

ВІДГУК

офіційного опонента, кандидата хімічних наук, доцента
Стадницької Наталії Євгенівни на дисертаційну роботу

Смішка Романа Олександровича на тему

**«Розроблення фармацевтичної композиції з контрольованим
вивільненням антигістамінних активних фармацевтичних інгредієнтів»,**

подану до захисту у разову спеціалізовану вчену раду
при Київському національному університеті технологій та дизайну
на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я»
за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація»

Обґрунтування вибору теми дослідження. В останні роки алергічні захворювання становлять серйозну медико-соціальну проблему через стрімкі темпи зростання поширеності в усьому світі та належать до трійки найпоширеніших патологій XXI століття, адже нині 30-40 % населення планети страждають від одного або кількох видів алергії.

Дисертаційна робота Смішка Романа Олександровича, яка присвячена розробці технології фармацевтичної композиції з контрольованим вивільненням антигістамінного активного фармацевтичного інгредієнта для забезпечення пролонгованої дії та підвищення ефективності фармакотерапії алергічних захворювань, є важливою і своєчасною.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. 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; 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) 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.)).

- Наукова новизна отриманих результатів.** Дисертантом 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;
 - встановлено, що розроблена фармацевтична композиція у формі гелю, який при ін'єкційному введенні формує імплант *in situ*, забезпечують контрольоване і пролонговане вивільнення дезлоратадину протягом 85 днів у буферному середовищі $pH=7,4$;
 - встановлено, що використання диметилсульфоксиду як розчинника у фармацевтичних композиціях у формі гелю на основі PLGA (50:50) та дезлоратадину забезпечує формування структурованих імплантів після ін'єкційного введення у буферне середовище $pH=7,4$, у той час як застосування у складі етилацетату та 2-піролідону не призводить до належного формування імплантів;
 - 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;
 - 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;

- встановлено, що антигістамінний АФІ 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. Даний ефект відкриває нові перспективи для клінічних досліджень щодо можливих механізмів пролонгації ефекту міорелаксантів і місцевоанестезуючих засобів при їх використанні в комбінації з антигістамінними сполуками;
- 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 антигістамінний АФІ 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 – в концентрації 100 мкМ у системі він достовірно підвищує швидкість окиснення дофаміну у 1,86 раза;
- 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.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблена технологія фармацевтичної композиції з контрольованим вивільненням антигістамінного активного інгредієнта сприятиме створенню та виведенню на вітчизняний ринок нових протиалергічних препаратів на основі дезлоратадину, які завдяки контрольованому вивільненню та пролонгованій дії забезпечать ефективну тривалу фармакотерапію сезонних і хронічних алергічних захворювань.

Запропоновані в роботі методи та отримані прикладні результати впроваджено у діяльність підприємств та наукових організацій України (підтверджено відповідними актами): АТ «Фармак» (м. Київ) та Інститут фізико-органічної хімії та вуглехімії ім. Л.М. Литвиненка НАН України (м. Київ).

Результати досліджень щодо вивчення плеiotропних властивостей антигістамінних АФІ та створення протиалергічних фармацевтичних композицій із пролонгованим вивільненням дезлоратадину 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.

Повнота викладення матеріалів дослідження в опублікованих роботах, а також їх апробації. За матеріалами дисертації опубліковано 20 наукових праць, з них 6 статей у наукових фахових виданнях України, 2 – у виданнях, що індексуються у науково-метричній базі Scopus; тези 12 доповідей на наукових конференціях, з них 10 – доповіді на міжнародних конференціях.

Публікації висвітлюють основні положення усіх розділів дисертаційної роботи.

Основний зміст дисертації та його оцінка. Дисертаційна робота Смішка Романа Олександровича структурована відповідно до вимог МОН України. 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.

Анотації українською та англійською мовами оформлені згідно з чинними вимогами.

У *вступі* обгрунтовано вибір теми дослідження, продемонстровано зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами, викладено мету, завдання, об'єкт, предмет та методи дослідження, наукову новизну і практичну значущість отриманих результатів та описано особистий вклад дисертанта у виконання дисертаційної роботи, перелічено наукові заходи, де проведена апробація результатів роботи, наведені кількість публікацій за матеріалами дисертації, її об'єм і структура.

Перший розділ дисертації автор присвятив огляду літературних відомостей щодо фармакологічних властивостей, маркетингових аспектів ринку та перспективних підходів до створення антигістамінних лікарських засобів із контрольованим вивільненням.

У розділі розглянуто характеристику антигістамінних активних фармацевтичних інгредієнтів у контексті лікування алергічних захворювань, зокрема епідеміологію та патогенез алергічних захворювань, роль гістаміну та його рецепторів у алергічних реакціях, класифікацію та фармакологію антигістамінних активних фармацевтичних інгредієнтів. Здійснено дослідження асортименту антигістамінних лікарських засобів на фармацевтичному ринку України. Дисертант у цьому розділі також проводить оцінку плеiotропних властивостей антигістамінних активних фармацевтичних інгредієнтів (антиоксидантні, протизапальні, нейропротекторні властивості, протівірусна та антибактеріальна активність, протипухлинна дія) як нових шляхів застосування. Розглянуто новітні стратегії розробки вдосконалених антигістамінних

фармацевтичних композицій, сучасні технології та полімерні носії у створенні фармацевтичних композицій з пролонгованим вивільненням АФІ.

У другому розділі «Об'єкт, предмет та характеристика матеріалів і методів, використаних в експериментальних дослідженнях» наведено об'єкт та предмет дослідження, а також описано застосовані в роботі методи досліджень, представлено методики проведення експериментів та матеріали і обладнання, спеціально підібрані для вирішення поставлених завдань спрямованих на розробку технології фармацевтичної композиції з контрольованим вивільненням антигістамінного активного фармацевтичного інгредієнта для забезпечення пролонгованої дії та підвищення ефективності фармакотерапії алергічних захворювань.

Третій розділ. Автором викладено результати експериментальних досліджень плеiotропних властивостей антигістамінних активних фармацевтичних інгредієнтів. Встановлено вплив лоратадину та дезлоратадину на 15-ліпоксигеназу, бутирилхолінестеразу сироватки крові людини, адреналін та дофамін у відповідних експериментальних моделях.

У четвертому розділі дисертації наведено ключові моменти розробки лабораторної технології антигістамінної фармацевтичної композиції з контрольованим та пролонгованим вивільненням дезлоратадину. В ході дослідження здійснено підбір розчинника, концентрації полімерного носія полілактид-ко-гліколіду, перевірено *in vitro* вивільнення дезлоратадину із фармацевтичних композицій на основі PLGA. Вивчено фізико-хімічні і термічні властивості розробленої фармацевтичної композиції відповідно методом FTIR-спектроскопії та диференціальної скануючої калориметрії. Оцінено подразнювальну дію із використанням HET-CAM тесту та стабільність розробленої антигістамінної фармацевтичної композиції на основі PLGA у формі гелю, який при ін'єкційному введенні формує імплант *in situ* та забезпечує пролонговане вивільнення антигістамінного АФІ.

У п'ятому розділі «Технологічні аспекти виготовлення фармацевтичної композиції з контрольованим та пролонгованим вивільненням дезлоратадину на

фармацевтичних підприємствах» представлено опис та деталі розробки фармацевтичної композиції дезлоратадину пролонгованої дії. Запропоновано технологічну схему виготовлення, підібрано основне обладнання та здійснено аналіз ризиків якості фармацевтичної композиції дезлоратадину на основі PLGA у формі гелю, який при ін'єкційному введенні формує імплант *in situ*.

Дисертантом сформульовано тринадцять загальних висновків, які відповідають меті та поставленим завданням дослідження і логічно витікають з отриманих результатів.

Список використаної літератури оформлений згідно з чинними вимогами.

Особистий внесок здобувача полягає у постановці проблеми та обґрунтуванні мети, здійсненні пошуку та аналізі науково-літературних джерел за темою дисертації, розробленні дизайну експериментальної частини, виконанні досліджень та інтерпретації отриманих даних, розробці технології фармацевтичної композиції на основі біодеградуючого полімерного носія PLGA у формі гелю, який при ін'єкційному введенні підшкірно формує імплант *in situ*, а також дослідженні плейотропних властивостей антигістамінних АФІ лоратадину та дезлоратадину, проведенні організаційних заходів з впровадження наукових результатів у науково-дослідницький та освітній процес підготовки здобувачів вищої освіти кафедри промислової фармації Київського національного університету технологій та дизайну (КНУТД).

Положення і результати, що виносяться на захист дисертаційної роботи, отримані здобувачем особисто. Здобувач особисто виконував експериментальні дослідження у навчально-науковій лабораторії молекулярної фармакології, хемогеноміки та біогеронтології КНУТД під керівництвом доктора фармацевтичних наук, професора Страшного В.В. в межах виконання відповідних науково-дослідних тем, а також особисто здійснив аналіз, інтерпретацію та теоретичне обґрунтування одержаних результатів. Внесок здобувача в обґрунтування положень, що виносяться на захист, є вирішальним.

Постановку наукових завдань та обговорення результатів, формулювання основних положень та висновків дисертаційної роботи проведено разом з

науковим керівником.

Особистий внесок здобувача у працях, які опубліковані у співавторстві, наведено у розділі «Список публікацій здобувача». Співавторами наукових праць є науковий керівник та науковці, з якими проведені експериментальні дослідження, та які зазначені у спільних публікаціях.

У роботі відсутні порушення академічної доброчесності.

Зауваження і пропозиції. Оцінюючи позитивно дисертаційну роботу в цілому, відзначаючи її актуальність, наукову новизну та практичну значущість, необхідно висловити деякі зауваження і пропозиції:

1. В тексті дисертаційної роботи подекуди використовується некоректна подача назви полімерного носія полі(D,L-лактид-ко-гліколід)лактид:гліколіду (PLGA) (50:50). Варто дотримуватися однотипності подачі повної назви полімеру, або використовувати лише аббревіатуру.
2. Матеріал пункту 1.2 Дослідження асортименту антигістамінних лікарських засобів на фармацевтичному ринку України є результатом аналізу та інтерпретації даних автора дисертаційної роботи. В зв'язку з цим, його можна було б відобразити на початку четвертого розділу, в якому дисертант посилається на результати аналізу фармацевтичного ринку ст. 119.
3. У другому розділі дисертаційної роботи доцільно було б подати загальну концепцію наукового дослідження для формування цілісного сприйняття роботи, а не лише охарактеризувати об'єкт, предмет, матеріали та обладнання і методи дослідження.
4. В пункті 3.1 третього розділу дисертант вивчає вплив лоратадину і дезлоратадину на активність 15-ліпоксигенази, однак для досліджень використовує розчин лоратадину в концентраціях 12,5, 25 та 50 мкМ, а дезлоратадину 25, 50 та 100 мкМ. Варто було б досліджувати три однакові концентрації для обох речовин.
5. В пункті 3.2 некоректно оформлена таблиця 3.1, також варто уточнити, що таке контрольна проба в тексті пояснення до таблиці.

6. При дослідженні властивостей лоратадину та дезлоратадину у модельній хімічній системі окиснення дофаміну *in vitro* використано різні концентрації вказаних речовин. Для коректності порівняння було б добре, що б вони були однаковими.
7. При вивченні кінетики вивільнення дезлоратадину із фармацевтичних композицій на основі PLGA *in vitro* дисертант зазначає, що гелеві композиції на основі 2-піролідону та етилацетату не забезпечували формування стабільного структурованого імпланту-депо після ін'єкційного введення, проте проведення досліджень кінетики вивільнення дезлоратадину в фосфатному буферному розчині для цих систем також було доцільним. Варто б було обґрунтувати, в чому саме полягала доцільність цього дослідження.
8. У роботі зустрічаються деякі неточності, невдалі формулювання.

Проте, вказані недоліки та зауваження не мають принципового характеру і не впливають на загальну позитивну оцінку дисертації.

При ознайомленні з дисертаційною роботою виникли запитання, які доцільно обговорити в ході наукової дискусії:

В роботі проведено аналіз фармацевтичного ринку України щодо активного фармацевтичного інгредієнта, лікарської форми, виробників лікарських засобів тощо. Оскільки сучасна фармацевтика має яскраво виражене європейське спрямування, варто було б провести також аналіз фармацевтичних ринків країн Європейського Союзу, хоча б однієї з них - наприклад, найближчої нашої сусідки Польщі. Чи є зареєстровані препарати в запропонованій Вами формі на фармацевтичних ринках інших європейських країн?

Дисертаційна робота присвячена розробці 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. Виникає запитання стосовно поведінки сформованого імпланту в тілі пацієнта, а саме скільки потрібно часу для повного його розсмоктування.

Висновок про відповідність дисертації обраній спеціальності, профілю спеціалізованої вченої ради та вимогам МОН України. На підставі викладеного вище вважаю, що дисертаційна робота «Розроблення фармацевтичної композиції з контрольованим вивільненням антигістамінних активних фармацевтичних інгредієнтів» є самостійною працею, завершеним науковим дослідженням, в якому отримано нові науково обгрунтовані результати, що мають важливе значення для розвитку фармацевтичної науки і практики. За актуальністю, обсягом досліджень, рівнем впровадження одержаних результатів, їх новизною та практичною значимістю дисертаційна робота відповідає вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою КМУ від 12 січня 2022 року № 44, а її автор Смішко Роман Олександрович заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація».

Опонент

Доцент кафедри технології біологічно активних
сполук, фармації та біотехнології
Національного університету «Львівська політехніка»,
к. х. н., доцент

Наталія СТАДНИЦЬКА

Підпис к. х. н., доцента Наталії Стадницької
«ЗАСВІДЧУЮ»

Вчений секретар Національного університету
«Львівська політехніка»

Роман БРИЛИНСЬКИЙ



Микола ЛОГОБДА