

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, професора кафедри промислової технології
ліків та косметичних засобів Національного фармацевтичного університету

КУХТЕНКА ОЛЕКСАНДРА СЕРГІЙОВИЧА

на дисертаційну роботу **СМІШКА РОМАНА ОЛЕКСАНДРОВИЧА**
на тему «Розроблення фармацевтичної композиції з контрольованим
вивільненням антигістамінних активних фармацевтичних інгредієнтів»,
представленої на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Галузь знань 22 Охорона здоров'я

Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація

**Актуальність теми дисертації та її зв'язок з державними чи
галузевими науковими програмами.**

Алергічні захворювання залишаються однією з провідних медико-соціальних проблем сучасної охорони здоров'я, охоплюючи значну частину населення планети. За оцінками ВООЗ, приблизно третина людства страждає на різні форми алергії, що зумовлює значне навантаження на систему медичної допомоги в усьому світі. Застосування традиційних антигістамінних препаратів потребує регулярного та часто довготривалого прийому, що негативно впливає на готовність пацієнта до лікування. У цьому контексті надзвичайної актуальності набуває розробка лікарських засобів з контрольованим і пролонгованим вивільненням, які дають змогу зменшити частоту прийому та покращити терапевтичні результати.

Серед інноваційних підходів до створення таких лікарських засобів

особливу увагу привертають композиції на основі біодеградуєчих полімерів, зокрема полі-D,L-лактид-ко-гліколіду (PLGA), які поєднують у собі безпечність, ефективність та технологічну гнучкість. Їх використання дозволяє досягти стабільної концентрації активної речовини в організмі протягом тривалого часу, мінімізуючи ризик побічних ефектів і забезпечуючи вищу якість життя пацієнтів. Обрана тема дослідження повністю відповідає сучасним потребам фармацевтичної науки, інноваційним тенденціям у лікуванні алергії та напрямам розвитку національної фармацевтичної галузі.

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 «Розробка технології засобів надання первинної медичної допомоги військовослужбовцям та цивільному населенню з мінно-вибуховими травмами та опіками» (№ державної реєстрації НДР 0125U000412); планів науково-дослідних робіт КНУТД: госпрозрахункової НДР «Дослідження біофлавоноїдних сполук з антиоксидантною активністю як потенційних ад'ювантів у складі фармацевтичних композицій для лікування хвороби Паркінсона» (№ 380-39-24 (1372)), 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.)).

Ступінь обґрунтованості та достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Дисертаційна робота виконана на високому науковому рівні. Автором чітко сформульовано мету, завдання, об'єкт та предмет дослідження. Робота містить ґрунтовний аналіз антигістамінної дії лоратадину та дезлоратадину;

комплексне вивчення фармацевтичної композиції з пролонгованим вивільненням дезлоратадину, обґрунтування вибору полімерної матриці PLGA, а також результати фармакологічних і фізико-хімічних досліджень.

Усі отримані результати підтверджено сучасними методами дослідження: FTIR, DSC, HET-CAM, *in vitro* тестами на вивільнення, а також стабільністю за різних температурних умов. Дисертантом Смішком Р.О. виконаний необхідний обсяг, згідно плану досліджень, експериментальних дослідів, отримані результати є коректними.

Висновки повністю підтверджують поставлену мету і є науково обґрунтованими.

Наукова новизна одержаних результатів.

Уперше розроблено фармацевтичну композицію на основі PLGA, дезлоратадину та ДМСО у формі гелю, здатну формувати *in situ* імплант. Встановлено її здатність забезпечувати вивільнення діючої речовини протягом 85 днів. Вперше описано вплив типу розчинника на формування імпланту, що має значення для розробки аналогічних систем.

Окремої уваги заслуговує дослідження властивостей дезлоратадину: його інгібування 15-ліпоксигенази, бутирилхолінестерази, антиоксидантна активність тощо. Це значно розширює фармакологічний профіль дезлоратадину та відкриває нові шляхи його застосування.

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.

Обґрунтовано та розроблено технологію виготовлення фармацевтичної композиції з пролонгованим вивільненням дезлоратадину на фармацевтичних підприємствах та в лабораторних умовах.

Встановлено, що лоратадин та дезлоратадин у хімічній системі автоокиснення адреналіну достовірно виявляють прооксидантні властивості,

стимулюючи утворення супероксидних радикалів залежно від їхньої концентрації у системі.

Доведено, що антигістамінний АФІ дезлоратадин ефективно інгібує окиснення дофаміну у модельній хімічній системі *in vitro* та демонструє концентраційно залежну антиоксидантну активність.

Практичне значення отриманих результатів.

Розроблена лікарська форма має потенціал для ефективної терапії сезонних та хронічних алергічних захворювань, оскільки забезпечує тривале вивільнення активної речовини, знижує необхідність частого прийому лікарського засобу та покращує комплаєнс пацієнтів. Даний підхід також сприяє підвищенню безпеки фармакотерапії завдяки зменшенню пікових концентрацій у крові та мінімізації ризику розвитку побічних реакцій.

Результати дисертаційного дослідження не залишилися лише в межах теоретичного підґрунтя, а були реалізовані на практиці. Методики, розроблені в рамках роботи, впроваджено в діяльність провідних українських наукових установ та виробничих підприємств, зокрема АТ «Фармак» (м. Київ) та Інституту фізико-органічної хімії та вуглехімії ім. Л.М. Литвиненка НАН України. Це свідчить про практичну значимість проведеної роботи та її здатність інтегруватися в реальний фармацевтичний процес.

Крім того, здобуті наукові результати знайшли застосування у сфері підготовки майбутніх фахівців. Розробки було впроваджено в освітньо-науковий процес на кафедрі промислової фармації Київського національного університету технологій та дизайну (КНУТД) у межах освітньо-професійної програми «Промислова фармація».

Таким чином, робота має не лише теоретичну, але й прикладну цінність, адже її результати сприяють розвитку як науки, так і практики, надаючи ефективні інструменти для вдосконалення лікування алергічних захворювань.

Повнота викладу наукових положень, висновків та рекомендацій в наукових публікаціях, зарахованих за темою дисертації.

За темою дисертації опубліковано 8 статей у фахових та міжнародних

виданнях, а також численні тези доповідей, що свідчить про системність і завершеність наукового дослідження. Усі наукові положення дисертації апробовано на конференціях та симпозіумах.

Наукові результати, отримані в ході виконання дисертаційного дослідження, висвітлено у 20 наукових публікаціях. Із них шість статей надруковано у вітчизняних фахових виданнях, що входять до переліку наукових видань України, рекомендованих МОН для публікації результатів дисертаційних робіт (4 відносяться до фахових категорії Б спеціальності «Фармація, промислова фармація»). Дві публікації опубліковано в міжнародних журналах, що індексуються у наукометричних базах, зокрема Scopus, що засвідчує міжнародне визнання наукових напрацювань здобувача. Крім того, результати дослідження апробовано в 12 тезах наукових конференцій. Апробацію результатів дослідження проведено на науково-практичних заходах українського та міжнародного рівня.

Усі опубліковані праці безпосередньо відображають основні положення, висновки та результати дослідження, що засвідчує їхню повноту та відповідність обраній тематиці.

Оцінка змісту та оформлення дисертації, її завершення в цілому.

Дисертація 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.

За структурою дисертаційна робота Смішка Р.О. повністю відповідає вимогам МОН України.

Академічна доброчесність.

Дисертація має чітку структуру, логічну послідовність викладення матеріалу, містить ґрунтовний огляд літератури, детальний опис методів, результати експериментів, узагальнення та висновки. Порухень академічної доброчесності не виявлено.

У вступі обґрунтовано важливість та актуальність теми дисертаційного

дослідження, зазначено мету і завдання роботи, вказано наукову новизну і практичне значення одержаних результатів, надано відомості про структуру та обсяг дисертації, публікації та апробації результатів.

У *першому розділі* дисертації представлено систематизований огляд науково-літературних джерел, який присвячений комплексній характеристиці антигістамінних активних фармацевтичних інгредієнтів, а також аналізу сучасних тенденцій і перспективних напрямків у розробці нових лікарських засобів на основі різних біодеградуєчих полімерних носіїв, які здатні забезпечувати пролонговане і регульоване вивільнення АФІ. Крім того, у цьому розділі наведено результати власних маркетингових досліджень автора щодо вивчення асортиментного портфеля антигістамінних препаратів, представлених на фармацевтичному ринку України.

У *другому розділі* зазначено об'єкт та предмет дослідження, аналітичні методики та моделі експериментів, які стали основою для верифікації гіпотез дослідження. Зокрема, детально описано метод формування антигістамінних фармацевтичних композицій на основі полімерного носія PLGA, дезлоратадину та різних розчинників у формі гелю, який при ін'єкційному введенні формує *in situ* імплант. Охарактеризовано методики вивчення кінетичних, фізико-хімічних та термічних властивостей отриманих зразків фармацевтичних композицій, а також досліджень їхньої стабільності та подразнювальної дії із використанням HET-CAM тесту. Описано методики проведення досліджень з визначення специфічних плейотропних ефектів антигістамінних АФІ.

У *третьому розділі* представлено результати експериментальних досліджень з вивчення антихолінестеразних, протизапальних та антиоксидантних властивостей дезлоратадину та лоратадину. Отримані результати досліджень вказують на можливість застосування цих АФІ у нових терапевтичних цілях поза межами традиційної антигістамінної фармакотерапії.

Четвертий розділ присвячено результатам розробки лабораторної

технології антигістамінної фармацевтичної композиції з контрольованим та пролонгованим вивільненням дезлоратадину. Дисертантом представлено результати досліджень кінетичних, фізико-хімічних та термічних властивостей розробленої фармацевтичної композиції на основі PLGA та дезлоратадину у формі гелю, який при ін'єкційному введенні формує *in situ* імплант. У цьому розділі також наведено результати вивчення стабільності та подразнювальної дії розроблених композиції із використанням HET-CAM тесту.

У п'ятому розділі представлено технологічні аспекти виготовлення фармацевтичної композиції з контрольованим та пролонгованим вивільненням дезлоратадину на фармацевтичних підприємствах, зокрема розроблено технологічну схему, описано технологічний процес, підібрано промислове обладнання та визначено ризики для якості фармацевтичної композиції при її виробництві.

У дисертації Смішка Р.О. представлено чітко сформульовані та логічно обґрунтовані висновки, які безпосередньо впливають із проведених досліджень і повністю відповідають поставленим цілям та завданням. Автор продемонстрував уміння узагальнювати здобуті результати й формулювати на їх основі науково-практичні положення.

У додатках до роботи наведено підтвердження впровадження результатів досліджень.

Загалом дисертація справляє позитивне враження, вирізняється логічною структурою, науковою глибиною й актуальністю змісту. Робота написана академічною мовою, витримана у відповідності до сучасних вимог до дисертаційних досліджень. Недоліків або суттєвих зауважень щодо оформлення, логіки викладу чи достовірності викладених положень не виявлено. Наукові публікації, підготовлені автором, повністю відображають зміст і результати дослідження та підтверджують його завершеність.

Дискусійні положення та зауваження до змісту дисертаційної роботи

Дисертаційна робота Смішка Р.О. заслуговує на позитивну оцінку, однак

слід відмітити такі пропозиції та зауваження:

1. У дисертації представлено результати дослідження фізико-хімічної стабільності фармацевтичної композиції у формі гелю зі складом ДМСО:PLGA:дезлоратадин за трьох температурних режимів. Доцільно надати аргументацію щодо вибору саме таких температурних умов зберігання ($4,0 \pm 0,5$ °C, $25,0 \pm 0,5$ °C, $40,0 \pm 0,5$ °C) при дослідженні стабільності.

2. Автором проведено ґрунтовний аналіз щодо створення гелевої композиції на основі дезлоратадину, ДМСО та полімерного носія PLGA (50:50) у співвідношенні 86:10:4. Разом з тим, потребує більш детального обґрунтування вибір дози дезлоратадину 40 мг на один шприц, з урахуванням терапевтичної доцільності та безпеки.

3. На сторінках 121–124 дисертації Смішко Р.О. обґрунтовує вплив в'язкості розчинів на зміну часу введення композиції у буферне середовище. Однак у роботі не наведено конкретних значень в'язкості досліджуваних розчинів із використанням відповідних розчинників, що обмежує повноту інтерпретації результатів.

4. Опис технічних характеристик обладнання, а також представлення діаграми Ішикави є надмірно розгорнутими. Доцільним було б скоротити їх обсяг без втрати суті, зосередившись на ключових висновках і значущих аспектах.

5. У дисертації наявні незначні граматичні неточності та окремі описки, зокрема, на сторінці 149 зазначено, що «запропонований технологічний процес складається з шести стадій», хоча фактично їх сім. Ці неточності не впливають суттєво на загальний науковий рівень роботи.

Запитання:

1. У роботі зазначено, що зміна рН до 7,4 сприяє формуванню фармацевтичної композиції у вигляді імпланту. Чи здійснювався контроль рН під час розробки розчину, і якщо так – на якому етапі технологічного процесу цей показник фіксувався?

2. В дисертації вказано необхідність проведення стерилізаційної

фільтрації гелевої форми. Чи проводився аналіз мікробіологічної чистоти композиції до стерилізаційної фільтрації з метою оцінки рівня первинної контамінації?

В той же час, матеріали дисертаційного дослідження викладено науково обґрунтовано, у чіткій логічній послідовності з дотриманням норм академічного стилю. Експериментальні дані систематизовано належним чином і оформлено відповідно до встановлених вимог.

Висновок

На підставі проведеного аналізу можна стверджувати, що дисертаційна робота Смішка Романа Олександровича є завершеним самостійним науковим дослідженням, що відзначається науковою новизною, практичною значущістю та виконана з дотриманням принципів академічної доброчесності.

Дисертація на тему *«Розроблення фармацевтичної композиції з контрольованим вивільненням антигістамінних активних фармацевтичних інгредієнтів»* відповідає всім вимогам, визначеним Постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 року № 44 щодо присудження наукового ступеня доктора філософії. Здобувач – *Смішко Роман Олександрович* – заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація».

ОФІЦІЙНИЙ ОПОНЕНТ

професор закладу вищої освіти
кафедри промислової технології ліків
та косметичних засобів,
Національного фармацевтичного
університету
д. фарм. н, професор

Олександр КУХТЕНКО

Підпис д. фарм. н., проф. Олександра КУХТЕНКО засвідчую:

Начальник відділу кадрів НФаУ



Орина ПРИСІЧ