

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

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора фармацевтичних наук, доцента, професора кафедри технології ліків Запорізького державного медико-фармацевтичного університету **Бурлаки Богдана Сергійовича** на дисертаційну роботу **Костюка Віктора Григоровича** «Розроблення технології високорозчинної форми німесулідусу», яка представлена на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація.

Оцінка актуальності теми дисертаційної роботи

Створення нових лікарських форм або вдосконалення існуючих - є актуальною проблемою сучасної медичної та фармацевтичної науки та практики. При розробці будь-якої лікарської форми потрібно враховувати розчинність активних фармацевтичних інгредієнтів(АФІ), яка безпосередньо впливає на біодоступність та терапевтичну ефективність лікарського засобу. Серед нестероїдних протизапальних засобів відоме застосування селективного інгібітора циклооксигенази-2 - німесулідусу, який, завдяки своїй обмеженій розчинності в воді, спонукає до використання більших дозувань, що в подальшому призводить до негативних побічних явищ.

Незважаючи на наявні наукові дослідження, які направлені на покращення біодоступності німесулідусу, розробка нових підходів та поєднання їх з технологією твердих дисперсних систем є актуальним та перспективним-науково-практичним завданням, вирішення якого сприятиме розширенню

асортименту вітчизняних засобів з покращеною біодоступністю та ефективністю.

Зв'язок дисертації з науковими програмами, планами, темами

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); 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; 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 O121U114647 (2021-2025 pp.)); ініціативної НДР «Розробка інноваційних лікарських засобів на базі плейотропних ефектів активних фармацевтичних інгредієнтів» (№ державної реєстрації НДР O121U114646 (2021-2025 pp.)).

Оцінка достовірності та обґрунтованості основних положень і висновків дисертації

Наукові положення, висновки та пропозиції у дисертації базуються на теоретичній основі та підкріплені експериментальними дослідженнями, що забезпечує їх взаємозв'язок. Мета роботи сформульована чітко, завдання логічно пов'язані з гіпотезою - підвищити розчинність і швидкість вивільнення німесулід у шляхом одержання аморфної твердої дисперсії, зокрема методом відцентрового формування волокон. Структура дисертації відображає послідовний перехід від теоретичного обґрунтування до експериментальної перевірки й технологічного застосування. Висновки сформульовані чітко, коректно та лаконічно і відповідають змісту наведеного матеріалу.

Високий ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень дисертації, сформульованих висновків і рекомендацій забезпечений завдяки використанню комплексу сучасних методів досліджень, а саме: інфрачервоної спектроскопії з Фур'є перетворенням, рентгеноструктурного аналізу, диференційної скануючої калориметрії, скануючої електронної мікроскопії, УФ-спектрофотометрії, імуноферментного аналізу для дослідження впливу на фермент циклооксигеназу з метою підтвердження протизапальних властивостей розроблених композицій. Для здійснення експериментальної частини роботи залучено високоточне каліброване обладнання, реактиви та матеріали, які використовуються в провідних лабораторіях світу для проведення аналогічних досліджень. Такий рівень забезпечення свідчить про достовірність, відтворюваність і точність отриманих результатів.

Наукова новизна отриманих результатів

Дисертантом отримані наукові результати, які, в сукупності, дозволили розв'язати важливе науково-прикладне завдання розробки технології лікарського засобу на основі високорозчинної твердої дисперсної системи німесулід у.

А саме, вперше:

- визначено вплив полімерного носія полівінілпіролідону (ПВП) різної молекулярної маси на фазову розчинність німесулід у воді та розраховано 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) 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 рази, у той час як при використанні тільки ГПМЦ у складі системи розчинність АФІ покращується у 15,21 рази;
- 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 німесулідів 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 німесулідів у відсотковому співвідношенні 85:10:5 відповідно;

- встановлено, що тверді дисперсні системи німесулідів, отримані методом відцентрового формування волокон, виявляють інгібуючу дію щодо ферменту ЦОГ-2, яка є подібною до активності німесулідів з невеликими відхиленнями значень показника IC_{50} . Для відцентрово сформованої ТДС на основі німесулідів, 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 німесулідів, 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 німесулідів в складі ТДС і підтверджують стабільність АФІ в цих системах;

- запропоновано дослідно-промислову технологію лікарського засобу на основі високорозчинної ТДС німесулідів, 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.

Практична цінність положень, результатів та висновків дисертаційної роботи

Розроблена технологія високорозчинних твердих дисперсних систем німесулідів може бути реалізована на сучасних фармацевтичних виробництвах з метою виведення на ринок нових лікарських форм з покращеною біодоступністю та ефективністю.

Запропоновані в роботі методи та отримані практичні 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.

Апробація положень і результатів дисертації та повнота їх викладення в роботах, що опубліковані

Основні теоретичні положення, результати експериментальних досліджень та висновки, викладені в дисертації, знайшли відображення в 26 наукових працях, з яких: 4 статті у наукових фахових виданнях України, 3 – у виданнях, що індексуються у науко-метричній базі Scopus; тези 19 доповідей на наукових конференціях. Основні результати дисертаційного дослідження оприлюднені на міжнародних та всеукраїнських наукових конференціях.

Кількість публікацій, їх повнота та обсяг у повній мірі відображають зміст дисертаційного дослідження, основні його результати, наукову новизну, внесок автора і відповідають вимогам, що висуваються до дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

Відсутність порушення академічної доброчесності

Отримані результати роботи свідчать про її оригінальність. Згідно звіту подібності за результатами перевірки дисертаційної роботи на текстові співпадиння, можна зробити висновок, що дисертаційна робота Костюка Віктора Григоровича є результатом самостійних досліджень здобувача і не містить

елементів фальсифікації, не виявлено текстових запозичень і використання наукових результатів інших науковців без посилань на відповідні джерела, порушення академічної доброчесності відсутнє.

Мова та стиль викладення результатів

Дисертаційне дослідження виконане українською мовою із дотриманням норм сучасної наукової української термінології. Матеріал подано послідовно: від обґрунтування актуальності та формулювання мети до висновків і практичних рекомендацій. Кожен розділ логічно продовжує попередній, що забезпечує цілісне й комфортне сприйняття тексту. Виклад відзначається об'єктивністю та нейтральністю - автор уникає зайвої емоційності й суб'єктивних суджень, оперуючи фактами та виваженими формулюваннями. Текст лаконічний та інформаційно насичений; терміни використовуються строго у прийнятих у галузі значеннях, що підкреслює фаховий рівень роботи й орієнтацію на академічну аудиторію. Ілюстративний матеріал (таблиці, графіки, схеми, мікрофотографії) гармонійно інтегрований у структуру й посилює зміст, наочно демонструючи ключові результати. Опис гіпотез, методів та інтерпретація даних подані чітко, з коректним посиланням на джерела, що відповідає принципам академічної доброчесності.

Аналіз змісту дисертаційної роботи

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.

Вступ має типову структуру: обґрунтовано вибір теми дослідження та її актуальність, розкрито зв'язок роботи з науковими програмами, планами та

темами науково-дослідних робіт університету, сформульовано мету і завдання дослідження, наведено предмет, об'єкт і методи дослідження, зазначено наукову новизну одержаних результатів та їх практичне значення, визначено особистий внесок здобувача, представлено апробацію результатів дисертації, зазначено структуру та обсяг роботи.

Перший розділ присвячено аналізу літературних джерел щодо технологій підвищення біодоступності німесулідів. Проаналізовано сучасні тенденції використання нестероїдних протизапальних засобів та основні проблеми у розробці рецептур цих засобів. Наведено комплексну характеристику фізико-хімічних, фармакологічних та фармакокінетичних властивостей німесулідів як протизапального АФІ. Детально розглянуто різноманітні підходи, що застосовувалися для покращення розчинності німесулідів. Особливу увагу у даному розділі приділено аналізу технології утворення ТДС, як перспективній стратегії підвищення розчинності важкорозчинних АФІ. Охарактеризовано основні сучасні методи отримання ТДС, зокрема розпилювального сушіння, випаровування розчинника, екструзії гарячого розплаву, відцентрового формування волокон та використання надкритичних рідин. Проаналізовано методи, які вже застосовувалися для отримання ТДС німесулідів, а також визначено технології, що становлять потенційну перспективу для подальшої розробки.

У другому розділі охарактеризовано матеріали, обладнання та методики проведених експериментальних досліджень. Описано методики отримання твердих дисперсних систем німесулідів за допомогою відцентрового формування волокон, розпилювального сушіння та випаровування розчинника. Розроблено та визначено основні валідаційні характеристики методики спектрофотометричного визначення кількісного вмісту німесулідів у складі сформованих ТДС. Описано методики дослідження термодинамічних характеристик комплексів німесулідів з полімерним носієм, фізико-хімічних, термічних, морфологічних та фармако-технологічних властивостей отриманих

ТДС, а також дослідження їхньої протизапальної активності з використанням імуноферментного аналізу.

У третьому розділі висвітлено результати досліджень фазової розчинності і термодинамічних параметрів комплексів німесулід у полімерним носієм полівінілпіролідом, експериментальні дані щодо характеристики полімерних твердих дисперсних систем із вмістом німесулід, отриманих із використанням методів відцентрового формування волокон, розпилювального сушіння та випаровування розчинника. Також наведено результати розробки та валідації спектрофотометричної методики визначення кількісного вмісту німесулід у складі сформованих ТДС. Представлено результати дослідження кінетики розчинення німесулід зі складу ТДС, отриманих трьома різними вищезазначеними методами, у порівнянні із референтним препаратом у формі гранул для приготування оральної суспензії «Аулін». Наведено результати вивчення морфологічних, фізико-хімічних, фармако-технологічних та протизапальних властивостей чотирьох зразків твердих дисперсних систем німесулід, отриманих методом відцентрового формування волокон. Автором представлено результати розробки лабораторної технологічної схеми отримання твердих дисперсних систем німесулід методом відцентрового формування волокон.

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 аналіз ризиків для якості при виробництві на фармацевтичних підприємствах, які візуалізовано за допомогою причинно-наслідкової діаграми Ішикави.

Загальні висновки по дисертаційній роботі відображають досягнення поставленої мети та вирішення завдань, містять результати науково-практичних досліджень, обґрунтувань та рекомендацій, чітко демонструють наукову новизну представленого матеріалу та важливість отриманих результатів для фармацевтичної галузі.

Дискусійні положення та зауваження до дисертаційної роботи

Дисертаційна робота виконана на високому науковому рівні, проте варто висловити деякі зауваження та побажання:

1. Доцільно було би, якби автор в роботі також навів приклади промислового обладнання для відцентрового формування волокон та коротко окреслив потенційні складнощі трансферу цієї технології на фармацевтичні підприємства з урахуванням вимог GMP.

2. Автору варто було би детальніше обґрунтувати вибір полімерних носіїв саме ПВП К-12 та ПВП К-17 для отримання твердих дисперсних систем методом відцентрового формування волокон. У рукописі відсутнє належне пояснення, чому для цього методу не були застосовані полімери з вищою молекулярною масою, зокрема ПВП К-25, який автор успішно використовував для отримання ТДС німесуліді методами розпилювального сушіння та випаровування розчинника.

3. У висновках до розділу 2 коректно було б уникнути повторної згадки марок і виробників приладів, оскільки така інформація була детально подана в тексті розділу.

Зазначені зауваження мають рекомендаційний характер і не впливають на загальну позитивну оцінку дисертаційної роботи Костюка Віктора Григоровича.

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 впровадженнями 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 опонент:

доктор фармацевтичних наук, доцент,

професор кафедри технології ліків

Запорізького державного

медико-фармацевтичного університету



Богдан БУРЛАКА