

До разової спеціалізованої вченої ради

PhD9322

у Київський національний

університет технологій та дизайну,

01011, м. Київ, вул. Мала Шияновська, 2

РЕЦЕНЗІЯ

офіційного рецензента доктора технічних наук, професора, професора кафедри біотехнології, шкіри та хутра Київського національного університету технологій та дизайну **Андрєвої Ольги Адіславівни** на дисертаційну роботу **Костюка Віктора Григоровича** «Розроблення технології високорозчинної форми німесулід», яка представлена на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація

Актуальність теми дисертаційної роботи. Значна поширеність захворювань, пов'язаних із хронічним та гострим болем і запаленням, зумовлює потребу в розробці нових та вдосконаленні існуючих протизапальних лікарських засобів. Відомо, що нестероїдні протизапальні засоби протягом багатьох десятиліть утримують лідируючі позиції на фармацевтичному ринку, адже є препаратами першого вибору для лікування запальних захворювань, болю в м'язах, дисменореї, ревматизму, лихоманки, подагри, мігрені тощо.

Серед великої кількості нестероїдних протизапальних препаратів одними із відомих та часто застосовуваних є лікарські засоби на основі німесулід. Даний активний фармацевтичний інгредієнт (АФІ) є потужним і селективним інгібітором циклооксигенази-2 (ЦОГ-2), високоефективним у пригніченні гострих форм болю та запальних станів. Він добре проникає через біологічні мембрани, однак, має низьку розчинність у воді, у зв'язку з чим повільно вивільняється із твердих пероральних лікарських форм, і, відповідно, швидкість його всмоктування з шлунково-кишкового тракту в кров також сповільнена. Це створює передумови для застосування в медичній практиці надмірних доз німесулід та виникнення небажаних побічних ефектів. Тому підвищення



розчинності німесулід у становить важливе завдання в процесі розробки високоефективних протизапальних композицій та, безумовно, обґрунтовує актуальність дисертаційної роботи, яка спрямована на розроблення технології високорозчинної форми даного АФІ.

Відомо, що для підвищення розчинності АФІ у воді активно використовуються різні фізичні, хімічні методи та технологічні прийоми. У дисертаційній роботі автор обґрунтовано зосереджується на одній із найбільш перспективних та ефективних стратегій для покращення біодоступності важкорозчинних сполук – технології створення твердих дисперсних систем (ТДС). У рамках дисертаційного дослідження здобувач здійснив одержання високорозчинних форм німесулід у вигляді ТДС відповідно до принципів «зеленої хімії» із застосуванням трьох різних методів: випаровування розчинника, розпилювального сушіння та відцентрового формування волокон. Виконана робота має актуальність, чітку наукову та практичну направленість, а використані підходи можуть бути рекомендовані як перспективні при розробці технологій високорозчинних протизапальних лікарських засобів на основі німесулід на фармацевтичних підприємствах.

Зв'язок дисертації з науковими програмами, планами, темами.
Дисертаційна робота Костюка Віктора Григоровича виконана у відповідності до:

- напрямку наукових досліджень КНУТД № 21/25 «Фундаментальні технології активного довголіття»;

- перспективного плану розвитку наукового напрямку «Біологія та охорона здоров'я» КНУТД у 2021-2025 рр. (№ держ. реєстрації 0122U000139);

- науково-дослідної роботи (НДР) «Розробка технології засобів надання первинної медичної допомоги військовослужбовцям та цивільному населенню з мінно-вибуховими травмами та опіками» (№ державної реєстрації НДР 0125U000412), що виконується за рахунок коштів державного бюджету;

- НДР за договором № 380-50/23 (1272) від 06.11.2023 р. «Розробка полімерних твердих дисперсних систем протизапального АФІ з використанням метода відцентрового формування волокон»;

- НДР за договором № 380-13/23 (1206) від 17.02.2023 р. «Кінетичні

дослідження вивільнення протизапального АФІ з полімерного композиційного матеріалу»);

- НДР за договором № 136894 (1351) від 02.12.2024 р. «Аналіз сучасних фармацевтичних технологій підвищення біодоступності активного фармацевтичного інгредієнту протизапальної дії»;

- ініціативної НДР «Фундаментальні технології розробки та виробництва лікарських засобів» (№ державної реєстрації НДР О121U114647 (2021-2025 рр.));

- ініціативної НДР «Розробка інноваційних лікарських засобів на базі плеiotропних ефектів активних фармацевтичних інгредієнтів» (№ державної реєстрації НДР О121U114646 (2021-2025 рр.)).

Ступінь обґрунтованості і достовірності наукових досліджень, висновків та рекомендацій. Дисертаційна робота має логічну побудову, її автор комплексно підійшов до постановки проблеми, формулювання задач, обрав вірні методи та прийоми дослідження. Обсяг наукового матеріалу достатній для обґрунтування всіх положень та висновків, що враховують результати як теоретичних, так і експериментальних досліджень. Висновки сформульовані чітко, коректно, лаконічно, є науково обґрунтованими та відповідають змісту роботи.

В основу наукового дослідження з позицій теоретичного підґрунтя закладено праці вітчизняних та зарубіжних вчених у галузі фармацевтики, хімічної технології та біології. У дисертаційній роботі використані такі сучасні методи досліджень, як інфрачервона спектроскопія з Фур'є перетворенням, рентгеноструктурний аналіз, диференційна скануюча калориметрія, скануюча електронна мікроскопія, УФ-спектрофотометрія, імуноферментний аналіз для досліджень протизапальних властивостей. Експериментальні дослідження проводилися із використанням сучасного, каліброваного обладнання та якісних реактивів від провідних світових виробників.

Обґрунтованість наукових досліджень та висновків автора підтверджується їх апробацією на науково-практичних конференціях, публікаціями та актами впровадження.

Наукова новизна отриманих результатів. Отримані в процесі дослідження наукові результати в сукупності дозволили розв'язати важливе

науково-прикладне завдання розробки технології лікарського засобу на основі високорозчинної твердої дисперсної системи німесулід, отриманої методом відцентрового формування волокон відповідно до принципів «зеленої хімії», яка може бути реалізована на сучасних фармацевтичних виробництвах та сприятиме розширенню вітчизняного ринку ефективних протизапальних лікарських засобів з підвищеною біодоступністю.

Здобувачем вперше:

- визначено вплив полімерного носія полівінілпіролідону (ПВП) різної молекулярної маси на фазову розчинність німесулід у воді та обчислено термодинамічні характеристики систем АФІ-полімер. Встановлено, що процес утворення комплексів німесулід з ПВП К-25 є термодинамічно сприятливим і екзотермічним та, ймовірно, відбувається внаслідок руйнування водної сольватної оболонки молекул;
- розроблено та валідовано спектрофотометричну методику кількісного визначення німесулід у складі полімерних твердих дисперсних систем, отриманих методом відцентрового формування волокон;
- розроблено лабораторну технологію твердих дисперсних систем німесулід на основі ПВП з сахарозою та манітолом з використанням методу відцентрового формування волокон. Встановлено, що у складі відцентрово сформованих полімерних ТДС розчинність німесулід у воді вища більше, ніж у 3-5 разів порівняно з розчинністю німесулід як індивідуальної речовини;
- розроблено тверді дисперсні системи німесулід методом розпилювального сушіння на основі ПВП різної молекулярної маси, гідроксипропілцелюлози (ГПЦ) та гідроксипропілметилцелюлози (ГПМЦ), а також їхніх комбінацій із поверхнево-активною речовиною (ПАР) твін-80. Встановлено, що розчинність німесулід у воді у складі ТДС на основі ПВП К-12 і твін-80 є вищою у 10,54 разів, а натомість у складі ТДС із ГПМЦ і твін-80 – у 28,12 разів;
- розроблено тверді дисперсні системи німесулід за допомогою методу випаровування розчинника на основі полімерних носіїв, а також суміші полімер та ПАР із використанням безпечного розчинника. Встановлено, що

розчинність німесулід у воді у складі ТДС на основі ГПМЦ і твін-80 зростає у 10,14 раза, у той час як при використанні тільки ГПМЦ у складі системи розчинність АФІ покращується у 15,21 раза;

- встановлено, що у складі відцентрово сформованих ТДС ступінь кристалічності німесулід знижується, а взаємодія АФІ з ПВП та допоміжними речовинами (манітол та сахароза), відбувається за рахунок водневих зв'язків, які стабілізують аморфний стан німесулід у складі систем, що підтверджено методами інфрачервоної спектроскопії з Фур'є перетворенням, диференціальної скануючої калориметрії та рентгеноструктурного аналізу;

- встановлено, що діаметр відцентрово сформованих ТДС німесулід у формі волокон на основі ПВП різної молекулярної маси і манітолу знаходиться в межах від 2,0 до 10 мкм, залежно від використовуваного типу ПВП, а діаметр волокнистих ТДС німесулід на основі ПВП та сахарози дорівнює 16-20 мкм. Найменший діаметр волокон ($2,0 \pm 0,5$ мкм) серед досліджуваних зразків має ТДС на основі ПВП К-17, манітолу та німесулід у відсотковому співвідношенні 85:10:5 відповідно;

- встановлено, що тверді дисперсні системи німесулід, отримані методом відцентрового формування волокон, виявляють інгібуючу дію щодо ферменту ЦОГ-2, яка є подібною до активності німесулід з невеликими відхиленнями значень показника IC_{50} . Для відцентрово сформованої ТДС на основі німесулід, ПВП К-17 і манітолу у відсотковому співвідношенні 5:85:10 відповідно значення IC_{50} складає $25,2 \pm 3,5$ мкМ, що є дещо нижчим показником порівняно з німесулідом ($26,5 \pm 1,4$ мкМ), тоді як для ТДС на основі німесулід ПВП К-17 і сахарози (5%:75%:20%) значення IC_{50} дорівнює $29,9 \pm 2,2$ мкМ. Отримані результати свідчать про збереження фармакологічної активності німесулід у складі ТДС і підтверджують стабільність АФІ в цих системах;

- запропоновано дослідно-промислову технологію лікарського засобу на основі високорозчинної ТДС німесулід, отриманої методом відцентрового формування волокон, яка може бути реалізована на сучасних фармацевтичних виробництвах, що, у свою чергу, сприяє розширенню вітчизняного ринку ефективних протизапальних лікарських засобів з підвищеною біодоступністю.

Крім того, досліджено фармако-технологічні характеристики чотирьох зразків твердих дисперсних систем німесулід, отриманих методом відцентрового формування волокон. Проведено комплексні випробування стабільності лікарського засобу на основі ТДС німесулід в умовах прискорених випробувань протягом 6 місяців та встановлено, що розроблений засіб являється стабільним у досліджених умовах, а прогнозований термін його придатності становить 2 роки. Розроблено технологічну схему отримання лікарського засобу на основі відцентрово сформованої ТДС німесулід із ПВП К-17 та манітолом. Підібрано основне технологічне обладнання з урахуванням вимог фармацевтичної промисловості.

Практичне значення одержаних результатів. Практична цінність отриманих результатів полягає в тому, що розроблена технологія високорозчинних твердих дисперсних систем німесулід може бути реалізована на сучасних фармацевтичних виробництвах з метою розширення технологічної бази створення ефективних протизапальних лікарських засобів з покращеною біодоступністю та виведення на ринок нових препаратів на основі німесулід.

Запропоновані в роботі методи та отримані прикладні результати впроваджено у діяльність підприємств та наукових організацій України (підтверджено відповідними актами): АТ «Фармак» (м. Київ) та Інституту фізико-органічної хімії та вуглехімії ім. Л.М. Литвиненка НАН України (м. Київ).

Розроблена технологія твердих дисперсних систем німесулід за допомогою відцентрового формування волокон та результати досліджень отриманих полімерних систем впроваджено в освітньо-науковий процес підготовки фахівців за спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація за освітньо-професійною програмою «Промислова фармація» на кафедрі промислової фармації КНУТД, використовуються при підготовці кваліфікаційних робіт магістрів.

Оприлюднення результатів дисертаційної роботи. Основні положення та результати дисертаційного дослідження відображено у 26 наукових роботах, з них – 4 статті у наукових фахових виданнях України, 3 статті у виданнях, які

індексуються у науко-метричних базах Scopus та/або Web of Science Core Collection, тезах 19 доповідей на наукових конференціях.

Усі публікації розкривають наукові здобутки, отримані під час роботи над дисертацією та мають вагомий особистий внесок здобувача. Таким чином, наукові результати, описані в дисертаційній роботі, повною мірою висвітлені у наукових публікаціях здобувача.

Відсутність порушення академічної доброчесності. Згідно звіту подібності за результатами перевірки роботи на текстові співпадиння можна зробити висновок, що дисертація Костюка Віктора Григоровича є результатом самостійних досліджень здобувача і не містить елементів фальсифікації. Всі результати і тексти інших авторів мають належні посилання на відповідне джерело. Отримані результати свідчать про високу індивідуальність роботи.

Оцінка змісту, стилю та мови дисертації, її завершеності та оформлення.

Дисертаційна робота Костюка Віктора Григоровича є цілісною, завершеною науковою працею. Дисертаційна робота характеризується логічною послідовністю та упорядкованістю між структурними частинами, точністю та лаконічністю висловлювань; висновки чітко сформульовані, аргументовані та переконливі. Дисертаційну роботу написано українською мовою. Дисертацію виконано на високому теоретичному та методичному рівні, що підтверджують чітко викладені фактичні матеріали та статистичні дані, аргументовані, підтверджені фактичним матеріалом висновки.

Рукопис дисертаційної роботи містить повний комплекс відповідних встановленим вимогам структурних елементів: анотацію, вступ, чотири розділи, висновки, список використаних джерел та додатки. Загальний обсяг роботи становить 229 сторінок. Основний текст роботи викладено на 164 сторінках. У роботі міститься 23 таблиці та 48 рисунків.

Анотація дисертаційної роботи у повній мірі та обсязі відображає її структуру, розкриває отримані наукові результати та висновки, структуру та упорядковану логіку проведеного дослідження.

Вступ до дисертаційної роботи містить всі необхідні структурні елементи. Автором обґрунтовано важливість та актуальність теми дослідження дисертаційної

роботи, сформульовано мету та завдання досліджень, викладено наукову новизну і практичне значення одержаних результатів, надано відомості про обсяг дисертації, публікації та апробації результатів, інформацію про практичні результати дослідження, а також особистий внесок автора у наукові дослідження.

У першому розділі проведено огляд наукової літератури щодо комплексної характеристики протизапального активного фармацевтичного інгредієнта німесуліду та виконано аналіз низки хімічних та фізичних методів покращення розчинності важкорозчинних сполук, зокрема автором детально описано технології, які уже використовувалися для підвищення розчинності німесуліду. На основі систематизованих даних дисертантом обґрунтовано вибір перспективних методів утворення твердих дисперсних систем, які можуть бути використані для покращення розчинності німесуліду.

У другому розділі наведено матеріали, обладнання та методики проведення експериментальних досліджень. Описано процеси отримання твердих дисперсних систем німесуліду із використанням методів відцентрового формування волокон, розпилювального сушіння та випаровування розчинника. Дисертантом детально охарактеризовано методи досліджень термодинамічних параметрів АФІ-полімер та методики вивчення кінетичних, морфологічних, фізико-хімічних і фармако-технологічних властивостей отриманих ТДС. Крім того, описано методику досліджень та порівняння протизапальних властивостей німесуліду і твердих дисперсних систем на основі інгібування ЦОГ-2 із використанням сучасного імуноферментного аналізу, а також визначено умови випробувань стабільності розроблених твердих дисперсних систем німесуліду.

У третьому розділі представлено результати комплексу досліджень, спрямованих на створення та всебічне вивчення твердих дисперсних систем німесуліду. Автором наведено дані прогнозування параметрів взаємодії німесуліду з полімерними носіями, результати розробки та валідації спектрофотометричної методики кількісного визначення німесуліду у складі ТДС, досліджено вплив молекулярної маси полівінілпіролідону на фазову розчинність німесуліду та визначено термодинамічні характеристики створених систем. Оцінено розчинність АФІ у складі систем і вихід ТДС, отриманих трьома

методами: випаровуванням розчинника, розпилювальним сушінням і відцентровим формуванням волокон. Розроблено лабораторну технологічну схему отримання ТДС методом відцентрового формування волокон; охарактеризовано морфологію ТДС за допомогою скануючої електронної мікроскопії; наведено результати досліджень, отриманих із використанням методів ІЧ-спектроскопії з перетворенням Фур'є, диференціальної скануючої калориметрії та рентгеноструктурного аналізу; визначено фармако-технологічні показники ТДС німесулід; проведено порівняння протизапальних властивостей німесулід як індивідуальної речовини та у складі ТДС.

Четвертий розділ присвячено результатам розробки дослідно-промислової технології лікарського засобу на основі високорозчинної твердої дисперсної системи німесулід із вмістом ПВП К-17 та манітолу, отриманої методом відцентрового формування волокон. Наведено результати досліджень стабільності та терміну придатності лікарського засобу на основі високорозчинної відцентрово сформованої ТДС німесулід. Розроблено технологічну схему виготовлення лікарського засобу на основі ТДС німесулід, здійснено підбір обладнання та проведено оцінку потенційних ризиків для якості лікарського засобу, з урахуванням принципів належної виробничої практики, що дозволяє забезпечити стабільність якості на всіх етапах промислового виготовлення.

Висновки, зроблені автором за результатами дослідження, є змістовними та розкривають результати виконання поставлених завдань дослідження.

Дискусійні положення та зауваження щодо дисертаційної роботи. Робота виконана на належному науковому рівні, але, водночас, доцільно окреслити деякі зауваження та надати відповідні побажання:

1. Під час валідації методики за показником «Робастність» як змінний параметр розглядали лише довжину хвилі детектування. Проте, автором не досліджено інші фактори впливу, такі як, наприклад, температура досліджуваного розчину. Це дозволило б більш комплексно та обґрунтовано оцінити стійкість методики до незначних варіацій умов проведення аналізу;

2. У тексті роботи недостатньо обґрунтовано вибір температурних умов ($25,0 \pm 0,5$ °C; $30,0 \pm 0,5$ °C; $37,0 \pm 0,5$ °C; $40,0 \pm 0,5$ °C), застосованих для дослідження термодинамічних показників системи німесулід з ПВП К-25;

3. На сторінці 170 рис. 4.2 не зовсім зрозуміло, що означають підписи «Німесулід 1, 2, 3»;

4. Мають місце поодинокі орфографічні помилки, невдалі вислови та термінологічні неточності, а у таблицях 3.5 та 3.7 кількість цифр у розрахунках перевищує кількість значущих цифр у вихідних значеннях, що не дуже коректно.

Висловлені зауваження мають рекомендаційний характер і не впливають на загальну високу оцінку наукової праці. Отримані здобувачем результати не викликають сумніву, є науково обґрунтованими, мають наукову новизну і практичне значення.

Загальний висновок

На підставі викладеного вище вважаю, що дисертаційна робота Костюка Віктора Григоровича за темою «Розроблення технології високорозчинної форми німесулід» є завершеним науковим дослідженням, яке за актуальністю, новизною, достовірністю результатів і висновків, теоретичним і практичним значенням, публікаціями у фахових виданнях, за рівнем виконання і впровадження відповідає вимогам Наказу Міністерства освіти і науки України «Порядок 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, а її автор Костюк Віктор Григорович на основі публічного захисту заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація.

Офіційний рецензент:

доктор технічних наук, професор,
професор кафедри біотехнології, шкіри та хутра
Київського національного університету
технологій та дизайну

Ольга АНДРЕЄВА

