

ВІДГУК

офіційного опонента – доктора хімічних наук, професора, заступника директора з наукової роботи, завідувача відділу хімії біоактивних азотовмісних гетероциклічних основ Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В.П.Кухаря Національної Академії Наук України

**Броварця Володимира Сергійовича
на дисертацію Рудюка Віталія Володимировича «Синтез нових поліморфних форм активних фармацевтичних інгредієнтів та їх вплив на фізико-хімічні та фармакологічні властивості »,**

**подану до захисту у разову спеціалізовану вчену раду
в Національному технічному університеті України « Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського»**

**на здобуття наукового ступеня доктора філософії
у галузі знань 16 – Хімічна та біоінженерія
за спеціальністю 161 – Хімічні технології та інженерія**

Актуальність обраної теми дисертації.

Дисертаційна робота Рудюка В.В. присвячена важливій проблемі фарміндустрії, що пов'язана з можливістю існування декількох кристалічних форм однієї й тієї ж сполуки, тобто з поліморфізмом субстанцій. Відомо, що різні кристалічні форми речовини активного фармацевтичного інгредієнту можуть мати різну швидкість розчинення, проникнення в організм і тому різну біодоступність медичного препарату, що пов'язано з різницею в значенні енергій міжмолекулярних взаємодій, які відповідають за упаковку молекул в кристали.

Поліморфізм є надзвичайно важливим фактором, що визначає лікувальний ефект фармацевтичних препаратів. У США тести на поліморфізм включені до вимог FDA для аналітичного контролю нових лікарських субстанцій, затверджено набір методик його виявлення та вивчення. Європейська та Британська Фармакопеї містять перелік лікарських речовин, які мають поліморфні модифікації. Таким чином, визначення впливу ключових факторів та параметрів технологічного процесу на формування кристалів декількох поліморфних форм речовини є актуальною задачею як з теоретичної, так і з практичної точки зору.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота була виконана на кафедрі органічної хімії та технології органічних речовин хіміко-технологічного факультету Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського» та в

рамках планів розробки лабораторії синтезу активних фармацевтичних інгредієнтів департаменту дослідження та розробки АТ«Фармак».

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Дисертантом коректно сформульовані мета та задачі дослідження. Дисертаційна робота логічно побудована, матеріали розділів викладено відповідно до мети і поставлених задач. Метою та завданнями роботи є отримання нових поліморфних форм активних фармацевтичних інгредієнтів 6-Метилурацилу, Енісаміуму, Дезлоратодину та визначення їх впливу на фізико-хімічні та фармакологічні властивості. Об'єктом дослідження є активні фармацевтичні інгредієнти 6-Метилурацилу, Енісаміуму та Дезлоратодину, а предметом – умови синтезу, фармацевтична якість, поліморфізм, структурні характеристики, властивості об'єктів дослідження. Для виконання задач та досягнення мети використані сучасні процедури, які включають рентгеноструктурне дослідження монокристалів, порошкову рентгенівську дифракцію, інфрачервоні спектри поглинання. Комплексне застосування даних методів дозволяє вирішити задачі дослідження та отримати достовірні результати, на яких базуються зроблені обґрунтовані висновки, яким притаманні всі ознаки наукової новизни.

Дисертаційна робота Рудюка В.В. викладена на 246 сторінках і складається зі вступу, чотирьох розділів, загальних висновків, списку використаних джерел, що включає 475 найменувань. Вона містить 36 таблиць та 63 рисунки.

В першому розділі дисертації автором проведений вичерпний огляд сучасної літератури по дослідженню поліморфізму активних фармацевтичних інгредієнтів та зроблено важливий висновок про те, що поліморфний стан речовини дійсно є проблемою для фармацевтичної промисловості, так як саме зміну кристалічної структури лікарського засобу найважче контролювати та аналізувати. В результаті дисертантом визначено основні напрямки даної роботи та сформульовано наукові завдання для досягнення поставленої мети дослідження.

В другому розділі дисертант ретельно описує препаративні підходи до синтезу активного фармацевтичного інгредієнту 6-Метилурацилу, зокрема, відпрацьовані умови його двох стадійного синтезу, виходячи з комерційно доступної сировини. В результаті розроблена та впроваджена промислова технологія синтезу активного фармацевтичного інгредієнту 6-Метилурацилу. Беззаперечним досягненням даного розділу є те, що автором знайдено дві нові поліморфні модифікації 6-Метилурацилу, досліджено умови їх отримання та будова однозначно встановлена рентгеноструктурними дослідженнями. Квантово-хімічні моделювання, проведені автором, дозволяють зробити важливий висновок, що метастабільні

поліморфні форми 6-Метилурацилу не можуть зазнавати поліморфного переходу під зовнішнім впливом і можуть використовуватися в технологічному процесі без обмежень.

Третій розділ присвячений активному фармацевтичному інгредієнту Енісаміуму (Амізону), як противірусний засіб для системного використання прямої дії. В результаті дослідження автором розчинності Амізону у органічних розчинниках були отримані кристалічні зразки та підтверджена їх ідентичність за допомогою інфрачервоної спектроскопії та рентгенофазного аналізу. Дисертантом виявлено, що розчинність Енісаміум йодиду у пропіленгліколі та гліцерині досить висока, що може бути використано для створення розчинних форм препарату, а Амізон бромід та Амізон йодид малорозчинні у воді, що є суттєвим та важливим у створенні твердих лікарських форм препарату. Важливо, що результати цих досліджень знайшли використання при розробці готових лікарських форм в АТ «Фармак».

У *четвертому розділі* автор описує технологію синтезу активного фармацевтичного інгредієнту Дезлоратадину, що передбачає зняття етилкарбоксилатної групи з атома азоту Лоратадину, та яка була впроваджена у виробництво в АТ «Фармак». Дисертантом ретельно описано всі три поліморфні модифікації Дезлоратадину та зауважено, що перекристалізація його з різних розчинників приводить до повного зникнення метастабільного поліморфу три, а співвідношення поліморфів один та два залежить від того, який розчинник був використаний для перекристалізації. Цікаво, що пресування Дезлоратадину приводить до помітних змін співвідношення поліморфів у пігулках. Зокрема, вміст поліморфу три істотно зменшується, а вміст поліморфу один в кристалічній фазі збільшується, з чого зроблено автором висновок про стійкість поліморфу один до впливу тиску.

Викладене вище свідчить про достатній рівень обґрунтованості висновків та рекомендацій дисертаційного дослідження. Висновки відповідають поставленим завданням та відображаються в оприлюдненій анотації дисертації. Поставлені задачі дисертаційного дослідження у цілому розкриті в повному обсязі.

Достовірність та наукова новизна одержаних результатів.

Грунтуючись на аналізі наукової літератури щодо важливості поліморфізму біологічно активних органічних сполук у створенні лікарських засобів автор систематизував та узагальнив отримані результати, що свідчить про самостійний характер та наукову новизну дослідження.

Очевидність наукової новизни роботи не викликає сумнівів, так як дисертантом отримано нові поліморфні форми деяких активних фармацевтичних інгредієнтів, вивчено особливості молекулярної і кристалічної будови отриманих форм спектральними і

рентгеноструктурними методами та вивчено рушійні сили формування кристалічної структури методами квантової хімії.

Теоретичне та практичне значення одержаних результатів.

Результати роботи доповнюють сучасні уявлення щодо методів одержання поліморфних форм активних фармацевтичних інгредієнтів. В результаті цього дослідження розроблена та впроваджена промислова технологія синтезу 6-Метилурацилу, а в процесі вивчення розчинності Енісаміуму у різних розчинниках рекомендовано використання його для створення розчинних форм препарату або для створення твердих лікарських форм.

Повнота викладу основних результатів дисертації в опублікованих працях.

За темою дисертаційної роботи опубліковано 9 наукових праць, з яких:

- 5 наукових статей у виданнях, що входять до міжнародної наукометричної бази SCOPUS ;
- 4 тези доповідей у матеріалах наукових конференцій.

Оцінка змісту дисертації.

Дисертаційна робота складається із анотації, вступу, огляду літератури, опису результатів власних досліджень та їхнє обговорення, висновків, списку використаних джерел, що включає 475 найменувань.

Аналіз змісту анотації свідчить про її відповідність основним положенням дисертації. Анотація не містить інформації, яка була б відсутньою в дисертації.

З аналізу змісту тексту дисертації офіційним опонентом вбачається дотримання здобувачем вимог академічної доброчесності.

Дисертаційне дослідження Рудюка В.В. містить посилання на згадані у тексті джерела інформації в разі використання ідей, розробок, тверджень, відомостей. Автором дотримано вимоги норм законодавства про авторське право; надано повну і достовірну інформацію про результати наукової діяльності, а також використані методи досліджень.

У наданій дисертації не виявлено ознак академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації та інших порушень, що могли б поставити під сумнів самостійний характер виконаних дисертаційних досліджень.

Дискусійні положення та зауваження щодо змісту дисертації.

Загалом високо оцінюючи дисертаційну роботу Рудюка В.В., варто зазначити окремі зауваження та дискусійні питання:

1. Висновки дисертаційної роботи повинні складати стислу інформацію про підсумки виконаної роботи. Перший висновок має бути узагальнюючим та починатися з формулювання наукової проблеми, за вирішення якої дисертант претендує на присудження наукового ступеня. Зазвичай формулювання

претендує на присудження наукового ступеня. Зазвичай формулювання починається так: «У дисертації наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення наукової проблеми, що виявляється в ...». Кожний науковий і прикладний висновок треба формулювати чітко та конкретно. В даній дисертаційній роботі висновки досить об'ємні і їх аж 12!

2. У підрозділі «Методи дослідження» варто навести лише марки приладів, на яких робилися дослідження, а сам експеримент перенести в експериментальну частину дисертації.
3. Підрозділи «Наукова новизна отриманих результатів» та «Практичне значення отриманих результатів» варто скоротити і представити у тезисному форматі.
4. У підрозділі «Рентгенівські дифракційні методи дослідження зразків Енісаміум броміду» (стор.126-153) представлені однотипні рентгенограми зразків Амізону, перекристалізованих із різних розчинників. Все це можна було узагальнити, а самі рисунки та таблиці занести у Додатки.
5. Згідно Наказу від 12.01.2017р. №40 МОН України обов'язковим додатком до дисертації є список публікацій здобувача за темою дисертації та відомості про апробацію результатів дисертації, що є відсутнім у опонованій дисертаційній роботі.
6. В дисертаційній роботі зустрічаються орфографічні та стилістичні недоліки, друкарські помилки.

Разом з тим, висловлені зауваження та запитання мають, переважно, дискусійний характер. Вважаю, що високе загальне враження від представленої роботи вони не применшують.

Загальний висновок та оцінка дисертації.

Дисертаційна робота Рудюка В.В. є самостійним, завершеним науковим дослідженням. Актуальність обраної теми досліджень, обґрунтованість наукових положень та висновків і запропонованих автором рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх вірогідність, достовірність та наукова новизна одержаних результатів, повнота їх викладу в опублікованих працях свідчать про глибоку наукову самостійність автора, високий рівень підготовленості дослідження.

Одержані дисертантом результати забезпечують вирішення актуального наукового завдання в галузі 16 - Хімічна та біоінженерія.

Дисертаційна робота Рудюка Віталія Володимировича «Синтез нових поліморфних форм активних фармацевтичних інгредієнтів та їх вплив на фізико-хімічні та фармакологічні властивості» відповідає спеціальності 161 – хімічні технології та інженерія та вимогам

Порядку підготовки здобувачів вищої освіти ступеня доктора філософії та доктора наук у вищих навчальних закладах (наукових установах), затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23 березня 2016 року №261 (зі змінами і доповненнями від 03 квітня 2019 року №283), пунктам 6-9 “Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії” затвердженого постановою КМУ від 12 січня 2022 р. № 44, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 161 – хімічні технології та інженерія.

Офіційний опонент:

Заступник директора з наукової роботи
Інституту біоорганічної хімії
та нафтохімії ім. В.П. Кухаря НАН України,
завідувач відділу хімії біоактивних
азотовмісних гетероциклічних основ,
доктор хімічних наук, професор

Володимир БРОВАРЕЦЬ

