

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

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА,

доктора технічних наук, професора, професора кафедри хімічної технології
переробки пластмас Національного університету «Львівська політехніка»

ГРИЦЕНКА ОЛЕКСАНДРА МИКОЛАЙОВИЧА

на дисертаційну роботу **КОСТЮКА ВІКТОРА ГРИГОРОВИЧА**

«Розроблення технології високорозчинної форми німесулід»,

яка представлена на здобуття наукового ступеня доктора філософії

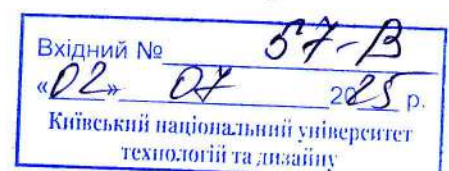
в галузі знань 22 Охорона здоров'я

за спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація

**Актуальність теми дисертаційної роботи і зв'язок з науковими планами та
програмами**

Актуальність роботи обумовлена необхідністю розробки нових технологій високорозчинних форм активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ) німесулід, які можуть бути реалізовані на фармацевтичних підприємствах з метою розширення технологічної бази створення вискоефективних протизапальних лікарських засобів із підвищеною біодоступністю.

Сьогодні існує велика потреба у ефективних протизапальних лікарських засобах, яка пояснюється значним поширенням захворювань, пов'язаних із розвитком гострого чи хронічного запалення та болю. Відомо, що серед широкого різноманіття нестероїдних протизапальних лікарських засобів одними із найбільш часто застосовуваних на практиці з метою купірування зубного болю та запалення, є лікарські засоби на основі німесулід. Однак німесулід характеризується низькою розчинністю у воді ($\sim 0,01$ г/л) і повільно вивільняється із твердих пероральних лікарських форм, що є причиною його поганої біодоступності. Тому дисертаційна робота Костюка Віктора Григоровича, яка



спрямована на розроблення високорозчинної форми нестероїдного протизапального АФІ німесулід, є актуальною як з точки зору розвитку науки, так і з точки зору практичного застосування на підприємствах фармацевтичної промисловості.

Водночас, дослідження щодо розробки нових технологій отримання високорозчинних композиційних матеріалів у формі полімерних твердих дисперсних систем (ТДС), які забезпечують підвищення розчинності важкорозчинних АФІ, є надзвичайно перспективними у хіміко-фармацевтичній галузі, адже протягом останніх років кількість досліджень і патентів, виданих у цій галузі, підвищилася значною мірою. У рамках дисертаційної роботи здобувачем було розроблено велику кількість зразків ТДС німесулід з використанням сучасних технологій відповідно до принципів «зеленої хімії» на основі різних полімерних носіїв, поверхнево-активних сполук та допоміжних речовин, що підкреслює актуальність проведеного дослідження та його відповідність сучасним світовим тенденціям фармацевтичної та хімічної галузей.

Дисертаційна робота 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 O121U114647 (2021-2025 pp.));

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

Ступінь обґрунтованості і достовірності наукових досліджень, висновків та рекомендацій

Достовірність наукових положень дисертації, сформульованих висновків і рекомендацій забезпечена використанням комплексу сучасних методів дослідження, каліброваних приладів та обладнання з високою точністю вимірювання, застосуванням методів математичної статистичної обробки. Основні положення дисертації підтверджують цінність наукових результатів.

Обґрунтованість наукових положень, висновків та рекомендацій, що виносяться на захист, забезпечена системним підходом до розв'язання поставлених наукових завдань, чіткою логікою побудови дослідження, науковою послідовністю та внутрішньою узгодженістю між теоретичними розробками й експериментально підтвердженими результатами.

Теоретичні та експериментальні дослідження проведені автором згідно з основними положеннями сучасних хіміко-фармацевтичних технологій, фізико-хімічного аналізу, фармацевтичної хімії та біохімії, що забезпечило міждисциплінарний підхід до вирішення поставлених завдань. У роботі враховано передовий досвід та наукові здобутки закордонних та вітчизняних вчених.

Повнота викладення основних наукових результатів в опублікованих працях

Основні теоретичні положення, результати експериментальних досліджень та висновки, викладені в дисертації, знайшли відображення у великій кількості публікацій у наукових фахових виданнях та апробовані на всеукраїнських та міжнародних наукових конференціях.

Результати дослідження опубліковано 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. Опубліковані наукові праці свідчать про ґрунтовне опрацювання автором тематики дослідження.

Наукова новизна отриманих результатів

Наукова новизна результатів дисертаційного дослідження полягає в розробці, теоретичному обґрунтуванні та реалізації процесів отримання твердих дисперсних систем німесулід у із використанням методів розпилювального сушіння та випаровування розчинника, а також інноваційного методу відцентрового формування волокон, що забезпечують покращення розчинності у воді протизапального активного фармацевтичного інгредієнта, відповідають принципам «зеленої хімії» та можуть бути використані на сучасних фармацевтичних підприємствах з метою розширення технологічної бази створення ефективних протизапальних лікарських засобів з підвищеною біодоступністю.

Дисертантом вперше розроблено лабораторну технологію твердих дисперсних систем німесулід на основі полівінілпіролідону (ПВП) з сахарозою та манітолом з використанням методу відцентрового формування волокон. Встановлено, що у складі відцентрово сформованих полімерних ТДС розчинність німесулід у воді є вищою у 3-5 разів порівняно з розчинністю німесулід як індивідуальної речовини.

Вперше розроблено ТДС 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 та твіну-80 є вищою у 10,5 рази, а у складі ТДС із ГПМЦ та твіном-80 – у 28 разів.

Також автором вперше розроблено ТДС 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 разів, у той час як за використання тільки ГПМЦ у складі системи розчинність АФІ підвищується у 15 разів.

Водночас, дисертант вперше визначив вплив полімерного носія ПВП різної молекулярної маси на фазову розчинність німесулід у воді та розрахував термодинамічні характеристики систем АФІ-полімер. Встановлено, що процес утворення комплексів німесулід з ПВП К-25 є термодинамічно сприятливим і екзотермічним та відбувається внаслідок руйнування водної сольватної оболонки молекул.

Автором вперше 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 становить 16-20 мкм. Серед досліджуваних зразків найменший діаметр волокон ($2,0 \pm 0,5$ мкм) має ТДС на основі ПВП К-17, манітолу та німесулід у відсотковому співвідношенні 85:10:5.

Вперше встановлено, що тверді дисперсні системи німесулід, отримані методом відцентрового формування волокон, мають інгібувальну дію щодо ферменту ЦОГ-2, яка є подібною до активності німесулід з невеликими відхиленнями значень 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 в складі ТДС і підтверджують стабільність АФІ в цих системах.

Практичне значення одержаних результатів

Практичне значення отриманих результатів полягає в тому, що розроблена технологія одержання лікарського засобу на основі ТДС німесулід, яка отримана із використанням методу відцентрового формування волокон відповідно до принципів «зеленої хімії», 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 одержання високорозчинних ТДС німесулідів 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.

Дотримання принципів академічної доброчесності

Дисертаційна робота здобувача Костюка Віктора Григоровича повністю відповідає вимогам та напрямкам досліджень освітньо-наукової програми «Промислова фармація» третього (освітньо-наукового) рівня вищої освіти зі спеціальності 226 Фармація, промислова фармація.

Дисертація написана українською мовою, грамотно, а стиль викладу в ній матеріалів досліджень, наукових положень, висновків і рекомендацій забезпечує легкість і доступність їх сприйняття.

Жодних порушень академічної доброчесності та елементів фальсифікації в дисертації не виявлено. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідні джерела. Таким чином, у дисертаційному дослідженні Костюка Віктора Григоровича відсутні порушення академічної доброчесності.

Усі результати, які винесено автором на захист, отримані самостійно і містяться в опублікованих роботах. У роботах, опублікованих у співавторстві, використані тільки ті ідеї, положення та розрахунки, які є результатом особистих наукових пошуків.

Аналіз змісту та структури дисертаційної роботи

Дисертація 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 16 сторінках. Загальний обсяг роботи становить 229 сторінок.

У вступі обґрунтовується важливість та актуальність теми дослідження дисертаційної роботи, сформульовано мету та задачі досліджень, викладено наукову новизну, практичне значення одержаних результатів, подано відомості про структуру та обсяг дисертації, публікації та апробацію результатів, описано особистий внесок здобувача.

У першому розділі проведено систематичний огляд сучасних наукових джерел, присвячених комплексній характеристиці німесуліді як активного фармацевтичного інгредієнта протизапальної дії. Детально проаналізовано його фізико-хімічні і фармакокінетичні властивості, а також описано плейотропні ефекти та тенденції нових шляхів використання даного АФІ для фармакотерапії інших захворювань. Особливу увагу зосереджено на проблемі низької розчинності німесуліді, яка є критичним фактором, що обмежує його біодоступність і, відповідно, терапевтичну ефективність лікарських засобів на основі цього АФІ. У цьому розділі також розглянуто сучасні стратегії підвищення розчинності та біодоступності важкорозчинних АФІ. Проведено аналіз методів, які використовувалися для покращення розчинності німесуліді, зокрема застосування співрозчинників, комплексоутворення, розроблення наноемульсій та твердих дисперсних систем. На основі систематизованих даних обґрунтовано вибір технології утворення ТДС як найбільш перспективного і ефективного підходу до усунення обмежень, пов'язаних з низькою розчинністю німесуліді. У розділі наведено детальний опис основних фармацевтичних технологій виготовлення ТДС із використанням методів випаровування розчинника, розпилювального сушіння, екструзії гарячого розплаву, відцентрового формування волокон та застосування надкритичних рідин. Критичний аналіз та акценти, зроблені в ході викладення відомих з наукової і технічної літератури експериментальних результатів і теоретичних уявлень, дозволили автору сформулювати мету дисертаційної роботи і завдання, рішення яких необхідне для її досягнення.

У другому розділі подано характеристики об'єкту та предмету дослідження, методів отримання ТДС німесуліді за допомогою розпилювального

сушіння, випаровування розчинника та відцентрового формування волокон. Також у цьому розділі автором визначено основні валідаційні характеристики спектрофотометричної методики кількісного визначення німесулід у складі ТДС. Експериментальні дані одержані з використанням стандартних методик та сучасних методів досліджень –інфрачервоної спектроскопії з Фур'є перетворенням, диференціальної скануючої калориметрії, рентгеноструктурного аналізу, дослідження морфологічних характеристик методом скануючої електронної мікроскопії. Автором описано методику вивчення протизапальних властивостей отриманих ТДС за допомогою сучасного імуноферментного аналізу, а також методи дослідження фармако-технологічних властивостей і стабільності.

Третій розділ містить результати вивчення термодинамічних характеристик комплексів німесулід у полімерним носієм ПВП, а також фармакокінетичних властивостей розроблених полімерних ТДС німесулід, отриманих із використанням методів випаровування розчинника, розпилювального сушіння та відцентрового формування волокон. Представлено результати валідації спектрофотометричної методики визначення кількісного вмісту німесулід у отриманих ТДС. Також наведено результати досліджень фізико-хімічних, термічних, морфологічних, фармако-технологічних та протизапальних властивостей ТДС, отриманих методом відцентрового формування волокон. Розроблено та представлено лабораторну технологію отримання полімерних ТДС німесулід із використанням методу відцентрового формування волокон і описано технологічний процес.

Четвертий розділ присвячено результатам розроблення дослідно-промислової технології одержання лікарського засобу на основі високорозчинної ТДС 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 під час виробництва на фармацевтичних підприємствах.

Загальні висновки, наведені в роботі, є лаконічними, відповідають поставленим завданням та повністю відображають отримані результати. У висновках в повній мірі відображена наукова новизна роботи, її практичне значення.

Дискусійні положення та зауваження до дисертаційної роботи

Позитивно оцінюючи високий науковий рівень підготовки дисертації, необхідно звернути увагу на окремі недоліки та дискусійні положення представленого дослідження:

1. У роботі доцільно було би представити розрахунки матеріального балансу, що сприяло б висвітленню кількісних аспектів процесу отримання ТДС німесуліді.

2. У першому розділі дисертації добре охарактеризовано особливості та обґрунтовано переваги методів розпилювального сушіння, випаровування розчинника та відцентрового формування волокон для отримання ТДС, які знайшли наступне застосування в експериментальній частині. Однак, з метою досягнення повної та збалансованої оцінки їхнього потенціалу, автору варто було ретельніше розглянути недоліки та складнощі вказаних методів.

3. З метою підвищення інформативності та забезпечення ефективного порівняльного аналізу змін у профілях фазової розчинності німесуліді в комплексі з ПВП К-25 за різних температурних умов доцільно було би представити відповідні дані у вигляді узагальненого графіка. Аналогічно, для кращої візуалізації змін у FTIR-спектрах отриманих ТДС відносно окремих компонентів систем, краще було б об'єднати відповідні спектри в єдиний зведений графік.

Проте, зазначені зауваження та рекомендації не зменшують науково-теоретичної та практичної цінності роботи в цілому і не впливають на загальну позитивну оцінку дисертації.

Загальний висновок

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

доктор технічних наук, професор,
професор кафедри хімічної
технології переробки пластмас
Національного університету
«Львівська політехніка»



Олександр ГРИЦЕНКО

Підпис проф. Гриценка О.М.

засвідчую

Вчений секретар

НУ «Львівська політехніка»



Роман БРИЛИНСЬКИЙ