

РЕЦЕНЗІЯ

д.х.н., доц., професора кафедри технології біологічно активних сполук,
фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка»
Половковича Святослава Володимировича
на дисертаційну роботу
«Термодинамічні властивості 3-(1,5-диарил-1Н-пірол-2-іл)-пропанових кислот
та їх розчинів в органічних розчинниках»
Шевченка Дмитра Сергійовича,
подану на здобуття наукового ступеня доктора філософії
за спеціальністю 102 Хімія (галузь знань 10 Природничі науки)

Актуальність роботи

У сучасних умовах інтенсивного розвитку фармацевтичної хімії та хіміко-технологічних наук важливе місце займає детальне вивчення термодинамічних властивостей нових потенційно біоактивних сполук. Особливої уваги заслуговують нітрогеновмісні гетероциклічні структури, зокрема пірольні похідні, які вже продемонстрували широкий спектр біологічної активності - від протипухлинної до протизапальної. Однак вивчення саме термохімічних характеристик таких сполук в контексті їхньої поведінки під час фармацевтичного синтезу, очищення, зберігання та формування лікарських форм залишається недостатнім.

Дисертаційна робота Шевченка Д.С. присвячена заповненню цієї прогалини, що є надзвичайно актуальним, оскільки без належного розуміння термодинамічних властивостей навіть перспективні речовини можуть не пройти фармацевтичну валідацію через нестабільність, низьку розчинність або погані технологічні параметри. Таким чином, робота знаходиться на перетині фундаментальної хімії та прикладної фармацевтики, що робить її своєчасною й суспільно значущою.

Практична цінність

Практичне значення дисертації полягає у створенні комплексної термодинамічної бази даних для класу біоактивних пірольних кислот, які можуть виступати в якості основних або допоміжних речовин при створенні лікарських

засобів. Визначення ентальпій згорання, утворення, плавлення, випаровування, сублімації та розчинення забезпечує критично важливу інформацію для:

- Оптимізації фармацевтичного синтезу - наявність точних термодинамічних характеристик дозволяє підібрати енергетично доцільні умови реакцій.
- Розробки рецептур - знання про ентальпію змішування і розчинність дозволяють раціонально обирати допоміжні речовини, тип розчинників або носіїв у лікарських формах.
- Удосконалення очищення та стабілізації - дані щодо сублімації й фазових переходів дають змогу обрати оптимальні методи очищення (наприклад, перекристалізація) і зберігання речовин.
- Фармакотехнологічного моделювання - термодинамічні параметри можуть слугувати входними змінними у програмах комп'ютерного моделювання взаємодій у багатокомпонентних системах (наприклад, АФІ - розчинник - допоміжна речовина).

Таким чином, результати дослідження Шевченка Д.С. можуть бути інтегровані у процеси доклінічної розробки нових лікарських засобів, а також використовуватись у промисловій фармацевтичній розробці, особливо на етапах масштабування та оптимізації виробничих процесів.

Мета дослідження

Метою дисертаційної роботи є всебічне вивчення основних термодинамічних параметрів нового класу біологічно активних сполук - 3-(1,5-диарил-1Н-пірол-2-іл)-пропанових кислот - із подальшим аналізом їх розчинності, змішування та фазових переходів в умовах, наближених до реального фармацевтичного середовища. Це включає як експериментальні дослідження, так і аналітичні розрахунки (з використанням сучасних квантово-хімічних методів і групових внесків), що забезпечує всебічний підхід до характеристики речовин.

Здобуті знання можуть бути безпосередньо використані для:

- прогнозування стабільності речовин в умовах зберігання;
- розробки умов кристалізації з розчинників;
- вибору середовища для фармацевтичної доставки;

- проектування нових, ще не синтезованих пірольних похідних з очікувано кращими фізико-хімічними властивостями.

Таким чином, мета роботи не обмежується фундаментальним хімічним аналізом, а напряду пов'язана з практичною складовою фармацевтичної хімії.

Відсутність порушень академічної доброчесності.

У ході розгляду дисертації та пов'язаних із нею публікацій не встановлено фактів порушення принципів академічної доброчесності. Ознак фальсифікації даних чи фабрикації текстового матеріалу не виявлено.

Дискусійні положення та зауваження до роботи

1. Уніфікація термінології (стор. 23-25, вступ; розділ 3, стор. 83-97): У тексті роботи спостерігається нечітке розмежування термінів, що описують термодинамічні явища. Наприклад, поняття “фазовий перехід”, “плавлення”, “сублімація” та “термічна деструкція” іноді використовуються як синоніми, іноді - як різні явища, без належного контексту чи уточнення. Це може створювати труднощі у сприйнятті викладеного матеріалу, особливо для читача, який не є фахівцем у фізичній хімії.
2. Біологічна активність (стор. 63, підрозділ 2.1.3): Висновки щодо потенційної біологічної активності досліджуваних сполук зроблені виключно на основі комп'ютерного прогнозування за допомогою програми SuperPred. Експериментальна перевірка активності (*in vitro* або *in vivo*) відсутня. Це обмежує можливість практичного застосування результатів у медико-фармацевтичному контексті й потребує або доповнення, або чіткого застереження в роботі. Рекомендую прибрати згадування про біологічну активність з мети дослідження, або провести її визначення експериментальним шляхом.
3. Пояснення розрахункових методик (стор. 132-149, підрозділи 4.2.1 - 4.2.3): Розділ, присвячений аналітичним методам розрахунку ентальпій утворення, подано стиснуто. Зокрема, методи Домальського та Джобака, як

і квантово-хімічні алгоритми (PM3, T1 тощо), описані без глибокого аналізу їх переваг, обмежень, чи прикладів порівняння з літературними даними. Для розуміння достовірності цих методів варто було б надати більше контексту.

4. Візуалізація результатів (стор. 108-119, підрозділ 3.3.2): Більшість експериментальних даних, зокрема температурні залежності розчинності, представлено виключно у табличному вигляді. Для кращої інтерпретації та порівняння результатів доцільно було б додати графічні матеріали, наприклад, температурні криві розчинності або діаграми фазових переходів. Це суттєво підвищило б інформативність та зручність сприйняття даних.
5. Оцінка похибок (розділи 3.1, 3.2, 3.3 - стор. 83-120): У роботі загалом відсутній систематичний аналіз похибок вимірювань. У більшості експериментальних підрозділах не вказано межі похибки вимірювання, методики її обчислення або статистичні оцінки (наприклад, довірчі інтервали, коефіцієнти варіації). Це ускладнює оцінку достовірності одержаних результатів і порівняння їх з аналогічними літературними даними.

У процесі ознайомлення з дисертаційною роботою виникають кілька важливих питань, що потребують уточнення з боку здобувача. Ці питання стосуються як теоретичних положень, так і практичної спрямованості дослідження, а також методологічних підходів, використаних у роботі.

1. У підрозділі 2.1.3 (стор. 63) подано лише попередню оцінку біоактивності сполук на основі *in silico* аналізу за допомогою програмного забезпечення *SuperPred*. Враховуючи заявлений потенціал цих речовин як компонентів лікарських засобів, виникає питання: *Чи передбачено у подальших дослідженнях проведення експериментальної верифікації біологічної активності (in vitro / in vivo)?*
2. У підрозділах 4.3.1–4.3.3 (стор. 151-160) автором обчислено ентальпії та ентропії змішування, а також проаналізовано міжмолекулярні взаємодії у розчинах. Однак не окреслено практичні шляхи інтеграції цих даних у

розробку лікарських форм. Яким чином ці термодинамічні характеристики можуть бути використані у фармацевтичній розробці або під час створення розчинних лікарських форм?

3. У розділі 4.2 (стор. 131-149) описано використання класичних методів розрахунку ентальпії утворення - як адитивних (Домальського, Джобака), так і напівемпіричних квантово-хімічних (PM3, T1 тощо). У зв'язку з цим виникає питання: Чому не були залучені сучасні підходи на основі машинного навчання (*machine learning*), які дедалі частіше використовуються у прогнозуванні фізико-хімічних властивостей складних органічних систем?
4. У підрозділі 2.4.1 (стор. 77) та розділі 3.3.3 (стор. 119) обґрунтовано вибір органічних розчинників із різною полярністю для вивчення розчинності. Водночас у роботі не розглянуто, наскільки ці розчинники відповідають умовам реального фармацевтичного виробництва. Чи враховувалися при їх виборі такі чинники, як токсикологічний профіль, відповідність вимогам GMP, екологічність та поширеність у фармацевтичній практиці?
5. У підрозділах 4.1.3 (стор. 129) та 4.3.2 (стор. 156-158) подано аналіз ентропії плавлення і впливу замісників на міжмолекулярні взаємодії у розчинах. Ці висновки стосуються переважно похідних арилпіролу. Чи, на думку здобувача, можлива екстраполяція одержаних закономірностей на інші класи гетероциклічних кислот з аналогічною структурною організацією?

Висновок

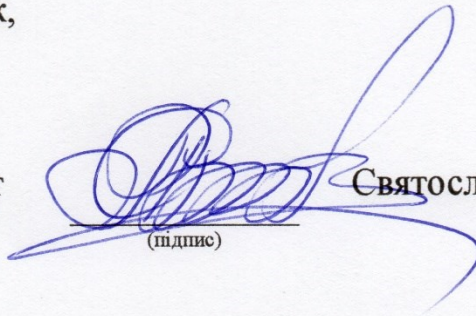
Дисертаційна робота Шевченка Д.С. на тему «Термодинамічні властивості 3-(1,5-диарил-1Н-пірол-2-іл)-пропанових кислот та їх розчинів в органічних розчинниках» є завершеним науковим дослідженням, що відповідає вимогам наказу Міністерства освіти і науки України №40 від 12.01.2017 р. «Про затвердження вимог до оформлення дисертації», Постанові Кабінету Міністрів України №44 від 12.01.2022 р. «Порядок присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти,

наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», зі змінами, внесеними згідно Постанови Кабінету Міністрів України №341 від 21.03.2022 р..

Автором проведено великий обсяг оригінальних експериментальних і розрахункових досліджень. Робота має наукову новизну, теоретичну та практичну цінність. Враховуючи зазначене, вважаю, що автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 102 Хімія в галузі знань 10 Природничі науки.

Рецензент

Професор кафедри технології
біологічно активних сполук,
фармації та біотехнології
Національного університету
«Львівська політехніка»,
доктор хімічних наук, доцент



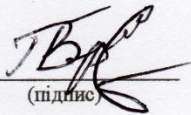
(підпис)

Святослав ПОЛОВКОВИЧ

Підпис д.х.н., доц.

Святослава ПОЛОВКОВИЧА
«ЗАСВІДЧУЮ»

Вчений секретар
Національного університету
«Львівська політехніка»



(підпис)

Роман БРИЛИНСЬКИЙ