

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з наукової роботи

Національного університету

«Львівська політехніка»

проф. Іван ДЕМИДОВ



Висновок

про наукову новизну, теоретичне та практичне значення результатів дисертації «Синтез, властивості, біологічна активність тіосульфонатів та технології створення лікарських форм на їх основі»

здобувача наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю

226 Фармація, промислова фармація

(галузь знань 22 Охорона здоров'я)

Фізер Любові

наукового семінару кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології

Навчально-наукового інституту хімії та хімічних технологій

1.Актуальність теми дисертації

Антимікробна резистентність до антибіотиків, антимікотиків та противірусних препаратів є однією з найгостріших проблем сучасної медицини. Її багатофакторний характер та стрімке поширення створюють загрозу для глобального здоров'я, що підтверджується прогнозами ВООЗ щодо можливих 10 мільйонів смертей на рік до 2050 року внаслідок недієвості антибіотиків. Особливої гостроти проблема АМР набуває в умовах воєнних дій.

Для вирішення цієї проблеми, актуальним є: синтез нових молекул з високою протимікробною активністю; розробка лікарських засобів місцевої дії (порошки, мазі), що володітимуть такими характеристиками (ефективне пригнічення росту патогенних мікроорганізмів, включно з резистентними штамми, сприяння процесам загоєння ран, зниження необхідності в системній антибіотикотерапії,

скорочення термінів госпіталізації та частоти ускладнень.

Герпесвірусні інфекції залишаються одними з найпоширеніших вірусних захворювань у світі, з високими показниками серопозитивності ($\geq 65\%$ для ВПГ-1, $\geq 13\%$ для ВПГ-2). ВПГ належить до групи TORCH-інфекцій, асоційованих зі значними ризиками для розвитку ембріона та плода, а також становлять серйозну загрозу для імуноскомпрометованих пацієнтів. На сьогодні ефективні профілактичні вакцини відсутні. У зв'язку з цим, існує нагальна потреба у пошуку нових хімічних сполук з вираженою протигерпетичною активністю, розробці сучасних лікарських форм на їх основі, що забезпечать оптимальний терапевтичний ефект.

2. Зв'язок теми дисертації з державними програмами, науковими напрямами університету та кафедри

Тематика дисертаційної роботи відповідає науковому напряму кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка». Роботу виконано на кафедрі технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Навчально-наукового інституту хімії та хімічних технологій 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» в межах комплексної науково-дослідної роботи ТБСФБ (державна реєстрація № 0119U002252).

3. Особистий внесок здобувача в отриманні наукових результатів полягає

у здійсненні огляду сучасного стану синтетичного одержання сульфотіоатів різними методами і аналіз літератури щодо їх широкого спектру різноспрямованої біологічної дії. Проведено планування експериментів і їх реалізація, як щодо синтезу самих біологічно активних сполук, так і створення на їх основі фармацевтичних композицій, вивчення властивостей цільових БАР і готових лікарських форм. Отримані дані опрацьовано і систематизовано, а узагальнені результати дослідження стали основою для формулювання висновків дисертаційної роботи.

4. Достовірність та обґрунтованість отриманих результатів та запропонованих автором рішень, висновків, рекомендацій

Дисертаційна робота відзначається високим рівнем наукової обґрунтованості та достовірності викладених у ній наукових положень, висновків та практичних рекомендацій. Ця достовірність забезпечена інтеграцією теоретичних узагальнень та експериментальних досліджень, проведених із застосуванням актуальних, стандартизованих та верифікованих методик, що відповідають як національним, так і міжнародним стандартам. Всі отримані висновки ґрунтуються на ретельному аналізі експериментальних даних, зібраних у ході багатоетапних досліджень, що підтверджує значну наукову та практичну цінність роботи.

5. Ступінь новизни основних результатів дисертації порівняно з відомими дослідженнями аналогічного характеру:

У межах цієї роботи було вперше здійснено цілеспрямоване розширення підходів до отримання S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату алкілюванням натрій 4-ацетамідобензенсульфонотіоату різними алкілюючими реагентами при варіативних умовах (розчинників, температур, використанні ультразвуку, каталізатора міжфазного переносу), і запропоновано найоптимальніший метод з врахуванням виходу і екологічності синтезу. Зокрема, вперше було проведено сонохімічний синтез S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату в умовах, близьких до “solvent-free”.

За одержаними результатами проведених досліджень отримано патент України на винахід «Спосіб одержання S-етил-4-ацетамідобензенсульфотіоату» № 128362 від 19.06.2024.

Окрім того, здійснено оптимізацію умов одержання S-аліл 4-метакриламідобензенсульфонотіоату і запропоновано метод N-ацилювання попередньо одержаного S-аліл 4-амінобензенсульфонотіоату метакрилоїлхлоридом у тетрагідрофурані при низьких температурах.

Проведено вперше вивчення відповідності S-етил 4-ацетамідо- і S-аліл 4-метакриламідобензенсульфонотіоатів правилам «лікоподібності» і скринінг їх прогнозованої активності на біологічні мішені *in silico*, експериментальне системне

дослідження діапазону фунгібактерицидної і противірусної дії до вірусу простого герпесу (ВПГ-1 і ВПГ-2) синтезованих сполук *in vitro*.

Вперше проведено комплексне дослідження щодо розроблення наскірних лікарських форм (порошка і мазі), з S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоатом і різними ексципієнтами для терапії ранових уражень. Визначено їх антимікробний профіль і фармако-технологічні властивості. З огляду на високу фунгібактерицидну дію, проведено дослідження прогнозованої і експериментально встановленої гострої токсичності (LD₅₀) S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату *in vivo* на щурах.

Окрім того, вперше запропоновано склад порошкової композиції для виготовлення протигерпетичних таблеток, що диспергуються в ротовій порожнині, з S-аліл 4-метакриламідобензенсульфонотіоатом як діючим компонентом, на підставі отриманих експериментальних даних фармако-технологічних відгуків і результатів їх статистичної обробки.

6. Перелік наукових праць, які відображають основні результати дисертації

За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 20 наукових робіт. З них 3 статті у виданнях, що входять до наукометричних баз Scopus та Web of Science, 2 статті, що входять до наукових фахових видань України, 13 тез доповідей на українських та міжнародних конференціях; одержано 1 патент на винахід і 1 патент на рисну модель.

Статті у наукових періодичних виданнях іноземних держав та у виданнях України, що індексовані в міжнародних наукометричних базах даних (Scopus та Web of Science)

1. Zaczynska, E., Czarny, A., Karpenko, O., Vasylyuk, S., Monka, N., Stadnytska, N., Fizer, L., Komarowska-Porokhnyavets, O., Jaranowski, M., Lubenets, V., & Zimecki, M. (2023). Obtaining and determining antiviral and antibacterial activity of S-Esters of 4-R-Aminobenzenethiosulfonic acid. *Chemistry & Chemical Technology*, 17(2), 315–324. <https://doi.org/10.23939/chcht17.02.315>; (Особистий внесок: збір і опрацювання літературних даних, проведення синтезів, участь в обговоренні результатів, написання і редагування).

2. Fizer, L. V., Parashchyn, Z. D., Komarowska-Porokhnyavets, O. Z., & Lubenets,

V. I. (2024). Development of the composition of orally disintegrating antiviral tablets with thiosulfonate component, allyl ester of 4-methacryloylaminobenzenethiosulfonic acid. The Odessa Medical Journal, 3, 91–96. <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-3-15>; *(Особистий внесок: проведення синтезів, створення концепції, збір і опрацювання літературних даних, участь у проведенні дослідження і опрацюванні результатів, написання і редагування статті).*

3. Kupka, T., Dziuk, B., Ejsmont, K., Makieieva, N., Fizer, L., Monka, N., Konechna, R., Stadnytska, N., Vasyliuk, S., & Lubenets, V. (2024). Impact of crystal and molecular structure of three novel thiosulfonate crystals on their vibrational and NMR parameters. Journal of Molecular Structure, 1313, 138642. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2024.138642>; *(Особистий внесок: збір і опрацювання літературних даних, проведення синтезів, участь в обговоренні результатів, написання і редагування).*

Статті у наукових фахових виданнях України

4. Фізер, Л., Паращин, З.Д., Комаровська-Порохнявець, О.З., та Лубенець, В.І. (2024). Розробка складу присипки з тіосульфонатною складовою (ААТС) та вивчення її протимікробної дії. Хімія, технологія та застосування речовин, 7 (1), 131–139. <https://doi.org/10.23939/ctas2024.01.131>; *(Особистий внесок: проведення синтезів, створення концепції, збір і опрацювання літературних даних, участь у проведенні дослідження і опрацюванні результатів, написання і редагування статті).*

5. Кушнір, В.І., Кушнір І. М., Лубенець В. І., Семен І. С., Фізер, Л.В., Куцан, О.Т., Бербека, У.З., Колодій, Г.В., та Мурська, С.Д. (2025). Вивчення протигрибкової дії етилового S-естеру 4-ацетиламінобензентіосульфокислоти. Науково-технічний бюлетень Державного науково-дослідного контрольного інституту ветеринарних лікарських засобів та кормових добавок та Інституту біології тварин, 26 (1), 105-111. <https://doi.org/10.36359/scivp.2025-26-1.12>. *(Особистий внесок: збір і опрацювання літературних даних, проведення синтезів, участь в обговоренні результатів, написання і редагування).*

Тези доповідей та матеріали конференцій

1. Лубенець, В. І., Галенова, Т. І., Гавриляк, В. В., Пилипець, А. З., Монька, Н. Я., Наконечна, А. В., Фізер, Л. В., Новіков, В. П., & Савчук, О. М. (2020). Антитромботичні субстанції тіосульфонатної структури. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів: Матеріали VIII Науково-практичної конференції з міжнародною участю (Тернопіль, 23–24 вересня 2020 р.)* (с. 11–12). (Особистий внесок здобувача: участь у проведенні досліджень і обробці результатів).

2. Грошовий, Т. А., Демчук, М. Б., Белей, Н. М., Павлюк, Б. В., Найда, Ю. В., & Фізер, Л. В. (2020). Дизайн досліджень при вивченні впливу кількісних факторів на етапі оптимізації складу і технології таблетованих лікарських засобів. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів: Матеріали VIII Науково-практичної конференції з міжнародною участю (Тернопіль, 23–24 вересня 2020 р.)* (с. 81–82). (Особистий внесок здобувача: участь у опрацюванні літературних даних і обробці результатів).

3. Фізер, Л. В., Покришко, О. В., Монька, Н. Я., Василюк, С. В., & Лубенець, В. І. (2022). Використання «зелених» методів одержання алкілових естерів 4-ацетиламінобензентіосульфокислоти та дослідження їх антимікробної активності. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів: Матеріали IX Науково-практичної конференції з міжнародною участю, 22–23 вересня 2022 р., Тернопіль* (с. 17–18). (Особистий внесок здобувача: участь у проведенні досліджень і обробці результатів).

4. Fizer, L. V., Bobalo, I., Lubenets, V., Havryliak, V. V., Liubas, N., & Iskra, R. (2022, November 17-18). Antimicrobial activity of derivatives of N-acyl thiosulfanyl acids. In *Zaporizhzhia Pharmaceutical Forum – 2022: Proceedings of the All-Ukrainian Scientific and Practical Conference with International Participation* (pp. 120–121). Zaporizhzhia, Ukraine. (Особистий внесок здобувача: участь у проведенні досліджень і обробці результатів).

5. Грошовий, Т. А., Маланчук, Н. В., Фізер, Л. В., & Лубенець, В. І. (2022). Дизайн дослідження стабільності лікарських препаратів. *Науково-технічний прогрес*

і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів: Матеріали IX Науково-практичної конференції з міжнародною участю, 22–23 вересня 2022 р., Тернопіль (с. 212–213). (Особистий внесок здобувача: участь у опрацюванні літературних даних і обробці результатів).

6. Fizer, L. V., Komarowska-Porokhnyavets, O. Z., Monka, N. Y., & Lubenets, V. I. (2023). Antimicrobial effect of 4-AAETS polyethylene glycol solutions. In *Chemical and Biopharmaceutical Technologies: Collection of Scientific Papers* (pp. 36–37). (Особистий внесок здобувача: участь у проведенні досліджень і обробці результатів).

7. Фізер, Л. В., Николин, Я. В., Бобало, І. Ю., Чарка, Р. В., Любас, Н. М., Іскра, Р. Я., Монька, Н. Я., Комаровська-Порохнявець, О. З., & Лубенець, В. І. (2023). Синтез та біологічний потенціал S-алкіл-4-R-заміщених-арилтіосульфонатів. In *Chemical and biopharmaceutical technologies: collection of scientific papers* (pp. 265–266). (Особистий внесок здобувача: участь у проведенні досліджень і обробці результатів).

8. Фізер, Л. В., & Лубенець, В. І. (2023). Дослідження із вибору допоміжних речовин з метою отримання таблеток «Вірулін» методом прямого пресування для розсмоктування у ротовій порожнині. *Актуальні проблеми хімії, матеріалознавства та екології: Матеріали III Міжнародної наукової конференції (Луцьк, 1–3 червня 2023 р.)* (с. 175–177). (Особистий внесок здобувача: участь у проведенні досліджень і обробці результатів).

9. Фізер, Л. В., Комаровська-Порохнявець, О. З., Монька, Н. Я., & Лубенець, В. І. (2023). S-естери тіосульфокислот як потенційні діючі речовини лікарських засобів на основі поліетиленгліколів. In *Modern problems of science, education and society: Proceedings of VIII International scientific and practical conference, 9–11 October 2023* (с. 189–191). Kyiv, Ukraine. (Особистий внесок здобувача: участь у проведенні досліджень і обробці результатів).

10. Fizer, L., Karpenko, O., Pokynbroda, T., Komarowska-Porokhnyavets, O., & Lubenets, V. (2024, October 17-18). Antimicrobial properties of macrogol-based ointments containing rhamnolipids and 4-AATS. In *Scientific and technological progress*

and optimization of technological processes for the development of medicinal products: *Proceedings of the 10th Scientific and Practical Conference with international participation dedicated to the memory of Prof. Taras A. Groshovyi* (pp. 204–205). Ternopil, Ukraine. (Особистий внесок здобувача: участь у проведенні досліджень і обробці результатів).

11. Fizer, L., Vasylyuk, S., Monka, N., & Lubenets, V. (2024, September 9-11). In silico activity prediction of perspective thiosulfonate compound. In *Innovative Directions of Chemistry Development – 2024: Abstracts of the 1st Scientific Conference with International Participation* (p. 85). Odesa, Ukraine. (Особистий внесок здобувача: участь у проведенні досліджень і обробці результатів).

12. Fizer, L. V., Vasylyuk, S. V., Monka, N. Y., & Lubenets, V. I. (2024, November 14-15). In silico prediction of allyl thiosulfonates bioactivity. In *Adequate Solutions for Gaps in Pharmacy in Accordance with European Priorities: Proceedings of the 2nd International Student Scientific and Practical Conference* (pp. 20–21). Lviv, Ukraine. (Особистий внесок здобувача: участь у проведенні досліджень і обробці результатів).

13. Makieieva, N., Kupka, T., Ejsmont, K., Dziuk, B., Fizer, L., Monka, N., Konechna, R., Stadnytska, N., Vasyliuk, S., & Lubenets, V. (2024, June 26-28). *Structural characterizations of three novel thiosulfonate crystals*. 65 Konwersatorium Krystalograficzne, Wrocław, Poland. (Особистий внесок здобувача: проведення синтезів, участь у проведенні досліджень і обробці результатів).

Патенти

1. Спосіб одержання тіосульфонатної субстанції. № 153357/ заявл. Національний університет “Львівська політехніка”; u202204890; заявл. 20.12.2022; опубл. 21.06.2023; бюл. № 25. Лубенець В. І., Фізер Л. В., Зварич В.І., Монька Н.Я. <https://sis.nipo.gov.ua/uk/search/detail/1744487/>; (Особистий внесок: участь у патентному пошуку, проведення синтезів, аналіз отриманих даних, оформлення патенту).

2. Спосіб одержання S-етил-4-ацетамідобензенсульфотіоату. № 128362/ заявл. Національний університет “Львівська політехніка”; a202204891; заявл. 20.12.2022;

опубл. 19.06.2024, бюл.№ 25. Лубенець В. І., Фізер Л. В., Зварич В.І., Монька Н.Я. <https://sis.nipo.gov.ua/uk/search/detail/1805581/> . *(Особистий внесок: участь у патентному пошуку, проведення синтезів, аналіз отриманих даних, оформлення патенту).*

7. Апробація основних результатів дослідження на конференціях, симпозіумах, семінарах тощо

Матеріали дисертаційного дослідження були винесені на обговорення на відповідних науково-практичних конференціях: 76 студентська науково-технічна конференція (Львів, 19 жовтня 2018 р.), VIII науково-практична конференція з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль, 23–24 вересня 2020 р.), всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Запорізький фармацевтичний форум - 2022» (Запоріжжя, 17–18 листопада 2022 р.), IX науково-практична конференція з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль, 22–23 вересня 2022 року), VI International Scientific and Practical Conference "KyivLvivPharma-2023. Pharmaceutical Technology and Pharmacology in Ensuring Active Longevity" (November 16-18, 2023, Kyiv, Lviv), VIII International scientific and practical conference «Modern problems of science, education and society» (Kyiv, 9–11 October 2023), III Міжнародна наукова конференція «Актуальні проблеми хімії, матеріалознавства та екології» (Луцьк, 1–3 червня 2023 року), 65 Konwersatorium krystalograficzne : warsztaty naukowe PTKryst i sesja sekcji młodych krystalografów PTKryst (Wrocław, 26–28.06.2024), I наукова конференція з міжнародною участю «Інноваційні напрями розвитку хімії - 2024» (Одеса, 9-11 вересня 2024), II Міжнародна студентська науково-практична конференція «Належні рішення для прогалин у фармації: відповідно до європейських пріоритетів» (Львів, 14–15 листопада 2024 р.), X науково-практична конференція з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль, 17–18 жовтня 2024 р.).

8. Наукове значення виконаного дослідження із зазначенням можливих на-

укових галузей та розділів програм навчальних курсів, де можуть бути застосовані отримані результати

Виявлені дані щодо синтезу, антимікробної дії сульфонотіоатів і створення на їх основі лікарських форм впроваджено в навчальний процес для лабораторних та лекційних занять дисципліни «Хімія і технологія лікарських субстанцій» та «Хімія і технологія активних фармацевтичних інгредієнтів» для студентів спеціальності 226 *Фармація, промислова фармація* Навчально-наукового інституту хімії та хімічних технологій Національного університету «Львівська політехніка» кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології, а також дисциплін «Мікробіологія з основами імунології» та вибіркової дисципліни «Мікроорганізми у біотехнологічних процесах» для студентів спеціальності 226 *Фармація, промислова фармація* кафедри мікробіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

9. Практична цінність результатів дослідження із зазначенням конкретного підприємства або галузі народного господарства, де вони можуть бути застосовані

Розроблені методи отримання S-етил 4-ацетамідобензенсульфонотіоату і S-аліл 4-метакриламідобензенсульфонотіоату успішно пройшли апробацію в Лабораторії синтезу АФІ АТ «Фармак» (додатки Н і П, відповідно).

У Відділі технологічної розробки АТ «Фармак» відтворено методики виготовлення порошку наскірного на основі S-етил-4-ацетамідобензенсульфонотіоату згідно з розробленою рецептурою (додаток С).

У Відділі технологічної розробки АТ «Фармак» відтворено методики виготовлення таблеток, що диспергуються в ротовій порожнині, на основі S-аліл 4-метакриламідобензенсульфонотіоату згідно з розробленою рецептурою (додаток Р).

10. Оцінка структури дисертації, її мови та стилю викладення

Дисертація викладена на 297 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, 6 розділів, висновків, списку використаних джерел та 14 додатків (20 с.). Робота ілюстрована 138 рисунками і 54 таблицями. Список використаних джерел містить 372 найменування на роботи вітчизняних та зарубіжних авторів. Дисертація

за структурою, мовою та стилем викладення відповідає вимогам МОН України.

У ході обговорення дисертації до неї не було висунуто жодних зауважень щодо самої суті роботи.

З урахуванням зазначеного, на науковому семінарі кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології Навчально-наукового інституту хімії та хімічних технологій ухвалили:

11.1. Дисертація Фізер Любові Віталіївни «Синтез, властивості, біологічна активність тіосульфонатів та технології створення лікарських форм на їх основі» є завершеною науковою працею, у якій розв'язано конкретне наукове завдання: синтез нових сполук сульфонотіоатної структури з антимікробними властивостями і створення на їх основі лікарських форм (порошка нашкірного, мазі, таблеток, що диспергуються в ротовій порожнині), що має важливе значення для галузі знань 22 *Охорона здоров'я*.

11.2. Основні наукові положення, методичні розробки, висновки та практичні рекомендації, викладені у дисертаційній роботі, логічні, послідовні, аргументовані, достовірні, достатньо обґрунтовані. Дисертація характеризується єдністю змісту.

11.3. У 20 наукових публікаціях повністю відображені основні результати дисертації, з них 3 статті у виданнях, що входять до наукометричних баз Scopus та Web of Science, і 2 статті у наукових фахових виданнях України; 13 тез доповідей та матеріалів конференцій; 1 патент на винахід і 1 патент на корисну модель.

11.4. Дисертація відповідає вимогам наказу МОН України № 40 від 12.01.2017р. «Про затвердження вимог до оформлення дисертації», Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії (Постанова Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44, зі змінами).

11.5. Дисертація є результатом самостійних досліджень, не містить елементів фальсифікації, компіляції, плагіату та запозичень, що констатує відсутність порушення академічної доброчесності. Використання текстів інших авторів мають належні посилання на відповідні джерела.

11.6. З урахуванням наукової зрілості та професійних якостей Фізер Л. В. дисертація «Синтез, властивості, біологічна активність тіосульфонатів та технології створення лікарських форм на їх основі» рекомендується для подання до захисту у спеціалізованій вченій раді.

За затвердження висновку проголосували:

за	-	Тридцять два
проти	-	немає
утримались	-	немає

Головуючий на науковому семінарі
кафедри ТБСФБ,
д.х.н., проф., професор кафедри ТБСФБ



Марина СТАСЕВИЧ

Рецензенти:

к.х.н., доц., доцент кафедри ТБСФБ



Андрій КАРХУТ

к.х.н., доц., доцент кафедри ТБСФБ



Леся ЖУРАХІВСЬКА

Відповідальний у ІХХТ за атестацію PhD
к.фарм.н., доц., доцент ТБСФБ



Аеліта КРИЧКОВСЬКА

"17" 06 2025 р.