

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу

Чорного Олександра Олександровича

НАУКОВІ ОСНОВИ РОЗРОБКИ ПОЛІМЕРНИХ КОМПОЗИЦІЙ ДЛЯ ОТРИМАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ З ПРОГНОЗОВАНИМ ПРОФІЛЕМ ВИВІЛЬНЕННЯ

представлену на здобуття наукового ступеня кандидата технічних наук за спеціальність 05.17.06 –технологія полімерних і композиційних матеріалів

Актуальність теми

Не здоровий спосіб життя, погана екологічна ситуація на планеті сприяють загостренню хронічних хвороб людини на фоні нових захворювань. Комплексні складні діагнози потребують нових рішень у методах лікування та способах доставки ліків саме до необхідних органів людини без зайвого навантаження на організм.

Полімерні композиційні матеріали, які містять активні лікарські форми в якості наповнювача здатні вирішити декілька проблем сучасної фармації та медицини, а саме отримати лікарські форми з поступовим та прогнозованим часом вивільнення, що в свою чергу зменшує кількість прийомів ліків та навантаження на організм.

Вищезгадані полімерні композиції розробляються на перетині трьох наук – хімії високомолекулярних сполук, медицини та фармації, з широким використанням математичних методів та комп'ютерного моделювання. Це дещо ускладнює розробку єдиного наукового підходу до створення лікарських засобів із заданим профілем вивільнення в організмі на основі полімерних матриць. Саме цьому присвячена робота Чорного О.О. й це визначає її актуальність.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами

Дисертаційна робота виконана на кафедрах вищої математики та комп'ютерних технологій та природничих та суспільно-гуманітарних дисциплін Інституту хімічних технологій (м. Рубіжне) Східноукраїнського національного університету імені Володимира Даля відповідно до плану науково-дослідних робіт кафедри, з використанням науково-матеріальної бази і парку приладів ТОВ НВФ «Мікрохім» (м. Рубіжне) і є складовою частиною госпдоговірної роботи між Інститутом хімічних технологій та ТОВ НВФ «Мікрохім» (Договір № Н-1/2019).

Наукова новизна одержаних результатів

Наукова новизна одержаних здобувачем Чорним О.О. результатів полягає у наступному:

- вперше проведено системне експериментальне і теоретичне 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;

- на прикладі вивільнення ізосорбиду динітрату показано, залежність швидкості вивільнення від гранулометричного складу наповнювача, створено математичну модель, яка дозволяє підбирати оптимальний

гранулометричний склад для забезпечення заданого профіля вивільнення. Розроблену модель підтверджено експериментально;

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

Практичне значення одержаних результатів

Результати проведених досліджень використані в ТОВ НВФ «Мікрохім» (м. Рубіжне) при розробці технологій та організації серійного виробництва матричних композиційних препаратів пролонгованої дії «Дикор Лонг», «Тризіпін Лонг» та «Армадін Лонг», а також препарату «Строндекс» – полімервмісної спрей-форми силденафілу цитрату миттєвого вивільнення, нова форма й аналог дії препарату “Viagra®”.

Усі розроблені препарати пройшли процедури Державної реєстрації, випускаються у ТОВ НВФ «Мікрохім» і поступають в аптекарську мережу України.

Достовірність висновків та рекомендацій

У дисертаційній роботі змодельоване середовище шлунково – кишкового тракту з визначеним рН середовища та проведено дослідження кінетики вивільнення активних лікарських форм з різних типів полімерних матриць, визначено вплив різних факторів на кількість вивільнення лікарського засобу в часі. За допомогою бутстреп-моделювання профілю вивільнення *in vitro* отримали масу АФІ що вивільнився в ШКТ і модель одиничного профілю вивільнення. Бутстреп-модель дозволяє оцінити

розкид вивільнення щодо середньої кривої і отримати оцінку довірчого інтервалу, особливо в кінці процесу.

Розроблений автором дисертаційної роботи підхід добре масштабується, тому що не вимагає наявності нормального розподілу даних в паралельних дослідах і не виставляє жодних вимог до виду математичної моделі. Його доцільно використовувати у найбільш несприятливих випадках даних з вивільнення.

Достовірність отриманих наукових результатів забезпечується коректною постановкою мети та задач дослідження, використанням сучасних та надійних методів досліджень, а саме:

1) фізико-хімічних методів досліджень (вивчення розчинності та кінетики вивільнення препаратів у відповідності до методик Державної Фармакопеї України),

2) високоефективної рідинної хроматографії для проведення кінетичних досліджень,

3) експериментальних методів технологічних досліджень: грануляція, змішування та пресування таблеток.

Особливу увагу приділено математичним методам моделювання та обробки результатів, що значно збільшує значущість та довіру до отриманих даних. Здобувач Чорний О.О. використовував наступні математичні методи:

1) методи статистичної обробки експериментальних результатів і перевірки статистичних гіпотез про нормальний розподіл, про однорідність вибірок, про однорідність дисперсій та ін. за допомогою комп'ютерних програм Excel-2010 та Statistica-10;

2) методи чисельного математичного моделювання: бутстреп моделювання вивільнення в шлунково-кишковому тракті – за оригінальною програмою в середовищі пакету прикладної математики SciLab, моделювання оптимального складу препарату для досягнення заданого профілю – в середовищі Excel-2010 шляхом створення програмного проекту з використанням надбудови «Пошук рішення».

Апробація результатів роботи

Основні положення і результати дисертаційної роботи доповідалися та обговорювалися на: на IV та V Міжнародних науково-практичних конференціях «Химия, био- и нанотехнологии, экология и экономика в пищевой и косметической промышленности» (Харків, 17-18 жовтня 2016 р. та 17-18 жовтня 2017 р.), Шостій та Сьомій міжнародних науково-практичних конференціях «Комп'ютерне моделювання в хімії та технологіях сталого розвитку» (Київ, 16-18 травня 2018 р. та 6-8 травня 2019 р.), Другій міжнародній науково-практичній конференції (Львів, 25-26 листопада 2019 р.).

Повнота викладення основних положень дисертації в опублікованих працях

Основні положення дисертації опубліковано в авторефераті та 10 наукових працях, в тому числі у 4 статтях у спеціалізованих наукових виданнях, рекомендованих ВАК і МОН України, серед яких 4 – в журналах, що входять в міжнародні наукометричні бази, в тому числі 1 – у Scopus, та 5 тезах міжнародних конференцій. Результати роботи захищені патентом України на винахід №201613097.

Мова та стиль роботи

Стиль і виклад роботи логічний, послідовний та відповідає вимогам до друкованих праць. Зміст роботи подає результати теоретичних й експериментальних досліджень. При викладенні тексту застосовується, в основному, сучасна наукова та лексична термінологія.

Зауваження та дискусійні положення

Констатуючи цілком позитивну оцінку дисертації Чорного О.О., слід усе ж зупинитися на деяких зауваженнях:

1. У підрозділі роботи 1.2.2 однією з вимог до полімерних (зв'язуючих у термінології автора) матеріалів для виготовлення лікарських засобів автор зазначає «не піддаватися біодеградації». На мою думку цей термін вжито не коректно, адже в організмовому середовищі людини процес біодеградації полімерних матеріалів важко уявити. Наступні вимоги автора є точнішими та коректними – це інертність до дії шлункового соку та безпечність для організму людини. До того ж, у наступних підрозділах в якості полімерної матриці автор пропонує використовувати ряд полімерних матеріалів, які є саме здатними до біодеградації, наприклад похідні целюлози.

2. У підрозділі 1.5.2 автор так саме застосовує термін «розчин природної целюлози» для виготовлення плівкових оболонок лікарських засобів. «Природна целюлоза» добре розчиняється тільки у спеціальному реактиві Швейцера, використання такого розчину не є безпечним для людського організму. Можливо, автор мав на увазі «розчини похідних целюлози».

3. У методах досліджень у підрозділах 2.4.1-2.4.4 «Методика визначення показників вивільнення....» для характеристики перемішування вказано тільки кількість обертів лопатей мішалок, але ніде ні у цих підрозділах, ні далі за текстом жодного разу не вказано тип перемішування (турбулентне або ламінарне), що є важливим фактором, який впливає на процес розчинності.

4. У підрозділі 3.1.4 у рівняннях 3.1-3.2, що описують математичну модель залежності долі вивільнення ІСДН від часу з таблеток, що є сумішшю гранул різного типу не враховано наступні, важливі на мій погляд,

фактори, а саме: концентрацію ІСДН у кожному типі таблеток та вплив на швидкість вивільнення ІСДН його концентрації у середовищі, що оточує таблетку, (у разі розчинення таблетки з суміші гранул концентрація розчину на той самий час, що і для таблетки з гранул одного типу, буде різною). Якщо ці фактори є несуттєвими чи не впливовими варто б було зазначити це у припущеннях та спрощеннях.

5. У підрозділі 4.2 для препарату силденафілу цитрат після дослідження кривих розчинності у різних типах сумішей розчинників автор обирає для подальшого удосконалення систему розчинників пропіленгліколь-ПЕГ-400 мотивуючі це наявністю максимуму на кривій розчинності на рівні 12,5%. Але в той же час на рис. 4.1 наведено криву розчинності для системи вода-ПЕГ-600 з максимумом на рівні 7%. Виникає питання, чому остання система з розчинників була однозначно відкинута, а модифікації піддавалася система з пропіленгліколем, який відноситься до 2 класу небезпеки та є більш токсичним, ніж вода у системі вода-ПЕГ-600. До того ж для збільшення розчинності силденафілу цитрату автор пропонує додавати соляну кислоту (далі у системі спостерігається синергічний ефект). Але враховуючі форму випуску лікарського засобу миттєвого вивільнення з силденафілу цитратом – оральний спрій – виникає питання щодо його кислотної дії на емаль зубів, яка має лужну реакцію.

6. В описі технологічної схеми (підрозділ 5.3.1) автор описує стадію зволоження з виростанням суміші розчинників, які в свою чергу містять в тому числі й розчинений полімер (гідроксипропилцелюлозу). Але ж процес зволоження зазвичай здійснюється за допомогою води або розчинів, які не впливають на хімічну структуру сухих компонентів. На рис. 5.1 також не вказано, де входить потік води. Тож має місце не коректне застосування термінів при описі технологічного процесу.

Зазначені зауваження не носять принципового характеру і не знижують позитивної оцінки наукового рівню, практичної цінності виконаних досліджень та достовірності одержаних результатів.

Висновок

Дисертаційна робота **Чорного О.О.** є закінченою науково-дослідницькою працею, яка виконана автором самостійно на високому науковому рівні. Результатом роботи є вирішення актуального науково-практичного завдання експериментального і теоретичного дослідження закономірностей кінетики вивільнення активних лікарських засобів з полімерних матриць. Наведені у дисертації результати можна класифікувати, як нові, обґрунтовані і такі, що мають практичне і наукове значення. Зміст автореферату відповідає основним положенням дисертації і в достатній мірі відтворює структуру та обсяг роботи.

Дисертаційна робота за змістом та оформленням відповідає вимогам пунктів 9, 11, 12 "Порядку присудження наукових ступенів" затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 №567. Зміст роботи відповідає паспорту спеціальності 05.17.06 –технологія полімерних і композиційних матеріалів.

На підставі цього вважаю, що **Чорний Олександр Олександрович** заслуговує присудження йому наукового ступеня кандидата технічних наук за спеціальністю 05.17.06 – технологія полімерних і композиційних матеріалів.

Офіційний опонент
кандидат технічних наук, доцент,
доцент кафедри
Хімічної техніки та промислової екології
Національного технічного університету
«Харківський політехнічний інститут»

18 лютого 2020 р.



Тетяна ТИХОМИРОВА
ЗАСВІДЧУЮ:
ВЧЕННЯ СЕКРЕТАР
НАЦІОНАЛЬНОГО ТЕХНІЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ
"ХАРКІВСЬКИЙ ПОЛІТЕХНІЧНИЙ ІНСТИТУТ"
Заковоротний О.Ю.
18 02 20 21 р.