ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу

Фареса Рамі

на тему: «Розробка складу та технології комбінованого лікарського препарату для лікування гострих кишкових інфекцій» представлену на офіційний захист у спеціалізовану вчену раду Д 64.605.02 при Національному фармацевтичному університеті на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація

Актуальність теми. На сьогодні в Україні, як і в усьому світі, проблема гострих кишкових інфекцій (ГКІ) не втрачає своєї актуальності протягом тривалого часу, що пояснюється низкою факторів, як широкий спектр можливих збудників захворювання при недостатньому рівні їх верифікації, велика розповсюдженість патології.

У ролі збудників діарейних захворювань можуть виступати віруси, бактерії, найпростіші. Найчастіше вірусними агентами є ротавіруси, кишкові аденовіруси, астровіруси, коронавіруси. Серед бактеріальних збудників поширеними є холерний вібріон, сальмонела, кампілобактер, ентеротоксигенні, ентероінвазивні та ентерогеморагічні ешерихії, клостридії. ГКІ також можуть виникнути на тлі протозойної інфекції. У пацієнтів з імунодефіцитом діарейні захворювання можуть бути спричинені цитомегаловірусом, атиповими мікобактеріями.

Частота виявлення мікст-інфекції (вірусно-вірусної чи бактеріально-вірусної) при ГКІ суттєво зросла. Сьогодні близько 80% ГКІ зумовлені мікст-інфекцією, яка характеризується більш тяжким діарейним та інтоксикаційним синдромом. У разі мікст-інфекції розвивається змішаний тип діареї.

Наразі спостерігається тенденція до комплексного лікування ГКІ із застосуванням антимікробних препаратів, ентеросорбентів, про- і пребіотиків, а також препаратів для зміцнення імунітету організму.

Важливий напрямок для розширення асортименту вітчизняних лікарських засобів – це створення нових оригінальних комбінованих препаратів на основі субстанцій, зокрема ніфуроксазиду та плантаглюциду, що мають високу ефективність, безпечність, якість і, головне, доступність для широких верств населення, що дозволить комплексно впливати на лікування захворювань ГКІ та прискорювати процес одужання, що є актуальним завданням сучасної медицини і фармації.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є продовженням досліджень, що проводяться співробітниками кафедри заводської технології ліків НФаУ в напрямку розробки нових комбінованих лікарських засобів. Дисертація виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету («Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини», № державної реєстрації 0114U000945), тема дисертації була затверджена ученою радою НФаУ (протокол № 11 від 20.06.2013 р.), уточнена (протокол № 105 від 27.11.2018 р.).

Наукова новизна отриманих результатів. В результаті досліджень обґрунтовано доцільність створення лікарського препарату у формі капсул «Діаплант», до складу якого входить комбінація ніфуроксазиду з плантаглюцидом, для комплексного лікування ГКІ.

Плантаглюцид в поєднанні з ніфуроксазидом сприяв розширенню спектра дії останнього. Розроблений препарат «Діаплант» має високу антимікробну, протизапальну, спазмолітичну та детоксикаційну активність, нормалізує перистальтику кишечника.

Розроблено науково-методологічний підхід до створення капсул із застосуванням технології роздільного приготування мас для інкапсулювання.

Уперше теоретично та експериментально обґрунтовано склад і технологію нового вітчизняного лікарського препарату «Діаплант», діючі речовини якого розширюють спектр дії препарату та комплексно впливають на лікування ГКІ. Розроблено методики контролю якості (МКЯ) капсул «Діаплант», визначені умови і термін зберігання, які включено до проєкту МКЯ.

За результатами проведених досліджень подано заявку на одержання патенту України на винахід від 09.12.2019 р. № а 2019 11754 та одержано патент України на корисну модель від 12.01.2016 р. № 103886 «Лікарський засіб антимікробної, протизапальної та спазмолітичної дії».

Практичне значення одержаних результатів. Створено лікарський препарат у формі капсул «Діаплант», що містить як діючі речовини ніфуроксазид у комбінації з рослинною субстанцією плантаглюцидом, для комплексного лікування ГКІ.

На базі ТОВ «ФК «Здоров'я» проведено апробацію технології та методів контролю якості капсул «Діаплант» (акт апробації від 21.01.16 р.). У результаті проведеного дослідження установлено, що напрацьовані зразки відповідають вимогам проєкту МКЯ на цей препарат.

Фармакоекономічні дослідження підтвердили, що розроблений новий комбінований препарат «Діаплант» буде доступним для вітчизняного покупця і конкурентоспроможним на фармацевтичному ринку України.

Фрагменти роботи упроваджено у навчальний процес низки закладів вищої освіти (ЗВО): кафедри фармації Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова (акт впровадження від 1.09.2020 р.), лабораторії фітохімії та технології готових лікарських форм ДП «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції»

(акт впровадження від 11.04.2019 р.), кафедри військової фармації Української військово-медичної академії (акт впровадження від 15.09.2020 р.), кафедри технології ліків Запорізького державного медичного університету (акт впровадження від 3.09.2020 р.), кафедри заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету (акт впровадження 19.10.2020 р.).

Особистий внесок здобувача. Дисертантом особисто проведено пошук і аналіз джерел літератури щодо сучасних тенденцій комплексної терапії ГКІ.

У наукових працях, опублікованих зі співавторами, здобувачем проведено дослідження фізико-хімічних і технологічних властивостей лікарських субстанцій ніфуроксазиду і плантаглюциду, а також їх сумішей з допоміжними речовинами. Теоретично обгрунтовано та експериментально підтверджено склад і технологію капсул «Діаплант». Вивчено властивості і проведено розробку та валідацію методів аналізу препарату «Діаплант». Розроблено проєкти МКЯ і технологічного регламенту для препарату. Результати фізико-хімічних, технологічних, біофармацевтичних досліджень оброблені, систематизовані та проаналізовані дисертантом.

Персональний внесок в усіх опублікованих зі співавторами працях (Л. О. Бобрицькою, С. М. Дроговоз, Н. В. Поповою, О. С. Шпичаком, В. І. Гриценко, Т. А. Германюк, О. С. Назаровою, О. В. Кривов'яз, І. О. Лобовою, А. В. Кононенко, Т. І. Івко, Т. П. Осолодченко, Т. В. Зборовською, О. Ю. Тозюк, О. А. Бобровською, О. П. Баліцькою, Н. А. Гербіною) наведено за текстом дисертації, а також в авторефераті у списку фахових видань.

Співавторами наукових праць дисертанта захищені такі дисертації: Бобрицька Л. О. «Науково-практичне обґрунтування технології твердих лікарських форм антимікробної та противірусної дії», Харків, 2014; Дроговоз С. М. «Сравнительное изучение и особенности действия желчегонных препаратов на желчеобразовательную функцию печени в

норме и патологии», Харків, 1972; Попова Н. В. «Фітохімічні дослідження та стандартизація сировини рослин родин ясноткові, айстрові, пасльонові, ломикаменеві та перспективи їх застосування», Харків, 2012; Шпичак О. С. «Теоретичне та експериментальне обґрунтування складу і розробка технології лікарських апіпрепаратів для застосування у спортивній медицині», Харків, 2016; Гриценко В. І. «Наукове обґрунтування складу та технології лікарських препаратів для лікування захворювань передміхурової залози», Харків, 2015; Германюк Т. А. «Хронические неинфекционные заболевания в популяции Казахстана: преждевременная смертность, инвалидизирующие последствия, метаболические основы профилактики», Новосибірськ, 2000; Назарова О. С. «Обгрунтування і стандартизація складу та технології комбінованих препаратів на гелевій основі протизапальної та венотонічної дії», Харків, 2005; Кривов'яз О. В. «Розробка складу та технології супозиторіїв комбінованої дії на основі продуктів бджільництва», Харків, 2010; Лобова І. О. «Наукове обґрунтування соціально-економічних підходів до підвищення доступності лікарських засобів для лікування хворих з ішемічним інсультом», Харків, 2014; Кононенко А. В. «Фармакологічне вивчення протизапальної активності густого екстракту листя горобини звичайної», Харків, 2014; Івко Т. І. «Оптимізація лікарського забезпечення хворих на цукровий діабет 2 типу на основі маркетингових і фармакоекономічних досліджень», Київ, 2016; Осолодченко Т. П. «Обгрунтування з бактеріологічних підходів складів багатокомпонентних антибактеріальних препаратів для місцевого лікування гнійних ран», Харків, 1992; Зборовська Т. В. «Розробка складу, технології та дослідження антидіарейних препаратів, що містять цинк», Харків, 2012; Тозюк О. Ю. «Пошук та вивчення речовин з актопротекторною дією серед нових похідних 5-r-тіо-тетразоло[1,5-c]хіназоліну (експериментальне дослідження)», Харків, 2015; Бобровська О. А. «Особливості зв'язків антропометричних показників з параметрами центральної гемодинаміки у підлітків різних соматотипів», Львів, 2011; Баліцька О. П.

«Фармакоекономічний аналіз гіпотензивних препаратів», Тернопіль, 2011; Гербіна Н. А. «Обгрунтування складу та розробка технології супозиторіїв з діакамфом і сукцифенатом для лікування проктологічних захворювань», Харків, 2010.

Постанову мети та завдань, обговорення результатів проведено разом із науковим керівником.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи доповідались і обговорювались на: X научно-практической конференции молодых ученых и студентов ТГМУ им. Абу Али Ибн Сино с международным участием «Достижения и перспективы развития медицинской науки» (Душанбе, 2015); науково-практичній конференції «Актуальные вопросы образования, науки и производства в фармации» (Ташкент, 2015); II Міжнародній науково-практичній internet-конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харків, 2015); III Міжнародній науково-практичній internet-конференції «Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики» (Харків, 2015); IX науково-практичній конференції з міжнародною участю «Управління якістю в фармації» (Харків, 2015); науково-практичній конференції «Актуальные вопросы образования, науки и производства в фармации» (Ташкент, 2016); I науково-практичній internet-конференції з міжнародною участю «Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку» (Харків, 2016); XXIII International Scientific And Practical Conference of Young Scientists And Student «Topical issues of new drugs development» (Харків, 2016); III Міжнародній науково-практичній internet-конференції «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харків, 2017); II Всеукраїнській науково-практичній internet-конференції з міжнародною участю «Нанотехнології у фармації та медицині» (Харків, 2018); IV Міжнародній науково-практичній internet-конференції «Технологічні та

біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харків, 2019).

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій дисертації, їх достовірність. Наукові положення, рекомендації і висновки, які сформульовані у дисертаційній роботі, є обґрунтованими і достовірними. Це забезпечується використанням сучасних методів для розробки оптимальних складів та технології лікарських препаратів, підтверджується патентами України, апробацією та впровадженням результатів дисертаційної роботи у навчальний процес ЗВО III–IV рівнів акредитації медичного і фармацевтичного профілю.

Повнота викладу основних результатів дисертації у наукових фахових виданнях. За матеріалами дисертації опубліковано 26 наукових праць, а саме 9 статей у фахових виданнях (3 у закордонних виданнях, з них 1 у виданні, що входить до науковометричної бази Scopus), 3 статті в інших виданнях, 1 патент, 1 закордонна монографія, 12 тез доповідей.

Наведений перелік публікацій, їх зміст та обсяг відповідають темі дисертації, наукові результати та висновки свідчать про їх новизну.

Зміст автореферату повністю ідентичний розділам дисертаційної роботи та відображає суть, обсяг та новизну проведених досліджень.

Загальна оцінка дисертаційної роботи.

У першому розділі **«Проблеми та перспективи лікування гострих кишкових інфекцій. Основні напрямки комплексної терапії»** узагальнено сучасні дані літератури щодо лікування ГКІ. Обгрунтовано вибір ефективного препарату при гострих кишкових інфекціях нітрофуранового ряду – ніфуроксазиду. Розглянуто основні напрямки комплексної терапії та її заходи при ГКІ, які включають застосування антимікробних препаратів, пре- і пробіотиків, ентеросорбентів та препаратів для зміцнення імунітету організму. Проаналізовано імуномодулювальну активність біологічно активних полісахаридів різної

структури. Описано перспективність капсул для створення нових препаратів, зокрема комбінованих, для лікування захворювань різної етіології. Наведено характеристику сучасних допоміжних речовин для розробки складу мас для інкапсулювання.

У другому розділі **«Обґрунтування загальної концепції досліджень. Об'єкти та методи»** викладено методологічні підходи до розробки лікарського препарату для комплексної фармакотерапії ГКІ. Наведено основні властивості субстанцій – ніфуроксазиду і плантаглюциду та допоміжних речовин, які широко застосовуються у фармацевтичній технології при виробництві твердих лікарських форм. Описано методи фізико-хімічних, фармакотехнологічних, аналітичних, мікробіологічних, біологічних досліджень, що були використані в роботі.

У третьому розділі **«Розробка складу і технології капсул з ніфуроксазидом і плантаглюцидом для лікування гострих кишкових інфекцій»** наведено результати маркетингового аналізу ринку лікарських засобів для лікування гострих кишкових інфекцій, обгрунтовано комбінацію діючих речовин для капсул, вивчено фізико-хімічні і технологічні властивості ніфуроксазиду і плантаглюциду, обрано допоміжні речовини, розроблено склад і технологію капсул «Діаплант», проведено фармакоекономічне їх обґрунтування.

Враховуючи результати кристалографічних, фізико-хімічних і фармакотехнологічних досліджень діючих субстанцій ніфуроксазид і плантаглюцид, обґрунтовано доцільність застосування технології роздільного приготування мас для інкапсулювання із цими речовинами. Масу для інкапсулювання з ніфуроксазидом готували методом вологої грануляції. Для обгрунтування вибору зволожувача застосовували реологічну характеристику зв’язувальних мас - пластичну міцність. Експериментально встановлено, що пластична міцність досягає максимуму при зволоженні 10% ПВП (К-29/32). У результаті отримано масу для

інкапсулювання з ніфуроксазидом з добрими технологічними властивостями (маса А).

Для поліпшення технологічних властивостей субстанції плантаглюциду застосовували допоміжні речовини із групи наповнювачів: лактозу 80, МКЦ 102, ди-кальцію фосфат 9214, маніт PARTECK M 200 і сахарозу марки В. Експериментально установлено, що для порошку плантаглюциду доцільно використовувати як наповнювач сахарозу марки В. При змішуванні плантаглюциду із сахарозою отримано масу В.

На підставі проведених досліджень капсул «Діаплант» експериментально обгрунтовано застосування таких допоміжних речовин: ПВП К-29/32 (зволожувач), сахароза марки В (наповнювач), пектин і крохмаль кукурудзяний (комбінація розпушувачів), магнію стеарат (ковзна речовина).

У четвертому розділі **«Стандартизація капсул «Діаплант» та дослідження їх стабільності. Обговорення доклінічних фармакологічних та мікробіологічних досліджень капсул «Діаплант»** описано процеси розробки та валідації МКЯ препарату, а також дослідження з вивчення стабільності капсул «Діаплант». Наведено обговорення доклінічних фармакологічних та мікробіологічних досліджень капсул «Діаплант».

Розробка і стандартизація МКЯ є невід'ємною частиною фармацевтичної розробки лікарського препарату. Тому розробка специфікації на готовий препарат і МКЯ, проведення валідації аналітичних методик є обов'язковим етапом розробки нового лікарського препарату.

Відмічаючи актуальність, наукову і практичну значимість дисертаційної роботи Фареса Рамі слід висловити деякі побажання і зауваження:

1. Стор. 4. Чим підтверджено «власні антибактеріальні властивості полісахаридів, а саме пектинів»?

2. Стор. 24. «Встановлено, что субстанція плантаглюциду потенціює антимікробний ефект ніфуроксазиду за рахунок антибактеріальних властивостей полісахарідів, а сааме пектинів, что входять до складу плантаглюциду.» Висновок про те, що антимікробна активність препарату може бути пов'язана з активністю полісахаридів / пектинів Вами не підтверджена.
3. Стор. 52. Вами зазначено, що вміст «відновлюючих цукрів» у перерахунку на глюкозу від 9 до 20%. При отриманні препарату чи враховується суттєва різниця у вмісті «відновлюючих цукрів»? Необхідно уточнити з яким вмістом цукрів проводилися фармакологічні та мікробіологічні дослідження (17-42). Також необхідно вказати скільки цукрів в препаратах порівняння?
4. Стор. 53. Привести характеристику ПВП.
5. Стор. 70. Відсутній метод визначення мікробіологічної чистоти капсул «Діаплант» і не вказані норми ДФУ.
6. Стор. 108. Прошу довести, що використовуються конценрації діючих речовин ніфуроксазиду і плантаглюциду по 200 мг при співвідношенні 1:1?
7. Стор. 118. Висновок 4. Зазначено, «що пластична міцність досягає максимому при зволоженні 10% ПВП з мінімальною вологістю 17%. У той же час на стор. 93 зазначено, «що максимальне значення пластичної міцності досягається при 7-9% вологості» діапазон вологості 23-25%. Пояснити.
8. Стор. 132-135. Прошу пояснити наведені рис. хроматограм?
9. Стор. 138. Чи проводиться стандартизація сировини по цукрам з 17 до 42?

Проте, вказані зауваження і побажання не мають принципового характеру і не впливають на наукову, практичну значимість роботи і на загальну позитивну оцінку дисертації.

Висновок про відповідність дисертації вимогам Порядку присудження наукових ступенів.

Дисертаційна робота Фареса Рамі на тему "Розробка складу та технології комбінованого лікарського препарату для лікування гострих кишкових інфекцій" є закінченою науковою працею. За актуальністю обраної теми, новизною одержаних результатів, об'ємом виконаних досліджень та отриманими практичними результатами, публікаціями у фахових виданнях, дисертаційна робота повністю відповідає вимогам постанови КМУ від 24.07.2013 р. № 567 (зі змінами) Порядку присудження наукових ступенів, що висуваються до кандидатських дисертацій, а її автор - Фарес Рамі заслуговує присудження наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація.

Офіційний опонент:
доктор фармацевтичних наук,
професор кафедри біотехнології,
біофізики та аналітичної хімії
НТУ «Харківський
політехнічний інститут» Краснопольський Ю.М.

Підпис
ЗАСВІДЧУЮ:
вчений секретар
Національного технічного університету
"Харківський політехнічний інститут"
Заковоротний О.Ю.
"07" 04 2021 р.

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
Національний технічний університет "Харківський політехнічний інститут"
код 02071180