

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу *Бурлаки Богдана Сергійовича на тему: «Теоретичне обґрунтування складу і експериментальні дослідження інтраназальних лікарських форм цереб्रोпротективної дії»*, поданої до спеціалізованої вченої ради Д 17.600.03 при Запорізькому державному медичному університеті на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – «Технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація»

Актуальність теми дисертації та її зв'язок з державними чи галузевими програмами, пріоритетними напрямками розвитку науки і техніки.

Пріоритетним напрямком сучасної медицини та фармації є розробка і впровадження нових лікарських засобів або лікарських форм з низькою токсичністю, високою терапевтичною ефективністю та безпечністю. Нині цереброваскулярні патології досить розповсюджені у всіх країнах світу. Витрати на лікування та профілактику цих патологій неухильно зростають незважаючи на наявний широкий асортимент фармакотерапевтичних засобів, а також різноманітних медичних процедур направлених для покращення стану пацієнта та мінімізації розвитку ускладнень.

Серед перспективних активних фармацевтичних інгредієнтів для лікування та профілактики церебральних патологій дослідники виділяють сполуки пептидної природи, які мають певні переваги в порівнянні з іншими діючими речовинами. Різноманітними експериментальними дослідженнями було встановлено їх специфічну активність, відносну безпечність та ефективність, які обумовлені, власне, природою сполук.

Назальні лікарські форми для лікування захворювань місцевого характеру відомі та застосовуються практичною медициною і фармацією протягом тривалого терміну. В якості діючих речовин, в назальних лікарських формах (краплях, спреях, м'яких засобах) використовуються: деконгестанти, антибактеріальні засоби, противірусні компоненти, гормональні препарати, протиалергійні сполуки, сольові розчини. Останні часом, в результаті експериментальних досліджень, було виявлено, що назальний шлях є перспективним для транспортування діючих речовин системної дії на організм людини. Згідно літературних даних, носовий відділ з носовими раковинами – основне місце для всмоктування діючих речовин введених назально. Особливо цікавим та перспективними є використання назального шляху для транспортування активної діючих сполук до головного мозку. Адже в носовій порожнині присутні нервові закінчення, які проникають до нюхової цибулини головного мозку. І власне цей зв'язок є перспективним для транспортування АФІ за так званним «аксональним» транспортом.

Враховуючи вищезазначене тема дисертаційної роботи Бурлаки Б.С. є актуальною та перспективною.

Дослідження проводилось згідно з планом науково-дослідних робіт кафедри технології ліків Запорізького державного медичного університету: «Дослідження біофармацевтичних, фармакокінетичних та реологічних властивостей аплікаційних лікарських форм із речовинами різної фармакологічної дії» (№ державної реєстрації 0112U005635), «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження фармакотерапевтичних систем трансмукозної доставки лікарських речовин» (№ державної реєстрації 0118U004529); кафедри фармакології та медичної рецептури Запорізького державного медичного університету: «Молекулярно-біохімічні механізми формування мітохондріальної дисфункції нейронів головного мозку за умов гострої церебральної ішемії: нові мішені для нейропротекції» (№ державної реєстрації 0113U000797), «HSP₇₀/HIF-1 α -опосередковані механізми ендогенної нейропротекції: розробка підходів до її фармакологічної регуляції» (№ державної реєстрації 0117U000658), «Фармакологічна модуляція глутатіон-залежних ланок регуляції та реалізації механізмів ендогенної нейропротекції та нейропластичності – новий погляд на нейропротекцію при ішемічних інсультах» (№ державної реєстрації 0120U101644).

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Достовірність та обґрунтованість наведених результатів і висновків в дисертаційній роботі не викликає сумнівів так як вони базуються на ґрунтовному експериментальному матеріалі є лаконічними та послідовними. Наукові положення сформульовані в дисертаційній роботі - добре обґрунтовані і достовірні, а проведені фізико-хімічні, біофармацевтичні, реологічні, термогравіметричні, мікробіологічні, біологічні експериментальні дослідження добре сплановані.

Наукова новизна отриманих результатів. Наукова новизна не викликає сумнівів. Автором запропонована стратегія фармацевтичної розробки інтраназальних мукоадгезивних рідких гелів з використанням розробленої експертної системи для *in silico* прогнозу рецептури назального засобу з урахуванням проникності АФІ через гематоенцефалічний бар'єр, а також прогнозу відсутності фармацевтичної несумісності у складі рецептури.

Дисертантом уперше запропоновано комплексну методологію створення інтраназальних засобів системної дії з церебропротективною активністю у формі рідких гелів на базі якої, вперше, розроблено експертну систему «ExpSys Nasalia». На основі опрацьованих датасетів сполук, з ознаками щодо проникнення через ГЕБ та можливої несумісності, вперше створено моделі для машинного навчання бінарної класифікації для прогнозу проникнення АФІ через ГЕБ та попередження виникнення фармацевтичних несумісностей у складі рецептури.

Автором уперше експериментально доведено високу церебропротективну активність розроблених інтраназальних засобів з похідним гліцину та рецепторним антагоністом інтерлейкіну-1 β в умовах різних моделей патології ЦНС та серцево-судинної системи. Уперше експериментально обґрунтовано високий профіль безпечності розроблених

інтраназальних засобів церебропротективної дії з похідним гліцину та з рецепторним антагоністом інтерлейкіну-1 β при повторних застосуваннях.

Наукова новизна досліджень захищена двома патентами на корисну модель.

Теоретичне значення результатів дослідження. Дисертаційна робота має теоретичне значення в галузях фармацевтичної розробки лікарських засобів, біоінформатики, фармакології. Запропоновані дисертантом основні теоретичні концепції нової методології, яка може бути основою для створення нових методів комп'ютерних систем та інформаційних технологій для розробки підходів щодо створення нових лікарських форм з покращеними фармакологічними та токсикологічними властивостями. Отримані в дисертаційній роботі результати можуть бути використані при розробці нових методологій створення трансмукозних лікарських препаратів різних форм випуску.

Практичне значення результатів дослідження. Автором уперше на базі створеної методології розроблено експертну систему «ExpSys Nasalia» у вигляді web додатку комп'ютерної програми. Застосування зазначеного програмного продукту дозволяє скоротити часові та матеріальні витрати в фармацевтичній розробці нових лікарських засобів. Функціональні можливості експертної системи впроваджені в відділи розробки вітчизняних фармацевтичних підприємств (ТОВ «МОБІЛЬ МЕДІКАЛ», Фармацевтична фабрика «ВІОЛА», ТОВ «БіоТестЛаб», АТ «Фармак»).

На прикладі АФІ пептидної природи: з низькою молекулярною масою (етилловий естер N-фенілацетил-1-пролілгліцину) та високою молекулярною масою (антагоніст інтерлейкіну 1 β), за допомогою «ExpSys Nasalia» розроблено склади рецептури, які потім підтверджені відповідними експериментальними методами досліджень (фізико-хімічними, біофармацевтичними, реологічними, термогравіметричними, мікробіологічними, біологічними).

Результати досліджень назального рідкого гелю з етиловим естером N-фенілацетил-1-пролілгліцину дозволили опрацювати інформаційний лист № 70-2020 «Виготовлення інтраназального гелю з діючою речовиною етиловий ефір N-фенілацетил-1-пролілгліцину в умовах аптеки» Укрмедпатентінформ МОЗ України. Матеріали інформаційного листа впровадженні в практику низки вітчизняних та закордонних аптекних закладів: ПрАТ «Ліки Кіровоградщини» м. Кропивницький, ПКВО «Фармація» м. Миколаїв, КП «Фармація» КМР м. Кривий ріг, КП «Примула» м. Запоріжжя, ПП «Медична Лабораторія Сіместа» м. Одеса, ФОП Штучна Н. І. Аптека № 80 м. Слов'янськ, Обласного комунального підприємства «Фармація» м. Дніпро, Petersberg-Apotheke Heinrichstraße 56 99817 Eisenach, Німеччина.

Для ефективного транспортування назальних рідких гелів до носової порожнини дисертантом уперше розроблено первинну упаковку – назальну насадку одноразову стерильну. На створену упаковку, назальну насадку стерильну для одноразового застосування розроблено технологію виготовлення в лабораторних та промислових умовах і опрацьовано

нормативно-технічну документацію – технічні умови на виготовлення назальної насадки стерильної для одноразового застосування та одержано Висновок державної санітарно-епідеміологічної експертизи Державної служби України з питань безпеки. Технологію промислового виготовлення виробу «Насадка назальна для одноразового застосування, стерильна» апробовано ТОВ «МОБІЛЬ МЕДІКАЛ».

За результатами досліджень розроблено склад та технологію назального гелю з IL-1Ra, технологію якого апробовано в умовах промислового виробництва ТОВ «МОБІЛЬ МЕДІКАЛ».

Деякі результати наукових досліджень впроваджено в науково-дослідну та навчально-методичну роботу кафедр, лабораторій, інститутів вітчизняних закладів.

Повнота викладу основних результатів дисертації в наукових фахових виданнях. Наукові праці, які висвітлюють основний зміст роботи опубліковані в міжнародних та вітчизняних фахових виданнях. За матеріалами дисертації опубліковано 31 наукову працю, а саме: 22 статті (із них 13 – у наукових фахових виданнях України, 8 у закордонних за напрямом дисертації, 3 з яких цитується наукометричною базою SCOPUS, 2 з яких цитується наукометричною базою Web of Science), 2 патенти на корисну модель, 6 тез доповідей, 1 інформаційний лист. Опубліковані роботи в повній мірі відображають зміст дисертаційної роботи.

Зауваження щодо оформлення дисертації та автореферату, завершеності дисертації в цілому. Дисертаційна робота Бурлаки Богдана Сергійовича побудована у відповідності до вимог до докторських дисертацій і складається з анотації, вступу, восьми розділів, загальних висновків, списку літературних джерел та дев'яти додатків. Робота викладена на 441 сторінці друкованого тексту, обсяг основного тексту складає двісті дев'яносто дві сторінки. Робота добре ілюстрована наочним матеріалом (таблицями та рисунками). Список використаних джерел літератури – чотириста вісімдесят п'ять найменувань, з яких сімдесят одне джерело кирилицею.

У **вступі** дисертантом наведено актуальність теми роботи, зв'язок роботи з запланованими науково-дослідними роботами, окреслено мету та задачі, які потрібно вирішити для поставленої мети. Охарактеризовано наукову новизну та практичну значимість роботи.

Розділ 1. Досягнення в галузі лікарських форм церебропротективної дії. Сучасний погляд на інтраназальні лікарські форми (огляд літератури). Розділ присвячено систематизації літературних даних щодо цереброваскулярних захворювань, патогенетичних механізмів виникнення ішемії та напрямків її терапії. Наведено характеристику назальної порожнини та досліджень в області назальних лікарських засобів для місцевого та системного застосування. Охарактеризовано види первинних упаковок, які застосовуються в практичній фармації для інтраназальних лікарських засобів.

Розділ 2. Матеріали та методи досліджень. Містить характеристику активніючих сполук та допоміжних речовин: розчинників, мукоадгезивних компонентів, енансерів адсорбції, які використані для виготовлення

інтраназальних рідких гелів. Наведено методи та методики – фізико-хімічні, біофармацевтичні, термогравіметричні, мікробіологічні, біологічні, які використано в експериментальних дослідженнях.

Розділ 3. Обґрунтування вибору загальної методології одержання назальних лікарських засобів для транспортування АФІ через ніс-мозок. В розділі описано методологію фармацевтичної розробки інтраназальних мукоадгезивних гелів. Наведено біологічні, фізико-хімічні та технологічні фактори, які ймовірно впливатимуть на транспортування АФІ через ніс-мозок. Охарактеризовано особливості фармацевтичної розробки назальних лікарських форм для системного застосування: проникність через ГЕБ, утримання АФІ в носовій порожнині, рН 4,5-6,5, ефективність при температурі 29-37 °С, використання мукоадгезивних компонентів, розчинників, зволожувачів. Враховуючи різноманіття факторів, дисертантом розроблено методологію на базі якої створено експертну систему «ExpSys Nasalia», яка містить розроблені моделі машинного навчання для прогнозу проникності АФІ через гематоенцефалічний бар'єр та прогнозу відсутності фармацевтичної несумісності в складі рецептури. За результатами досліджень, автором спроектовано назальну насадку одноразову стерильну для транспортування назальних мукоадгезивних гелів до носової порожнини, технологію якої апробовано в промислових умовах.

Розділ 4. Маркетингові дослідження з визначення перспективності впровадження назальних лікарських засобів системної дії. Містить дані щодо маркетингових досліджень вітчизняного ринку назальних лікарських засобів та психостимулюючих і ноотропних засобів групи N06BX. Наведені дисертантом результати дослідження свідчать про низьку конкуренцію на ринку інтраназальних системних препаратів та високу конкуренцію у інтраназальних місцевих. Встановлено, що засоби групи N06BX є малодоступними, тому автор робить висновок про доцільність створення нових лікарських засобів для системного застосування.

Розділ 5. Наукове та експериментальне обґрунтування технології отримання назальних засобів системної дії з похідним гліцину. Розділ присвячено створенню складу, за допомогою розробленої експертної системи, та технології рідкого назального гелю на прикладі речовини пептидної природи низької молекулярної маси (N-фенілацетил-1-пролілгліцину етиловий естер). Експериментальними дослідженнями проведено вивчення динаміки вивільнення АФІ з назального рідкого гелю, його реологічних характеристик, термогравіметричних властивостей суміші компонентів. Мікробіологічними дослідженнями підтверджено доцільність введення консерванту до складу рецептури. Запропоновано упаковку, та спрогнозовано термін придатності.

Розділ 6. Наукове та експериментальне обґрунтування технології отримання назальних засобів системної дії з рецепторним антагоністом інтерлейкіна-1 β (IL-1Ra). Наведено приклад розробки інтраназального рідкого гелю з АФІ пептидної природи високої молекулярної маси (антагоніст рецепторів інтерлейкіну-1 β (IL-1Ra)). Розробленою експертною системою запропоновано склад рецептури, а проведеними експериментальними

дослідженнями визначено фармако-технологічні показники розробленої лікарської форми. Мікробіологічними дослідженнями визначено доцільність введення консерванту. Встановлено термін придатності в запропонованій упаковці.

Розділ 7. Дослідження деяких параметрів безпечності розроблених назальних засобів. Розділ присвячено визначенню деяких параметрів безпечності розроблених попередньо інтраназальних рідких гелів з N-фенілацетил-1-пролілгліцину етиловим естером та IL-1Ra (РАІЛ). Встановлено, що розроблені гелі є безпечними, не призводять до загибелі тварин і відносяться до VI класу токсичності (відносно нешкідливі речовини), не викликають місцевоподразнювальної і алергізуючої дії. Результати експериментальних токсикологічних досліджень, розроблених за допомогою нової інформаційної технології, лікарських форм – гелів для назального застосування етилового естеру N-фенілацетил-1-пролілгліцину та IL-1Ra, демонструють їх безпечність та нешкідливість, що є підставою для проведення першої фази клінічних випробувань.

Розділ 8. Вивчення специфічної (церебропротективної) активності розроблених назальних гелів. У розділі дисертантом наведено результати всебічного вивчення церебропротективної активності у розроблених інтраназальних рідких гелів. Встановлено, що гель з етиловим естером N-фенілацетил-1-пролілгліцину (ноопептом) позитивно впливав на неврологічний статус і рівень HSP₇₀ у тканинах головного мозку тварин на моделі розсіяного склерозу, а також на показники когнітивно-мнестичних функцій ЦНС щурів після кетамінової анестезії.

Розроблений гель РАІЛ позитивно впливав на неврологічні порушення по McGraw, молекулярно-біохімічні маркери нейропротекції: глутатіон, нітротирозин, HSP₇₀ в головному мозку тварин з ХЦІ на 4 та 18-ту добу експерименту, а також на щільність c-fos-позитивних клітин та bcl-2 білку у головному мозку щурів з кетаміновим наркозом.

Відповідно, автор робить висновок, про те що отримані результати є експериментальним обґрунтуванням для подачі в ДЕЦ МОЗ України документів з метою отримання дозволу для 1 фази клінічних випробувань нових лікарських форм – інтраназальних гелів з ноопептом і РАІЛ.

Загальна оцінка роботи є **беззаперечно позитивною**. При розгляді дисертаційної роботи виникли деякі запитання та рекомендації:

- в третьому розділі наводяться аспекти розробки моделей машинного навчання для проникності АФІ через гематоенцефалічний бар'єр. Для виділення характеристик молекул використано набір ознак (дескрипторів), який за кількістю ознак значно більший в порівнянні набором дескрипторів для моделей машинного навчання прогнозу відсутності фармацевтичної несумісності в складі рецептури. Чому така різниця в дескрипторах?
- в п'ятому та шостому розділі Ви наводите приклад розробки

інтраназальних рідких гелів з АФІ пептидної природи різної молекулярної маси. Чому при виборі АФІ акцентується увага на різній молекулярній масі?

- у своїй роботі Ви отримали переконливі дані про наявність нейропротективної дії гелю РАІІ та Ноопепту в умовах моделювання кетамінового наркозу. Який механізм цієї дії? Це вплив на аміноспецифічні структури мозку або вплив на деякі механізми ендогенної нейропротекції?
- як Ви вважаєте, наскільки фармакологічне придушення Th1-цитокінового механізму нейродегенерації є обґрунтованим в лікуванні розсіяного склерозу. Яка перспектива у цитокінової нейропротекції при використанні Вашого інтраназального гелю РАІІ ?
- виходячи з загальноприйнятої концепції нейропротекції і, базуючись на власних результатах дослідження, на якому етапі нейропротективної терапії Ви плануєте використовувати блокатор у вигляді інтраназального гелю - на первинному або вторинному?

Наведені недоліки не впливають на позитивну оцінку роботи, а також на теоретичну та практичну значимість одержаних результатів.

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам. На підставі зазначеного вище можна зробити висновок, що дисертаційна робота *Бурлаки Богдана Сергійовича на тему: «Теоретичне обґрунтування складу і експериментальні дослідження інтраназальних лікарських форм церебропротективної дії»* на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук є завершеною науковою працею, за обсягом проведених досліджень, актуальністю, науковою новизною, теоретичним та практичним значенням, ступенем обґрунтованості наукових положень та висновків, повнотою викладу у фахових виданнях повністю відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів» та вимогам, які ставляться до дисертаційних робіт на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – «Технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація».

Офіційний опонент

завідувачка кафедри загальної та клінічної фармації
Дніпровського державного
медичного університету,
д. фарм. н., професор



О. А. Подплетня
ЗАСВІДЧУЮ
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ
МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
09. березня 2020р.
