

## **ВІДГУК**

офіційного опонента на дисертаційну роботу

Мельника Андрія Сергійовича

на тему «Нанокомпозити 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 дисертації.**

Багато перспективних активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) мають обмежену стабільність під впливом високих температур і світла, що знижує їхню ефективність і звужує можливості використання. Серед таких речовин особливу увагу привертають  $\alpha$ -ліпоєва кислота (АЛК) та моксифлоксацин гідрохлорид (МФ), які схильні до фотодеструкції під дією ультрафіолетового та видимого світла.

Галуазитні нанотрубки (ГНТ) завдяки своїй унікальній наноструктурі та здатності інкапсулювати молекули всередині трубчастих порожнин пропонують ефективний підхід до створення лікарських форм із покращеною термостійкістю та фотостабільністю. Інкапсуляція АФІ у ГНТ не лише захищає чутливі речовини від деструктивного впливу світла, але й забезпечує контрольоване та пролонговане вивільнення активних компонентів, що підвищує ефективність фармацевтичних препаратів.

### **Оцінка обґрунтованості наукових результатів дисертації, їх достовірності та новизни.**

Наукова частина роботи проведена з застосуванням високопрацевізного обладнання, у певних необхідних випадках було показано відтворюваність результатів. Отримані криві добре описуються математичними моделями.

Вважаю, що найбільш важливі пункти дисертаційної роботи:

Вперше створено інноваційний нанокомпозит на основі галуазитних нанотрубок (ГНТ/АФІ), що містить інкапсульовані світлочутливі активні фармацевтичні інгредієнти (АФІ) —  $\alpha$ -ліпоєву кислоту (АЛК) та моксифлоксацин (МФ). Композит забезпечує захист від впливу високих температур (60°C) і випромінювання у видимому та УФ-діапазонах, зберігаючи ефективну концентрацію АФІ на рівні не менше 98%, що підтверджують стандартизовані тести.

Вперше розроблено склад таблетованої форми на основі нанокомпозитів ГНТ/АЛК або ГНТ/МФ у поєднанні з мікроцелюлозою, стеаратом магнію, колоїдним кремнеземом і кроскармелозою. Ця формуляція відповідає вимогам

Європейської Фармакопеї за фізико-механічними властивостями, а галуазитний нанокompозит забезпечує контрольоване вивільнення АЛК і МФ.

Встановлено, що інкапсуляція АЛК та МФ у ГНТ за рахунок капілярних сил забезпечує пролонговане вивільнення до 80% АФІ з таблеток протягом 24 годин, тоді як без інкапсуляції 90–100% АФІ вивільняються за 15–30 хвилин.

Показано, що розчинність та ефективність вивільнення АФІ з нанотрубок галуазиту підвищується зі збільшенням рН модельного буферного розчину.

Крім того є практичне значення отриманих результатів.

У роботі досліджено використання ГНТ як носіїв для світлочутливих АФІ. Встановлено ефективні концентрації АЛК та МФ у складі нанокompозиту ГНТ, що зберігаються після опромінення в УФ і видимому діапазонах та при температурі 60 °С. Розроблено технологію виготовлення таблеток на основі ГНТ/АЛК та ГНТ/МФ, що має перспективи для фармацевтичної галузі. Використання таких нанокompозитів підвищує стабільність і ефективність світлочутливих АФІ, відкриваючи нові можливості для зберігання та застосування лікарських засобів. Технологія готова до впровадження в практику згідно з європейськими стандартами. Результати досліджень також впроваджено в навчальний процес для магістрів за програмою «Хімічні технології синтезу та фізико-хімічні властивості органічних матеріалів».

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 відповідно до освітньої програми<sup>16</sup> Хімічна та біоінженерія та напрямкам досліджень

Дисертаційна робота є завершеною науковою працею і свідчить про наявність особистого внеску здобувача у науковий напрям формування нанокompозитів на основі галуазитних нанотрубок, зокрема для фармацевтичних застосувань.

Аналіз протоколу відповідності та рішення експертної комісії Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського» про перевірку дисертаційної роботи на текстові співпадіння дозволяє зробити висновок, що дисертаційна робота Мельника Андрія Сергійовича є результатом самостійних досліджень здобувача і не містить елементів фальсифікації, компіляції, фабрикації, плагіату та запозичень. Використані ідеї, результати і тексти інших авторів мають належні посилання на відповідне джерело.

**Мова та стиль викладення результатів**

Дисертаційна робота написана українською мовою. Автор дисертаційної роботи дотримується загальноприйнятої термінології, що відповідає науковим

стандартам та є доречною. Викладення матеріалу є послідовним та логічним. Стиль мовлення є аргументованим та науково-обґрунтованим, що забезпечує чіткість та точність викладення матеріалу в дисертаційній роботі.

Дисертаційна робота викладена на 139 сторінках машинописного тексту, складається з вступу, п'яти розділів, загальних висновків, списку використаних джерел та одного додатку. Обсяг основного тексту дисертації складає 107 сторінок друкованого тексту. Робота ілюстрована 7 таблицями та 23 рисунками. Список використаних джерел містить 105 найменування.

**У першому розділі** описано сучасні системи доставки лікарських засобів для забезпечення контрольованого вивільнення активних речовин, підвищення їх біодоступності та мінімізації побічних ефектів. Одним із перспективних наноносіїв у цьому напрямі є галуазит (ГНТ), що відрізняється великою питомою поверхнею, пористістю та здатністю до функціоналізації. Ці фізико-хімічні властивості дозволяють ГНТ ефективно завантажувати різноманітні терапевтичні агенти та забезпечувати їх контрольоване вивільнення. Такий підхід особливо цінний у наномедицині, коли потрібне тривале і поступове вивільнення лікарських засобів.

**У другому розділі** детально описано речовини які використовувалися при проведенні дослідів, а також великий спектр сучасних методик, також з застосуванням високо прецизійного обладнання.

**У третьому розділі** показано, що активні фармацевтичні інгредієнти (АФІ) алканет (АЛК) та метилфлаван (МФ) успішно інкапсульовані в галуазитові нанотрубки (ГНТ) за допомогою вакуумного методу, що забезпечує рівномірний розподіл і стабільність препаратів. Розроблені хроматографічні методи дозволили точно та відтворювано визначати концентрації АЛК та МФ. Використання мембранного фільтра з поліефірсульфону (PES) розміром 0,1 мкм забезпечує високий рівень очищення (понад 99,74%) препаратів від ГНТ.

Дослідження показали високу стабільність АФІ до ультрафіолетового світла, фотостабільність та термостабільність у складі нанокомпозитів із ГНТ. Після 24 годин УФ-опромінення АЛК зберіг 84,4% концентрації, а МФ — 98,1%, що значно перевищує показники у вільному стані. Фотостабільність АЛК у складі нанокомпозиту досягла 98,5% (проти 82% у вільному стані), а МФ — 99,9% (проти 89%).

При температурі 60°C протягом 24 годин АЛК у складі ГНТ практично не деградувала, тоді як у вільному стані втрати становили 34,3%. МФ зберігся на 98% у складі ГНТ, порівняно з 85,8% у вільному стані. Отримані дані підтверджують ефективність використання галуазитових нанотрубок для захисту та стабілізації фотонестабільних і термолабільних лікарських засобів.

**Четвертий розділ** вміщає інформацію про технологію формування таблеток із використанням галуазиту як інноваційного допоміжного компонента. Показано, що галуазит покращує плинність і компресійні властивості таблеткових мас, дозволяючи частково або повністю замінити

мікрокристалічну целюлозу (МКЦ) у рецептурах. Оптимізована технологічна схема виготовлення таблеток включає вакуумне сушіння галуазиту та пресування під тиском 180 МПа, що забезпечує високі показники стабільності та механічної міцності готових форм. Отримані таблетки мають однорідну структуру, відповідають фармакопейним вимогам за часом розпадання ( $15 \pm 0,5$  хв), демонструють високу твердість (90 Н), міцність на розламування (2 МПа) та низьку крихкість ( $\leq 1\%$ ). Метод СЕМ підтвердив збереження структури галуазитових нанотрубок під час пресування, що сприяє контрольованому вивільненню активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ).

Інформація наведена у п'ятому розділі доводить, що галуазит виконує подвійну функцію в фармацевтичних формах: забезпечує пролонговане вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) та підвищує їх фотостабільність. Завдяки своїй наноструктурі, ГНТ сприяють повільному та контрольованому вивільненню АФІ в різних середовищах, що подовжує терапевтичний ефект і зменшує потребу в частому дозуванні. Одночасно галуазит створює захисний бар'єр від ультрафіолетового випромінювання, що знижує деградацію світлочутливих АФІ (АЛК і МФ) до 5%. Інкапсульовані АФІ демонструють пролонговану кінетику вивільнення: у кислому середовищі за 24 години вивільняється 60% АЛК та 40% МФ, у помірно кислих і нейтральних умовах — до 80% і 60-80% відповідно.

Оцінюючи експериментальні розділи, потрібно відзначити, що дослідження проведено систематично та вичерпно. Кожний розділ закінчується висновками, які акцентують увагу на найсуттєвіших результатах.

У загальних висновках викладені наукові положення та практичні досягнення, які в цілому забезпечують розв'язання актуальної науково-практичної задачі — формування нанокмпозитів на основі галуазитних нанотрубок для фотозахисту та пролонгованого вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів. Ці технології цілком можливо впровадити на фармацевтичних виробництвах.

Дисертаційна робота оформлена відповідно до вимог наказу МОН України від 12 січня 2017 р. № 40 «Про затвердження вимог до оформлення дисертації».

### **Оприлюднення результатів дисертаційної роботи**

Матеріал дисертації повністю викладено у 10 наукових публікацій, у тому числі у 2 статтях у наукових фахових виданнях України за спеціальністю 161 Хімічні технології та інженерія, зокрема відсутні статті у яких число співавторів (разом із здобувачем) більше двох осіб та 2 статтях у періодичних наукових виданнях, проіндексованих у базах Scopus та/або Web of Science Core Collection (Q1 та Q4). А також 6 тез виступів на наукових конференціях.

В цілому, рівень і кількість публікацій та апробації матеріалів дисертації на конференціях повністю відповідають вимогам МОН України.

Таким чином, наукові результати описані в дисертаційній роботі повністю висвітлені у наукових публікаціях здобувача.

## **Недоліки та зауваження до дисертаційної роботи.**

1. Дисертант в своїй роботі весь час спирається на Європейську та Американську Єврокопеї. Необхідно пояснити у чому ключові відмінності між Європейською та Американською фармакопеями? Чому в роботі використовуються обидві? Чи є сенс посилатися на Державну фармакопею України або інше джерело?

2. В роботі використано хроматографічний аналіз як основний засіб високоточного контролю зміни концентрації речовин в системі. Для цього спочатку автор дисертації провів роботу щодо відпрацювання методології ідентифікації обох досліджуваних в роботі активних фармацевтичних інгредієнтів. Проте детального пояснення показників хроматографічного піку, описаного в роботі в таблицях 3.1 та 3.2, не наведено. Що характеризує показник «теоретичні тарілки» та який його фізичний зміст? Що означає коефіцієнт симетрії — один із ключових показників піку? Які допустимі норми його відхилення?

3. Із опису методики хроматографічного аналізу не зрозуміло чи проведена в роботі оцінка співвідношення сигнал/шум у хроматографічному аналізі?

4. В роботі відсутні порівняльні дослідження з іншими альтернативними наповнювачами, що використовуються при виготовленні таблетованих форм. Чому порівняння проводилося лише з мікрокристалічною целюлозою (МСС)? Чи були досліджені інші наповнювачі, які можуть мати кращі показники текучості та стисливості?

5. В роботі відсутні деталі статистичної обробки даних (наприклад, довірчі інтервали), що може викликати сумніви у надійності результатів. Які критерії використовувалися для підтвердження достовірності даних? Чи були проведені дослідження на достатньо великій вибірці для підтвердження статистичної значущості результатів? Якщо вибірка була обмеженою, чи можна вважати результати репрезентативними для інших умов виробництва таблетованих форм на основі досліджених АФІ?

6. Наведені в роботі результати досліджень свідчать про лише лабораторний рівень випробувань. Відсутність даних про масштабованість цієї технології може обмежувати її практичне застосування. Чи можуть отримані результати лабораторного експерименту бути масштабовані для масового виробництва? Які чинники можуть суттєво впливати на результат промислового виробництва таблетованих форм на основі галузитних композитів.

Наведені зауваження у більшості є предметом дискусії, мають характер побажань, не є принциповими, не впливають на достовірність наукових положень та висновків і не знижують високої оцінки роботи в цілому.

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.

### **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 активних 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. 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.

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:**

Офіційний опонент

професор кафедри органічної хімії Національного університету "Львівська політехніка"

д.х.н., проф.

Юрій СТЕЦИШИН

Підпис професора кафедри органічної хімії,  
д.х.н., проф. Стецишина Ю.Б. засвідчує

Вчений секретар Національного університету "Львівська політехніка"

Роман БРИЛИНСЬКИЙ

М.П.

« 18 » 03 2025 року