

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

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора хімічних наук, професора, завідувача відділу модифікації полімерів Інституту хімії високомолекулярних сполук НАН України **Рябова Сергія Володимировича** на дисертаційну роботу **Лісового Вадима Миколайовича** «Розроблення полімерної твердої дисперсної системи фармацевтичного призначення з використанням методу 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

Актуальність роботи зумовлена необхідністю розроблення нових інноваційних технологій полімерних композиційних матеріалів у формі високорозчинних твердих дисперсних систем (ТДС) з використанням полімерних носіїв, які забезпечують підвищення біодоступності важкорозчинних активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) та можуть бути реалізовані на хіміко-фармацевтичних підприємствах.

Полімерні матеріали широко використовуються у створенні передових систем доставки лікарських засобів і в технологіях підвищення біодоступності важкорозчинних АФІ, серед яких формування твердих дисперсних систем вважається одним з найефективніших підходів. До сучасних методів отримання ТДС належить відцентрове формування волокон – простий, економічний і високопродуктивний спосіб створення твердих дисперсних систем у формі волокон.

Використання біологічно активних сполук рослинного походження,

зокрема класу флавоноїдів, також є перспективним напрямом у сучасній хіміко-фармацевтичній промисловості. Серед великої кількості представників цієї групи сполук значного поширення набув гесперидин, який характеризується поліфармакологічними властивостями, зокрема проявляє антиоксидантну, протизапальну, антибактеріальну, фотозахисну, протидіабетичну й антиканцерогенну дію. Однак багатоцільове застосування цього флавоноїда в складі фармацевтичних композицій обмежується малою розчинністю та низькою проникністю, що, відповідно, знижує його біодоступність.

Зважаючи на ефективність та інноваційний дизайн методу відцентрового формування волокон він може бути ефективно використаний для отримання полімерних композиційних матеріалів у формі твердих дисперсних систем гесперидину фармацевтичного призначення з поліпшеною біодоступністю флавоноїду.

Зв'язок дисертації з науковими програмами, планами, темами

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

Ступінь обґрунтованості й достовірності наукових досліджень, висновків і рекомендацій

Дисертаційне дослідження є добре спланованим, мета роботи і постановка завдання для вирішення цієї мети чітко сформульовані та аргументовані. Обсягу наукового матеріалу, наведеного в дисертації, цілком достатньо для обґрунтування основних положень і висновків, які враховують всі результати теоретичних та експериментальних досліджень. Висновки сформульовані чітко, коректно й лаконічно, є науково обґрунтованими та відповідають змісту наведеного матеріалу.

Достовірність одержаних автором результатів не викликає сумніву, враховуючи, що експериментальні результати отримані з використанням таких сучасних методів дослідження, як інфрачервона спектроскопія з Фур'є-перетворенням, рентгеноструктурний аналіз, диференціальна сканувальна калориметрія, сканувальна електронна мікроскопія, УФ-спектрофотометрія. Для здійснення експериментальної частини роботи залучено каліброване обладнання, реактиви й матеріали, які використовуються в провідних лабораторіях світу для виконання аналогічних досліджень. Для статистичного аналізу даних було використано дисперсійний аналіз із пост-факторним тестом Tukey HSD.

Наукова новизна отриманих результатів

Отримані в процесі дослідження наукові результати в сукупності дали змогу розв'язати важливе науково-прикладне завдання розроблення технології високорозчинної твердої дисперсної системи гесперидину фармацевтичного

призначення на основі методу відцентрового формування волокон, яка може бути реалізована на сучасних хіміко-фармацевтичних виробництвах.

При цьому дисертантом вперше:

- розроблено лабораторну технологію твердих дисперсних систем гесперидину методом відцентрового формування волокон. Встановлено, що в складі полімерної ТДС на основі гесперидину, ПВП К-17 і манітолу у відсотковому співвідношенні 10:80:10, отриманої методом відцентрового формування волокон, розчинність флавоноїду у воді вища у 170,7 раза порівняно з розчинністю гесперидину як індивідуальної речовини, а середній діаметр отриманих волокон цієї ТДС становить $4,9 \pm 2,1$ мкм, згідно з результатами сканувальної електронної мікроскопії;

- встановлено інгібувальний вплив високорозчинної відцентрово сформованої ТДС гесперидину на основі ПВП К-17 і манітолу на перекисне окиснення ліпідів і білків сироватки крові людини та підтверджено дозозалежний антиоксидантний ефект. Крім того, вперше доведено, що полімерна ТДС гесперидину поглинає радикали DPPH значно ефективніше, ніж чистий гесперидин ($EC_{50}(\text{Hesp}) = 1159,1 \pm 252,1$ мкМ; $EC_{50}(\text{SDS Hesp19}) = 269,9 \pm 32,9$ мкМ);

- розроблено промислово-дослідну технологію полімерного композиційного матеріалу у вигляді ТДС гесперидину, отриманої методом відцентрового формування волокон, яка може бути реалізована на сучасних хіміко-фармацевтичних виробництвах.

Практичне значення одержаних результатів

Практичне значення отриманих результатів полягає в тому, що розроблена технологія полімерного композиційного матеріалу гесперидину у вигляді високорозчинних твердих дисперсних систем із використанням методу відцентрового формування волокон може бути реалізована на сучасних хіміко-фармацевтичних виробництвах. Це, відповідно, сприятиме розширенню технологічної бази створення ефективних активних фармацевтичних інгредієнтів антиоксидантної дії на основі гесперидину з поліпшеною біодоступністю та

виведенню на вітчизняний ринок ефективних соціально орієнтованих лікарських засобів на їхній основі.

Запропоновані в роботі методи й отримані прикладні результати впроваджено у діяльність підприємств і наукових організацій України (підтверджено відповідними актами): АТ «Фармак» (м. Київ), Інститут фізико-органічної хімії та вуглехімії ім. Л.М. Литвиненка НАН України (м. Київ), ТОВ «Ковлар груп» (м. Київ).

Розроблена технологія полімерних твердих дисперсних систем гесперидину, отриманих за допомогою відцентрового формування волокон, і результати досліджень полімерних композиційних матеріалів впроваджено в освітній процес підготовки бакалаврів за спеціальністю 161 Хімічні технології та інженерія за освітньою програмою «Інноваційна фармацевтика» на кафедрі промислової фармації КНУТД.

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

Основні теоретичні положення, результати експериментальних досліджень і висновки, викладені в дисертації, знайшли відображення в 35 наукових працях, з яких 5 статей у наукових фахових виданнях України, 4 – у виданнях, індексованих наукометричною базою Scopus; 3 – в інших виданнях, які додатково висвітлюють результати дослідження; тези 23 доповідей на наукових конференціях. Це свідчить про високий рівень публікаційної активності автора.

Опубліковані наукові роботи достатньою мірою відображають зміст дисертаційного дослідження, основні його результати й наукову новизну.

Відсутність порушення академічної доброчесності

Отримані результати роботи свідчать про її оригінальність. Згідно зі звітом подібності за результатами перевірки дисертаційної роботи на текстові збіги можна зробити висновок, що дисертаційна робота Лісового Вадима Миколайовича є результатом самостійних досліджень здобувача і не містить елементів фальсифікації, не виявлено текстових запозичень і використання

наукових результатів інших науковців без посилань на відповідні джерела, порушення академічної доброчесності відсутнє.

Аналіз змісту дисертаційної роботи

Дисертаційна робота Лісового Вадима Миколайовича є завершеною науковою роботою, яка складається зі вступу, п'ятих розділів, висновків, списку використаних джерел (223 найменування 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.

Вступ має традиційну структуру: обґрунтовано вибір теми дослідження та її актуальність, розкрито зв'язок роботи з науковими програмами, планами й темами науково-дослідних робіт університету, представлено мету і завдання дослідження, наведено предмет, об'єкт і методи дослідження, зазначено наукову новизну одержаних результатів та їх практичне значення, визначено особистий внесок здобувача, представлено апробацію результатів дисертації, зазначено структуру та обсяг роботи.

Перший розділ присвячено аналізу науково-літературних джерел щодо використання полімерних носіїв у фармацевтичній промисловості, з акцентом на їх застосування для розроблення твердих дисперсних систем, які є ефективною стратегією подолання проблеми низької розчинності у воді активних фармацевтичних інгредієнтів. Значну частину розділу займає характеристика методу відцентрового формування волокон як нового способу створення твердих дисперсних систем на полімерній основі, які сприяють підвищенню біодоступності АФІ. Детально розглянуто технологічні особливості процесу, а також проаналізовано типове обладнання, яке застосовується в дослідницькій та промисловій практиці. Крім того, розділ містить детальний аналіз фізико-хімічних і фармакологічних властивостей гесперидину та сучасних підходів для поліпшення розчинності даного флавоноїду. На основі літературного огляду автором сформульовано мету й визначено основні завдання дисертаційного дослідження.

У **другому** розділі охарактеризовано матеріали, обладнання та методики виконаних експериментальних досліджень. Описано метод отримання твердих дисперсних систем гесперидину за допомогою відцентрового формування волокон і встановлено основні валідаційні характеристики методики визначення кількісного вмісту гесперидину в складі сформованих ТДС, представлено різні методи вивчення фізико-хімічних, морфологічних і фармако-технологічних властивостей отриманих ТДС, а також дослідження їхньої антиоксидантної активності у різних експериментальних моделях.

У **третьому** розділі висвітлено результати експериментальних досліджень щодо створення й характеристикації полімерних твердих дисперсних систем із вмістом гесперидину, отриманих з використанням методу відцентрового формування волокон. Наведено результати розроблення й валідації спектрофотометричної методики встановлення кількісного вмісту гесперидину в складі відцентрово сформованих ТДС. Автором визначено вихід волокон твердих дисперсних систем і розраховано коефіцієнт підвищення розчинності гесперидину в складі 22 зразків, отриманих методом відцентрового формування. На підставі аналізу цих показників відібрано чотири зразки з найкращими характеристиками, детально досліджено їхні фізико-хімічні, кінетичні та морфологічні властивості.

У **четвертому** розділі представлено результати досліджень антиоксидантної активності гесперидину та його високорозчинної твердої дисперсної системи на основі ПВП К-17 і манітолу, отриманої методом відцентрового формування. Антиоксидантні властивості оцінювали на трьох експериментальних моделях, зокрема шляхом порівняння впливу нативного гесперидину та його твердої дисперсної форми на процеси перекисного окиснення ліпідів і білків, а також шляхом проведення DPPH-тесту. Отримані результати свідчать про перспективу використання відцентрово сформованої ТДС як активного фармацевтичного інгредієнта для створення лікарських засобів з вираженими антиоксидантними властивостями.

П'ятий розділ присвячено розробленню промислово-дослідної технології полімерного композиційного матеріалу гесперидину з використанням методу

відцентрового формування волокон. Наведено результати досліджень фармако-технологічних характеристик, а також стабільності композиційного матеріалу у формі твердої дисперсної системи гесперидину. Розроблено технологічну схему виготовлення полімерного композиційного матеріалу гесперидину за допомогою відцентрового формування волокон, підібрано основне промислове обладнання та зроблено аналіз ризиків для якості при виробництві на хіміко-фармацевтичних підприємствах.

Загальні висновки по дисертаційній роботі відображають досягнення поставленої мети й вирішення завдань, містять результати науково-практичних досліджень, обґрунтувань і рекомендацій, чітко демонструють наукову новизну представленого матеріалу та важливість отриманих результатів для хімічної та фармацевтичної галузей.

Оцінюючи загалом зміст дисертаційної роботи Лісового Вадима Миколайовича, варто зазначити, що робота характеризується структурною узгодженістю та системністю викладу з належним науково-прикладним обґрунтуванням кожного етапу дослідження. Структура дисертації відповідає логіці здійсненого автором дослідження.

Дискусійні положення та зауваження до дисертаційної роботи

Високий науковий рівень дисертаційної роботи не підлягає сумніву, втім варто навести деякі зауваження та побажання:

1. У процесі валідації спектрофотометричної методики визначення кількісного вмісту гесперидину в складі твердих дисперсних систем, отриманих методом відцентрового формування волокон, для підтвердження специфічності коректно було б також навести спектр оптичного поглинання розчину відцентрово сформованих полімерних волокон полівінілпіролідону з Fe(III) хлоридом.

2. Доцільно було б порівняти ефективність методу відцентрового формування волокон для отримання твердих дисперсних систем гесперидину з традиційним способом плавлення фізичних сумішей АФІ, полімеру й допоміжних речовин, звісно, якщо таке дослідження проводилося.

3. У висновках зазначено, що розроблений полімерний композиційний матеріал у формі високорозчинної твердої дисперсної системи гесперидину дає змогу розширити технологічну базу створення ефективних активних фармацевтичних інгредієнтів антиоксидантної дії на основі флавоноїду гесперидину та сприяє виведенню на фармацевтичний ринок соціально орієнтованих лікарських засобів на їхній основі. З огляду на це виникає питання: у яких лікарських формах можливе використання розробленої твердої дисперсної системи гесперидину як АФІ та в чому полягає соціальна орієнтованість засобів на їхній основі?

4. У результатах досліджень твердих дисперсних систем з використанням методу FTIR-спектроскопії зазначено, що в усіх зразках ТДС спостерігається розширення смуги поглинання, яка характеризує коливання гідроксильних груп, із суттєвим збільшенням її площі порівняно з вихідними зразками АФІ та носіїв. Проте для обґрунтованої інтерпретації цих змін і полегшення відстеження їх доцільно було б надати кількісні дані, наприклад вказати величини площі смуг поглинання, пов'язаних з водневими зв'язками, або додати таблицю з характерними максимумами поглинання чистого гесперидину в складі ТДС.

Є також кілька зауважень щодо похибок у тексті рукопису:

1. С.57 «У якості полімерного носія використано кремнезем. Розчин полімеру подавався в порожнисту камеру». Кремнезем – не є полімером.

2. С.66 «У цій роботі було показано, що підхід отримання таблеток із перекристалізованих мікрОВОЛОКОН ТДС ітраконазолу, які отримані відцентровим формування, є життєздатним методом для створення пероральних твердих лікарських засобів із покращеними характеристиками біодоступності АФІ II класу за БСК». Правильно було б сказати «перспективним або ефективним методом».

3. С.70–71 «Вважається, що антиоксидантні властивості гесперидину виражаються головним чином через пряме поглинання вільних радикалів або 71 опосередковані інгібуванням проокислювальних ферментів, що генерують утворення цих радикалів, а також шляхом хелатування перехідних металів, які

беруть участь в утворенні активних форм кисню (АФК) [115]». «Дослідницька група на чолі з Antunes M. S. [119] повідомила, що гесперидин пригнічує перекисне окислення ліпідів (шляхом зниження вмісту малонового діальдегіду)». Правильно «окиснювальних», «окиснення».

4. С. 98 «Висновки до розділу 2». Зайвим є повторення марок приладів, задіяних у дослідженні, їх достатньо детально описано в тексті розділу.

5. С. 124 «Ці спостереження вказують на взаємодію молекул гесперидину з компонентами твердої дисперсії, що може бути пов'язано з утворенням міжмолекулярних водневих зв'язків у композиціях між -С-Н та/або -О-Н групою гесперидину і -С-О групою полівінілпіролідону. До того ж, молекули сахарози та манітолу також містять вільні гідроксильні групи, які можуть діяти як потенційні донори протонів для водневих зв'язків із акцепторними центрами протонів, присутніми в молекулі гесперидину». Є ще якісь варіанти міжмолекулярних водневих зв'язків чи виявлений факт можна вважати доведеним?

6. С.126 «Термограма ДСК чистого гесперидину також показує невеликий пік з центром при 173,3 °С (широко не обговорюється в літературі), що, можливо, виник через *процес дегідратації* у сировині». Трохи зависока температура для дегідратації, можливо є інші варіанти?

7. С. 134 Порівняймо рисунки 3.23–3.25. У сильно кислому й нейтральному середовищах розчинність майже однакова. Чому розчинність найвища при рН 4,5? Як автор пояснює різке підвищення розчинності за проміжної кислотності середовища?

8. С.134 «Усі досліджуванні зразки демонстрували *узгоджену морфологію*, відносно невелику варіацію в діаметрі, гладку поверхню та довільну орієнтацію». Морфологія – комплекс характеристик поверхні зразків. Із чим вона узгоджена?

9. С.147 «Дані рисунка 2.4 підтверджують, що при додаванні в систему гесперидину у концентрації 25 мкМ показник оптичної густини зменшується у 4,72 рази». Рис. 4.6?

10. С.154 «Напівмаксимальні ефективні концентрації досліджуваних зразків представлено на рисунку 3.12». Рис. 4.12?

11. С.159, рис. 5.2. Що означають підписи «Гесперидин 1, 2, 3»?

Втім, наведені зауваження не знижують загальної позитивної оцінки дисертації Лісового Вадима Миколайовича, а мають суто дискусійний характер.

Загальний висновок

На підставі викладеного вище вважаю, що дисертаційна робота Лісового Вадима Миколайовича за темою «Розроблення полімерної твердої дисперсної системи фармацевтичного призначення з використанням методу відцентрового формування» є завершеним науковим дослідженням, яке за актуальністю, новизною, достовірністю результатів і висновків, теоретичним і практичним значенням, за публікаціями у фахових виданнях, 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 –

завідувач відділу модифікації полімерів

Інституту хімії високомолекулярних сполук

Національної академії наук України,

доктор хімічних наук, професор

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

Вчений секретар ІХВС НАН України,

к.х.н.



Сергій РЯБОВ

Віра БУДЗІНСЬКА