

До разової спеціалізованої вченої ради
ДФ9/2023
у Київський національний
університет технологій та дизайну,
01011, м. Київ, вул. Мала Шияновська, 2

РЕЦЕНЗІЯ

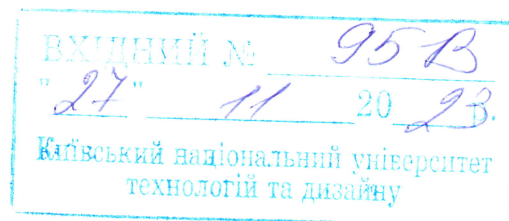
офіційного рецензента, кандидата фармацевтичних наук, доцента, доцента кафедри промислової фармації Київського національного університету технологій та дизайну **Салій Олени Олександрівни** на дисертаційну роботу **Здерко Назара Петровича** «Розроблення фармацевтичної композиції протизапальної дії на основі рослинної сировини *Cichorium intybus*», 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.

Дисертаційна робота присвячена пошуку нових активних фармацевтичних інгредієнтів протизапальної дії та розробці фармацевтичної композиції на їх основі, що обумовлює її актуальність як з точки зору розвитку наукових знань, так і з точки зору практичних застосувань у сфері технологій лікарських засобів.

Запалення є необхідною імунною відповіддю, що дозволяє усунути шкідливі подразники, а також загоювати пошкоджені тканини. Однак існує багато хронічних та гострих запальних станів небезпечних для організму. При таких станах важливо тримати запальний процес під контролем, для цього і застосовуються протизапальні лікарські засоби.

Багато людей літнього та старечого віку стикаються з необхідністю щоденного прийому протизапальних лікарських засобів, тому дуже важливо продовжувати пошуки нових ефективних та безпечних лікарських засобів



протизапальної дії. Особливо перспективними з цієї точки зору є біологічно активні речовини рослинного походження, екстракти.

Іншим способом вирішення проблеми щоденного прийому лікарських засобів є використання альтернативних шляхів введення активних фармацевтичних інгредієнтів за допомогою використання різних лікарських форм, в тому числі суппозиторіїв.

Зв'язок дисертації з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота виконана у відповідності до наукового напряму КНУТД № 21/19 «Фундаментальні технології активного довголіття», перспективного плану розвитку наукового напряму «Біологія та охорона здоров'я» Київського національного університету технологій та дизайну у 2021-2025 роках (№ державної реєстрації 0122U000139), планів науково-дослідних робіт КНУТД: НДР за державним замовленням «Розроблення геріатричної фармацевтичної композиції для лікування нейродегенеративних захворювань» (№ державної реєстрації НДР 0117U007411 (2017–2018 рр.)), фундаментальної НДР «Моделювання наноструктурних екологічних систем деконтамінації фосфорорганічних токсичних речовин» (№ державної реєстрації НДР 0116U004574 (2016–2018 рр.)), госпрозрахункової НДР «Послуги з тестового розрахунку кінетичних параметрів ферментативних реакцій інгібування 15-LOX із застосування спеціального програмного забезпечення» (№ 1139 від 08.12.2021 р.), госпрозрахункової НДР «Дослідження протизапальної активності та розробка лабораторної технологічної схеми виробництва лікарського засобу» (№1077 від 04.03.2021 р.), ініціативної НДР «Фундаментальні технології розробки та виробництва лікарських засобів» (№ державної реєстрації НДР 0121U114647 (2021-2025 рр.)), ініціативної НДР «Розробка інноваційних лікарських засобів на базі плейотропних ефектів активних фармацевтичних інгредієнтів» (№ державної реєстрації НДР 0121U114646 (2021-2025 рр.)).

Ступінь обґрунтованості і достовірності наукових досліджень, висновків та рекомендацій

Наукові положення, висновки та рекомендації, викладені у дисертаційній роботі, є достатньо обґрунтованими, мають глибокий науковий зміст та суттєве значення для розвитку фармацевтичної науки. Отримані наукові результати достовірні й базуються на проведених теоретичних та практичних дослідженнях. Сформульована мета відповідає темі дослідження, а об'єкт і предмет – науково-методичним вимогам.

Науковий виклад змісту дисертації визначається поєднанням мети, завдань, наукової новизни та висновків. Загалом представлена дисертаційна робота є логічним, структурованим та завершеним науковим дослідженням. В основу наукового дослідження з позицій теоретичного підґрунтя закладено праці вітчизняних та зарубіжних вчених у сфері медицини, біології та фармації. У дисертаційній роботі використані *in vivo* та *in silico* дослідження, сучасні аналітичні методики такі як рідинна хроматографія - мас-спектрометрія високої роздільної здатності (LC-HRMS), високоефективна рідинна хроматографія з діодно-матричним детектором (HPLC-DAD), інфрачервона спектроскопія з Фур'є перетворенням (FTIR), УФ-спектрофотометрія, сировина та реактиви від провідних світових виробників.

Обґрунтованість наукових досліджень та висновків автора підтверджується їх апробацією на науково-практичних конференціях, публікаціями та актами впровадження.

Структура і зміст дисертаційної роботи.

Відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертаційна робота є цілісною, завершеною науковою працею. Її рукопис містить повний комплекс відповідних встановленим вимогам структурних елементів: анотацію, вступ, п'ять розділів, висновки, список використаних джерел та додатки. Загальний обсяг роботи становить 205 сторінок. У тексті дисертації розміщено 40 таблиць, 30 рисунків, 5 додатків, список використаних джерел з 183 найменувань. Анотація дисертаційної

роботи у повній мірі та обсязі відображає її структуру, розкриває отримані наукові результати та висновки, структуру та упорядковану логіку проведеного дослідження. Вступ до дисертаційної роботи містить всі необхідні структурні елементи, у тому числі інформацію щодо практичної апробації результатів дослідження, а також особистого внеску автора у наукові дослідження.

Перший розділ присвячено науковому огляду сучасного погляду біології та медицини на запалення як важливу захисну функцію організму, розглянуто молекулярні та клітинні механізми її виникнення. Доволі широко висвітлено роль ліпоксигеназ, як одного з основних елементів регуляції клітинного окисно-відновного гомеостазу. Детально описано використання діосміну в сучасній медицині та його потенційні протизапальні плейотропні властивості. Відмічено високий потенціал екстрактів з рослинної сировини *Cichorium intybus*.

У другому розділі описано матеріали, обладнання та методики проведення експериментальних досліджень. Зокрема викладено *in vitro* методики вимірювання інгібування 15-ліпоксигенази та впливу активних фармацевтичних інгредієнтів на активність 15-ліпоксигенази в реакції ферментативного окислення лінолевої кислоти. Також описано методику *in silico* досліджень біологічної активності флавоноїдів.

У третьому розділі досліджено хімічний склад етанольного та водного екстракту з «волохатих» коренів *Cichorium intybus* та показано, що 70% етанольний екстракт містить значно більше флавоноїдних сполук ніж водний екстракт. Представлено результати дослідження потенційної протизапальної активності діосміну, гесперидину, 70% етанольного екстракту з «волохатих» коренів *Cichorium intybus* та їх сумішей

У четвертому розділі представлено результати проведеної розробки складу та технології лікарського засобу на основі діосміну та 70% етанольного екстракту з «волохатих» коренів *Cichorium intybus* у співвідношенні 9:1. У розділі описано цільовий профіль якості продукту (QTPP), повний факторний

експеримент по вибору складу та технології виготовлення розроблюваного лікарського засобу. Представлено результати досліджень сумісності компонентів лікарського засобу та його стабільності.

У п'ятому розділі описано розробку методики очистки обладнання з використанням в якості модельної речовини N-фосфометилгліцину, та апробація даної методики при очищенні лабораторного реактора після напрацювання серії лікарського засобу ДЦ, супозиторії ректальні, по 500 мг.

Висновки, зроблені автором за результатами дослідження є змістовними та розкривають результати виконання поставлених завдань дослідження.

Повнота викладення основних наукових положень, висновків та рекомендацій дисертації в опублікованих працях

Наукові положення дисертаційної роботи автором опубліковано у наукових фахових виданнях та апробовано на всеукраїнських та міжнародних наукових конференціях, а саме: 2 статті опубліковані в міжнародних журналах, що входять до науково-метричної бази Scopus, 2 статті – у фахових наукових виданнях України, 4 статті – в інших виданнях, які додатково висвітлюють результати дослідження, та 25 тез доповідей на наукових конференціях, з них 13 – доповіді на міжнародних конференціях.

Ознайомлення та детальний аналіз представлених наукових праць дає змогу стверджувати, що елементи наукової новизни, на яких позиціонується дисертація, у повній мірі викладено у статтях та тезах доповідей. Зміст публікацій, характеристика видань та їх розміщення відповідають вимогам відображення наукових положень дисертаційної роботи.

Наукова новизна одержаних результатів

Наукова новизна результатів дисертаційного дослідження полягає в обґрунтуванні складу та технології фармацевтичної композиції, яка забезпечує високий показник протизапальних властивостей на рівні концентрації напівмаксимального інгібування 15-ліпоксигенази $IC_{50} = 66,04 \pm 6,16$ мкМ.

Здобувачем вперше встановлено, що гесперидин активує 15-ліпоксигеназу і потенційно може мати прозапальні властивості. Показано,

що 70%-етанольний екстракт з «волохатих» коренів *Cichorium intybus* значно сильніше інгібує 15-ліпоксигеназу, ніж діосмін. Вперше встановлено молекулярний механізм інгібування 15-ліпоксигенази діосміном, 70%-етанольним екстрактом з «волохатих» коренів *Cichorium intybus* та їх сумішшю, а саме змішаного (часткового) типу інгібування. Показано, що суміш діосміну та 70%-етанольного екстракту з «волохатих» коренів *Cichorium intybus* у співвідношенні 9:1 володіє вищою здатністю інгібувати 15-ліпоксигеназу, ніж кожен з компонентів окремо, та може використовуватись в якості комплексу активних фармацевтичних інгредієнтів протизапальної дії.

Наукове та практичне значення результатів дослідження

Практична цінність одержаних результатів базується на тому, що одержані результати по розробці лабораторної технології отримання протизапальної фармацевтичної композиції на основі суміші діосміну з 70% етанольним екстрактом з «волохатих» коренів *Cichorium intybus* в співвідношенні 9:1 та по дослідженню сумісності її компонентів та стабільності готової лікарської форми можуть бути використані вітчизняними виробниками при розробці нових лікарських засобів.

Результати проведених досліджень біологічної активності екстрактів з біотехнологічної сировини *Cichorium intybus* впроваджено в навчальний процес кафедри аптечної технології ліків Національного фармацевтичного університету, а лабораторна технологія одержання та дослідження властивостей екстракту з біотехнологічної рослинної сировини *Cichorium intybus* впроваджена на підприємстві ТОВ «Ковлар Груп».

Відсутність порушення академічної доброчесності

Отримані результати свідчать про високу індивідуальність роботи. Згідно звіту подібності за результатами перевірки дисертаційної роботи на текстові співпадіння можна зробити висновок, що дисертаційна робота Здерко Назара Петровича є результатом самостійних досліджень здобувача і не містить елементів фальсифікації, не виявлено текстових запозичень і

використання наукових результатів інших науковців без посилань на відповідні джерела, порушення академічної доброчесності відсутнє.

Зауваження та дискусійні положення щодо змісту дисертації

Незважаючи на високий науковий рівень дисертаційної роботи слід висловити деякі зауваження та побажання:

1. В технологічній схемі відсутнє зазначення промислового обладнання, яке застосовується на кожній технологічній стадії.

2. З технологічної стадії 2 не розуміло у якому обладнанні готується суміш діючих речовин та як кількісно переноситься на стадію 4. Оскільки кількості маленькі, це може бути в лабораторному посуді, тоді це може бути технологічною операцією, але не стадією.

3. В літературному огляді зазначено, що основною вимогою до супозиторних основ є те, що вони повинні залишатися твердими при кімнатній температурі, але розм'якшуватись, плавитись та розчинятися при температурі тіла так, щоб препарат був повністю доступний незабаром після введення, та що певні основи більш ефективні для доставки АФІ, ніж інші. На підставі чого було обрано твердий жир в якості супозиторної основи?

4. По тексту роботи зустрічаються різні назви цикорію дикого: *Cichorium intybus*, та *Cichorium intybus* L. З ботанічної точки зору правильною є друга назва, оскільки першим цикорій дикий описав Карл Лінней.

5. В літературному огляді недостатньо повно висвітлено переваги лікарської форми супозиторіїв. В чому полягає перевага лікарської форми супозиторіїв ректальних, в порівнянні з твердими лікарськими формами, особливо для пацієнтів літнього та старечого віку.

Попри це зазначені зауваження не знижують загальної позитивної оцінки дисертації Здерко Назара Петровича, а носять суто дискусійний характер.

Загальний висновок

На підставі викладеного вище вважаю, що дисертаційна робота Здерко Назара Петровича за темою «Розроблення фармацевтичної композиції

протизапальної дії на основі рослинної сировини *Cichorium intybus*» є завершеним науковим дослідженням, яке за актуальністю, новизною, достовірністю результатів і висновків, теоретичним і практичним значенням, публікаціям у фахових виданнях, за рівнем виконання і впровадження відповідає вимогам Наказу Міністерства освіти та науки України «Порядку 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 Здерко Назар Петрович 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



О.О. Салій

