

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

ВІДГУК

доктора хімічних наук, професора, завідувача відділу модифікації полімерів Інституту хімії високомолекулярних сполук НАН України **Рябова Сергія Володимировича** 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

Композиційні полімерні матеріали протягом останніх десятиліть є об'єктами пильної уваги хіміків і технологів. Завдяки безмежній варіативності складу та широкому спектру відомих способів отримання вони мають перспективи спрямованого прогнозованого досягнення потрібних якостей і характеристик, часом надзвичайно далеких від властивостей вихідних сполук. Такі можливості забезпечили їм широке застосування у практично всіх галузях індустрії – від будівництва і важкого машинобудування до тонких біомедичних, фармакологічних, косметологічних технологій.

Одна з головних проблем фармакології – мала розчинність більшості активних фармацевтичних інгредієнтів як природного, так і синтетичного походження. У нативній формі такі лікарські засоби погано розчиняються у фізіологічних середовищах організму, що суттєво знижує їхній терапевтичний ефект. Тому надзвичайно актуальним залишається пошук шляхів переведення їх у розчинну форму за рахунок аморфізації чи високої дисперсності. Формування твердих дисперсних систем на основі лікарських засобів і

біологічно придатних полімерів дає змогу вирішити це питання: обґрунтований вибір складу композицій та методів формування матеріалу уможливорює і аморфізацію, і молекулярний чи високодисперсний розподіл частинок препарату, і забезпечення міжмолекулярної взаємодії полімерної матриці з активним фармацевтичним інгредієнтом. Тому тема рецензованої дисертаційної роботи є важливою й запитаною.

Об'єкт даного дослідження – процеси формування властивостей полімерних композиційних матеріалів з активним фармацевтичним інгредієнтом у формі твердих дисперсних систем із підвищеною розчинністю. Як модельну сполуку автор обрав мефенамінову кислоту – відомий нестероїдний препарат, який чинить протизапальну, знеболювальну та жарознижувальну дії. Фізико-хімічні властивості мефенамінової кислоти, зокрема висока кристалічність, низька розчинність у водному середовищі та здатність до утворення міжмолекулярних асоціатів, і пов'язані з ними біомедичні проблеми спричиняють суттєві обмеження для застосування препарату на фармакологічному ринку, проте водночас роблять її перспективною моделлю для дослідження процесів аморфізації, формування міжмолекулярної взаємодії з полімерними носіями та встановлення закономірностей формування полімерних композиційних матеріалів з керованими властивостями.

Дисертаційна робота присвячена розробленню технології полімерного композиційного матеріалу з активним фармацевтичним інгредієнтом протизапальної дії, спрямованої на підвищення його розчинності шляхом застосування сучасних технологічних підходів до одержання твердих дисперсних систем, встановлення закономірностей впливу складу композиції та технології її отримання на структуру і властивості матеріалу, а також обґрунтування технології, придатної для подальшого масштабування.

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 положення, висновки та практичні рекомендації, викладені у дисертаційній роботі, є достатньо обґрунтованими та достовірними, що зумовлено комплексним підходом до виконання досліджень, їх логічною послідовністю та використанням сучасних методів наукового аналізу. Досягнення поставленої мети забезпечено завдяки поєднанню теоретичних пошуків із широким комплексом експериментальних випробувань, виконаних із застосуванням сучасних підходів хімічної технології полімерних композиційних матеріалів, фізико-хімічних методів аналізу й методів математичного планування експерименту.

Достовірність отриманих результатів підтверджується використанням сучасного сертифікованого лабораторного обладнання, застосуванням взаємодоповнювальних фізико-хімічних методів дослідження, статистичною обробкою експериментальних даних і належною відтворюваністю результатів. Комплексне використання методів термічного аналізу, рентгеноструктурного аналізу, інфрачервоної спектроскопії, дослідження розчинності та профілів розчинення забезпечило об'єктивність інтерпретації результатів і підтвердження сформульованих наукових положень.

Висновки дисертаційної роботи логічно впливають з результатів проведених досліджень, повною мірою відповідають поставленій меті та

сформульованим завданням, а запропоновані рекомендації мають належне теоретичне обґрунтування й практичне значення для розвитку технології полімерних композиційних матеріалів фармацевтичного призначення.

Основні результати дисертаційної роботи достатньо апробовані в науковому середовищі й опубліковані у фахових наукових виданнях. За матеріалами дисертації опубліковано 30 наукових праць, з яких 4 статті – у наукових фахових виданнях України, 1 стаття – у виданні, індексованому міжнародною наукометричною базою Scopus, 3 публікації – в інших наукових виданнях, а також 22 тези доповідей на всеукраїнських і міжнародних наукових конференціях, що свідчить про належний рівень апробації результатів дослідження.

Наукова новизна отриманих результатів

Дисертаційна робота характеризується достатнім рівнем наукової новизни, а отримані результати є важливими для розвитку хімічної технології полімерних композиційних матеріалів фармацевтичного призначення. Наукова новизна дослідження полягає у створенні науково обґрунтованих підходів до розроблення полімерних композиційних матеріалів у формі твердих дисперсних систем з мефенаміновою кислотою, що забезпечує підвищення її розчинності.

Перевагою роботи є комплексний порівняльний аналіз сучасних технологій одержання твердих дисперсних систем, виконаний за єдиною методологічною схемою. Це дало змогу встановити закономірності впливу природи полімерного носія, поверхнево-активної речовини й технології одержання на структурний стан, морфологію, розчинність і кінетику вивільнення мефенамінової кислоти. Показано, що найбільше підвищення розчинності досягається у разі застосування методу спільного подрібнення, тоді як методи відцентрового формування волокон, розпилювального сушіння та випаровування розчинника забезпечують високу технологічну ефективність і перспективність для подальшого практичного використання.

Важливе значення мають результати комплексного фізико-хімічного дослідження отриманих композиційних матеріалів. На підставі даних диференціальної сканувальної калориметрії, термогравіметричного аналізу, рентгеноструктурного аналізу та інфрачервоної спектроскопії підтверджено перехід мефенамінової кислоти в аморфний стан і встановлено роль міжмолекулярної взаємодії між активним компонентом і полімерною матрицею у стабілізації сформованих систем. Окремо слід підкреслити результати дослідження впливу вологого гранулювання на мікрометричні та фармако-технологічні характеристики композиційних матеріалів (наприклад задовільна сипкість).

Наукову цінність роботи також підвищує застосування принципів математичного планування експерименту й концепції Quality by Design для оптимізації складу і технологічних параметрів одержання полімерних композиційних матеріалів. Це дало змогу обґрунтувати оптимальну композиційно-технологічну систему, визначити критичні параметри процесу й показники якості, а також запропонувати технологічне рішення, придатне для масштабування й упровадження у виробничу практику. Отримані результати розширюють сучасні наукові уявлення про зв'язок складу, технології одержання, структури та властивостей полімерних композиційних матеріалів і мають як фундаментальне, так і прикладне значення.

Практичне значення отриманих результатів

Практичне значення дисертаційної роботи полягає у створенні науково обґрунтованої технології одержання полімерних композиційних матеріалів у формі твердих дисперсних систем з мефенаміновою кислотою, що забезпечує підвищення її розчинності та характеристик розчинення. Розроблена методика може бути використана під час створення сучасних лікарських препаратів на основі важкорозчинних активних фармацевтичних інгредієнтів.

Практичну цінність становить запропонований автором підхід до вибору композиційного складу й технології одержання полімерних композиційних матеріалів, який базується на встановленому зв'язку між природою полімерного

носія, допоміжних компонентів, способом їх одержання та властивостями сформованих систем. Використання такого підходу дає змогу спрямовано формувати полімерні композиційні матеріали із заданими фізико-хімічними характеристиками.

Важливим практичним результатом є обґрунтування способу розпилювального сушіння як найперспективнішої технології для промислового одержання твердих дисперсних систем. Використання принципів Quality by Design та ризик-орієнтованого підходу дало змогу визначити критичні параметри процесу й показники якості, що створює передумови для масштабування технології та її впровадження у виробництво.

Окремої позитивної оцінки заслуговує орієнтація запропонованих технологічних рішень на принципи «зеленої хімії». Використання методик без застосування органічних розчинників зменшує екологічне навантаження та відповідає сучасним тенденціям розвитку ресурсоефективних і екологічно безпечних хімічних технологій.

Практична значущість дисертаційної роботи підтверджується впровадженням її результатів у діяльність АТ «Фармак» та Інституту фізико-органічної хімії і вуглехімії ім. Л. М. Литвиненка НАН України, що свідчить про перспективність використання запропонованих технологічних рішень у науково-дослідній та виробничій діяльності.

Результати дисертаційної роботи впроваджені в освітньо-науковий процес підготовки фахівців за спеціальністю 161 «Хімічні технології та інженерія» за освітньо-професійною програмою «Європейська космецевтика» на кафедрі промислової фармації КНУТД і 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 завершеності та дотримання принципів академічної доброчесності

Дисертаційна робота Яременка Володимира Володимировича за своїм змістом, структурою та науковим спрямуванням відповідає вимогам, що висуваються до дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 161 «Хімічні технології та інженерія», а також узгоджується з тематикою освітньо-наукової програми «Хімічні технології та інженерія».

Матеріали дисертації викладені логічно й послідовно, а структура роботи забезпечує цілісне розкриття поставленої наукової проблеми. Представлені результати свідчать про самостійне виконання здобувачем комплексного дослідження, спрямованого на розроблення полімерних композиційних матеріалів у формі твердих дисперсних систем із поліпшеними фізико-хімічними характеристиками та перспективою їх використання у хіміко-фармацевтичному виробництві. Отримані результати характеризуються науковою новизною, практичною значущістю та відображають вагомий особистий внесок автора у розвиток технологій полімерних композиційних матеріалів.

За результатами аналізу звіту щодо перевірки дисертації на текстові збіги можна зробити висновок, що робота виконана з дотриманням принципів академічної доброчесності. Ознак академічного плагіату, фабрикації, фальсифікації чи недоброчесного використання результатів інших дослідників не виявлено. Усі запозичені наукові положення, результати та інформаційні матеріали оформлено відповідно до чинних вимог із наведенням належних бібліографічних посилань.

Дисертаційна робота є завершеним науковим дослідженням, яке складається зі вступу, п'яти розділів, загальних висновків, списку використаних джерел, що налічує 182 найменування, та восьми додатків. Робота містить 25 таблиць, 56 рисунків; основний текст викладено на 183 сторінках, а загальний обсяг дисертації становить 256 сторінок. Обсяг і структура дисертації є достатніми для повного розкриття теми дослідження, досягнення поставленої мети та вирішення сформульованих завдань.

Аналіз змісту дисертаційної роботи

Дисертаційна робота Яременка Володимира Володимировича має чітку логічну структуру, послідовно побудована та повністю відповідає поставленій меті й сформульованим завданням дослідження.

У вступі автором належним чином обґрунтовано актуальність теми, визначено мету, завдання, об'єкт і предмет дослідження, сформульовано наукову новизну та практичне значення одержаних результатів, наведено інформацію про апробацію результатів, публікації та особистий внесок здобувача.

У першому розділі виконано критичний аналіз сучасного стану наукових досліджень у галузі створення полімерних композиційних матеріалів у формі твердих дисперсних систем. Узагальнено сучасні підходи до використання полімерних носіїв і технологій отримання твердих дисперсних систем, проаналізовано фізико-хімічні властивості мефенамінової кислоти й обґрунтовано доцільність її використання як модельного важкорозчинного активного фармацевтичного інгредієнта. За результатами огляду літератури сформульовано мету й основні завдання дослідження.

Другий розділ присвячений вибору об'єктів дослідження, обґрунтуванню використаних матеріалів, методів і експериментального обладнання. Автором сформовано комплекс сучасних фізико-хімічних і технологічних методів дослідження, достатній для всебічної оцінки властивостей розроблених полімерних композиційних матеріалів.

У третьому розділі наведено результати експериментальних досліджень, присвячених отриманню полімерних композиційних матеріалів різними технологічними методами та порівняльній оцінці їхніх фізико-хімічних, структурних і біофармацевтичних характеристик. Виконаний аналіз дав змогу визначити найефективніші композиційно-технологічні рішення для підвищення розчинності мефенамінової кислоти й оцінити перспективність їх практичного застосування.

Четвертий розділ присвячений оптимізації складу і технології одержання полімерних композиційних матеріалів з використанням концепції Quality by Design і методів математичного планування експерименту. Проведені дослідження дали змогу науково обґрунтувати вибір оптимальної композиції, встановити зв'язок між складом, технологією одержання та властивостями матеріалу, а також визначити критичні чинники впливу на якість кінцевого продукту.

У п'ятому розділі розроблено технологічну схему промислового одержання полімерних композиційних матеріалів у формі твердих дисперсних систем. Особливу увагу приділено питанням масштабування технології, визначенню критичних параметрів процесу й показників якості відповідно до принципів ризик-орієнтованого підходу, що підтверджує практичну спрямованість проведеного дослідження.

Загальні висновки є логічним узагальненням проведених досліджень, повністю відповідають поставленим завданням і відображають основні наукові та практичні результати дисертаційної роботи.

Дискусійні положення та зауваження до дисертаційної роботи

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

1. В огляді літератури зазначено, що метод електроформування має вкрай низьку продуктивність (швидкість виробництва сухого волокна зазвичай становить лише 0,01–0,1 г/год), що суттєво обмежує його промислове застосування. Проте здобувач випробовує цей метод на системах з полівінілпіролідом. Якою була основна наукова мета включення цього методу до дизайну експерименту з огляду на його заздалегідь відомі обмеження для виробництва?

2. У досліджених композиціях співвідношення активного фармацевтичного інгредієнта до носія переважно становить 5:95. Відомо, що терапевтична доза мефенамінової кислоти від 250 до 500 мг. Якщо вміст лікарського засобу в твердих дисперсних системах лише 5 %, загальна маса

однієї дози становитиме 5–10 г, що фізично неможливо помістити у стандартну таблетку чи капсулу. Чи проводилися спроби збільшити навантаження мефенамінової кислоти в матриці зі збереженням аморфного стану?

3. У таблиці 1.4 (с.69) автор наводить перелік зареєстрованих в Україні традиційних лікарських засобів на основі мефенамінової кислоти, таких як «Мефенамінова кислота-Дарниця» та інші. Практична цінність розробки була б продемонстрована набагато наочніше, якби профілі розчинення оптимальних ТДС порівнювалися на одному графіку не лише з чистою фармацевтичною субстанцією, а й із комерційно доступними таблетками.

4. С.80, підрозділ 2.1, «полівінілпіролідон К-17 (середня молекулярна маса 10,000 Да) (JRS PHARMA GmbH & Co. KG, Німеччина) та полівінілпіролідон К-17 (середня молекулярна маса 10,000 Da) (ISP, США);» – чи встановлено якусь різницю властивостей полімерів різних марок (виробників)? Бажано було б вказати, яку саме марку обрано для створення композицій?

5. С.112 «Спочатку спостерігається широкий ендотермічний ефект при низьких температурах (ймовірно, дегідратація), після чого слідує серія гострих ендотермічних піків у діапазоні 230–250 °C [131, 132].» – фіксуються два піки при 140–160 °C (не надано пояснення, яким процесам вони відповідають) і один пік при ~240 °C (серія піків там відсутня).

6. С.113 «Цей пік є характерним для аморфних матеріалів і вказує на перехід від склоподібного (жорсткого) до високорухомого (гумоподібного) стану під час нагрівання.» – ідеться, очевидно, про високоеластичний стан?

7. С.116 «Спостережувані зміни у спектрах (зникнення піків (N–H) та (O–H) димерів МК) свідчать про те, що відбулася руйнація кристалічної ґратки субстанції та утворилися нові зв'язки.» – чи на підставі аналізу ІЧ-спектрів можна робити однозначні висновки про зміни саме кристалічної структури речовини?

8. С.127 «Зокрема, максимальний вихід (90,5%) продемонструвала система, отримана методом випаровування водного розчину зі таким складом

ПВП К-12:ЦПХ:МК.» – відомо (і в дисертації це теж підкреслено), що з підвищенням ММ полімеру його волокнотвірні властивості поліпшуються. Чому для створення композицій було обрано ПВП К-12 з найменшою молекулярною масою?

9. С.132 «Морфологія зразка композиції SDS M05 має склоподібний характер частинок.» «...кінцева морфологія частинок є неправильною, гострокутною та/або агломерованою» – недоречно вжито термін «морфологія», незрозумілий та доволі заплутаний фрагмент тексту.

10. С.133 «Діаметр волокон варіюється в межах 24–290 мкм, що вказує на значну репрезентативність за поперечним діаметром», С.134 «Зразок SDS M05 являє собою частинки дрібнодисперсної, нерівномірної форми, що мають широку репрезентативність за розмірами» – тут, очевидно, йдеться не про «репрезентативність», а про «полідисперсність» (термін полімерної хімії).

11. С.136 «Аналіз елементного складу композитів SDS M01, SDS M03 та SDS M09 продемонстрував рівномірний розподіл атомів азоту (N) по поверхні частинок.» – рис.3.19 – не дуже зрозуміло, де саме це видно.

12. С.144 «Це означає, що перехід до аморфного стану не відбувся, або відбувся частково, і може бути наслідком недостатньої кількості полімеру чи неефективної взаємодії допоміжних речовин з АФІ.» – у тексті сказано, що кількість полімеру скрізь однакова, мабуть є якісь інші причини збереження кристалічного стану?

13. С.152 «Визначені значення розмірів часток, а саме D (10), D (50), D (90) та D (100)» – що тут означає це маркування?

14. С.158 «3.Показано, що можливість формування ТДС методом електроформування залежить від молекулярної маси полімеру: системи на основі ПВП забезпечують підвищення розчинності на рівні 4,58–5,10 раза, тоді як використання ПВП К-17 не дозволяє забезпечити стабільний процес волокноутворення.» – яка саме марка К-17 не має волокнотвірних властивостей? Цікаво, що ПВП нижчої ММ (К-12) і вищої (К-25 і К-30) утворюють волокна, а полімер середньої ММ – ні. Які міркування має автор з цього приводу?

Є також несуттєві технічні помилки в тексті:

С.108 (рис.3.1) і с.117 (рис.3.10) – фотознімки й коментарі повторюються.

С.111 (рис.3.6) і с.142 (рис.3.22) – термограми й коментарі повторюються.

С.152 «Композит SDS M05 має значно менший розмір частинок порівняно зі зразком SDS M09.» – навпаки.

Часом у тексті трапляються некоректні терміни «волокнуутворювальні чи плівкоутворювальні» (волокнуотвірні й плівкотвірні), «частки» (частинки), «стабілізуюча», «просіююча», «солюбілізуюча» (стабілізувальна, просіювальна, солюбілізувальна), «насипна густина» (насипна щільність).

Водночас наведені 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 дисертаційної роботи можна зробити висновок, що дисертація Яременка Володимира Володимировича на тему «Розроблення полімерного композиційного матеріалу з активним фармацевтичним інгредієнтом протизапальної дії» є завершеною самостійною науковою працею, у якій на високому науковому рівні вирішено актуальне науково-прикладне завдання, пов'язане з розробленням технології полімерних композиційних матеріалів у формі твердих дисперсних систем, що має важливе значення для розвитку сучасних хімічних технологій та хіміко-фармацевтичного виробництва.

Вважаю, що за актуальністю обраної теми, рівнем наукової новизни, теоретичною та практичною цінністю одержаних результатів, повнотою виконаних досліджень і оформленням дисертаційна робота 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, заслуговує на присудження ступеня доктора філософії за спеціальністю 161 «Хімічні технології та інженерія».

Офіційний опонент:

Завідувач відділу модифікації полімерів

Інституту хімії високомолекулярних сполук

Національної академії наук України

д.х.н., професор



Сергій РЯБОВ

Підпис д.х.н., Рябова Сергія Володимировича
засвідчую:

Вчений секретар ІХВС НАН України,
к.х.н.



Віра БУДЗІНСЬКА