

До разової спеціалізованої вченої ради

PhD9941

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 **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

Оцінка актуальності теми дисертаційної роботи

Алергічні захворювання є досить розповсюдженими патологічними станами у людей всього світу та щороку демонструють стійку тенденцію до зростання. Така негативна динаміка зумовлена низкою факторів: погіршенням екологічної ситуації, збільшенням впливу хімічних полутантів, зміною харчових звичок, зростанням рівня стресу та малорухливим способом життя.

Наявний значний арсенал фармако-терапевтичних засобів, які застосовуються для лікування та профілактики алергічних захворювань, не завжди забезпечує належний рівень терапевтичного ефекту, а саме через: обмежену ефективність, суттєві побічні ефекти, виникнення толерантності, індивідуальну варіабельність відповіді. З огляду на вищезазначене, перспективним напрямом сучасної медицини та фармації є розробка та впровадження нових, вдосконалених, лікарських форм з відомими активними фармацевтичними інгредієнтами (АФІ) антигістамінної дії. Створення

пролонгованих лікарських форм, у вигляді біосумісних імплантантів, забезпечуватиме тривале вивільнення АФІ та стабільний терапевтичний ефект протягом тижнів або місяців, що дозволить зменшити частоту прийому препарату, покращити комплаєнтність, знизити пікові концентрації препарату в крові та, відповідно, ризик побічних ефектів, персоналізацію дози через можливість індивідуального підбору швидкості вивільнення.

Обрана тема дисертаційної роботи Смішка Р.О., яка присвячена розробці фармацевтичної композиції з контрольованим вивільненням антигістамінних активних фармацевтичних інгредієнтів, є науково обґрунтованою, своєчасною та повністю відповідає сучасним потребам фармацевтичної науки та практики. Отримані результати мають наукову новизну, сприяють розвитку технологій препаратів із модифікованим вивільненням АФІ та можуть бути практично використані у створенні конкурентоспроможних антигістамінних лікарських засобів нового покоління.

Зв'язок дисертації з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота виконана у відповідності до:

- наукового напрямку 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 «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.)).

Оцінка достовірності та обґрунтованості основних положень і висновків дисертації

Автор коректно сформулював проблему й завдання, поєднавши фундаментальні (ферментні та хімічні модельні системи) й прикладні (технологія, стабільність, безпека, вивільнення) дослідження. Теоретична основа дослідження сформована на основі напрацювань провідних науковців України та європейських країн у галузях фармації, біохімії та фармакології.

Обсяг експериментальних даних є достатнім для підтвердження положень та висновків. У роботі застосовано комплекс сучасних методів досліджень: інфрачервона спектроскопія з Фур'є перетворенням, диференційна скануюча калориметрія (взаємодія АФІ-полімер), *in vitro* кінетика вивільнення (85 діб, pH 7,4), НЕТ-САМ (подразнювальна дія), випробування стабільності (3 температурні режими, 3 місяці), ферментні тести.

Результати з різних підходів узгоджуються між собою, підтверджено: формування *in situ* імплантів у системах на основі ДМСО/PLGA, сумісність АФІ з полімером, тривале вивільнення.

Обґрунтованість наукових досліджень та висновків автора також підтверджена їх апробацією на науково-практичних конференціях, відповідними публікаціями та актами впроваджень.

Наукова новизна отриманих результатів

Наукова новизна результатів дисертаційного дослідження полягає в розробці, теоретичному обґрунтуванні та реалізації процесів отримання антигістамінної фармацевтичної композиції на основі біодеградуючого

полімерного носія PLGA з ДМСО у формі гелю, який при ін'єкційному введенні підшкірно формує імплант *in situ* з контрольованим та пролонгованим вивільненням дезлоратадину.

При цьому дисертантом вперше:

- розроблено лабораторну та промислову технології 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;
- встановлено, що розроблені на основі PLGA (50:50) та диметилсульфоксиду антигістамінні фармацевтичні композиції у формі гелю, який при ін'єкційному введенні формує імплант *in situ*, забезпечують контрольоване пролонговане вивільнення дезлоратадину протягом 85 днів у буферному середовищі $pH=7,4$;
- підтверджено, 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;
- 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 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;
- 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 прооксидантну активність – у концентрації 100 мкМ у системі він достовірно підвищує швидкість окиснення дофаміну у 1,86 раза.

Також автором встановлено, 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.

Практична цінність положень, результатів та висновків дисертаційної роботи

Практичне значення полягає у наявності готовій до масштабування технології композиції тривалої дії, на основі PLGA з дезлоратадином, що потенційно: зменшує кратність прийому та підвищує комплаєнс; підтримує стабільні терапевтичні концентрації, знижуючи ризик побічних реакцій; розширює інструментарій фармакотерапії алергічних патологій, у т.ч. у пацієнтів літнього віку.

Запропоновані в роботі методи та отримані прикладні результати впроваджено в практичну діяльність вітчизняних підприємств і науково-дослідних організацій, зокрема АТ «Фармак» і Інституту фізико-органічної хімії та вуглехімії ім. Л.М. Литвиненка НАН України, що підтверджується відповідними актами.

Також отримані наукові результати використовуються в освітньо-науковому процесі підготовки фахівців за спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація за освітньо-професійною програмою «Промислова фармація» на кафедрі промислової фармації Київського національного університету технологій та дизайну.

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

Основні положення та отримані наукові результати дисертаційної роботи повною мірою висвітлені у 20 наукових роботах, з яких – 2 статті в міжнародних журналах, що індексуються у науко-метричній базі Scopus, 6 статей – у фахових наукових виданнях України та тези 12 доповідей на наукових конференціях, із них 10 – доповіді на міжнародних конференціях.

Наукові публікації свідчать про високий рівень теоретичної та практичної підготовки, володіння сучасними методами дослідження та глибоке розуміння актуальних проблем у сфері промислової фармації, біофармацевтичних технологій та інженерії. Тематика публікацій відповідає напряму дослідження та демонструє поступовий розвиток наукової думки, від постановки проблеми до практичної реалізації результатів.

Відсутність порушення академічної доброчесності

Дисертаційна робота Смішка Романа Олександровича вирізняється 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.

Мова та стиль викладення результатів

Дисертаційна робота написана українською мовою. Матеріал викладено послідовно та логічно, з чітким дотриманням структури наукової роботи: від постановки мети дослідження до формулювання висновків. Кожен розділ логічно впливає з попереднього, що сприяє цілісному сприйняттю інформації. Стиль відповідає науковим стандартам: об'єктивність, нейтральна лексика, коректна термінологія. Текст лаконічний та інформативний; використання таблиць, графіків і схем підсилює аргументацію. Обґрунтування гіпотез, аналіз результатів і висновки виконано чітко. Загалом, текст відзначається високим рівнем академічної культури, науковою коректністю та стилістичною виваженістю.

Аналіз змісту дисертаційної роботи

Дисертаційна робота 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.

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 та апробацію результатів дисертації, надано інформацію про структуру та обсяг роботи.

У **першому розділі** представлено результати комплексної характеристики антигістамінних активних фармацевтичних інгредієнтів, яка ґрунтується на систематизованому аналізі сучасних науково-літературних джерел. Також наведено інформацію щодо актуальних підходів до розробки вдосконалених фармацевтичних композицій антигістамінної дії та описано новітні технології й

полімерні носії, що застосовуються для створення лікарських форм із тривалим контрольованим вивільненням АФІ. Крім того, у цьому розділі здобувачем представлено результати власних маркетингових досліджень асортиментного портфелю антигістамінних лікарських засобів на фармацевтичному ринку України.

У другому розділі описано матеріали, обладнання та методики проведення експериментальних досліджень. Зокрема, наведено методику формування антигістамінних фармацевтичних композицій на основі полімерного носія PLGA, дезлоратадину та різних розчинників у формі гелю, який при ін'єкційному введенні формує імплант *in situ*. Описано методики дослідження кінетичних, фізико-хімічних та термічних властивостей розробленої фармацевтичної композиції, а також вивчення стабільності та подразнювальної дії імпланту із використанням HET-CAM тесту. Наведено характеристику методик проведення експериментальних досліджень з визначення специфічних плейотропних властивостей антигістамінних АФІ, зокрема протизапальної та антихолінестеразної активності, а також антиоксидантних властивостей у двох експериментальних хімічних моделях *in vitro*.

У третьому розділі представлено результати експериментальних досліджень з вивчення плейотропних властивостей дезлоратадину, а також його метаболічного попередника лоратадину. Встановлено, що дезлоратадин, на відміну від лоратадину, є дозозалежним інгібітором 15-ліпоксигенази, що підтверджує його протизапальні властивості. Підтверджено здатність обох антигістамінних АФІ інгібувати фермент бутирилхолінестеразу. Доведено, що лоратадин і дезлоратадин у системі автоокиснення адреналіну проявляють прооксидантні властивості, стимулюючи утворення супероксидних радикалів у дозозалежний спосіб. Натомість у реакції окиснення дофаміну дезлоратадин виявляє антиоксидантні властивості, тоді як лоратадин проявляє прооксидантну дію.

У четвертому розділі представлено результати розробки лабораторної технології створення антигістамінної фармацевтичної композиції із вмістом

дезлоратадину у формі гелю, який при ін'єкційному введенні формує імплантат *in situ* та забезпечує контрольоване пролонговане вивільнення АФІ протягом 85 діб. Наведено результати вивчення фізико-хімічних характеристик досліджуваних зразків із застосуванням методів інфрачервоної спектроскопії з Фур'є-перетворенням і диференціальної скануючої калориметрії, а також представлено дані досліджень стабільності розроблених композицій і їхньої потенційної подразнювальної дії.

П'ятий розділ присвячено технологічним аспектам виробництва фармацевтичної композиції з контрольованим і пролонгованим вивільненням дезлоратадину на фармацевтичних підприємствах. У розділі детально описано промисловий технологічний процес виготовлення композиції у формі гелю, що при ін'єкційному введенні формує імплантат *in situ*, надано детальну характеристику основного технологічного обладнання, а також представлено причинно-наслідкову діаграму Ішикави, що дозволяє ідентифікувати критичні точки у виробничому процесі, що можуть впливати на якість готової продукції.

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.

У додатках до роботи наведено документи, що засвідчують впровадження результатів дослідження.

Дискусійні положення та зауваження до дисертаційної роботи

Незважаючи на позитивну оцінку дисертаційної роботи Смішка Р.О., варто висловити такі зауваження і рекомендації:

1. У розділі 3.1 при представленні результатів досліджень впливу лоратадину та дезлоратадину на активність 15-ліпоксигенази зазначено, що «проведено серію розрахунків в різних умовах з ранжируванням результатів за критерієм значення коефіцієнта кореляції з метою визначення найбільш

прийнятної кінетичної моделі та відповідного типу інгібування/активації». На жаль, дисертант не наводить приклад такого ранжирування, а тільки зазначає моделі з максимальним коефіцієнтом кореляції.

2. Автору варто було б надати експериментальні або літературні дані щодо розчинності дезлоратадину в кожному із розчинників, використаному для приготування гелю, який при підшкірному введенні формує *in situ* імплант. Така інформація дозволила би оцінити ступінь розчинення АФІ на етапі приготування гелю та можливий вплив цього показника на кінетику вивільнення з імпланту.

3. Для більш повної та комплексної оцінки властивостей розробленої фармацевтичної композиції доцільно було би також вивчити характеристики імпланту без активного фармацевтичного інгредієнта, щоб визначити особливості полімерної матриці та вплив дезлоратадину на її параметри.

Однак, вище наведені зауваження не є принциповими, мають дискусійний характер та не знижують загального позитивного враження від дисертаційної роботи, яка є оригінальним дослідженням, виконаним на високому науковому рівні.

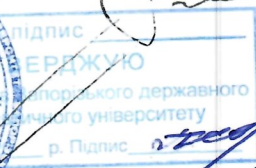
Загальний висновок

На підставі викладеного вище вважаю, що дисертаційна робота Смішка Романа Олександровича на тему «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 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 Смішко Роман Олександрович 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



о. Гаврусь

Богдан БУРЛАКА