

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

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора фармацевтичних наук, доцента, доцента кафедри технології ліків Запорізького державного медико-фармацевтичного університету **Бурлаки Богдана Сергійовича** 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

Однією з важливих захисних функцій організму людини є запальний процес, який виникає у відповідь на дію різноманітних патогенів та призводить до появи таких клінічних симптомів, як почервоніння, підвищення температури, виникнення набряку, больового синдрому та порушення функції. Існує багато хронічних запальних станів, при яких потрібен постійний прийом протизапальних лікарських засобів, що часто-густо призводить до появи побічних ефектів та негативних наслідків для організму, особливо це актуально для пацієнтів літнього та старечого віку. Використання, в якості активних фармацевтичних інгредієнтів, сировини природного походження має певні переваги, які обумовлені комплексною терапевтичною дією, низькою токсичністю та біологічною сумісністю з організмом.

Тема дисертаційної роботи Здерко Н.П. спрямована на пошук нових активних фармацевтичних інгредієнтів протизапальної дії та розробку фармацевтичної композиції на їх основі, що є актуальним як з точки зору

розвитку наукових знань, так і з точки зору практичних застосувань у сферах технологій лікарських засобів.

Дисертаційна робота виконана у відповідності до наукового напрямку КНУТД № 21/19 «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), 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 O121U114647 (2021-2025 рр.)), ініціативної НДР «Розробка інноваційних лікарських засобів на базі плейотропних ефектів активних фармацевтичних інгредієнтів» (№ державної реєстрації НДР O121U114646 (2021-2025 рр.)).

Ступінь обґрунтованості і достовірності наукових досліджень, висновків та рекомендацій

Наукові положення, теоретичні висновки та практичні рекомендації в дисертаційній роботі є достатніми і належним чином обґрунтованими. Теоретичні та експериментальні дослідження проведені автором згідно основних положень сучасної медицини, біології, фармацевтичної хімії та

промислової фармації. У роботі враховано досвід та наукові здобутки вітчизняних та закордонних вчених.

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, 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.

Основні положення дисертації підтверджують цінність наукових результатів. Дисертаційна робота Здерко Н.П. характеризується системним підходом до вирішення актуальних питань, з використанням сучасних фізико-хімічних, кінетичних, біологічних, статистичних, *in silico*, *in vitro* методів досліджень. Отримані висновки логічно та послідовно узагальнюють результати роботи.

Наукова новизна отриманих результатів

Наукова новизна результатів дисертаційного дослідження не викликає сумнівів та полягає в обґрунтуванні складу та технології фармацевтичної композиції, яка забезпечує високий показник протизапальних властивостей на рівні концентрації напівмаксимального інгібування 15-ліпоксигенази IC₅₀ = 66,04 ± 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.

Практичне значення одержаних результатів

Практичне значення одержаних результатів полягає в тому, що вперше розроблено та впроваджено у науково-дослідний процес фармацевтичної розробки лабораторну технологію отримання протизапальної фармацевтичної композиції на основі суміші діосміну з 70% етанольним екстрактом з «волохатих» коренів *Cichorium intybus*, що розширює можливості вітчизняної фармацевтичної промисловості у створенні нових лікарських засобів для лікування запальних захворювань. На основі створеної фармацевтичної композиції розроблено лабораторну технологію виготовлення лікарського засобу у формі супозиторіїв та досліджено сумісність і стабільність компонентів рецептури.

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

Оцінка змісту дисертації, її завершеність та дотримання принципів академічної доброчесності

За своїм змістом дисертаційна робота здобувача Здерко Н.П. повністю відповідає вимогам та напрямкам досліджень освітньо-наукової програми

«Промислова фармація» третього (освітньо-наукового) рівня вищої освіти зі спеціальності 226 Фармація, промислова фармація.

Дисертаційна робота є завершеною науковою працею і свідчить про наявність особистого внеску здобувача у науковий напрям створення нових фармацевтичних композицій.

Розглянувши звіт 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, компіляції, фабрикації, плагіату та запозичень. Використані ідеї, результати і тексти інших авторів складають незначну частину дисертаційної роботи та мають належні посилання на відповідне джерело.

Щодо завершеності дисертації в цілому, то можна відмітити, що дисертація є завершеною науковою роботою, яка складається із вступу, 5 розділів, висновків, списку використаних джерел (183 найменування на 25 сторінках), 5 додатків (на 11 сторінках), містить 40 таблиць та 30 рисунків. Основний текст роботи викладено на 148 сторінках. Загальний обсяг роботи становить 205 сторінок.

Аналіз змісту дисертаційної роботи

У вступі обґрунтовується важливість та актуальність теми дослідження дисертаційної роботи, сформульовано мету та задачі досліджень, викладено наукову новизну, практичне значення одержаних результатів, надано відомості про структуру та обсяг дисертації, публікації та апробації результатів, описано особистий внесок здобувача.

У першому розділі опрацьовано літературні джерела та розглянуто молекулярні механізми розвитку запалення, детально охарактеризовано індуктори, медіатори та ефектори запалення. Показано роль ліпоксигеназ в розвитку запалення. Продемонстровано біологічну активність флавоноїдів та екстрактів з *Cichorium intybus*. Наведено характеристику лікарської форми у

вигляді супозиторіїв та підкреслено перспективність її застосування для нового протизапального флавоноїдвмісного лікарського засобу.

У другому розділі описано матеріали, обладнання та методики проведених експериментальних досліджень. Зокрема наведено *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 представлено результати досліджень складу етанольного та водного екстрактів з «волохатих» коренів *Cichorium intybus* та їх потенційних фармакологічних властивостей. Висвітлено результати вивчення здатності гесперидину, діосміну, 70%-етанольного екстракту з «волохатих» коренів *Cichorium intybus* та їх сумішей впливати на активність 15-ліпоксигенази.

Четвертий розділ присвячено розробці складу та технології виготовлення лікарської форми на основі фармацевтичної композиції діосміну та 70%-етанольного екстракту з «волохатих» коренів *Cichorium intybus*. Для розробки кількісного складу супозиторіїв використано метод математичного планування експерименту, а саме рандомізований повний факторний експеримент, обґрунтовано фактори, їх рівні та інтервали варіювання. Розділ містить лабораторну рецептуру, опис технологічного процесу, технологічну схему та запропоновані параметри контролю в процесі виробництва. Досліджена хімічна сумісність компонентів лікарського засобу та його стабільність.

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

Загальні висновки, наведені в роботі, є лаконічними, відповідають поставленим задачам та повністю відображають отримані результати. У

висновках, в повній мірі, відображена наукова новизна роботи, її практичне значення.

Дискусійні положення та зауваження до дисертаційної роботи

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

1. В лабораторному регламенті приготування супозиторної основи та супозиторної маси використано температурний режим $50 \pm 1^\circ\text{C}$, проте в документації на допоміжні речовини вказано, що компоненти основи плавляться не вище $35,5^\circ\text{C}$. Вкажіть чому обрана така температура?

2. По тексту невірно вказані посилання на фармакопейні статті. Наприклад посилання на монографію по діосміну виглядає Ph. Eur. 8 (с. 2072), Ph. Eur. 9 (с. 2286), хоча правильніше буде вказати Ph. Eur. 01/2008:1611.

3. В п. 4.1.2 розроблений препарат відповідно до класифікації АТС відносять до групи С05СА53 - Капіляростабілізуючі засоби. Біофлавоноїди. Діосмін, комбінації. При цьому для лікарського засобу заявлена протизапальна дія. Можливо краще віднести даний препарат до М01АХ - Інші нестероїдні протизапальні і протиревматичні засоби.

4. В таблиці 4.19 результати контролю за показником розпадання вказані як «Відповідає», чи не краще було б вказати числові значення?

5. В п. 4.2.2 в описі технологічної схеми, на стадії 2 «Приготування суміші АФІ» вказано «В змішувач завантажують діосмін і екстракт цикорію, перемішують при кімнатній температурі до утворення однорідної маси». При цьому не вказано метод змішування та тип змішувача.

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 опонент:

доктор фармацевтичних наук, доцент,
доцент кафедри технології ліків
Запорізького державного
медико-фармацевтичного університету



Офіційний підпис
ПІДТВЕРДЖУЮ
Відділу кадрів Запорізького державного
медико-фармацевтичного університету
» 20 р. Підпис
Б. Бурлака

Богдан БУРЛАКА