

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

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА,

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

ГРИЦЕНКА ОЛЕКСАНДРА МИКОЛАЙОВИЧА

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

Дослідження у напрямку створення нових полімерних композиційних матеріалів фармацевтичного призначення є одним із актуальних завдань сучасної хімічної науки та практики, оскільки хімічні технології та полімерні матеріали є невід'ємною складовою процесів одержання та експлуатації лікарських засобів. Дослідження, що спрямовані на розроблення технологій полімерних композиційних матеріалів у вигляді твердих дисперсних систем (ТДС), які забезпечують підвищення розчинності важкорозчинних активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) є перспективними на сьогоднішній день, оскільки ці системи сприяють підвищенню біодоступності, оптимізації фармакокінетичних властивостей та ефективності терапевтичної дії лікарських засобів.

Результати досліджень останніх двох десятиліть свідчать про широке використання з метою профілактики та/або лікування різних захворювань

людини біологічно активних речовин (БАР) рослинного походження, зокрема сполук класу флавоноїдів, у якості АФІ у складі лікарських засобів. Тому вибір флавоноїда гесперидину як модельної речовини для розробки інноваційних полімерних композиційних систем у формі високорозчинних твердих дисперсних систем є науково обґрунтованим і доцільним. Оскільки широке застосування цього флавоноїду як АФІ істотно обмежується його низькою розчинністю у воді, розроблення полімерних композиційних матеріалів фармацевтичного призначення у формі твердих дисперсних систем гесперидину з використанням інноваційних методів є важливим науковим і прикладним завданням, що відповідає актуальним потребам як хімічної, так і фармацевтичної галузей.

Дисертаційна робота Лісового Вадима Миколайовича спрямована на розроблення полімерної твердої дисперсної системи фармацевтичного призначення з використанням методу відцентрового формування, що є актуальним як з точки зору розвитку наукових знань, так і з точки зору практичного застосування на підприємствах хімічної та фармацевтичної промисловостей.

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 плеiotропних ефектів активних фармацевтичних інгредієнтів» (№ державної реєстрації НДР O121U114646 (2021-2025 рр.)).

Ступінь обґрунтованості і достовірності наукових досліджень, висновків та рекомендацій

Наукові положення, теоретичні висновки та практичні рекомендації в дисертаційній роботі є достатніми і належним чином обґрунтованими. Теоретичні та експериментальні дослідження здійснені автором згідно з основними положеннями сучасних хімічних технологій, фізико-хімічного аналізу, біохімії та фармацевтичної хімії, що забезпечило міждисциплінарний підхід до вирішення поставлених завдань. У роботі враховано передовий досвід та наукові здобутки закордонних та вітчизняних вчених.

Достовірність запропонованих теоретичних положень і практичних рішень забезпечується грамотним методологічним підходом під час планування та виконання досліджень, використанням сучасних методів експериментальних досліджень, каліброваних приладів та обладнання з високою точністю вимірювання, застосуванням методів математичної статистики для обробки і узагальнення даних. Основні положення дисертації підтверджують цінність наукових результатів. Отримані висновки логічно та послідовно узагальнюють результати роботи.

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

опубліковано 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.

Наукова новизна отриманих результатів

Наукова новизна результатів дисертаційного дослідження не викликає сумнівів та полягає в розробленні технології високорозчинної твердої дисперсної системи гесперидину фармацевтичного призначення на основі методу відцентрового формування волокон, яка забезпечує значне підвищення розчинності флавоноїду у воді (у 170,7 раза) та має потенціал до впровадження у сучасне хіміко-фармацевтичне виробництво.

Здобувачем вперше розроблено лабораторну та промислово-дослідну технології одержання твердих дисперсних систем гесперидину за допомогою методу відцентрового формування. Вперше встановлено, що у складі полімерної ТДС на основі гесперидину, полівінілпіролідону (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 мікрОВОЛОКОН цієї твердої дисперсної системи становить $4,9 \pm 2,1$ мкм.

Вперше доведено інгібуючий вплив високорозчинної відцентрово сформованої ТДС гесперидину на перекисне окиснення ліпідів та білків сироватки крові людини та підтверджено дозозалежний антиоксидантний ефект, а також доведено, що вона значно ефективніше поглинає радикали DPPH, ніж чистий гесперидин ($EC_{50}(\text{Hesp}) = 1159,1 \pm 252,1$ мкМ; $EC_{50}(\text{SDS Hesp19}) = 269,9 \pm 32,9$ мкМ).

Здобувачем вперше розроблено промислово-дослідну технологію одержання полімерного композиційного матеріалу у вигляді ТДС гесперидину за допомогою методу відцентрового формування волокон, яка може бути реалізована на сучасних хіміко-фармацевтичних виробництвах.

Практичне значення одержаних результатів

Практичне значення одержаних результатів полягає в тому, що вперше розроблена технологія одержання полімерного композиційного матеріалу гесперидину у вигляді високорозчинних твердих дисперсних систем з використанням методу відцентрового формування волокон, яка може бути реалізована на сучасних хіміко-фармацевтичних виробництвах, що, відповідно, дозволить розширити технологічну базу створення ефективних активних фармацевтичних інгредієнтів антиоксидантної дії із вмістом флавоноїда гесперидину та сприятиме виведенню на фармацевтичний ринок соціально орієнтованих лікарських засобів на їхній основі.

Розроблені технологічні аспекти промислово-дослідного технологічного процесу одержання полімерного композиційного матеріалу у вигляді твердої дисперсної системи гесперидину відцентровим формуванням волокон можуть бути використані під час трансферу лабораторної технології до промислово-дослідного рівня масштабування, що сприятиме забезпеченню контролю відтворюваності процесу та стабільності властивостей продукції.

Технологія полімерного композиційного матеріалу гесперидину, одержаного із використанням методу відцентрового формування волокон, впроваджена у діяльність ТОВ «Ковлар Груп» (м. Київ), а методика кількісного визначення флавоноїда у складі відцентрово сформованих полімерних твердих дисперсних системах апробована на таких підприємствах, як АТ «Фармак» (м. Київ) та ТОВ «Ковлар Груп» (м. Київ). Методика дослідження антиоксидантних властивостей полімерного композиційного матеріалу гесперидину, який отримано методом відцентрового формування волокон, впроваджена у діяльність Інституту фізико-органічної хімії та вуглехімії ім. Л. М. Литвиненка НАН України (м. Київ). Результати досліджень відцентрово сформованих полімерних композиційних матеріалів гесперидину впроваджено в освітній процес підготовки фахівців за спеціальністю 161 Хімічні технології та інженерія за освітньою програмою «Інноваційна фармацевтика» на кафедрі промислової фармації КНУТД.

Оцінка змісту дисертації, її завершеність та дотримання принципів академічної доброчесності

За своїм змістом дисертаційна робота здобувача Лісового Вадима Миколайовича повністю відповідає вимогам та напрямкам досліджень освітньо-наукової програми «Хімічні технології та інженерія» третього (освітньо-наукового) рівня вищої освіти зі спеціальності 161 Хімічні технології та інженерія.

Дисертаційна робота є завершеною науковою працею і свідчить про наявність особистого внеску здобувача у науковий напрям створення технологій високорозчинних полімерних твердих дисперсних систем флавоноїдів з використанням методу відцентрового формування волокон.

Розглянувши звіт подібності за результатами перевірки дисертаційної роботи на текстові співпадиння, можна зробити висновок, що дисертаційна робота Лісового Вадима Миколайовича є результатом самостійних досліджень здобувача і не містить елементів фальсифікації, компіляції, фабрикації, плагіату та запозичень. Використані ідеї, результати і тексти інших авторів складають незначну частину дисертаційної роботи та мають належні посилання на відповідне джерело.

Щодо завершеності дисертації в цілому, то можна відмітити, що дисертація є завершеною науковою роботою, яка складається із вступу, 5 розділів, висновків, списку використаних джерел (223 найменувань на 33 сторінках), 6 додатків (на 12 сторінках), містить 24 таблиці та 48 рисунків. Основний текст роботи викладено на 152 сторінках. Загальний обсяг роботи становить 222 сторінки.

Аналіз змісту дисертаційної роботи

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

У **першому** розділі проаналізовано літературні джерела та розглянуто тенденції використання полімерних носіїв у хіміко-фармацевтичній промисловості, зокрема у технологіях підвищення розчинності важкорозчинних активних фармацевтичних інгредієнтів. Також комплексно охарактеризовано метод відцентрового формування волокон як перспективний підхід для створення полімерних композиційних матеріалів у формі твердих дисперсних систем із покращеною біодоступністю АФІ, наведено особливості технології та опис дослідницького і промислового обладнання, що застосовується у цьому процесі. Крім того, здійснено ґрунтовний аналіз фізико-хімічних та фармакологічних властивостей флавоноїду гесперидину, а також проаналізовано технології, які використовувалися для підвищення його біодоступності. На основі комплексного огляду науково-літературних джерел та патентних даних Лісовим В.М. було сформовано мету дисертаційного дослідження, а також основні завдання, необхідні для її досягнення.

У **другому** розділі описано матеріали, обладнання та методики проведених експериментальних досліджень. Зокрема охарактеризовано методику отримання твердих дисперсних систем гесперидину за допомогою відцентрового формування волокон, визначено основні валідаційні характеристики методики визначення кількісного вмісту гесперидину у складі сформованих ТДС. Також детально описані методики дослідження фізико-хімічних та фармако-технологічних властивостей отриманих ТДС, їх антиоксидантної активності у різних експериментальних моделях.

У **третьому** розділі представлено результати розробки та характеристики фізико-хімічних, кінетичних та морфологічних властивостей полімерних твердих дисперсних систем гесперидину, отриманих методом відцентрового формування волокон. Також наведено результати валідації спектрофотометричної методики кількісного визначення гесперидину у складі полімерного композиційного матеріалу, отриманого методом відцентрового формування волокон.

У **четвертому** розділі наведено результати досліджень у різних експериментальних моделях антиоксидантних властивостей високорозчинної

твердої дисперсної системи гесперидину, сформованої методом відцентрового формування на основі ПВП К-17 та манітолу. Зокрема, здійснені порівняльні дослідження впливу гесперидину як індивідуальної речовини, так і розробленої ТДС флавоноїда на перекисне окиснення ліпідів і білків, а також визначено антиоксидантну активність за допомогою DPPH-аналізу. Підтверджено, що досліджувана ТДС гесперидину може бути перспективним активним фармацевтичним інгредієнтом для розробки соціально орієнтованих лікарських засобів з антиоксидантними властивостями.

П'ятий розділ присвячено технологічним аспектам виготовлення полімерного композиційного матеріалу гесперидину із використанням методу відцентрового формування волокон. Наведено результати досліджень стабільності та терміну придатності твердої дисперсної системи гесперидину та визначено її основні фармако-технологічні показники. Розроблено технологічну схему виготовлення полімерного композиційного матеріалу гесперидину методом відцентрового формування волокон, здійснено підбір обладнання та проведено аналіз ризиків для якості при виробництві на хіміко-фармацевтичних підприємствах.

Загальні висновки, наведені в роботі, є лаконічними, відповідають поставленим завданням та повністю відображають отримані результати. У висновках в повній мірі відображена наукова новизна роботи та її практичне значення.

Дискусійні положення та зауваження до дисертаційної роботи

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

1. При порівняльних дослідженнях антиоксидантної активності відцентрово сформованої твердої дисперсної системи гесперидину та чистого флавоноїда у експериментальних модельних системах перекисного окиснення білків та ліпідів, розчин гесперидину готували у диметилсульфоксиді, тоді як ТДС флавоноїда розчиняли у воді. Доцільно було би використовувати єдиний

розчинник, наприклад ДМСО, з метою забезпечення коректнішого порівняння результатів.

2. Не зовсім зрозуміло, чим зумовлений вибір демонстрації зовнішнього вигляду відцентрово сформованих волокон твердої дисперсної системи гесперидину лише на прикладі зразка на основі ПВП К-17 та манітолу? Логічно було би представити аналогічні зображення і для трьох інших ТДС, зокрема системи на основі ПВП К-12 та манітолу, а також двох зразків із ПВП різної молекулярної маси та сахарозою у складі, які вибрані для досліджень фізико-хімічних та кінетичних характеристик. Це, відповідно, дозволило б оцінити наявність або відсутність суттєвих морфологічних відмінностей між зразками.

3. Дисертантом розроблено як лабораторну, так і промислову дослідні технології одержання твердої дисперсної системи гесперидину. Водночас у роботі не висвітлено можливі труднощі, які можуть виникнути під час трансферу розробленої технології на промислові підприємства. Доцільно було би окреслити в роботі ці труднощі та запропонувати шляхи їх вирішення.

4. З метою підвищення наочності та зручнішого порівняння результатів, отриманих методом FTIR-спектроскопії, коректніше було би об'єднати спектри у два узагальнені рисунки – за аналогією подання результатів, отриманих методами ДСК та PXRD. Такий підхід дозволив би чіткіше відстежити зміни у спектрах та забезпечити узгодженість у способі представлення результатів, отриманих різними методами.

Проте, зазначені зауваження суттєво не впливають на позитивну оцінку дисертаційної роботи в цілому, яка є цікавим і оригінальним дослідженням та виконана на високому науково-технічному рівні.

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, публікаціями 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 опонент:

доктор технічних наук, професор,

професор кафедри хімічної

технології переробки пластмас

Національного університету

«Львівська політехніка»

Олександр ГРИЦЕНКО

Підпис проф. Гриценка О.М.

засвідчую

Вчений секретар

НУ «Львівська політехніка»



Роман БРИЛИНСЬКИЙ