

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу

Мельника Андрія Сергійовича

на тему «Наноккомпозити на основі галуазитних нанотрубок для фотозахисту та пролонгованого вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів»,

представлену на здобуття ступеня доктора філософії

в галузі знань 16 Хімічна та біоінженерія

за спеціальністю 161 Хімічні технології та інженерія

Актуальність теми дисертаційної роботи.

Сучасні нанотехнології дозволяють сьогодні отримувати новітні матеріали, які за комплексом властивостей перевищують свої аналоги, розроблені на макрорівні.

Однією із проблем в області хімічних та фармацевтичних технологій є недостатня фотостійкість багатьох матеріалів під впливом денного або ультрафіолетового світла. Таке випромінювання сприяє руйнації матеріалів, полімерів, біологічно та хімічно активних речовин. Великий перелік відомих хімічних речовин є фотолабільними по відношенню до такого опромінення. Це, в свою чергу, призводить до їх фотохімічного розкладу і, як наслідок, зменшення ефективної концентрації в середовищах, де вони використовуються. Особливо актуальною проблемою недостатньої стійкості fotocутливих речовин є хімічні сполуки, що виробляються у фармацевтичній галузі. А отже такі речовини потребують захисту. Одним із способів підвищення фотостійкості в умовах опромінення, є створення наноккомпозитних матеріалів.

Останнім часом широкі можливості при створенні композитних матеріалів продемонстрував галуазит. Серед мінералів природного походження він є надзвичайно перспективним, оскільки відрізняється не тільки тим, що є екологічно безпечним та біосумісним, але й тим, що має унікальну структуру у вигляді нанотрубок. Саме ця структура робить його перспективним для створення різноманітних композиційних матеріалів.

Велика увага приділена галуазиту, як основи для створення композитних матеріалів для наномедицини, де важливою проблемою при застосуванні багатьох активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) є їх висока швидкість вивільнення та впливу на організм людини. Вирішення цього питання лежить у площині створення спеціальних систем контрольованого вивільнення хімічних речовин.

Дисертантом були проведені дослідження, спрямовані на розробку методики інкапсуляції хімічних речовин у галуазитні нанотрубки (ГНТ), що дозволило розробити наноккомпозити з використанням fotocутливих фармацевтичних речовин, таких як α -ліпоева кислота (АЛК) та

моксифлоксацин гідрохлорид (МФ). Дослідженнями встановлено, що інкапсуляція цих речовин в нанотрубки галуазиту сприяє не тільки підвищенню їх термо- та фотостабільності, але й пролонгованому вивільненню в середовище.

Враховуючи сучасні тенденції з використання галуазиту для створення нанокомпозитів різноманітного призначення, отримані в дисертаційній роботі результати мають актуальність та розширюють знання в області знань із захисту фоточутливих хімічних речовин та можуть бути корисними для магістрів, аспірантів і науковців, що працюють в області захисту фоточутливих хімічних речовин та систем контролюваного вивільнення.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота виконувалась у відповідності до планів науково-дослідних робіт кафедри фізичної хімії Національного технічного університету України КПІ ім. Ігоря Сікорського за темою «Фізико-хімія нанокомпозитних та дисперсних систем функціонального призначення» (державний реєстраційний номер: 0124U001965).

Оцінка обґрунтованості наукових результатів дисертації, їх достовірності та новизни.

Наукова новизна результатів дисертаційного дослідження полягає в наступному:

У дисертаційній роботі вперше розроблено інноваційний нанокомпозит на основі ГНТ з інкапсульованими світлочутливими АФІ — АЛК або МФ. Нанокомпозит забезпечує ефективний захист АФІ від деструктивного впливу високих температур та опромінення у видимому та УФ-діапазонах, зберігаючи після стандартизованих тестувань концентрацію діючих речовин на рівні не менше ніж 98%.

Вперше розроблено склад таблетованої формуляції на основі нанокомпозитів ГНТ/АЛК та ГНТ/МФ, мікрокристалічної целюлози, стеарату магнію, колоїдного кремнезему та кроскармелози, що відповідає фізико-механічним вимогам Європейської Фармакопеї. Галузитний нанокомпозит забезпечує контрольоване вивільнення АЛК та МФ.

Доведено, що інкапсуляція АЛК та МФ у ГНТ за рахунок капілярних сил забезпечує пролонговане вивільнення АФІ: до 80% активної речовини вивільняється протягом 24 годин, тоді як у неінкапсульованому стані 90-100% АФІ вивільняється за 15-30 хвилин. Встановлено, що підвищення рН модельного середовища сприяє збільшенню рівня вивільнення АФІ завдяки підвищеній розчинності інгредієнтів у буферних розчинах.

Розроблено методики рідинної хроматографії для кількісного визначення АЛК та МФ у водних розчинах. Запропонований спосіб виготовлення таблеток

на основі ГНТ/АЛК і ГНТ/МФ у поєднанні з мікрокристалічною целюлозою та допоміжними компонентами є перспективним для створення інноваційних фармацевтичних препаратів.

Отримані в дисертації наукові результати в достатній мірі обґрунтовані та узгоджені з метою та завданнями досліджень. Результати досліджень отримані автором особисто. Зміст роботи та різносторонність висвітлених проблем свідчать про високий рівень наукової компетентності автора. Достовірність результатів забезпечується використанням сучасних методів досліджень, таких як високоефективна рідинна хроматографія, та стандартними випробуваннями на сучасному обладнанні.

Наукові дослідження були виконані здобувачем на кафедрі фізичної хімії КПІ ім. Ігоря Сікорського в рамках ініціативної теми «Фізико-хімія нанокompозитних та дисперсних систем функціонального призначення» (2024-2026, номер держреєстрації 0124U001965) під керівництвом професора, доктора технічних наук, професора Чигиринець Олени Едуардівни.

Отже, в дисертаційній роботі поставлене наукове завдання виконано повністю, здобувач повною мірою оволодів методологією наукової діяльності.

Оцінка змісту дисертації, її завершеність та дотримання принципів академічної доброчесності.

За своїм змістом дисертаційна робота здобувача Мельника Андрія Сергійовича повністю відповідає Стандарту вищої освіти зі спеціальності 161 Хімічні технології та інженерія та напрямкам досліджень відповідно до освітньої програми «Хімічні технології та інженерія».

Дисертаційна робота є завершеною науковою працею і свідчить про наявність особистого внеску здобувача у науковий напрям створення нанокompозитів на основі галуазитних нанотрубок для фотозахисту та пролонгованого вивільнення діючих речовин.

Розглянувши результати перевірки дисертаційної роботи на текстові співпадіння, можна зробити висновок, що дисертаційна робота Мельника Андрія Сергійовича є самостійним дослідженням здобувача і не містить елементів фальсифікації, копії, фабрикації, плагіату та запозичень. Використані ідеї, результати і тексти інших авторів мають належні посилання на відповідне джерело.

Оцінка структури та змісту дисертації.

Дисертаційна робота написана українською мовою з використанням загальноприйнятої термінології у даній галузі. Наукові результати викладено в логічній послідовності науковим стилем мовлення.

Дисертація складається з вступу, 5 розділів, висновків, списку літератури та додатків. Загальний обсяг дисертації 139 сторінок.

Зауваження щодо змісту і оформлення дисертації, завершеності дисертації вцілому.

Текст дисертаційної роботи Мельника А.С. викладений і оформлений у відповідності до вимог Наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» (зі змінами від 31.05.2019 р. № 759) та за змістом відповідає п.6 «Про затвердження Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії» від 12.01.2022 р. № 44. » (із змінами, внесеними згідно з Постановою КМУ № 341 від 21.03.2022, та із змінами, внесеними згідно з Постановою КМУ №502 від 19.05.2023).

Анотація відображає основні положення дисертації, містить стислий опис дисертаційної роботи та не містить інформації, яка була б відсутня у дисертаційній роботі.

У **вступі** висвітлено інформацію про галузит, як перспективного сировинного наноматеріалу. Наголошено на унікальних фізико-хімічних властивостях та його потенціалі як основи для створення нанокомпозитних матеріалів з керованими функціональними властивостями. Зазначено, що перспективним є напрямок створення нанокомпозиту на основі галузитних нанотрубок та фотолабільних сполук, що забезпечує фотозахист та їх контрольоване вивільнення.

У **першому розділі** описано сучасні наносистеми доставки лікувальних засобів, які є основним елементом сучасної наномедицини та сприяють підвищенню ефективності лікування за рахунок забезпечення контрольованого вивільнення, біодоступності і мінімізації побічних ефектів. Показано, що галузитні нанотрубки є перспективним наноносієм, який, завдяки своїй трубчастій наноструктурі, дозволяє інкапсулювати в люмени фоточутливі хімічні речовини та відповідно підвищити рівень захисту від фотодеградації.

Другий розділ містить інформацію про використані реактиви та матеріали, зокрема фізико-хімічні характеристики цільових АФІ — АЛК і МФ. Представлено вдосконалені автором методики рідинної хроматографії, завантаження у ГНТ, виготовлення та випробування таблеток, а також методи фізико-хімічного аналізу.

У **третьому розділі** наведено результати дослідження, які підтвердили успішну інкапсуляцію АЛК і МФ у ГНТ, зазначено рівномірний розподіл та стабільність завантажених речовин в люмени галузитних нанотрубок. Розроблені хроматографічні методи дозволили з високим рівнем достовірності

визначати зміну концентрації АФІ при їх вивільненні в досліджувані розчини з різним рівнем рН. Встановлено, що оптимальним фільтром при хроматографічному аналізі є мембранний фільтр PES (0,1 мкм). Показано, що інкапсуляція досліджуваних речовин в галуазит сприяє значному підвищенню стійкості до впливу світла та температури. Так, після 24 годин УФ-опромінення та нагрівання АФІ в інкапсульованому в ГНТ стані вони зберігають більшу частину своєї концентрації (до 98%), тоді як у нативному стані 20-30% речовини піддається фотодеградації.

Четвертий розділ містить інформацію про розроблену технологію таблетування з використанням галуазиту як допоміжного компонента. Показано, що галуазит покращує плинність, компресійні властивості таблеток та може замінювати в рецептурі мікрокристалічну целюлозу. Оптимізовано процес виготовлення таблеток та представлено схему їх отримання: запропоновано вакуумне сушіння, яке зменшує вологість, та пресування при 180 МПа, що забезпечує механічну міцність. Отримані таблетки відповідають фармакопейним вимогам (час розпадання – 15 хв, твердість – 90 Н, міцність – 2 МПа, крихкість $\leq 1\%$). Аналіз СЕМ підтвердив однорідну структуру та збереження галуазитних нанотрубок після пресування.

П'ятий розділ дисертації містить результати досліджень нанокомпозитів ГНТ/АМ та ГНТ/МФ у складі таблетованої форми. Дослідження засвідчили, що інкапсуляція хімічних речовин в галуазиті у складі таблеток забезпечує їх контрольоване вивільнення та підвищує рівень фотостабільності. У нативному стані діючі речовини швидко вивільняються: до 90% за 30 хв у кислому середовищі (рН 1,2), до 100% за 30 хв при рН 4,5, повне вивільнення - за годину при рН 6,8. Інкапсуляція сприяє пролонгації процесу вивільнення: у кислому середовищі за 24 год вивільняється 60% АЛК і 40% МФ, при рН 4,5 та 6,8 – до 80% за 24 год. Встановлено, що інкапсуляція в нанотрубки сприяє значному зменшенню їх фотодеструкції (не більше 5%), а значення f_2 (76,5-86,3%) підтверджує стабільність і контрольоване вивільнення.

Підсумовуючи слід зазначити, що Мельник Андрій Сергійович, провівши комплекс наукових досліджень з використанням сучасних методів та обладнання для характеристики нанокомпозиту, розв'язав поставлені задачі та досяг мети - створення нанокомпозиту на основі галуазиту та фоточутливих хімічних речовин з підвищеним рівнем термо- та фотозахисту і функцією контрольованого вивільнення.

Наукова новизна отриманих у дисертації результатів

Вперше розроблено інноваційний нанокомпозит на основі галуазитних нанотрубок ГНТ/АФІ, що містить інкапсульовані світлочутливі активні фармацевтичні інгредієнти — АЛК та МФ, який демонструє захист від

деструктивного впливу підвищених температур та опромінення у видимому та УФ діапазонах зі збереженням після проведення стандартизованих тестувань ефективної концентрації АФІ на рівні не менше ніж 98%.

Вперше на основі нанокомпозитів ГНТ/АЛК або ГНТ/МФ, мікроцелюлози, стеарату магнію, колоїдного кремнезему та кроскармелози розроблено склад таблетованої формуляції, яка за фізико-механічними показниками відповідає вимогам Європейської Фармакопеї, а галузистий нанокомпозит забезпечує фармакокінетику контрольованого вивільнення АЛК та МФ.

Практичне значення одержаних результатів.

В робота запропоновано нові підходи та композиційні склади для виготовлення таблеток на основі ГНТ/АФІ та мікрокристалічної целюлози з допоміжними компонентами, що має перспективи при виготовленні інноваційних фармацевтичних препаратів.

Результати досліджень впроваджені при викладанні дисципліни «Інноваційні хімічні технології органічних матеріалів. Частина 1. Функціональні матеріали та наносистеми» для студентів магістрів освітньо-професійної програми «Хімічні технології синтезу та фізико-хімічні властивості органічних матеріалів».

Оприлюднення результатів дисертаційної роботи

Наукові результати дисертації висвітлені у 10 наукових публікаціях здобувача, серед яких: 2 статті у наукових виданнях, включених на дату опублікування до переліку наукових фахових видань України; 2 статті у періодичних наукових виданнях, проіндексованих у базах даних Web of Science Core Collection та/або Scopus, з яких 1 стаття у виданнях, віднесених до першого — третього квартилів (Q1—Q3) відповідно до класифікації SCImago Journal and Country Rank або Journal Citation Reports.

Також результати дисертації були апробовані на 6 наукових фахових конференціях.

Опубліковані праці дисертанта виконані на високому науковому рівні та відповідають принципам академічної доброчесності. Особистий внесок здобувача в публікаціях у співавторстві та зарахованих за темою дисертації, є вагомим.

Вважаю, що наукові результати, описані в дисертаційній роботі, повністю висвітлені у наукових публікаціях здобувача.

Дискусійні положення та зауваження щодо змісту дисертації

Робота оформлена з дотриманням наявних вимог щодо структури та змісту. Не дивлячись на високу наукову якість дослідження, до рецензованої роботи є деякі зауваження:

1. В роботі недостатньо повно обґрунтовано необхідність та вибір умов тесту на термостабільність АФІ? Чому саме при 60°C проведені дослідження, адже реальні умови зберігання медичних препаратів набагато менші.
2. Дисертантом проведена певна робота по удосконаленню хроматографічного методу аналізу для покращення якості дослідження обраних об'єктів дослідження. Чи був змінений склад рухомих фаз під час удосконалення хроматографічного методу аналізу? Які параметри та з якої причини коригували при вдосконаленні хроматографічного методу аналізу? Який робочий тиск у цій системі? Які переваги при цьому були отримані в кінцевому варіанті.
3. В методиці експерименту (розділ 2) та в експериментальній частині (розділ 4) дисертантом описано тестування розпаду таблеток, проте бажано було б навести хімічне середовище в якому проводили зазначені тестування.
4. В своїй роботі дисертант використовує ряд термінів, а саме «фармакокінетичні» та «фармакодинамічні» характеристики. Необхідно більш детально пояснити чим саме відрізняються ці терміни?
5. Чим обумовлена висока точність хроматографічного аналізу? Чому для хроматографування АФІ обрано саме три інжекції? Чи регламентується це нормативними документами, якщо так, то якими. Що таке показник RSD, який використано у роботі?
6. В роботі відсутні дані про довгострокову стабільність та кінетику вивільнення АФІ після 24 годин. Чому дослідження обмежені 24 годинами, враховуючи, що на цей момент з таблеток вивільняється менше 100 % АФІ? Чи є дані про довший термін випробувань. Якщо ні, то чи можна спрогнозувати через скільки годин досліджені АФІ вивільняться повністю.
7. Аналізуючи список використаних літературних посилань нажаль в списку публікацій відсутні посилання на роботи вітчизняних науковців. Чи проводяться подібні дослідження в Україні? Якщо так, то бажано було б навести посилання на відповідні наукові роботи.

Вважаю, що висловлені зауваження не є визначальними і не зменшують загальну наукову новизну та практичну значимість результатів та не впливають на позитивну оцінку дисертаційної роботи, що свідчить про високу професійну кваліфікацію дисертанта.

Висновок про дисертаційну роботу.

Вважаю, що дисертаційна робота здобувача ступеня доктора філософії Мельника Андрія Сергійовича на тему «Наноккомпозити на основі галуазитних

нанотрубок для фотозахисту та пролонгованого вивільнення фармацевтичних інгредієнтів» виконана на високому науковому рівні, не порушує принципів академічної доброчесності та є закінченим науковим дослідженням, сукупність теоретичних та практичних результатів якого розв'язує наукове завдання, що має істотне значення для галузі знань 16 «Хімічна та біоінженерія» за спеціальністю 161 Хімічні технології та інженерія. Дисертаційна робота за актуальністю, практичною цінністю та науковою новизною повністю відповідає вимогам чинного законодавства України, що передбачені в п.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 Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44. (із змінами, внесеними згідно з Постановою КМУ № 341 від 21.03.2022, та із змінами, внесеними згідно з Постановою КМУ №502 від 19.05.2023), вимогам до оформлення дисертації, затвердженим наказом Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 року № 40.

З огляду на зазначене, здобувач Мельник Андрій Сергійович заслуговує на присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 16 «Хімічна та біоінженерія» за спеціальністю 161 «Хімічні технології та інженерія».

Офіційний опонент:

Директор

Інституту загальної та неорганічної хімії

ім. В. І. Вернадського НАН України,

доктор хімічних наук, старший дослідник



Sel

Сергій СОЛОПАН

« 25 » 03 2025 року