'єр для їхнього застосування, оскільки обмежує рівень абсорбції в шлунково-кишковому тракті, знижує біодоступність і терапевтичну ефективність лікарських засобів під час перорального введення.

Вибір мефенамінової кислоти (МК) як модельної речовини для дослідження є обґрунтованим. Згідно з біофармацевтичною системою класифікації (БСК), МК належить до II класу сполук, які мають високу

проникність через мембрани, але низьку розчинність, що робить швидкість розчинення лімітуючим фактором їх всмоктування. Традиційні лікарські форми характеризуються повільною кінетикою вивільнення, що вимагає багаторазового застосування високих доз і підвищує ризик побічних реакцій.

Наукова актуальність дослідження полягає в розробленні технологій твердих дисперсних систем (ТДС), у яких важкорозчинний АФІ молекулярно диспергується в полімерній матриці. Це дозволяє перевести діючу речовину з кристалічного в аморфний стан, що значно знижує енергетичний бар'єр для розчинення, підвищити змочуваність гідрофобної субстанції за рахунок використання гідрофільних полімерних носіїв; суттєво збільшити питому площу поверхні контакту речовини з розчинником завдяки формуванню мікро- та наноструктур.

Технологічна актуальність роботи підсилюється використанням інноваційних та екологічно орієнтованих методів, таких як відцентрове формування волокон і розпилювальне сушіння. Застосування принципів Quality by Design (QbD) та ризикоорієнтованого підходу дозволяє не лише отримати ефективний матеріал у лабораторії, а й забезпечити наукове підґрунтя для стабільного масштабування технології у промислових умовах.

Додатковим підтвердженням актуальності є зв'язок роботи з державними науковими програмами. Дисертаційна робота виконана відповідно 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», а також у межах 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), ініціативних НДР «Фундаментальні технології розробки та виробництва лікарських засобів» (№ державної реєстрації НДР 0121U114647 (2021–2025 рр.)) та «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

Наукові концепції, теоретичні узагальнення та практичні рекомендації, сформульовані в дисертації, відзначаються високим рівнем обґрунтованості й повноти. Автором виконано комплекс теоретико-експериментальних етапів, спираючись на фундаментальні засади сучасних хімічних технологій, фізико-хімічних методів, біохімії та фармації, що гарантувало ефективний міждисциплінарний підхід під час розв'язання поставлених проблем. Дисертантом глибоко опрацьовано передові здобутки як вітчизняної, так і світової наукової спільноти.

Високий ступінь достовірності висунутих теоретичних положень та прикладних розробок досягається завдяки коректно обраній методології планування експериментів. Це підтверджується залученням новітніх дослідницьких методик, використанням високоточного повіреного лабораторного устаткування, а також адекватним застосуванням апарату математичної статистики для аналізу отриманих наборів даних. Винесені на захист положення переконливо доводять значущість наукових здобутків, а підсумкові висновки системно і логічно відображають результати проведеного дослідження.

Основні теоретичні положення, результати експериментальних досліджень та висновки, викладені в дисертації, знайшли відображення у великій кількості публікацій у наукових фахових виданнях та були апробовані на всеукраїнських і міжнародних наукових конференціях.

Результати дослідження опубліковано у 30 наукових працях, з яких: 4 статті у наукових фахових виданнях України, 1 – у виданнях, що індексуються у міжнародній наукометричній базі Scopus; 3 – в інших виданнях, що додатково висвітлюють результати дослідження; тези 22 доповідей на наукових конференціях.

Наукова новизна отриманих результатів

Наукова новизна результатів дисертаційного дослідження не викликає сумнівів та полягає в розробленні екологічно орієнтованих технологій

високорозчинних полімерних композиційних матеріалів у формі твердих дисперсних систем мефенамінової кислоти фармацевтичного призначення, які забезпечують значне підвищення розчинності діючої речовини у воді (до 71,2 раза) та мають значний потенціал для впровадження у сучасне хіміко-фармацевтичне виробництво.

Здобувачем вперше проведено комплексне порівняльне дослідження широкого спектра технологічних підходів до отримання ТДС мефенамінової кислоти, зокрема вологого гранулювання, спільного подрібнення, електро- та відцентрового формування, випаровування розчинника та розпилювального сушіння. Автором доведено визначальний вплив технологічних підходів на структурний стан і біофармацевтичні властивості матеріалів. Встановлено, що найвище зростання розчинності забезпечує метод спільного подрібнення, тоді як аеродинамічні та гідродинамічні технології також демонструють високу ефективність (зокрема, відцентрове формування підвищує розчинність майже у 39 разів). Водночас системи, одержані розпилювальним сушінням, характеризуються найбільш стабільним і лінійним профілем вивільнення, що значно покращує кінетику розчинення *in vitro* у фізіологічному інтервалі pH.

За допомогою комплексу сучасних інструментальних методів (DSC, TGA, XRD, FTIR, SEM) у дисертаційній роботі вперше експериментально підтверджено аморфізацію мефенамінової кислоти та встановлено механізм стабілізації її аморфного стану на молекулярному рівні завдяки утворенню розгалуженої мережі водневих зв'язків. Крім того, застосування вологого гранулювання дозволило успішно вирішити проблему незадовільних мікрометричних властивостей субстанції, забезпечивши формування гранул із відмінною плинністю.

Вагомим науковим здобутком є застосування концепції Quality by Design та математичного планування експерименту, що дозволило оптимізувати склад ТДС мефенамінової кислоти і розробити цілісну технологічну схему промислового виробництва, придатну для індустріального масштабування. Це поглиблює наявні підходи до створення полімерних композиційних матеріалів, базуючись на доведеному взаємозв'язку «склад – технологія – структура –

властивості» та принципах ресурсоефективності.

Практичне значення одержаних результатів

Практичне значення отриманих результатів полягає в тому, що розроблено та науково обґрунтовано технологію полімерних композиційних матеріалів з АФІ мефенаміноювою кислотою у формі ТДС із підвищеною розчинністю, яку можна реалізувати на сучасних хіміко-фармацевтичних виробництвах.

Запропонований композиційно-технологічний підхід до створення полімерних композиційних матеріалів МК у формі ТДС, що передбачає раціональний вибір полімерного носія, поверхнево-активної речовини та способу одержання, забезпечує кероване формування структурного стану МК і суттєве підвищення її розчинності та швидкості розчинення.

Обґрунтовано доцільність застосування методу розпилювального сушіння як перспективної технології для масштабування виробництва ПКМ у формі ТДС на основі ризикоорієнтованого підходу відповідно до принципів QbD, що забезпечує відтворюваність технології в умовах хіміко-фармацевтичного виробництва.

Запропоновані рішення сприяють розширенню технологічної бази створення лікарських засобів на основі важкорозчинних активних фармацевтичних інгредієнтів та формуванню доданої вартості у хіміко-фармацевтичному виробництві.

Використання води як безпечного розчинника (без застосування органічних розчинників) відповідає принципам «зеленої» хімії та сталого розвитку й забезпечує зниження екологічного навантаження під час впровадження розроблених технологій.

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».

Оцінка змісту дисертації, її завершеність та дотримання принципів академічної доброчесності

За змістом дисертаційна робота здобувача Яременка Володимира Володимировича повністю відповідає вимогам і напрямам досліджень освітньо-наукової програми «Хімічні технології та інженерія» третього (освітньо-наукового) рівня вищої освіти зі спеціальності 161 «Хімічні технології та інженерія».

Дослідження є самостійною, завершеною науковою розробкою та демонструє значний особистий внесок автора в удосконалення процесів створення високорозчинних полімерних твердих дисперсних систем для важкорозчинних АФІ із застосуванням ресурсоефективних та екологічних технологій.

Розглянувши звіт подібності за результатами перевірки дисертаційної роботи на текстові збіги, можна зробити висновок, що дисертаційна робота Яременка Володимира Володимировича є результатом самостійних досліджень і не містить елементів фальсифікації, копіювання, фабрикації чи академічного плагіату. Використані ідеї, результати та тексти інших авторів становлять виправдану частку дисертаційної роботи та супроводжуються належними посиланнями на відповідні джерела.

Дисертація складається зі вступу, 5 розділів, висновків, списку використаних джерел (182 найменування на 27 сторінках), 8 додатків (на 16 сторінках) та містить 25 таблиць і 56 рисунків. Основний текст роботи викладено на 183 сторінках. Загальний обсяг роботи становить 256 сторінок.

Аналіз змісту дисертаційної роботи

У **вступі** обгрунтовано важливість та актуальність теми дослідження дисертаційної роботи, сформульовано мету та задачі дослідження, викладено наукову новизну, практичне значення одержаних результатів, подано відомості про структуру та обсяг дисертації, публікації та апробацію результатів, описано особистий внесок здобувача.

У **першому** розділі проаналізовано літературні джерела за темою дисертації та розглянуто тенденції використання полімерних носіїв у хіміко-фармацевтичній технології як функціональних матриць для створення ТДС з метою підвищення розчинності важкорозчинних активних фармацевтичних інгредієнтів. Також комплексно охарактеризовано сучасні технологічні методи отримання ТДС (термічні, на основі розчинників, механохімічні та волокноутворювальні) як перспективні підходи для створення полімерних композиційних матеріалів із покращеною біодоступністю АФІ; наведено особливості цих процесів, їхні переваги та обмеження щодо масштабування в промислових умовах. Крім того, здійснено ґрунтовний аналіз фізико-хімічних і фармакологічних властивостей мефенамінової кислоти (представника II класу БСК), а також проаналізовано технології, що використовуються для подолання проблеми її низької водорозчинності. На основі комплексного огляду науково-літературних джерел здобувачем Яременком Володимиром Володимировичем сформовано мету дисертаційного дослідження, а також визначено основні завдання, необхідні для її досягнення.

У **другому** розділі обгрунтовано та обрано об'єкти дослідження, матеріали, сучасні прилади та оснащення для вивчення фізико-хімічних і фармако-технологічних властивостей мефенамінової кислоти та її твердих дисперсних систем. Визначено перелік фармацевтично прийнятних полімерів для створення ТДС із заданими властивостями. Визначено технології отримання дослідних зразків ТДС, зокрема відцентрове та електроформування волокон, випаровування розчинника, спільне подрібнення, а також вологе гранулювання.

Сформовано комплексний аналітичний підхід для всебічної оцінки

характеристик мефенамінової кислоти та її ТДС.

У **третьому** розділі наведено результати ґрунтового порівняльного аналізу широкого спектра технологій формування твердих дисперсних систем мефенамінової кислоти. Автором послідовно висвітлено особливості та ефективність вологого гранулювання, механохімічної обробки (спільного подрібнення), волокноутворювальних методів (електро- і відцентрового формування), а також технологій на основі випаровування та розпилювального сушіння. Окрім оцінки впливу полімерного складу на розчинність та мікрометричні властивості отриманих матеріалів, у розділі наведено результати вивчення їхньої структурної організації за допомогою комплексу сучасних інструментальних методів. Особливу увагу приділено біофармацевтичній оцінці розроблених систем шляхом аналізу профілів вивільнення *in vitro* у різних середовищах. Завершується розділ доведенням перспективності досліджених ресурсоефективних і безрозчинникових технологій для безпечного та екологічно чистого промислового впровадження.

Четвертий розділ присвячено методології комплексного розроблення та оптимізації складу твердих дисперсних систем мефенамінової кислоти. Дослідження у цьому розділі побудовано на основі настанов ICH Q8 та Q9 із застосуванням концепції Quality by Design. Автором послідовно описано кроки фармацевтичної розробки: від визначення цільового профілю якості та оцінки ризиків до математичного планування багатфакторного експерименту. Особливу увагу приділено пошуку оптимального балансу між природою полімерного носія, типом допоміжних речовин і технологією отримання за допомогою функції бажаності. Окрім технологічних аспектів, розділ містить опис фізико-хімічних досліджень структурного стану розроблених систем і механізмів їх стабілізації. У результаті проведеної роботи в розділі сформульовано науково обґрунтовані рекомендації щодо вибору раціональної та масштабованої технології виробництва ТДС.

П'ятий розділ присвячено розробленню та обґрунтуванню промислової технологічної схеми виробництва розроблених полімерних композицій. Автором послідовно застосовано методологію оцінки ризиків для виявлення

критичних параметрів процесу на всіх його етапах: від підготовки сировини до розпилювального сушіння та пакування. Вагомим здобутком розділу є ґрунтовний опис кожної технологічної стадії з відповідним підбором як лабораторного, так і індустріального обладнання. Дослідження закономірностей впливу робочих параметрів сушарки на структурно-морфологічні характеристики та біофармацевтичні властивості продукту дозволило здобувачу запропонувати надійні алгоритми масштабування технології. Загалом, матеріал розділу переконливо доводить, що застосування ризикоорієнтованого підходу забезпечує високий рівень контролю та стабільності показників якості цільового продукту під час його впровадження в промисловість.

Загальні висновки по дисертації є лаконічними, відповідають поставленим завданням та повністю відображають отримані результати. У висновках повною мірою відображено наукову новизну роботи та її практичне значення.

Дискусійні положення та зауваження до дисертаційної роботи

Незважаючи на високий науковий рівень дисертаційної роботи, варто висловити деякі зауваження та побажання:

1. У першому розділі роботи автор наводить приклади різних підходів до солюбілізації мефенамінової кислоти, зокрема, утворення комплексів включення з похідними циклодекстринів або створення глибокоевтектичних систем, які дають надзвичайно високий коефіцієнт підвищення розчинності (до 400 разів). Чому базовим напрямом дослідження вибрано саме створення полімерних твердих дисперсій, а не циклодекстринових комплексів, зважаючи на їхню доведену ефективність і широке застосування в сучасній фармації?

2. На основі одержаних результатів встановлено, що найбільше підвищення розчинності мефенамінової кислоти забезпечують методи спільного подрібнення (у 71,24 рази для ГПМЦ та ЦПХ) та відцентрового формування волокон (у 38,9 рази). Проте для промислового масштабування обрано метод розпилювального сушіння, який показав підвищення лише у 13,2

рази. Чим обґрунтована готовність пожертвувати таким ефектом солюбілізації?

3. У найефективніших композиціях як ПАР автор використовує цетилпіридинію хлорид (ЦПХ), зазначаючи, що він забезпечує значний стабілізуючий ефект завдяки іон-дипольним взаємодіям із карбоксильною групою мефенамінової кислоти. Однак ЦПХ є четвертинною амонієвою сполукою з вираженою антисептичною дією, яка може викликати подразнення слизових оболонок шлунково-кишкового тракту. Як оцінювали профіль безпеки та токсичності використання ЦПХ саме у пероральних формах у тих концентраціях, які пропонуються у рецептурі?

4. Автор зазначає, що аморфні ТДС є термодинамічно нестабільними і можуть бути схильними до рекристалізації, що також підтверджується зафіксованими екзотермічними піками холодної кристалізації на термограмах для систем із ПВП. Робота б значно виграла, якби в ній були представлені результати довгострокових випробувань стабільності розроблених оптимальних зразків. Це зняло б будь-які сумніви щодо здатності полімерної матриці утримувати активний фармацевтичний інгредієнт в аморфному стані протягом усього терміну зберігання готового лікарського засобу.

5. У п'ятому розділі автор детально описує технологічну схему отримання ТДС методом розпилювального сушіння та обґрунтовує вибір обладнання для промислової реалізації. Як побажання, хотілося б бачити хоча б орієнтовний економічний розрахунок доцільності такого впровадження. Оскільки сама мефенамінова кислота є відносно недорогим препаратом, важливо розуміти, наскільки використання додаткових полімерів та енергоємного розпилювального сушіння вплине на собівартість кінцевого продукту, і чи компенсується це економічне навантаження його терапевтичними перевагами.

Водночас зазначені зауваження мають дискусійний характер і не впливають на загальну позитивну оцінку дисертаційної роботи Яременка Володимира Володимировича, її наукову новизну, практичне значення та достовірність одержаних результатів.

Загальний висновок

За результатами аналізу вважаю, що дисертаційна робота Яременка Володимира Володимировича на тему «Розроблення полімерного композиційного матеріалу з активним фармацевтичним інгредієнтом протизапальної дії» є завершеним, самостійно виконаним науковим дослідженням, у якому розв'язано важливе науково-прикладне завдання, що має вагоме значення для розвитку технологій полімерних композиційних матеріалів фармацевтичного призначення.

За рівнем актуальності, науковою новизною, теоретичним і практичним значенням, а також за обсягом і якістю виконаних досліджень дисертація 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». Вважаю, що автор роботи, Яременко Володимир Володимирович, на основі результатів публічного захисту заслуговує на присудження ступеня доктора філософії за спеціальністю 161 «Хімічні технології та інженерія».

Офіційний опонент:

доктор технічних наук, професор,

професор кафедри хімічної

технології переробки пластмас

Національного університету

«Львівська політехніка»

Олександр ГРИЦЕНКО

Підпис проф. Гриценка О.М.

засвідчую



Володимир Яременко