

До разової спеціалізованої вченої ради
PhD9941
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 Смішка Романа Олександровича
«Розроблення фармацевтичної композиції з контрольованим вивільненням
антигістамінних активних фармацевтичних інгредієнтів», яка представлена на
здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона
здоров'я за спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація

1. Актуальність теми дисертаційної роботи

На сьогодні алергічні захворювання набули масштабів глобальної медико-соціальної проблеми, що пов'язано зі стрімким зростанням їх поширеності в різних регіонах світу, незалежно від віку, статі чи соціального статусу населення. За даними ВООЗ та провідних епідеміологічних досліджень, алергічні стани належать до трійки найпоширеніших захворювань ХХІ століття, поступаючись лише серцево-судинним та онкологічним патологіям. У різних країнах частка осіб, що страждають на ті чи інші форми алергії, становить від 30 до 40 %, а в окремих регіонах цей показник сягає понад 50 %, демонструючи тенденцію до подальшого зростання. Алергічні реакції значно знижують якість життя пацієнтів, потребують тривалої медикаментозної терапії та супроводжуються значними витратами як для систем охорони здоров'я, так і для самих хворих. Усе це зумовлює потребу в удосконаленні підходів до профілактики, діагностики та лікування алергічних захворювань, зокрема шляхом розробки ефективніших і

зручніших у застосуванні лікарських засобів. У цьому контексті перспективним рішенням є розробка антигістамінних засобів пролонгованої дії. Тому дисертаційне дослідження Смішка Романа Олександровича, яке спрямоване на розроблення фармацевтичної композиції з контрольованим вивільненням антигістамінних активних фармацевтичних інгредієнтів, є актуальним як з точки зору розвитку наукових знань, так і практичного застосування.

Водночас, дослідження щодо розробки інноваційних технологій лікарських засобів із модифікованим вивільненням АФІ на основі біодеградуючих полімерних носіїв, таких як полі-D,L-лактид-ко-гліколід (PLGA), сьогодні є надзвичайно перспективними у хіміко-фармацевтичній галузі. Зростаюча кількість наукових публікацій і патентів впродовж останнього десятиліття, а також успішна комерціалізація ряду препаратів на основі PLGA на європейському фармацевтичному ринку свідчать про високу зацікавленість світової наукової спільноти у зазначеній тематиці. У цьому контексті виконане дисертаційне дослідження Смішка Р.О., у рамках якого розроблено нову антигістамінну фармацевтичну композицію на основі PLGA у формі гелю, який при ін'єкційному введенні підшкірно формує імплант *in situ* з контрольованим та пролонгованим вивільненням дезлоратадину, узгоджується з сучасними світовими фармацевтичними тенденціями та підтверджує наукову і практичну цінність проведеної роботи.

2. Зв'язок роботи з науковими програмами, темами та планами

Дисертаційна робота Смішка Р.О. виконана у відповідності до:

- напряму наукових досліджень КНУТД № 21/25 «Фундаментальні технології активного довголіття»;
- перспективного плану розвитку наукового напряму «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;

- госпрозрахункової НДР «Дослідження біофлавоноїдних сполук з антиоксидантною активністю як потенційних ад'ювантів у складі фармацевтичних композицій для лікування хвороби Паркінсона» (№ 380-39-24 (1372) від 03.02.2025 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.)).

3. Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому і оформлення

Дисертаційна робота здобувача Смішка Романа Олександровича 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.

Дисертація Смішка Романа Олександровича є завершеною науковою роботою, яка складається із вступу, 5 розділів, висновків, списку використаних джерел (196 найменувань на 26 сторінках), 5 додатків (на 8 сторінках), містить 25 таблиць та 30 рисунків. Основний текст роботи викладено на 144 сторінках. Загальний обсяг роботи становить 200 сторінок.

У вступі окреслено актуальність теми дисертації, мету, завдання дослідження, продемонстровано зв'язок роботи з науковими програмами і темами, відзначено наукову новизну результатів, їх практичне значення, особистий внесок автора.

У першому розділі дисертаційної роботи представлено комплексний огляд наукової літератури та патентних джерел, присвячених фармакологічним властивостям, маркетинговим аспектам ринку, а також сучасним і перспективним підходам до розробки лікарських засобів із контрольованим

вивільненням АФІ. Систематизовано дані щодо поширеності алергічних захворювань, наведено результати досліджень асортиментного портфелю антигістамінних препаратів на фармацевтичному ринку України. На основі літературних джерел охарактеризовано плеiotропні ефекти протиалергічних АФІ та проаналізовано полімерні носії, що можуть бути використані для створення фармацевтичних композицій із покращеними показниками розчинності та контрольованим і пролонгованим вивільненням. За результатами проведеного аналізу обґрунтовано актуальність теми, а також сформульовано мету та основні завдання дисертаційного дослідження.

У другому розділі подано обґрунтування загальної концепції досліджень, а також методи їх проведення. Зокрема, описано спосіб створення антигістамінної фармацевтичної композиції на основі PLGA у формі гелю, який формує імплант *in situ* після ін'єкції. Автором визначено та охарактеризовано методи оцінки стабільності розробленого засобу, його фізико-хімічних та термічних характеристик, а також потенційної подразнювальної дії. Крім того, у даному розділі дисертант детально описав методологію вивчення плеiotропних фармакологічних властивостей антигістамінних сполук.

У третьому розділі наведено результати експериментальних досліджень щодо виявлення додаткових ефектів лоратадину та дезлоратадину. Зокрема, автором оцінено їхню протизапальну активність (за показником інгібування ферменту 15-ліпоксигенази), антихолінергічний ефект (за здатністю інгібувати фермент бутирилхолінергастери) та антиоксидантний потенціал, визначений за впливом на процеси автоокиснення адреналіну та окиснення дофаміну у модельних хімічних системах *in vitro*. З огляду на широке застосування антигістамінних лікарських засобів, отримані автором результати становлять важливе доповнення до характеристики їхнього фармакологічного профілю.

У четвертому розділі представлено результати створення фармацевтичної композиції на основі біодеградуємого полімерного носія PLGA з пролонгованим та контрольованим вивільненням дезлоратадину у новій інноваційній формі – гелю, який формує імплант *in situ* після підшкірного введення. Автором

визначено кінетику вивільнення дезлоратадину із розробленої композиції, досліджено фізико-хімічні і термічні характеристики та стабільність одержаного засобу. Також визначено потенційну подразнювальну дію отриманих зразків з використанням HET-CAM тесту. Дисертант розробив технологічну схему лабораторного процесу отримання фармацевтичної композиції на основі PLGA, дезлоратадину та ДМСО у формі гелю, який при ін'єкційному підшкірному введенні формує імплант *in situ*.

У п'ятому розділі автором представлено особливості промислового технологічного процесу створення нової фармацевтичної композиції на основі біодеградуючого полімеру з тривалим вивільненням дезлоратадину. Наведено розроблену технологічну схему, детально описано етапи виготовлення, обґрунтовано вибір виробничого обладнання та проаналізовано потенційні ризики, що можуть вплинути на якість лікарського засобу під час промислового виробництва на фармацевтичних підприємствах.

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

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.

Загалом, дисертаційне дослідження справляє позитивне враження завдяки змістовній цілісності наукової концепції, логічно побудованій структурі роботи, високому рівню теоретичного узагальнення та аргументованості положень, що виносяться на захист.

4. Ступінь обґрунтованості і достовірності наукових досліджень, висновків та рекомендацій

Основні наукові положення, висновки та рекомендації автора є належним чином обґрунтованими. Достовірність отриманих результатів не викликає сумнівів, що підтверджується використанням сучасних експериментальних

методик, високоточного каліброваного обладнання, застосуванням методів математичної та статистичної обробки даних, а також логічним узгодженням отриманих результатів із загальноприйнятими науковими концепціями.

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

Поставлені завдання дисертаційної роботи для досягнення мети виконані повною мірою, а сформульовані загальні висновки у повній мірі відображають результати проведених досліджень. Результати дослідження були підтверджені на практиці в умовах науково-дослідного виробництва, що свідчить про їхню прикладну цінність.

5. Основні наукові результати, одержані автором, та їх новизна.

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

Результати дослідження опубліковано в 20 наукових працях, з яких 6 статей – у наукових фахових виданнях України, 2 – у виданнях, що індексуються у науко-метричній базі Scopus; тези 12 доповідей на наукових конференціях. Опубліковані наукові праці свідчать про ґрунтовне опрацювання автором тематики дослідження.

Автором вперше розроблено лабораторну технологію фармацевтичної композиції на основі дезлоратадину та полімерного носія PLGA (50:50) у формі гелю, який при ін'єкційному введенні формує імплант *in situ* та забезпечує контрольоване і пролонговане вивільнення антигістамінного АФІ протягом 85 діб.

Автором вперше встановлено, що розроблена антигістамінна фармацевтична композиція у формі гелю на основі ДМСО: PLGA: дезлоратадину (86%:10%:4%), яка здатна формувати *in situ* імплант при ін'єкційному введенні, має слабку подразнювальну дію, що підтверджено результатами, отриманими з використанням HET-CAM тесту.

Вперше розроблено технологічні аспекти виготовлення фармацевтичної композиції з пролонгованим вивільненням дезлоратадину на фармацевтичних підприємствах, підібрано основне технологічне обладнання, виконано аналіз ризиків для якості на основі запропонованої діаграми Ішикави.

Вперше встановлено, що дезлоратадин, на відміну від лоратадину, є дозозалежним інгібітором 15-ліпоксигенази ($IC_{50}=287,91\pm 29,02$ мкМ), що підтверджує його протизапальні властивості. Цей результат відкриває можливість для перегляду підходів до фармакотерапії у пацієнтів літнього та старечого віку, які страждають на алергічні та хронічні запальні захворювання.

Доведено, що як лоратадин, так і дезлоратадин є дозозалежними інгібіторами ферменту бутирилхолінестерази. Обидва антигістамінних АФІ інгібують бутирилхолінестеразу за змішаним типом. Встановлено, що для лоратадину IC_{50} становить $117,78\pm 10,01$ мкМ, а для дезлоратадину – $131,40 \pm 13,03$ мкМ.

Вперше встановлено, що лоратадин та дезлоратадин у хімічній системі автоокиснення адреналіну достовірно виявляють прооксидантні властивості, стимулюючи утворення супероксидних радикалів залежно від їхньої концентрації у системі. Однак, лоратадин має більш виражену прооксидантну активність, ніж дезлоратадин. Зокрема, при концентрації 100 мкМ лоратадин збільшує швидкість автоокиснення адреналіну у 1,71 раза, а дезлоратадин у цій концентрації – у 1,31 раза.

Доведено, що дезлоратадин ефективно інгібує окиснення дофаміну у модельній хімічній системі *in vitro* та демонструє концентраційно залежну антиоксидантну активність. При концентрації 200 мкМ дезлоратадин зменшує швидкість окиснення дофаміну в 1,65 раза. Натомість лоратадин у цій системі

виявляє прооксидатну активність — в концентрації 100 мкМ у системі він достовірно підвищує швидкість окиснення дофаміну у 1,86 раза.

Також доведено успішне включення дезлоратадину до полімерної матриці PLGA (50:50) у складі *in situ* імплантів та наявність міжмолекулярної взаємодії за рахунок утворення водневих зв'язків між АФІ та полімером, що підтверджено із використанням методів інфрачервоної спектроскопії з Фур'є-перетворенням та диференціальної скануючої калориметрії. Підтверджено, що розроблена фармацевтична композиція у формі гелю зі складом ДМСО: PLGA: дезлоратадин у відсотковому співвідношенні компонентів 86:10:4 відповідно, характеризується фізико-хімічною стабільністю при зберіганні за трьох температурних режимів ($4,0 \pm 0,5$ °C, $25,0 \pm 0,5$ °C, $40,0 \pm 0,5$ °C) протягом 3 місяців.

6. Практичне значення одержаних результатів

Практичне значення отриманих результатів полягає в розробці технології фармацевтичної композиції на основі фармацевтично прийнятного біодеградуючого полімерного носія PLGA з контрольованим і пролонгованим вивільненням дезлоратадину. Реалізація запропонованої технології сприятиме розширенню технологічної бази створення нових протиалергічних препаратів тривалої дії з вмістом дезлоратадину та їх виведенню на вітчизняний ринок, що забезпечить ефективну і покращену фармакотерапію сезонних та хронічних алергічних захворювань.

Результати досліджень плейотропних властивостей антигістамінних АФІ лоратадину та дезлоратадину свідчать про розширення їхнього фармакологічного профілю та забезпечують наукову основу для подальших розвідок щодо використання у комбінованих схемах лікування різних захворювань.

Запропоновані в роботі методи та отримані прикладні результати впроваджено у діяльність підприємств та наукових організацій України, а саме АТ «Фармак» (м. Київ) та Інституту фізико-органічної хімії та вуглехімії ім. Л.М. Литвиненка НАН України (м. Київ). Також результати впроваджено в освітньо-науковий процес підготовки фахівців за спеціальністю 226 Фармація,

промислова фармація за освітньо-професійною програмою «Промислова фармація» на кафедрі промислової фармації КНУТД.

7. Відсутність порушення академічної доброчесності

Дисертаційна робота Смішка Романа вирізняється високою оригінальністю та академічною доброчесністю. Згідно зі звітом про перевірку на текстові співпадиння, робота є результатом самостійних досліджень здобувача. У ній не виявлено елементів фальсифікації, текстових запозичень або використання наукових результатів інших вчених без належних посилань. Це підтверджує повну відповідність роботи принципам академічної доброчесності.

8. 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. Методика HET-CAM, представлена у дослідженні, вирізняється чіткістю, логічністю та високим рівнем деталізації. Особливо цінним є те, що обрано етичну, відносно просту та швидку модель, яка дозволяє отримати наочні результати без використання експериментальних тварин. У тексті добре обґрунтовано актуальність тесту саме для оцінки потенційної подразнювальної дії антигістамінних фармацевтичних композицій на основі PLGA у формі гелю, враховуючи ризик локальних реакцій у місці введення. Описані умови інкубації, підготовки зразків, контрольні розчини та часові інтервали спостереження свідчать про високий рівень стандартизації процедури, що підвищує достовірність результатів. Проте, виникає ряд запитань, а саме:

Чому вимірювання ефектів фіксують саме через 30, 120 і 300 секунд? Який зміст цих часових точок?

Чому для тестування досліджуваних зразків, а також позитивного та негативного контролю використовували лише по три яйця? Чи є така кількість достатньою для отримання статистично достовірних результатів і

відтворюваності методу? Чи не варто було б збільшити кількість дослідних яєць понад три, щоб підвищити статистичну достовірність висновків?

2. У висновках до розділу 4 на ст. 143 автор стверджує, що в результаті проведеного експерименту розроблена антигістамінна фармацевтична композиція у формі гелю на основі ДМСО: PLGA: дезлоратадину (86%:10%:4%), яка здатна формувати *in situ* імплант при ін'єкційному введенні, має слабку подразнювальну дію за рахунок вмісту органічного розчинника, що підтверджено результатами отриманими з використанням HET-CAM тесту. Чому для розробленої композиції була обрана саме така висока концентрація ДМСО (86%), і як це співвідношення впливає на формування *in situ* імпланту та слабку подразнювальну дію, підтверджену HET-CAM тестом?

3. Дисертантом розроблено технологічну схему виготовлення фармацевтичної композиції дезлоратадину на основі PLGA у формі гелю, який при ін'єкційному введенні формує імплант *in situ* (рис. 5.1 на сторінці 148). Однак, не достатньо зрозуміло, яким чином контролюється повнота розчинення PLGA на стадії 2 і дезлоратадину на стадії 3. Чи є це візуальний контроль, чи використовуються інструментальні методи?

При цьому, 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.

9. Загальний висновок щодо дисертації

На підставі викладеного вище вважаю, що дисертаційна робота Смішка Романа Олександровича за темою «Розроблення фармацевтичної композиції з контрольованим вивільненням антигістамінних активних фармацевтичних інгредієнтів» 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.

Здобувач Смішко Роман Олександрович 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 РОЇК

