

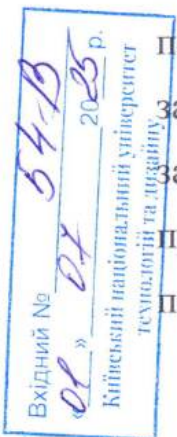
До разової спеціалізованої вченої ради
PhD9322
у Київський національний
університет технологій та дизайну,
01011, м. Київ, вул. Мала Шияновська, 2

РЕЦЕНЗІЯ

офіційного рецензента, кандидата фармацевтичних наук, доцента,
доцента кафедри промислової фармації Київського національного університету
технологій та дизайну Роїк Олени Миколаївни
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 та її зв'язок із програмами та планами науково-дослідних робіт

Протягом багатьох років одним із пріоритетних завдань фармацевтичної розробки є подолання труднощів, пов'язаних із низькою розчинністю та біодоступністю активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ). Ця проблематика набуває особливого значення у контексті широко використовуваних препаратів, зокрема нестероїдних протизапальних лікарських засобів, які є основою фармакотерапії низки запальних захворювань різної етіології. Проте через низьку розчинність АФІ цієї групи виникає необхідність у застосуванні підвищених доз препаратів, що може супроводжуватися зростанням ризику побічних ефектів. Зокрема, відомий протизапальний АФІ німесулід, лікарські засоби на основі якого широко застосовуються для лікування гострого болю та запалення, характеризується високою проникністю крізь біологічні мембрани, проте його низька розчинність у воді зумовлює повільне вивільнення з твердих пероральних лікарських форм та, відповідно, знижену швидкість абсорбції зі



шлунково-кишкового тракту в системний кровотік. З огляду на це, підвищення розчинності німесуліду є актуальним і пріоритетним напрямком досліджень.

На сьогодні відомо про застосування різних методів для підвищення розчинності АФІ, включаючи хімічні та фізичні методи. Серед них технологія утворення твердих дисперсних систем (ТДС) вважається однією із найбільш цікавих та ефективних стратегій для покращення біодоступності важкорозчинних у воді АФІ. На даний час тверді дисперсні системи виготовляються з використанням широкого спектру фармацевтично прийнятних полімерів за різними методиками та вже мають комерційне застосування.

Зважаючи на вищевикладене, дисертаційна робота Костюка Віктора Григоровича, яка присвячена розробці технології високорозчинної форми нестероїдного протизапального активного фармацевтичного інгредієнта німесуліду, безсумнівно, має високу актуальність та наукову і практичну значущість, а створення новітніх технологій одержання високорозчинних твердих дисперсних систем німесуліду є важливою науково-технічною задачею.

Дисертаційна робота виконана у відповідності до наукових напрямів КНУТД № 21/24 «Фундаментальні технології активного довголіття», перспективного плану розвитку наукового напрямку «Біологія та охорона здоров'я» Київського національного університету технологій та дизайну у 2021-2025 роках (№ державної реєстрації 0122U000139), держбюджетної науково-дослідної роботи на тему № 16.04.79 МВ ДБ «Розробка технології засобів первинної медичної допомоги військовослужбовцям та цивільному населенню з мінно-вибуховими травмами та опіками» (№ державної реєстрації 0125U000412), госпрозрахункової НДР «Розробка полімерних твердих дисперсних систем протизапального АФІ з використанням метода відцентрового формування волокон» (№ 380-50/23 (1272) від 06.11.2023 р.), госпрозрахункової НДР «Кінетичні дослідження вивільнення протизапального АФІ з полімерного композиційного матеріалу» (№ 380-13/23 (1206) від 17.02.2023 р.), госпрозрахункової НДР «Аналіз сучасних фармацевтичних технологій підвищення біодоступності активного фармацевтичного інгредієнту протизапальної дії» (№ 136894 (1351) від 02.12.2024 р.); ініціативної НДР

«Фундаментальні технології розробки та виробництва лікарських засобів» (№ державної реєстрації НДР О121U114647 (2021-2025 рр.)), ініціативної НДР «Розробка інноваційних лікарських засобів на базі плейотропних ефектів активних фармацевтичних інгредієнтів» (№ державної реєстрації НДР О121U114646 (2021-2025 рр.)).

Це підтверджує наукову й практичну актуальність обраної теми, її міждисциплінарний характер, а також повну відповідність планам науково-дослідних робіт університету.

Ступінь обґрунтованості і достовірності наукових досліджень, висновків та рекомендацій

Дисертаційна робота Костюка Віктора Григоровича є цілісним та логічним дослідженням, виконаним на високому науковому рівні.

Основні наукові положення, висновки та рекомендації є достатньо обґрунтованими. Достовірність результатів, що отримані автором, не викликає сумніву. Її підтвердженням є комплексне використання сучасних експериментальних методик, каліброваних приладів та обладнання з високою точністю вимірювання, застосування методів математичної статистичної обробки, аргументоване залучення відомих наукових уявлень для пояснення ефектів, які спостерігаються, перевірка досліджуваних об'єктів практикою в умовах науково-дослідного виробництва.

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.

Дисертантом уперше:

- 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 у 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) твіном-80. Встановлено, що розчинність німесулід у воді у складі ТДС на основі ПВП К-12 та твіну-80 є вищою у 10,54 разів, а натомість у складі ТДС із ГПМЦ та твіном-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 та твіну-80 зростає у 10,14 разів, у той час як при використанні тільки ГПМЦ у складі системи розчинність АФІ покращується у 15,21 разів;
- 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 FTIR, DSC та PXRD;

- 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 трохи 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 в 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.

Практичне значення одержаних результатів

Розроблена технологія високорозчинних твердих дисперсних систем німесулідів 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 німесулідів.

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 німесулідів 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.

Повнота викладення основних наукових положень, висновків та рекомендацій дисертації в опублікованих працях

Основні положення і 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. Це свідчить про високий рівень публікаційної активності автора.

Основні результати дисертаційного дослідження оприлюднені на міжнародних та всеукраїнських наукових конференціях. Опубліковані наукові роботи вичерпно відображають результати дисертаційного дослідження та наукову новизну і практичну значущість. Положення і результати, що виносяться на захист дисертаційної роботи, отримані здобувачем особисто.

Відомості про дотримання академічної доброчесності

Дисертація є самостійним науковим дослідженням, в якій відображені власні ідеї та напрацювання автора, що дало змогу вирішити поставлені у роботі завдання. За результатами аналізу представлених матеріалів не встановлено фактів порушень академічної доброчесності. Костюк Віктор Григорович дотримувався академічної доброчесності та норм законодавства про авторське право, порушень яких, як і академічного плагіату, не виявлено. У дисертації наявні посилання на відповідні джерела, зазначені у списку використаних джерел, визначено особистий внесок автора в опублікованих у співавторстві працях.

Аналіз змісту та структури дисертаційної роботи

Структура дисертаційної роботи є добре продуманою, матеріал викладений логічно та послідовно, науковою мовою. Детальне вивчення тексту дисертації дає підстави стверджувати про глибоке розуміння проблематики та завдань, поставлених для вирішення, а підхід до викладу отриманих результатів дослідження відзначається системністю та ґрунтовністю опрацювання матеріалу за темою дослідження.

Дисертаційна робота Костюка Віктора Григоровича є завершеною науковою роботою, яка складається із вступу, 4 розділів, висновків, списку використаних джерел (242 найменування на 32 сторінках), 5 додатків (на 9 сторінках), містить 23 таблиці та 48 рисунків. Основний текст роботи викладено на 164 сторінках. Загальний обсяг роботи становить 229 сторінок.

У вступі дисертантом обґрунтовано вибір теми дослідження, чітко сформульовано мету дисертаційного дослідження та конкретизовано завдання, послідовне розв'язання яких забезпечує досягнення поставленої мети. Зазначено об'єкт та предмет роботи і вказано комплекс експериментальних методів, що використовувалися для досягнення поставлених завдань. Надано інформацію про наукову новизну, практичне значення одержаних результатів та вказано внесок здобувача в їх отримання.

У першому розділі роботи проведено комплексний огляд наукової літератури, присвячений характеристиці протизапального активного фармацевтичного інгредієнта німесулід. Детально описано його фізико-хімічні, фармакологічні та фармакокінетичні властивості. Також у цьому розділі проаналізовано сучасні технології підвищення розчинності важкорозчинних АФІ, зокрема й ті, що вже успішно застосовувались для німесулід. На основі комплексного аналізу науково-літературних та патентних джерел, обґрунтовано вибір методів утворення твердих дисперсних систем, які становлять перспективу для ефективного покращення розчинності німесулід, що й забезпечило наукову основу для подальших експериментальних досліджень.

У другому розділі описано матеріали, обладнання та методики проведення експериментальних досліджень. Зокрема охарактеризовано технології отримання твердих дисперсних систем німесулід із використанням методів відцентрового формування волокон, розпилювального сушіння та випаровування розчинника, а також визначено валідаційні характеристики методики кількісного визначення німесулід у складі розроблених ТДС. Описано методи досліджень термодинамічних характеристик комплексу німесулід з полімерним носієм. Детально представлено інформацію щодо методів визначення морфологічних, фізико-хімічних, фармако-технологічних властивостей, а також протизапальної активності отриманих твердих дисперсних систем німесулід.

У третьому розділі представлено результати дослідження термодинамічних характеристик комплексів німесулід з полімерним носієм полівінілпіролідом, а також вивчення кінетики розчинення АФІ у складі ТДС німесулід, отриманих методами випаровування розчинника, розпилювального сушіння та відцентрового формування волокон. Наведено результати валідації спектрофотометричної методики кількісного визначення вмісту німесулід в розроблених ТДС. Цей розділ містить результати досліджень фізико-хімічних властивостей отриманих ТДС із використанням методів інфрачервоної спектроскопії з Фур'є перетворенням, диференціальної скануючої калориметрії та рентгеноструктурного аналізу, а морфологічних характеристик – методом

скануючої електронної мікроскопії. Крім цього, у цьому розділі автор представляє дані щодо визначених фармако-технологічних характеристик отриманих ТДС та результати досліджень з використанням імуноферментного аналізу, які підтверджують збереження протизапальних властивостей німесулід у твердих дисперсних системах, одержаних методом відцентрового формування волокон. Дисертантом розроблено лабораторну технологію отримання полімерних ТДС німесулід з використанням цього методу та докладно описано відповідний технологічний процес.

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 прискорених випробувань на стабільність та встановлено, що прогнозований термін придатності лікарського засобу на основі високорозчинної відцентрово сформованої ТДС німесулід становить 2 роки. Розроблено технологічну схему виготовлення лікарського засобу на основі ТДС німесулід, здійснено підбір обладнання та проведено аналіз ризиків для якості при виробництві на фармацевтичних підприємствах.

Висновки до роботи повністю відповідають поставленим завданням дослідження та узагальнюють отримані результати. Вони написані коректно та лаконічно, з дотриманням наукового стилю викладу. У висновках чітко сформульовано основні наукові положення, які винесено на захист, а також відображено наукову новизну проведеного дослідження та його практичне значення. Висновки логічно завершують структуру наукової роботи, демонструючи повноту виконаного дослідження, узгодженість теоретичних і практичних аспектів, а також обґрунтованість одержаних результатів.

У додатках представлено відповідні документи, що засвідчують впровадження результатів дисертаційного дослідження в діяльність підприємств фармацевтичної галузі, наукових установ, а також у освітньо-науковий процес підготовки фахівців для фармацевтичної промисловості у закладі вищої освіти.

Дискусійні положення та зауваження до дисертаційної роботи

Незважаючи на високий рівень вирішених у дисертаційній роботі завдань, окремі її положення вимагають уточнення, а, отже, є підстави зробити декілька зауважень:

1. У таблиці 4.1 ст. 166 використовується термін «мінімальна застосовувана доза». Даний термін є непоширеним та не має офіційного визначення в медичній науковій літературі, на відміну від терміну «мінімальна терапевтична доза», який є науково обґрунтованим і стандартизованим у фармакології. У документах WHO, FDA, EMA, ICH використовується термін “minimum therapeutic dose” або “minimal effective dose”.

2. У таблиці 3.12 серед ТДС, отриманих методом відцентрового формування волокон, у першому блоці композицій було обрано склад ПВП К-12:сахароза:німесулід у відсотковому співвідношенні 65:30:5, хоча інший варіант композиції – 55:40:5 – забезпечує дещо вищий кінцевий вихід волокон (82,81 % проти 81,30 %). Це викликає певне питання щодо критеріїв вибору оптимального складу, оскільки доцільність переваги саме складу з нижчим виходом потребує додаткового обґрунтування, наприклад, з точки зору фізико-хімічних характеристик або біофармацевтичних властивостей системи.

3. У висновку п.4 ст. 162 зазначено, що розроблена лабораторна технологія ТДС німесуліді відповідає принципам «зеленої» хімії, однак не уточнено, які саме принципи були враховані та яким чином реалізована їх відповідність. Доцільно деталізувати, наприклад, чи йдеться про використання нешкідливих розчинників, зниження енергоспоживання, відсутність токсичних реагентів, зменшення кількості відходів тощо. Така конкретизація дозволила б більш обґрунтовано підтвердити екологічну доцільність запропонованої технології.

Однак, зазначені вище зауваження не зменшують наукової новизни і практичної значущості дисертаційної роботи, не впливають на положення, які виносяться на захист і не знижують її загальної позитивної оцінки.

Загальний висновок

На підставі викладеного вище вважаю, що дисертаційна робота Костюка Віктора Григоровича за темою «Розроблення технології високорозчинної форми німесулідусу» 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 та 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:

кандидат фармацевтичних наук, доцент,
доцент кафедри промислової фармації
Київського національного
університету технологій та дизайну



Олена ПОЇК

