ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу ФАРЕСА РАМІ *«Розробка складу і технології комбінованого лікарського препарату для лікування гострих кишкових інфекцій»,* яка представлена до офіційного захисту до спеціалізованої вченої ради 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 дисертації. Гострі кишкові інфекції відносяться до наймасовіших інфекційних захворювань, які характеризуються значною поширеністю, високою частотою розвитку важких форм і ускладнень, особливо у дітей, ризиком формування хронічних гастроентерологічних захворювань.

Щорічно в світі реєструється до 1-1,2 млрд. випадків діарейних захворювань. За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я, діарея займає третє місце серед найпоширеніших захворювань, що мають безпосередню загрозу для життя.

Для лікування кишкових інфекцій лікарі найчастіше призначають лікарські препарати на основі ніфуроксазиду, які є лікарськими засобами № 1 серед аналогічних препаратів на фармацевтичному ринку.

Ніфуроксазид - антибактеріальний препарат, похідний 5-нітрофурану, що відноситься до групи кишкових антисептиків. Показаннями до застосування ніфуроксазиду є гострі кишкові інфекції, хронічний коліт, ентероколіт інфекційної етіології, комплексне лікування дисбіозу кишківника. Діючи місцево в просвіті кишківника, ніфуроксазид має активність відносно більшості представників патогенної кишкової флори (в тому числі штамів-мутантів, стійких до інших протимікробних засобів). Ніфуроксазид активний відносно грампозитивних (сімейство Staphylococcus) і грамнегативних мікроорганізмів (сімейство Enterobacteriaceae - Escherichia, Citrobacter, Enterobacter, Klebsiella, Salmonella, Shigella, Proteus, Yersina spp.), а також Vibrio cholerae.

При фармакотерапії гострих кишкових інфекцій ніфуроксазид часто призначають у комплексній терапії з іншими препаратами протизапальної, спазмолітичної та ентеросорбційної дії.

Лікарський препарат із подорожника великого (Plantago major L.) плантаглюцид зменшує спазми та інтоксикацію організму, нормалізує перистальтику кишківника, має протизапальну дію.

Зараз на фармацевтичному ринку спостерігається тенденція до створення комбінованих препаратів для лікування захворювань різної етіології, в тому числі і для терапії гострих кишкових інфекцій. Раціональна комбінація діючих речовин дозволяє посилити терапевтичний ефект, знизити побічну реакцію і комплексно впливати на захворювання, прискорюючи процес одужання.

Розробка складу та технології нового лікарського препарату, що містить ніфуроксазид у комбінації з рослинною субстанцією плантаглюцидом, є сучасним підходом у лікуванні гострих кишкових інфекцій, при якому висока ефективність гармонійно поєднується з безпекою, доступністю і зручністю застосування.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Робота є продовженням досліджень, що проводяться співробітниками кафедри заводської технології ліків НФаУ в напрямку розробки нових комбінованих лікарських засобів. Дисертація виконана згідно з планом 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 затверджена ученою радою НФаУ (протокол № 11 від 20.06.2013 року), уточнена (протокол № 105 від 27.11.2018 року).

Наукова новизна отриманих результатів. Уперше обґрунтовано доцільність створення нового комплексного лікарського препарату «Діаплант» у формі капсул для комплексного лікування гострих кишкових інфекцій з комбінацією ніфуроксазиду та плантаглюциду. «Діаплант» має антимікробну, протизапальну та спазмолітичну дію, знижує інтоксикацію організму, нормалізує перистальтику кишківника.

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

Розроблено методики контролю якості капсул «Діаплант», визначені умови і термін зберігання, які включено до проєкту методик контролю якості.

За результатами проведених досліджень подано заявку на одержання патенту України на винахід від 09.12.2019 року № 11754 та одержано патент України на корисну модель від 12.01.2016 року № 103886 «Лікарський засіб

антимікробної, протизапальної та спазмолітичної дії», що підтверджує цінність і наукову новизну результатів дисертаційної роботи.

Практичне значення одержаних результатів. На підставі проведених досліджень запропоновано новий комбінований лікарський препарат «Діаплант» у формі капсул, що містить як діючі речовини ніфуроксазид у комбінації з рослинною субстанцією плантаглюцидом, для комплексного лікування гострих кишкових інфекцій.

Опрацьовано проект технологічного регламенту виробництва та методики контролю якості запропонованого лікарського препарату «Діаплант» у формі капсул, які апробовано на базі ТОВ «ФК «Здоров'я» (акт апробації від 21.01.2016 року). За результатами чого встановлено, 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 дисертаційної роботи впроваджено у навчальний процес низки кафедр закладів вищої освіти України: кафедри фармації Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова (акт впровадження від 01.09.2020 року), кафедри військової фармації Української військово-медичної академії (акт впровадження від 15.09.2020 року), кафедри технології ліків Запорізького державного медичного університету (акт впровадження від 03.09.2020 року), кафедри заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету (акт впровадження від 19.10.2020 року) і лабораторії фітохімії та технології готових лікарських форм ДП «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції» (акт впровадження від 11.04.2019 року),

Ступінь обгрунтованості наукових положень, висновків, рекомендацій, що сформульовані у дисертаційній роботі та їх достовірність. Для експериментальних досліджень, що наведені у роботі, були використані органолептичні (опис) та сучасні фармакотехнологічні (плинність, вологовміст, кут природного укосу, насипна густина, густина після усадки, однорідність маси, розпадання), фізико-хімічні (абсорбційна спектрофотометрія в УФ- та видимій ділянках, потенціометричне визначення pH, розчинення, високоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ), тонкошарова хроматографія (ТШХ), мікробіологічні (серійне розведення), біологічні методи дослідження.

Мета і завдання досліджень сформульовані після детального вивчення та аналізу наукової літератури.

Усі наукові положення і висновки, що сформульовані в дисертації, логічно витікають з отриманих результатів. Висновки викладені чітко, коректно і є експериментально обгрунтованими. Достовірність результатів і висновків не викликає сумніву.

Особистий внесок здобувача. Дисертантом особисто проведено пошук і аналіз джерел літератури щодо сучасних тенденцій комплексної терапії гострих кишкових інфекцій. 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 методик контролю якості і технологічного регламенту для препарату. Результати фізико-хімічних, технологічних, біофармацевтичних досліджень оброблені, систематизовані та проаналізовані дисертантом.

Постановку мети та завдань досліджень, обговорення отриманих результатів проведено разом із науковим керівником.

Структура та зміст дисертаційної роботи. Дисертаційна робота Фареса Рамі викладена на 193 сторінках машинопису (обсяг основного тексту 149 сторінок), складається зі вступу, 4 розділів, загальних висновків, списку літератури і додатків. Робота ілюстрована 27 таблицями і 31 рисунком. Бібліографія містить 155 джерел літератури, з них 97 іноземних.

Структура та оформлення дисертаційної роботи в цілому відповідає діючим вимогам.

У *вступі* обгрунтовано актуальність теми дисертації, визначено предмет та об’єкти дослідження, мету і завдання, розкрито наукову новизну, теоретичне та практичне значення роботи, зазначено особистий внесок дисертанта та ступінь апробації одержаних результатів.

У *першому розділі* дисертантом узагальнено сучасні дані літератури щодо лікування гострих кишкових інфекцій. Обгрунтовано вибір ефективного препарату при гострих кишкових інфекціях нітрофуранового ряду – ніфуроксазиду. Розглянуто основні напрямки комплексної терапії та її заходи при гострих кишкових інфекціях. Наведено характеристику полісахаридів як потенційних модифікаторів біохімічних реакцій, що впливають на імунну систему організму. В даний час на основі біологічно активних полісахаридів розробляються нові лікарські препарати і біологічно активні добавки. Описано перспективність капсул як раціональної лікарської форми для створення нових препаратів, зокрема комбінованих, для лікування захворювань різної етіології.

У *другому розділі* викладено методологічні підходи до розробки лікарського препарату для комплексної фармакотерапії гострих кишкових інфекцій. Наведено основні властивості субстанцій – ніфуроксазиду і плантаглюциду та допоміжних речовин. Описано методи фізико-хімічних, фармакотехнологічних, аналітичних, мікробіологічних, біологічних досліджень, що були використані в роботі.

Третій розділ містить результати маркетингового аналізу ринку лікарських засобів для лікування гострих кишкових інфекцій. Також 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.

На підставі результатів кристалографічних, фізико-хімічних і фармакотехнологічних досліджень діючих субстанцій ніфуроксазиду і плантаглюциду, обґрунтовано доцільність застосування технології роздільного приготування мас для інкапсулювання із цими речовинами. Масу для інкапсулювання з ніфуроксазидом (маса А) готували методом вологої грануляції. Для обгрунтування вибору зволожувача застосовували реологічну характеристику зв’язувальних мас - пластичну міцність.

Експериментально встановлено, 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). За результатами проведених фармакоекономічних досліджень установлено, що розроблений комбінований препарат «Діаплант» буде доступним для вітчизняного покупця.

У *четвертому розділі* описано процеси розробки та валідації методик контролю якості препарату, а також дослідження з вивчення стабільності капсул «Діаплант».

Розроблено методику кількісного визначення ніфуроксазиду методом абсорбційної спектрофотометрії у видимій ділянці для проведення тестів «Кількісне визначення» та «Ідентифікація» у комбінованому препараті «Діаплант» у формі капсул.

Апробовано методику кількісного визначення відновлювальних цукрів, у перерахунку на глюкозу, методом абсорбційної спектрофотометрії у видимій ділянці, при проведенні аналізу плантаглюциду в комбінованому

препараті «Діаплант». Як альтернативну методиуа кількісного визначення відновлювальних цукрів, у перерахунку на глюкозу, апробовано методику з використанням методу рідинної хроматографії.

Апробовано методику ідентифікації компонентів плантаглюциду, а саме: глюкози, галактози, рамнози, арабінози, ксилози, кислоти галактуронової чи глюкуронової, у капсулах із використанням методу тонкошарової хроматографії. Складено специфікацію для контролю якості комбінованого лікарського препарату у формі капсул «Діаплант».

Наведено результати доклінічних фармакологічних та мікробіологічних досліджень капсул «Діаплант».

Висновки до дисертації об'єктивні, чіткі та належним чином аргументовані. У них висвітлено всі основні результати проведеної роботи.

Рекомендації щодо використання одержаних результатів дисертації. Подальше використання отриманих при виконанні роботи результатів рекомендовано у науково-дослідних, навчальних закладах, фармацевтичних та хімічних підприємствах при розробці складу та технології комбінованого лікарського препарату у формі капсул для комплексного лікування гострих кишкових інфекцій. Також рекомендовано впровадити розроблений лікарський препарат «Діаплант» у промислове виробництво.

Повнота викладення основних результатів дисертації в опублікованих роботах і авторефераті. 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 та повністю розкривають зміст дисертаційної роботи.

Зауваження щодо змісту і оформлення дисертації та автореферату, завершеності дисертації в цілому. Дисертаційна робота Фареса Рамі в цілому є завершеною науковою працею, викладена чітко і логічно, добре оформлена та структурована, виконані на сучасному науковому рівні.

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

Проте, при загальній позитивній оцінці дисертації, відмічаючи її беззаперечну актуальність, наукову та практичну значимість є деякі зауваження, запитання та пропозиції:

1. У першому розділі, крім імуномоделюючої активності полісахаридів,

бажано було б описати інші властивості цих речовин та перспективу їх використання при розробці нових лікарських препаратів.

2. Добре було б повніше розкрити питання сировинної бази для отримання плантаглюциду, як складової частини капсул «Діаплант».
3. У роботі застосовували технологію роздільного приготування мас для інкапсулювання: маса А з ніфуроксазидом та маса В із плантаглюцидом. Доцільно детальніше пояснити як Вами була досягнута однорідність маси для інкапсулювання?
4. Важливим показником якості, що впливає на біодоступність капсул, є розчинення. Його корекція була здійснена шляхом підбору відповідного розпушувача. Чому в специфікації показник «Розчинення» вказаний лише для ніфуроксазиду?
5. Результати доклінічних фармакологічних та мікробіологічних досліджень капсул «Діаплант» доцільно було навести в окремому розділі.
6. У роботі зустрічаються граматичні помилки, невдалі та неточні вирази.

Проте, вказані зауваження і побажання не мають принципового характеру і не знижують загальної позитивної оцінки та значення дисертаційної роботи.

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам. Дисертаційна робота *"Розробка складу та технології комбінованого лікарського препарату для лікування гострих кишкових інфекцій"* є самостійною завершеною науковою працею, яка за своєю актуальністю, ступенем обґрунтованості наукових положень, висновків, новизною одержаних результатів, об'ємом виконаних досліджень та отриманими практичними результатами відповідає вимогам до кандидатських дисертацій Постанови Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 року №567 (зі змінами) «Про порядок присудження наукових ступенів…», , 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, доцент,
головний технолог
ТОВ «Виробничо-торгівельна фірма «ЕКМІ» **В.П.Попович**

Підпис Поповича В.П. засвідчую:
начальник відділу кадрів ТОВ «ВТФ «ЕКМІ» *І.В.Проценко*