ВІДГУК

офіційного опонента, доктора фармацевтичних наук, професора
Білоус Світлани Богданівни на дисертаційну роботу
Фізер Любові Віталіївни на тему
«Синтез, властивості, біологічна активність тіосульфонатів та технології створення лікарських форм на їх основі»,
подану до захисту у разову спеціалізовану вчену раду
при Національному університеті «Львівська політехніка»
на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я»
за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація»

Обґрунтування вибору теми дослідження. Однією з пріоритетних проблем охорони здоров'я, в тому числі в умовах війни в Україні, є проблема антибіотикорезистентності при лікуванні різноманітних інфекційних захворювань. З огляду на це, важливим є пошук нових активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), які можуть бути ефективними у боротьбі з проблемою антибіотикорезистентності, та розробка лікарських форм на їх основі. Тому дисертаційна робота Фізер Л.В., яка присвячена розробці методів синтезу двох естерів тіосульфокислот, дослідженню їх фізико-хімічних властивостей і біологічної активності та створенню лікарських засобів антимікробної дії для нашкірного та орального застосування, є актуальною і перспективною.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка» та є фрагментом фундаментальної теми «Синтез, дослідження, технологія та біотехнологія нових фармацевтичних субстанцій, органічних сполук і функціональних матеріалів, яким притаманні біологічна активність та комплекс інших практично цінних властивостей» (державна реєстрація № 0119U002252).

Наукова новизна отриманих результатів. Дисертанткою вперше проведено розширення підходів до отримання S-етил 4-

ацетамідобензенсульфонотіоату і запропоновано найоптимальніший метод з врахуванням виходу і екологічності синтезу та здійснено оптимізацію умов одержання S-аліл 4-метакриламідобензенсульфонотіоату.

Вперше проведено вивчення відповідності двох естерів тіосульфокислот правилам «лікоподібності» і скринінг їх прогнозованої активності на біологічні мішені *in silico*, а також експериментальне дослідження фунгібактерицидної і противірусної дії до вірусу простого герпесу синтезованих сполук *in vitro*.

Вперше проведено комплексне дослідження щодо розробки трьох лікарських форм – двох нашкірних (порошка і мазі) та таблеток, що диспергуються в ротовій порожнині.

Наукову новизну проведених досліджень підтверджено патентом України на винахід «Спосіб одержання S-етил-4-ацетамідобензенсульфотіоату» № 128362 від 19.06.2024 та патентом України на корисну модель «Спосіб одержання тіосульфонатної субстанції» № 153357 від 21.06.2023.

Практичне значення отриманих результатів. Для практичної фармації на основі скринінгу біологічної активності *in silico, in vitro* та *in vivo* відібрано, синтезовано та досліджено перспективні сульфуровмісні речовини з антимікробною (антибактеріальною, протигрибковою, противірусною) дією та розроблено склади 3 лікарських форм – 2 антимікробні засоби для нашкірного застосування і протигерпетичний засіб для системного використання.

Апробацію отримання двох естерів тіосульфокислот проведено в умовах лабораторії синтезу АФІ, а отримання порошку нашкірного і таблеток, що диспергуються в ротовій порожнині - в умовах технологічної лабораторії АТ «Фармак».

Технологія порошку нашкірного також апробована в умовах навчально-виробничої аптеки Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Фрагменти роботи запроваджено в освітньо-науковий процес кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка» та кафедри мікробіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Повнота викладення матеріалів дослідження в опублікованих роботах, а також їх апробації. За матеріалами дисертації опубліковано 20 наукових праць, серед яких 3 статті, які включені до міжнародної наукометричної бази даних Scopus, 2 статті у фаховому виданні України, 13 тез доповідей. Також отримано 1 патент на винахід і 1 патент на корисну модель.

Публікації висвітлюють основні положення усіх розділів дисертаційної роботи.

Основний зміст дисертації та його оцінка. Дисертаційна робота Фізер Любові Віталіївни структурована відповідно до вимог МОН України. Робота складається зі вступу, огляду літератури, розділу, який містить відомості про об'єкти та методи дослідження, чотирьох розділів із результатами експериментальних досліджень, висновків, списку використаних джерел літератури і додатків.

Анотації українською та англійською мовами оформлені згідно з чинними вимогами.

Дисертація викладена на 297 сторінках. Список використаної літератури оформлений згідно з чинними вимогами, містить 372 найменування.

У *вступі* викладено актуальність дисертаційної роботи, мету і завдання дослідження, наукову новизну і практичну значущість отриманих результатів, описано особистий внесок здобувача у виконання дисертаційної роботи, вказано наукові заходи, де проведена апробація результатів роботи, наведені об'єм і структура дисертації.

Перший розділ дисертації містить результати аналізу і систематизації джерел наукової літератури, які відображають сучасні підходи до синтезу сульфонотіоатів з врахуванням їх екологічності та біологічну активність сполук із сульфонотіоатною структурою, напрямки і механізми їх дії. Отримані дані показали перспективність подальших поглиблених досліджень, спрямованих на розробку нових сполук сульфонотіоатної будови з високою біологічною активністю, розробку нових і удосконалення існуючих підходів їх отримання і створення лікарських форм на їх основі.

У другому розділі представлено структурно-логічну схему дослідження, яка поетапно відображає основні напрями, методологічні підходи та послідовність виконання експериментальних завдань. У розділі наведено характеристику об'єктів та методів досліджень, які було використано при виконанні дисертаційної роботи.

У третьому розділі наведено результати досліджень, пов'язаних з синтезом S-естерів тіосульфокислот, *in silico* скринінгом, вивченням їх фізико-хімічних властивостей, біологічної активності і токсичності.

Вивчено вплив різних чинників на процес синтезу та ступінь чистоти синтезованих естерів, зокрема природи алкілуючого агента і розчинників, що використовуються, дії ультразвуку, часу та температури проведення реакції, присутності води у реакційному середовищі тощо.

Структура та чистота синтезованих двох цільових S-естерів тіосульфокислот підтвержена даними елементного аналізу, УФ-, ІЧ-, ЯМР-спектроскопіями. Проведено рентгенофазний аналіз порошкових зразків та рентгеноструктурний аналіз монокристалів синтезованих тіосульфонатів. Встановлено відповідність синтезованих тіосульфонатів «лікоподібним» параметрам. Проведено скринінг антимікробної активності тіосульфонатів на 26 патогенних мікроорганізмах, у тому числі на 19 штамах бактерій і 7 штамах грибів. Встановлена pH-залежність протигрибкової і антибактеріальної дії S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату. Встановлено

противірусну дію S-аліл 4-метакриламідобензенсульфонотіоату щодо герпесвірусів першого і другого типу.

Методом дериватографічного аналізу досліджено стабільність і термічну деструкцію синтезованих тіосульфонатів у різних температурних діапазонах.

Встановлено показники їх гострої токсичності методами *in silico* і *in vivo,* згідно з результатами яких речовини віднесено до 4-го і 5-го класів токсичності.

У четвертому розділі наведено результати дослідження з розробки складу і технології порошка нашкірного з S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоатом, зокрема обґрунтувано вибір лікарської форми, концентрацію активного фармацевтичного інгредієнта у складі порошка нашкірного в кількості 1 % на основі мікробіологічних досліджень, проведено вибір допоміжних речовин, досліджено фізико-хімічні і технологічні показники порошка нашкірного, розроблено технологію порошка в аптечних і промислових умовах та проведено ідентифікацію АФІ у складі порошка методом ІЧ-спектроскопії та рентгенофазним аналізом.

У п'ятому розділі наведено результати досліджень з розробки мазі з S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоатом для лікування гнійних ран, зокрема обґрунтувано вибір лікарської форми і загальну концепцію дослідження, концентрацію активного фармацевтичного інгредієнта у складі мазі на основі мікробіологічних досліджень, проведено вибір типу та складу мазевої основи, досліджено реологічні властивості мазей, обґрунтовано технологію, складено блок - схему виробництва мазі під умовною назвою «Часнофор» та проведено визначення АФІ у складі мазі методами УФ- та ІЧ-спектроскопії.

Досліджено вплив рамноліпідів – біогенних поверхнево-активних речовин, синтезованих бактеріями *Pseudomonas* sp. PS-17, на антимікробну дію мазей з S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоатом та доведено явище синергізму дії АФІ із біосурфактантами і можливість зниження концентрації

АФІ з 2% до 1 % шляхом додавання 0,01 % рамноліпідів до складу мазі на макроголовій основі.

Дериватографічним аналізом доведено відсутність термічної деструкції і хімічної взаємодії між АФІ та допоміжними речовинами у складі мазі у діапазоні температур, необхідних для проведення технологічного процесу виготовлення мазі.

У шостому розділі наведено результати досліджень з розробки складу протигерпетичних таблеток, що диспергуються у ротовій порожнині з S-аліл 4-метакриламідобензенсульфонотіоатом як активним інгредієнтом, зокрема обґрунтувано загальну концепцію дослідження, вибір лікарської форми, досліджено фармако-технологічні показники порошкових мас з різними допоміжними речовинами і готових таблеток на їх основі, проведено визначення АФІ у складі таблеток методом ІЧ-спектроскопії.

З метою вибору оптимального складу допоміжних речовин у таблетках, що диспергуються у ротовій порожнині, використано метод математичного планування експерименту на основі греко-латинського квадрату четвертого порядку, що дозволило скоротити кількість експериментів, заощаджуючи час та ресурси.

У розділі наведено результати дослідження впливу таблеток на систему антиоксидантного захисту і метаболізм *in vivo*, які доводять позитивний вплив таблеток на ензими антиоксидантної системи, а також їх гіполіподемічну дію.

Дисертантом сформульовано вісім загальних висновків, які відповідають меті та поставленим завданням дослідження і логічно витікають з отриманих результатів, що характеризує високий методичний рівень та завершеність роботи.

Особистий внесок здобувача. Дисертанткою самостійно проаналізовано та узагальнено дані наукових джерел літератури за темою роботи, виконано експериментальні дослідження дисертаційної роботи, проведено статистичну обробку одержаних результатів, написано усі розділи

дисертаційної роботи, а також сформульовані висновки.

Постановку мети та завдань досліджень, обговорення результатів досліджень проведено спільно з науковим керівником.

У роботі відсутні порушення академічної доброчесності.

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

1. Розділ 1 дисертаційної роботи написаний на високому науково-методичному рівні з критичним аналізом сучасних джерел наукової літератури, проте після розділу необхідно було б навести короткі висновки, які б підсилили спектр проведеної роботи та показали перспективність досліджень, спрямованих на розробку нових біологічно активних речовин сульфонотіоатної будови та лікарських форм на їх основі.

2. Потребує уніфікації подання кольору присипки по тексту розділу 4, оскільки застосовуються різні терміни, "біло-кремовий", «білий», "кремовий" тощо.

3. Оскільки полімери «поліетиленгліколі» описані у ДФУ як макроголи, то доцільніше було б використовувати цю назву у розділі 5 при позначенні мазевих основ.

4. При виготовленні мазей з рамноліпідами (п. 5.1.4) використано не дуже вдалу нумерацію зразків, наприклад 3, 3', 3", 3*, що ускладнює сприйняття інформації.

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:

1. До складу порошка нашкірного було введено ефірну олію м'яти перцевої в концентрації 0,13 %. Чому Ви зупинилися саме на цій олії і не досліджували інші та чим зумовлена саме така її концентрація?

2. Як вводили рамноліпіди до складу досліджуваних зразків мазей?

Висновок про відповідність дисертації обраній спеціальності, профілю спеціалізованої вченої ради та вимогам МОН України.

На підставі викладеного вище вважаю, що дисертаційна робота «Синтез, властивості, біологічна активність тіосульфонатів та технології створення лікарських форм на їх основі» є самостійною працею, завершеним науковим дослідженням, в якому отримано нові науково обґрунтовані 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 Фізер Любов Віталіївна заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії з галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація».

Опонент:

Завідувачка кафедри технології ліків і біофармації
ДНП «Львівський національний медичний
університет імені Данила Галицького»,
д. фарм. н., професор Світлана Білоус

Підпис

ЗАСВІДЧУЮ
Учений секретар
ДНП "Львівський національний медичний
університет імені Данила Галицького"