

## **ВІДГУК**

офіційного опонента на дисертаційну роботу ЧОРНОГО ОЛЕКСАНДРА ОЛЕКСАНДРОВИЧА «**Наукові основи розробки полімерних композицій лікарських засобів з прогнозованим профілем вивільнення**», яку представлено на здобуття наукового ступеню кандидата технічних наук за спеціальністю 05.17.06 – технологія полімерних і композиційних матеріалів

### **Актуальність теми дисертаційної роботи.**

На сучасному етапі розвитку науки та техніки полімерних композиційних матеріалів стрімко розвиваються напрямки їх симбіозу з різними галузями людської діяльності, зокрема - з медициною та фармакологією. В результаті такого симбіозу створено, наприклад, композиційні лікарські препарати, що мають у основі полімерні матриці та лікарські субстанції як наповнювачі. Перевагами таких препаратів є менше хімічне навантаження на організм, більш рівномірна дія, більш високий ККД ліків, відсутність необхідності частого прийому. На сьогодні в цьому напрямку зроблено доволі багато, але немає єдиного підходу до створення препаратів із заданим профілем вивільнення в організмі, включаючи принципи підбору полімерів для різних елементів складу лікарських композитів, створення експериментально-статистичних моделей вивільнення в організмі. Не вирішено також проблеми, пов'язані з цілеспрямованим створенням матричних препаратів із заданим профілем вивільнення лікарських субстанцій в організмі. В дисертаційній роботі розглядаються питання вирішення проблеми створення реальних композитних матричних препаратів із заданим профілем вивільнення на конкретних прикладах. Отже, можна стверджувати, що тема дисертаційної роботи Чорного О.О. є перспективною та актуальною.

## **Ступінь обґрунтованості і достовірності наукових досліджень, висновків та рекомендацій.**

Всі положення, висновки та рекомендації стосовно практичного використання результатів досліджень вагомо обґрунтовані і не викликають сумнівів чи зауважень.

Достовірність та надійність результатів досліджень підтверджується виконанням дисертації відповідно до напрямків наукових досліджень кафедр вищої математики та комп'ютерних технологій та природничих та суспільно-гуманітарних дисциплін Інституту хімічних технологій (м. Рубіжне) Східноукраїнського національного університету імені Володимира Даля, з використанням науково-матеріальної бази і парку приладів ТОВ НВФ «Мікрохім» (м. Рубіжне) та в рамках госпдоговірної роботи між Інститутом хімічних технологій та ТОВ НВФ «Мікрохім» (Договір № Н-1/2019).

**Наукова новизна отриманих результатів** дисертаційної роботи полягає в тому, що вперше проведено системні експериментальні і теоретичні дослідження закономірностей вивільнення лікарських препаратів з матричних композиційних таблеток з використанням комплексу фізико-хімічних, статистичних методів і комп'ютерного моделювання в залежності від розчинності діючої речовини та природи полімеру.

Розроблено комп'ютерні моделі, що дозволяють прогнозувати кінетику вивільнення в ШКТ за даними *in vitro* в залежності від рН середовища та часу перебування в різних відділах ШКТ, а також статистичні характеристики похибок у точках часу.

Показано, на прикладі вивільнення ізосорбиду динітрату залежність швидкості його вивільнення від гранулометричного складу наповнювача, а також створено математичну модель, яка дозволяє підбирати оптимальний гранулометричний склад для забезпечення заданого профілю вивільнення.

Базуючись на вивченні впливу факторів і математичного моделювання підібрано оптимальний за концентрацією склад рідкого матричного полімерного композиційного препарату силденафілу цитрату, що дозволило створити препарат миттєвого вивільнення у формі спрею.

### **Практичне значення отриманих результатів.**

Практичне значення роботи полягає в розробці технологій та організації серійного виробництва на ТОВ НВФ «Мікрохім» (м. Рубіжне) матричних композиційних препаратів пролонгованої дії «Дикор Лонг», «Тризипін Лонг» та «Армадін Лонг», а також препарату «Строндекс» - полімервмісної спреї-форми силденафілу цитрату миттєвого вивільнення, аналог препарату “Viagra®”. Важливим є те, що всі розроблені препарати пройшли процедури Державної реєстрації, випускаються у ТОВ НВФ «Мікрохім» і поступають в аптекарську мережу України.

### **Повнота викладення основних наукових положень, висновків та рекомендацій дисертації в опублікованих працях.**

Наукові результати дисертаційної роботи та її основні положення достатньо висвітлені на українських та міжнародних наукових конференціях. За темою дисертаційних досліджень опубліковано 10 робіт, у тому числі 4 статті у спеціалізованих наукових фахових виданнях, 1 стаття у виданні, яке індексується у науко-метричній базі Scopus; 5 тез доповідей в збірниках наукових конференцій; 1 деклараційний патент України на винахід. Опубліковані наукові праці та автореферат дисертаційної роботи повністю відображають зміст дисертаційного дослідження, наукову новизну та основні його результати.

Результати експериментальної частини роботи повністю висвітлені у вище зазначених публікаціях. Зміст дисертації викладено чітко, логічно й послідовно. Зроблені автором висновки цілком обґрунтовані, добре та в повній мірі ілюстровані. Зміст автореферату та основних положень дисертації ідентичні.

## **Аналіз змісту дисертаційної роботи.**

Дисертація складається зі вступу, списку позначень і скорочень, п'яти розділів, висновків, списку використаних джерел (178 посилань), додатку, містить 51 таблицю і 24 рисунки. Повний обсяг дисертації 202 сторінки, з яких основний текст – 152 сторінки. Список використаних джерел займає 19 сторінок. Додатки займають 2 сторінки.

У *вступі* розкрито актуальність роботи та її зв'язок з науковими програмами, планами та темами, визначено мету, основні завдання, об'єкт та предмет і методи досліджень, визначено наукову новизну роботи і практичне значення отриманих результатів. Подано відомості про апробацію результатів роботи, особистий внесок автора та його публікації.

*Перший розділ* дисертації присвячено аналізу наукових публікацій за тематикою досліджень, зокрема розглянуто загальні поняття та проблематика створення лікарських засобів з використанням різного типу полімерних матриць.

На підставі проведеного аналізу визначено та обґрунтовано мету дисертаційної роботи.

У *другому розділі* представлено об'єкти експериментальних досліджень, обрано матрицеутворюючі полімери: естери метакрилової кислоти Eudragit (I), гідроксипропилметилцелюлози (ГПМЦ, (II)) з різною в'язкістю, а також діючі лікарські речовини, що виконують функцію наповнювачів матриць: ізосорбїду динітрату (ІСДН), 2-(2-карбоксилатоетил)-1,1,1-триметилгідразинію (КЕТМГ) та 2-етил-6-метил-3-гідроксипірідина сукцинату (ЕМГПС). Для вивчення розчинності в рідких полімерних композиціях та розробки рідкої форми препарату обрано силденафілу цитрат (СЦ).

Також наведено характеристики обладнання для проведення експериментальних досліджень, методики отримання полімерних композицій та таблеток пролонгованої дії, характеристики приладів для виконання досліджень, методики проведення і визначення показників полімерних композицій, розглянуто методи проведення статистичних розрахунків і перевірки статистичних гіпотез

У *третьому розділі* розглянуто результати експериментальних та статистичних досліджень з розробки пролонгованих препаратів ізосорбїду динїтрату, 2-(2-карбоксилатоетил)-1,1,1-триметилгідразинію та 2-етил-6-метил-3-гідроксипірідина сукцинату із заданим профілем вивільнення. Дослідження вивільнення *in vitro* проведено при значеннях рН водної фази, що імітують середовища у шлунку (рН 1,2), 12-палої кішці (рН 4,5) і в тонкому кишечнику (рН 6,8).

Представлено результати вивчення кінетики вивільнення ІСДН з компонентів матричних таблеток - покритих і непокритих гранул препарату і та проведено статистичний аналіз отриманих результатів. Всі дослідження проводили в діапазоні часу вивільнення від 1 до 12 годин при рН водної фази 1,2;4,5 і 6,8, що імітує кислотність середовища шлунково-кишкового тракту. При статистичному аналізі результатів виявлено, що у більшості точок часу розподіл вивільнення можна вважати гаусівським (за критерієм Шапіро-Уїлка). Усі вибірки є однорідними за критеріями Кохрена або Краскела-Уолліса. При цьому середні значення для кожної точки часу відрізняються несуттєво. Це дозволило вважати, що вивільнення в часі не залежить від рН середовища і підпорядковується нормальному закону.

Розроблена також математична модель складу таблеток, що містить гранули з різною швидкістю вивільнення. Показано, що для побудови оптимального профілю вивільнення достатньо двох типів гранул.

Для експериментальної перевірки моделі напрацьовано партію матричних таблеток з використанням покритих і непокритих гранул

діаметром 0,5-0,8 мм і проведено дослідження кінетики вивільнення ізосорбиду динітрату з таблеток та порівняльний аналіз отриманих даних і моделі. Показано, що розрахунковий і експериментальний профілі розрізняються в межах середньоквадратичної похибки (2,5-5 % абс.). При цьому всі значення ступеня вивільнення для експериментального профілю знаходяться в заданих межах. Тобто модель дозволяє адекватно описати вивільнення ІСДН з таблеток. Розроблений підхід може слугувати основою для створення полімерних матричних лікарських препаратів пролонгованої дії на основі полімерів, які забезпечують кінетику вивільнення, що слабо залежить від рН. На основі проведених досліджень було створено новий лікарський препарат – матричні таблетки ізосорбиду динітрату пролонгованої дії з заданим профілем вивільнення. Новий препарат пройшов необхідні випробування й на теперішній час випускається ТОВ НПФ «Мікрохім» (м. Рубіжне) під торговою назвою «Дикор Лонг».

Розглянуто також кінетику вивільнення КЕТМГ з полімерних матричних таблеток пролонгованої дії. Для опису кінетики вивільнення препарату в шлунково-кишковому тракті в роботі запропоновано варіант бутстреп-методу, заснованого на експериментальних даних з кінетики вивільнення *in vitro* при рН 1,2; 4,5 і 6,8.

Для дослідження впливу методу інтерполяції проведено порівняльне дослідження емпіричних функцій розподілу кількості КЕТМГ, який вивільнився в ШКТ через 2, 4 і 14 годин. Функції розподілу через 2 години і через 14 годин практично не залежать від способу інтерполяції.

Автором продемонстровано можливість використання розглянутого методу для побудови довірчого інтервалу прогнозованого значення вивільнення діючої речовини в організмі за повний час знаходження в шлунково-кишковому тракті. Отримано середню криву, що є цінним доповненням до бутстреп-моделі. Показано, що за допомогою отриманої

кривої можна розрахувати значення вивільнення в ШКТ в будь-якій точці інтервалу від 0 до 14 годин.

Стверджується, що розроблений підхід можна розглядати як загальний, що не вимагає наявності нормального розподілу даних в паралельних дослідах і не виставляє жодних вимог до виду математичної моделі. Зазначається, що цей підхід можна використовувати у найбільш несприятливих випадках даних з вивільнення не тільки на стадії розробки препаратів, але й на стадії атестації та акредитації продукції. Недоліком його є висока обчислювальна складність і поки що недостатня вивченість особливостей цього методу.

Математична модель була використана в ТОВ НВФ «Мікрохім» при розробці та впровадженні у виробництво препарату «Трізіпін Лонг».

Представлено також результати з розробки полімерних матричних таблеток ЕМГПС пролонгованої дії. Проведено вивчення кінетики вивільнення ЕМГПС при різних рН і в залежності від природи полімеру, що створює матрицю – гідроксипропилметилцелюлози, зразки якої мають середню в'язкість 6, 15, 100 та 200 Па·с. Запропоновано використовувати одновимірний факторний аналіз. Фактором, що перевірявся, обрано тип полімеру, а відгуком – результати паралельних визначень ступеня вивільнення протягом 1-14 годин. Встановлено, що для всіх значень часу вплив фактору «Природа полімеру» виявилось значущим. Разом з тим показано, що вплив природи полімеру на кінетику вивільнення препарату є досить слабким. Тому, в першому наближенні, для технічних застосувань, можна вважати, що в'язкість гідроксипропилметилцелюлози не впливає на кінетику вивільнення.

Встановлено, що вплив рН на швидкість вивільнення є істотним і має бути врахованим в моделі *in vitro*. Робиться припущення, що швидкість вивільнення пов'язана з ефектами протонування субстанції, що вивільняється.

На основі отриманих даних розроблено і досліджено чисельну модель вивільнення ЕМГПС в ШКТ на основі даних *in vitro*, яка відображає вплив рН середовища на вивільнення, що опирається на бутстреп-метод.

На основі проведених досліджень створено новий лікарський препарат - матричні таблетки 2-етил-6-метил-3-гідроксипірідина сукцинату пролонгованої дії з заданим профілем вивільнення. Новий препарат пройшов необхідні випробування і на теперішній час випускається в ТОВ НВФ «Мікрохім» і поступає в аптекарську мережу під торговою назвою «Армадін Лонг».

У четвертому розділі розглянуто результати наукових досліджень з розробки рідкого композитного препарату для підвищення чоловічої потенції на основі силденафілу цитрату (СЦ). Проблемою є створення препарату миттєвого вивільнення, що можливо лише в разі використання розчину, але СЦ погано розчиняється у розчинниках, що допущені для використання у медицині. Тому автором проведені дослідження розчинності СЦ в бінарних полімерних розчинниках вода-поліетиленгліколі та 1,2-пропіленгліколь (ПГ) - поліетиленгліколі (ПЕГ), що містять солубілізуючі полімери.

Показано, що криві розчинення носять екстремальний характер і мають максимум. Найбільша розчинність спостерігається у системі ПЕГ-400-1,2-пропіленгліколь (11 % мас.), що у 1,5-2 рази більше, ніж для інших систем. Але стверджується, що цієї концентрації недостатньо для створення рідкого лікарського композиту. Тому було вивчено вплив соляної кислоти на розчинність та встановлено наявність синергічного ефекту: СЦ виявився дуже мало розчинним у розчинах НСІ, але мале додавання кислоти викликає значне збільшення розчинності у системі ПГ-ПЕГ-400 до 25 %, що є достатньою концентрацією.

На основі експериментальних даних перевірено можливість описання розчинності СЦ за допомогою рівняння Жуйбана-Акрі для



бінарних систем та запропоновано модифіковане рівняння, що добре описує експериментальні дані для безводних систем. Зазначається, що проведені дослідження покладено до основи рецептури спрею силденафілу цитрату для перорального введення миттєвого вивільнення. Препарат пройшов усі передбачені законодавством України випробування і в даний час виготовляється ТОВ НВФ «Мікрохім» під торговою назвою «Строндекс».

У *п'ятому розділі* наведено результати розробки та технології отримання препарату 2-етил-6-метил-3-гідроксипірідина сукцинату пролонгованої дії на основі моделювання. При розробці технології застосована базова концепція створення ЛЗ, яка полягає в використанні для виробництва таблеток полімерної композиції, що складається зі спресованих матричних гранул, які містять діючу речовину в полімерній матриці та нейтральні допоміжні речовини. Знайдено оптимальний склад препарату. Розроблено технологію отримання препарату 2-етил-6-метил-3-гідроксипірідина сукцинату та описана технологічна схема виготовлення препарату з детальним описом процесу по стадіях.

#### **Дискусійні моменти та зауваження до роботи.**

В розділі 2 детально описано розрахункові методи, що застосовуються в роботі. На мій погляд рисунки з діалоговими вікнами доцільно було б надати в додатках. Завантаженість інформацією при цьому ускладнює сприйняття суті матеріалу.

На початку третього розділу бажано було надати інформацію, яка полімерна матриця використовується в дослідженнях. Ця інформація наводиться раніше у розділі 2, де представлено чисельні склади ЛЗ, але з точки зору послідовності викладення матеріалу та виходячи з мети роботи, тобто розробки полімерних композицій, слід на початку розділу визначити тип полімерної матриці. Хоча надалі, надається така інформація по іншим ЛЗ.

Наприкінці підрозділу 3.3.2 (стор. 120 дисертації) зазначається, що вплив природи полімеру на коефіцієнт вивільнення препарату виявляється досить слабким, але не пояснюється, яка цьому причина. Які є припущення щодо такої закономірності? Бажано було б визначити це.

В розділі 4 зазначається, що на кривих розчинності виявлено екстремальну залежність. Автором наявність максимуму пояснюється проявом синергічного ефекту. Але доказів цього або посилань на відомі публікації немає.

При розробці технології виготовлення лікарських засобів (розділ 5), зазначається, що для отримання полімерної матриці обрано ГПМЦ Venesel марки K15M виходячи з економічних міркувань. Цікавим було привести відносні показники економічної доцільності такого вибору.

На мою думку, опис технологічного процесу (розділ 5.3.3) з різними викладками матеріальних балансів, тощо – доцільно було б надати в додатках.

В тексті дисертації мають місце окремі стилістичні та орфографічні помилки, русизми.

**Загальний висновок по дисертаційній роботі щодо відповідності встановленим вимогам.**

У роботі виконані комплексні дослідження розробки наукових основ створення полімерних матричних композицій для отримання лікарських засобів з прогнозованим профілем вивільнення, що дозволило розробити низку медичних препаратів, які, що важливо, серійно випускаються в Україні. Загалом робота є багатоплановою, самостійною, завершеною науково-дослідною працею, що має наукову новизну, практичну і теоретичну цінність. Вище викладені зауваження не знижують загальної позитивної оцінки.

Автореферат відображає зміст дисертації; перелік опублікованих праць відповідає вимогам МОН України, а їх зміст достатньо повно розкриває результати досліджень.

Автором отримано нові науково обґрунтовані теоретичні та експериментальні результати в галузі технології полімерних і композиційних матеріалів. Таким чином дисертаційна робота повністю відповідає вимогам пп. 9, 11, 12 до кандидатських дисертацій «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України №567 від 24 липня 2013 р.; а її автор, Чорний Олександр Олександрович, заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата технічних наук за спеціальністю 05.17.06 – технологія полімерних і композиційних матеріалів.

Офіційний опонент:

професор кафедри технологій палив,  
полімерних та поліграфічних матеріалів  
ДВНЗ «Український державний хіміко-  
технологічний університет» (м. Дніпро)  
доктор технічних наук, професор  
**Ващенко Юрій Миколайович**

Підпис Ю. М. Ващенко засвідчую

Вчений секретар ДВНЗ УДХТУ



Руднева Л.Л.