

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора фармацевтичних наук, професора, завідувача кафедри технологій фармацевтичних препаратів Національного фармацевтичного університету

КУХТЕНКА ОЛЕКСАНДРА СЕРГІЙОВИЧА

на дисертаційну роботу аспіранта кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології

Національного університету «Львівська політехніка»

КОПАКА НАЗАРІЯ АНДРІЙОВИЧА

на тему «Цілеспрямований пошук перспективних антимікробних та антивірусних субстанцій серед S-естерів 4-ациламінобензентіосульфокислот»

подану на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація у галузі знань 22 Охорона здоров'я

Актуальність теми дисертаційної роботи

В умовах сьогодення потужним викликом для сучасної медицини та фармації є проблема антибіотикорезистентності. Поширення інфекцій резистентними до антибіотиків бактеріями може швидко охоплювати населення, ускладнювати лікування інфекцій та збільшувати ризик епідемій. Окрім того, сучасні інфекційні хвороби часто мають змішаний характер, де вірусні інфекції можуть ускладнюватися бактеріальними супутніми інфекціями. Це особливо актуально у випадках, коли первинна вірусна інфекція послаблює імунну систему, роблячи організм більш вразливим до бактеріальних патогенів. У такому контексті поєднання антивірусних та антибактеріальних властивостей в одному препараті могло б суттєво покращити результати лікування та зменшити ризик ускладнень, а також спростити терапію для пацієнтів, зменшуючи кількість необхідних ліків та покращуючи дотримання режиму лікування. Це особливо важливо для пацієнтів з хронічними хворобами або ослабленим імунітетом, які можуть потребувати тривалого або комплексного лікування.

Розробка таких препаратів може також мати значний вплив на стримування антибіотикорезистентності, оскільки їх використання може допомогти уникнути зайвого використання антибіотиків у випадках, коли вони не є необхідними для лікування вірусної інфекції, таким чином зменшуючи ризик розвитку резистентності.

Пошук препаратів, які водночас з вираженою антивірусною активністю будуть характеризуватися високим індексом антимікробної активності безумовно доречним проводити серед естерів тіосульфокислот, оскільки вони є унікальними об'єктами в хімії біологічно активних сполук, які характеризуються високим фармакологічним потенціалом щодо бактерій та грибів і є структурними аналогами природних фітонцидів.

Беручи до уваги важливість проблем пов'язаних з інфекційними хворобами і антибіотикорезистентністю, а також перспективність створення препаратів з подвійною дією, можна стверджувати, що тема дисертаційної роботи є актуальною, а досліджень в цій сфері є перспективним напрямком фармацевтичної науки.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами та темами

Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка» як частину фундаментальних досліджень «Синтез, дослідження, технологія та біотехнологія нових фармацевтичних субстанцій, органічних сполук і функціональних матеріалів, яким притаманні біологічна активність та комплекс інших практично цінних властивостей» та в межах науково-дослідної роботи ТБСФБ-18 № 0119U101966 «Дослідження сегментів фармацевтичного ринку: виробництво, контроль якості, дистрибуція, забезпечення населення».

Структура та зміст дисертації

Дисертаційна робота викладена на 235 сторінках, із яких 160 сторінок основного тексту, складається зі вступу, 5 розділів, висновків, списку використаних джерел і додатків. Робота містить 17 таблиць та 40 рисунків. Список використаних джерел налічує 212 найменувань, з них 22 кирилицею та 190 латиною.

Вступ містить всі необхідні складові частини і повністю відповідає існуючим вимогам.

У першому розділі автором виконаний огляд літературних відомостей щодо поточного стану проблеми резистентності мікробів та вірусів. В окремому підрозділі описано практичну цінність як антимікробних субстанцій сульфуровмісних сполук, в тому числі й S-естерів тіосульфокислот, та перспективи пошуку серед них потенційних антивірусних та антимікробних субстанцій. Дисертант у цьому розділі також проводить оцінку можливостей застосування *in silico* методів для пришвидшення створення лікарських засобів.

У другому розділі «Формулювання загальної концепції дослідження. Об'єкти та методи досліджень» наведено концептуальний дизайн досліджень, спрямованих на пошук перспективних антимікробних та антивірусних субстанцій серед S-естерів 4-ациламінобензентіосульфокислот, описано застосовані в роботі методи досліджень, наведено методики проведення експериментів та матеріали й обладнання, спеціально підібрані для вирішення поставлених завдань.

У третьому розділі викладено результати проведеного автором маркетингового дослідження фармацевтичного ринку протиінфекційних лікарських засобів для системного застосування, які зареєстровані в Україні в сегментах антибактеріальних (група J01), прогрибкових (група J02) та антивірусних (група J05) препаратів. Зокрема, автором представлено дані аналізу зареєстрованих антимікробних та противірусних препаратів за країною-виробником, аналізу цін на найпоширеніші препарати вітчизняного та імпортного виробництва у своїх групах в найбільших аптечних мережах найбільших обласних центрів України та оцінки їх соціально-економічної доступності для населення України, на підставі яких обґрунтовано перспективність розроблення вітчизняних антимікробних та антивірусних препаратів.

Четвертий розділ дисертаційної роботи присвячено *in silico* скринінговим дослідженням S-естерів 4-ациламінобензентіосульфофокислот. В даному розділі автором представлено дані прогнозування біологічної активності та токсичності згаданих тіосульфоестерів, а також докінгові дослідження до біомішеней, які асоційовані з механізмом антивірусної дії із застосуванням сучасних біоінформаційних платформ, таких як Molinspiration, ProTox3, SuperPred, SwissTargetPrediction, Biovia Discovery Studio та AutoDock Vina.

Встановлено, що досліджувані S-естери 4-ациламінобензентіосульфофокислот задовольняють критерії лікоподібності та швидше за все, матимуть характеристики, що будуть сприяти їх пероральній biodоступності та ефективності. Спрогнозовано, що об'єкти досліджень малотоксичні.

Автором виявлено, що деякі сполуки продемонстрували значну антиракову активність, зокрема проти мішеней раку грудей, з ймовірністю активності в межах 81-93%. Ці результати підкреслюють широкий терапевтичний потенціал досліджуваних сполук, що виходить за межі їхніх протівірусних застосувань.

На основі докінгових досліджень, результати яких представлено в цьому розділі, відібрано перспективні об'єкти як потенційні антивірусні агенти для лікування свинячого грипу (H1N1) і COVID-19. Зокрема, автором виокремлено сполуки-лідери для спрямованого синтезу, а саме S-(4-нітрофеніл)- та S-(2-нітрофеніл)-4-(ацетиламіно)бензенсульфонотіоати.

У п'ятому розділі «Розроблення основ технології одержання перспективних антивірусних субстанцій – S-(4-нітрофеніл) та S-(2-нітрофеніл)-4-(ацетиламіно)бензенсульфонотіоатів» наведено результати досліджень з вибору у стратегії синтезу сполук-лідерів S-(4-нітрофеніл) та S-(2-нітрофеніл)-4-(ацетиламіно)бензенсульфонотіоатів.

Автором розроблено новий спосіб отримання арилових S-естерів 4-ацетиламіно-бензентіосульфофокислоти взаємодією 4-ацетамідобензенсульфонілхлориду з тіолятами лужних металів за активації ультразвуком.

Запропоновано алгоритм масштабування лабораторної схеми синтезу S-(4-нітрофеніл) та S-(2-нітрофеніл)-4-(ацетиламіно)бензен-сульфонотіоатів з врахуванням концепції Quality by design та PDCA-методології для ефективного трансферу технологій та виготовлення їх дослідних зразків.

У даному розділі представлено також розроблену автором концептуальну технологічну блок-схему та принципову апаратурну схему одержання сполук-лідерів з врахуванням сучасних підходів.

Загальні висновки до роботи викладені послідовно, логічно і змістовно, що дозволяє чітко прослідкувати виконаний обсяг роботи і одночасно конкретизувати одержані результати.

Вважаю, що завдання, поставлені у дисертаційній роботі Копака Н.А. реалізовані повною мірою і на належному рівні. Робота представлена логічно, з належним науково-прикладним обґрунтуванням кожного етапу дослідження.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, що сформульовані у дисертаційній роботі та їх достовірність

Наукові положення, висновки та рекомендації, викладені в дисертаційній роботі ґрунтуються на використанні достатньої кількості інформаційного, дослідницького та експериментального матеріалу. У роботі використані сучасні методи для планування і обробки результатів експерименту із використанням регресійного і статистичного методів аналізу.

Достовірність отриманих результатів та висновків дисертаційної роботи не викликає сумнівів та засвідчується сучасними методами обробки даних з використанням програмного забезпечення.

Новизна дослідження та одержаних результатів

Дисертантом вперше розроблено загальну методологію та дизайн цілеспрямованого пошуку потенційних антимікробних та антивірусних субстанцій серед S-естерів 4-ацетиламінобензентіосульфокислот на основі *in silico* методів. Автором ґрунтуючись на проведеному прогнозуванні лікоподібних параметрів, біологічної активності, токсичності, а також на оцінці афінності до потенційних біологічних мішеней відібрано перспективні об'єкти для спрямованого синтезу як потенційні антивірусні агенти для лікування свинячого грипу (H1N1) і COVID-19. Розроблено новий спосіб отримання арилових S-естерів 4-ацетиламіно-бензентіосульфокислоти взаємодією 4-ацетамідобензенсульфонілхлориду з тіолятами лужних металів за активації ультразвуком. Вперше запропоновано алгоритм масштабування лабораторної схеми синтезу S-(4-нітрофеніл) та S-(2-нітрофеніл)-4-(ацетиламіно)бензенсульфонотіоатів з врахуванням концепції Quality by design та PDCA-методології, для ефективного трансферу технологій, виготовлення їх дослідних зразків.

Теоретичне значення отриманих результатів

Результати представленої дисертаційної роботи надають нові уявлення, щодо сучасних підходів до цілеспрямованого створення нових лікарських засобів з використанням *in silico* методів дослідження (скринінг активності та прогнозування токсичності, молекулярний докінг), а отримані в роботі прогностичні значення параметрів біологічної активності сполук можуть бути відправною точкою для пошуку субстанцій з іншими практично корисними властивостями.

Практичне значення отриманих результатів

Вагому практичну цінність має розроблені в роботі алгоритми вибору стратегії синтезу сполук-лідерів та дослідження з масштабування технології їх одержання, оскільки дані алгоритми можуть бути корисними для трансферу промислових технологій синтезу цих активних фармацевтичних інгредієнтів.

Цінне практичне значення має також розроблений автором новий спосіб отримання арилових S-естерів 4-ацетиламінобензентіосульфокислоти взаємодією 4-ацетамідобензенсульфонілхлориду з тіолятами лужних металів за

активації ультразвуком, оскільки дозволяє отримати перспективні сполуки з кращими виходами і, як наслідок, меншими затратами на технологічний процес.

Результати досліджень представлені в дисертаційній роботі впроваджено в науково-дослідну роботу Національного університету «Львівська політехніка» та навчально-методичні процеси Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського при вивченні дисциплін «Фармацевтичний менеджмент та маркетинг» та «Дизайн експерименту у фармацевтичній розробці» і Національного університету «Львівська політехніка» при вивченні дисциплін «Біоінформатика» та «Наукові аспекти біофармації».

Повнота викладу в опублікованих працях

Апробацію наукових результатів було проведено на 4 вітчизняних та міжнародних конференціях. За темою дисертаційної роботи опубліковано 7 наукових праць з них 3 статті у фахових наукових виданнях України. Публікації відображають основний зміст роботи.

Недоліки дисертації щодо її змісту і оформлення

У цілому робота виконана та оформлена належним чином. Однак варто висловити деякі зауваження та побажання:

1. В роботі для таблиці 4.2. де наведено параметри лікоподібності для галогеновмісних тіосульфоестерів помилково продубльовано назву таблиці попередньої таблиці 4.1.

2. У роботі при оцінці стану проблеми резистентності мікробів та вірусів наведено ряд даних за 2017-2019 рр. Доцільніше було б подати оновлену інформацію, наприклад, станом на 2023 р.

3. Доречним було в таблицях розділу 3 вказати, в яких із представлених на фармацевтичному ринку антибактеріальних, протигрибкових, антивірусних лікарських засобах, в якості діючої речовини використана субстанція із вмістом сульфуру.

4. У роботі зрідка зустрічаються одруківки, невдалі формулювання.

Однак, відмічені вище зауваження та пропозиції не мають значного впливу на загальну високу оцінку виконаної роботи і не принижують її наукової та практичної цінності.

У порядку проведення наукової дискусії вважаю доцільним щоб дисертант відповів на наступні запитання:

В розділі 2 наведена загальна процедура одержання S-(4-нітрофеніл) та S-(2-нітрофеніл)-4-(ацетиламіно)бензенсульфонотіоатів. В той же час в таблицях 4.1 та 4.2 представлені S-естери 4-ацетиламінобензентіосульфокислоти із різними замісниками. З цим пов'язано різноманіття замісників при проведенні стандартної технології?

Загальний висновок.

Дисертаційна робота Ковпак Назарія Андрійовича «Цілеспрямований пошук перспективних антимікробних та антивірусних субстанцій серед S-естерів 4-ациламінобензентіосульфокислот» є завершеною науковою роботою і за актуальністю тематики, обсягом виконаних досліджень, ступенем обґрунтованості наукових положень і рекомендацій, практичним значенням та новизною отриманих результатів, повнотою викладу результатів роботи, 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, Ковпак Назарій Андрійович заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація».

Офіційний опонент:

Завідувач кафедри технологій
фармацевтичних препаратів

Національного фармацевтичного університету,
доктор фармацевтичних наук, професор

Олександр КУХТЕНКО

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

Провідний фахівець відділу кадрів

Віра ДВЕРНИЦЬКА

