

## ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу

**Семченко Катерини Валентинівни**

**«Теоретичне та наукове обґрунтування фармацевтичної розробки комбінованих лікарських препаратів для комплексного лікування гельмінтоzів системи травлення»**, представлена до захисту в спеціалізовану вчену раду Д 64.605.02 при Національному фармацевтичному університеті на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація

### **Актуальність теми.**

Завданням сучасної фармацевтичної технології є створення і впровадження у виробництво ефективних, безпечних та економічно доступних лікарських засобів (ЛЗ), що відповідає загальнонаціональній політиці імпортозаміщення.

Сьогодні проблема гельмінтоzів є особливо гострою і вимагає комплексного підходу. Вивчення особливостей діагностики, клінічних проявів, патогенезу і фармакотерапії існуючими препаратами та пошук нових методів лікування і ЛЗ вивчаються багатьма ученими України та світу.

Рівень захворюваності на гельмінтоzи в Україні постійно змінюється і вимагає регулярного контролю. За даними офіційної статистики, у 2015 р. в Україні були розповсюджені 25–30 видів гельмінтів, з них 73,7 % припадало на ентеробіоз, 22,4 % – на аскаридоз, 3,3 % – на трихоцефальоз, до 0,6 % – інші гельмінти. У 2020 р. рівень захворюваності склав 1333 людини на 100 тис. населення країни.

Вітчизняний досвід лікування гельмінтоzів спирається на поєднанні традиційних схем лікування та рекомендацій бази доказової медицини, що є доступною до використання фахівцями. Зокрема, виділяють три основні етапи лікування: перший – підготовчий, другий – етіотропне лікування та третій – усунення наслідків перенесеного захворювання та відновлення організму.

Існуючий асортимент лікарських препаратів (ЛП) на вітчизняному фармацевтичному ринку відрізняється стабільно високим попитом на препарати цієї групи, але не задоволяє повною мірою потреб населення у протигельмінтних засобах, оскільки представлені ЛП є виключно монопрепаратами.

Встановлено, що станом на 5 лютого 2020 р. ЛЗ групи P02B (лікарські засоби для лікування трематодозів) відсутні на ринку України. При цьому фактично в Україні виробляється 41,67 % протигельмінтних препаратів, а інші належать з-за кордону.

Також асортимент протигельмінтних засобів має обмежену кількість пропозицій для забезпечення потреб дитячого населення як за якістю складом, так і асортиментом лікарських форм (ЛФ).

Особливу актуальність проблеми становить істотне погіршення загального стану здоров'я пацієнтів унаслідок перенесеного гельмінтузу та можливі ускладнення. Найчастіше мають місце порушення з боку гепатобіліарної системи та шлунково-кишкового тракту в цілому. Також вагомою часткою ускладнень перенесеного гельмінтузу є погіршення роботи імунної системи. Все частіше дослідники реєструють зв'язок гельмінтоzів, особливо хронічних форм, із розвитком онкологічних захворювань у пацієнта. Однак ЛЗ, спрямованих на відновлення організму пацієнта та усунення наслідків перенесеного гельмінтузу, на фармацевтичному ринку України немає.

Таким чином, дисертаційна робота Семченко Катерини Валентинівни присвячена актуальній проблемі фармації – теоретичному обґрунтуванню та експериментальній розробці складу та технології вітчизняних протигельмінтних ЛП комбінованого складу для лікування та профілактики гельмінтоzів травної системи у дорослих та дітей, а також усунення наслідків перенесених захворювань.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану експертної проблемної комісії «Фармація» МОЗ та НАМН України і є фрагментом науково-

дослідної роботи Національного фармацевтичного університету «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини» (№ державної реєстрації 0114U000945). Тема дисертаційного дослідження затверджена вченовою радою НФаУ (протокол № 2 від 30.10.2017 р.).

### **Наукова новизна одержаних результатів.**

У дисертаційній роботі уперше запропоновано методологію фармацевтичної розробки оригінальних ЛП для фармакотерапії гельмінтоzів травної системи на різних етапах лікування з подальшим усуненням наслідків перенесеного гельмінтуzu та відновлення організму, на підставі якого проведено фармацевтичну розробку таблеток, вкритих оболонкою, пастилок жувальних та капсул.

За результатами фізико-хімічних, біофармацевтичних, фармако-технологічних, мікробіологічних і біологічних досліджень теоретично й експериментально обґрунтовано склад і опрацьовано оптимальну технологію ЛП «АП-гельмін» (на основі альбендазолу та празиквантелу), «Альбенпаст» (на основі альбендазолу), «Фітогельмін» (на основі сухих екстрактів ЛРС).

Уперше теоретично обґрунтовано та експериментально доведено методом біологічного скринінгу доцільність поєдання альбендазолу та празиквантелу в складі таблетованої форми та встановлено оптимальне співвідношення цих речовин.

За результатами теоретичних та експериментальних досліджень, враховуючи особливості введення АФІ та допоміжних речовин у желатинову масу запропоновано дитячу ЛФ для лікування гельмінтоzів травної системи на основі альбендазолу – пастилки жувальні.

Теоретично та експериментально обґрунтовано склад та технологію виготовлення ЛП у формі капсул на основі комплексу екстрактів сухих ЛРС для усунення наслідків перенесеного захворювання та відновлення організму.

На основі проведених досліджень визначено оптимальні умови зберігання і термін придатності, а також розроблено проєкти технологічних

регламентів та МКЯ на препарати «АП-гельмін», «Альбенпаст» та «Фітогельмін».

Наукова новизна досліджень захищена патентом України на корисну модель № 142220 «Антигельмінтний засіб на основі альбендазолу та празиквантелу» від 25.05.2020 р., патентом України на корисну модель № 142205 «Антигельмінтний засіб для застосування у педіатрії» від 25.05.2020 р.; зареєстровано заявики на патенти на винахід № a201910236 «Антигельмінтний засіб на основі альбендазолу та празиквантелу» від 07.10.2019 р. та № a201910385 «Антигельмінтний засіб для застосування у педіатрії» від 15.10.2019 р.

### **Практичне значення одержаних результатів.**

Уперше створено та запропоновано для практичної фармації і медицини три оригінальні вітчизняні препарати: «АП-гельмін» та «Альбенпаст» для етіотропного лікування гельмінтоzів у дорослих та дітей та «Фітогельмін» для відновлення організму після перенесеного захворювання у дорослих.

Розроблено проекти технологічних регламентів та МКЯ на оригінальні препарати «АП-гельмін», «Альбенпаст», «Фітогельмін». Проведено доклінічні дослідження препаратів, якими підтверджено наявність специфічної активності та їх нешкідливість.

Розроблено для екстемпорального виробництва та упроваджено у роботу низки аптек ЛП у формі капсул твердих для профілактики гельмінтоzів та відновлення організму після перенесеного захворювання та зборів із протигельмінтною активністю.

Розроблено, затверджено ЕПК «Фармація» та видано МОЗ України інформаційні листи, які упроваджено в практику низки виробничих аптек України, а саме: «Склад та технологія приготування протигельмінтного збору в аптечних умовах» № 378-2018, «Склад та технологія приготування протигельмінтного збору для лікування нематодозів в аптечних умовах» № 379-2018, «Склад та технологія приготування протигельмінтного збору для лікування цестодозів в аптечних умовах» № 377-2018.

Розроблено та затверджено вченого радою НФаУ методичні рекомендації для створення ЛП з протигельмінтною активністю на основі ЛРС та їх похідних «Фармакотерапія гельмінтоzів травної системи та розробка протигельмінтних фітозасобів: аналіз вітчизняного й світового досвіду».

Окремі фрагменти дисертаційного дослідження упроваджено у науково-дослідну роботу та навчальних процесах низки фармацевтичних та медичних закладів вищої освіти України, а саме: кафедр заводської технології ліків, аптечної технології ліків, технологій фармацевтичних препаратів та фармакогнозії Національного фармацевтичного університету (м. Харків) (акти впровадження від 08.12.2020 р.), кафедри технології ліків Запорізького державного медичного університету (акт впровадження від 16.12.2020 р.), кафедри організації та економіки фармації і технології ліків Івано-Франківського національного медичного університету (акт впровадження від 7.11.2019 р.), кафедри технології ліків і біофармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (акт впровадження від 26.11.2019 р.).

#### **Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, що сформульовані у дисертаційній роботі та їх достовірність.**

Наукові положення, висновки і рекомендації, що викладені у дисертації, ґрунтуються на використанні необхідного інформаційного та експериментального матеріалу. Дисертаційні дослідження проведено на належному науковому рівні із застосуванням сучасних методів і статистичної обробки отриманих результатів.

Отже, високий ступінь обґрунтованості та достовірності результатів і висновків, представлених у дисертації Семченко К. В., не викликає сумніву.

#### **Повнота викладу в опублікованих працях.**

За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 56 наукових праць, а саме: 24 статті у наукових фахових виданнях (з них 7 – у закордонних виданнях, 5 цитуються наукометричною базою даних Scopus), 1 методичні рекомендації, 2 патенти України на корисну модель, 3 інформаційних листи, 2 монографії, 18 тез доповідей і 6 статей у збірниках.

## **Обсяг та структура дисертації.**

Дисертаційна робота викладена на 357 сторінках друкованого тексту, складається зі вступу, огляду літератури, 6 розділів експериментальної частини (розділи 2-7), загальних висновків, списку використаних джерел і додатків. Обсяг основного тексту – 293 сторінок друкованого тексту. Робота ілюстрована 104 таблицями та 52 рисунками. Список використаних джерел містить 295 найменувань, з них 105 кирилицею.

У **вступі** обґрунтовано актуальність теми, наведено мету і завдання дослідження, визначено предмет, об'єкти і методи, наукову новизну отриманих результатів і їх практичне значення, особистий внесок здобувача, надано відомості про апробацію результатів дисертації на конференціях і з'їздах, наведено перелік публікацій за темою роботи.

У **першому розділі** описано результати аналізу літературних джерел вітчизняних та закордонних авторів стосовно рівня захворюваності, клінічних проявів та особливостей перебігу гельмінтозів травної системи, рекомендацій з попередження інфікування, основних напрямів фармакотерапії. Показано, що гельмінтози травної системи є важливою проблемою суспільства. Окреслено основні підходи до їх лікування та визначено перспективи розробки вітчизняних лікарських препаратів для дорослих та дітей на 2 та 3 етапах лікування.

Також наведено аналіз доцільності застосування фітопрепаратів як допоміжної терапії при проведенні етіотропного лікування та реабілітаційного фактора на етапі усунення наслідків перенесеного інвазивного захворювання.

У **другому** розділі викладено загальну методологію досліджень щодо створення лікарських засобів у формі таблеток, вкритих оболонкою, пастилок жувальних та капсул для другого та третього етапів лікування гельмінтозів травної системи, яка дозволить отримати препарати із заданими функціональними характеристиками. Розроблена методологія має за основу послідовну реалізацію комплексу фізико-хімічних та фармакотехнологічних досліджень зі створенням відповідних лікарських форм, що відповідають сучасним вимогам. Наведено характеристику АФІ та допоміжних речовин, а також методів, що були

використані у процесі дослідження.

**У третьому** розділі описано результати маркетингових досліджень українського фармацевтичного ринку протигельмінтних препаратів. Зокрема, наведено результати аналізу номенклатури протигельмінтних препаратів, дослідження фармакоекономічних аспектів їх обігу та цінових пропозицій в умовах вітчизняного фармацевтичного ринку.

Установлено, що лікарські препарати групи Р02В (засоби, що застосовуються для лікування трематодозів) станом на лютій 2020 р. відсутні на ринку України. Наявні ЛП представлени виключно монопрепаратами. Показано, що для застосування у педіатричній практиці пропонуються лише суспензії оральні.

Ціновий коридор упаковки для ЛЗ усього сегмента ринку складає від 122,85 до 7,54 грн. Важливо зауважити, що в межах установленого коридору цінових пропозицій, середня ціна препарату закордонного виробництва на 30,0 % перевищує ціну вітчизняних засобів, що підтверджує доцільність створення нових вітчизняних препаратів.

**У четвертому** розділі дисертацією обґрунтовано склад та розроблено технологію одержання таблеток, вкритих оболонкою, на основі АФІ альбендазолу та празиквантелу, призначених для етіотропного лікування гельмінтоуз травної системи у дорослих. Методом біологічного скринінгу обґрунтовано співвідношення АФІ альбендазолу та празиквантелу (1 : 4). На основі фізико-хімічних та фармакотехнологічних досліджень АФІ та їх фіксованої композиції обґрунтовано технологію виготовлення таблеток, вкритих оболонкою.

Для встановлення оптимальних умов проведення вологого гранулювання досліджували параметри часу та температури сушіння отриманого грануляту. Встановлено, що найкращі характеристики мають таблетки-ядра, отримані з грануляту з залишковою вологістю 4,5 %, що досягається при проведенні сушіння при температурному режимі  $50,0 \pm 2,0$  °C протягом 2 год.

Для маскування гіркого смаку та специфічного запаху таблеток-ядер, дисертантом було обрано плівкове покриття Opadry II ®YS-1-7027 White

(«Colorcon», Велика Британія) білого кольору.

Наведено результати контролю якості та стабільності препарату. У результаті фармакологічних досліджень встановлено високу ефективність та нешкідливість таблеток, вкритих оболонкою, «АП-гельмін» на прикладах нематодозів та цестодозів поросят, собак та щурів.

У **п'ятому** розділі наведено результати проведених досліджень зі створення дитячого протигельмінного оромукозного ЛЗ у формі пастилок жувальних на основі альбендазолу для етіотропного лікування гельмінтозів травної системи. На основі експериментальних досліджень обґрунтовано вибір гелеутворювача та проведено біофармацевтичне дослідження смакових характеристик модельних зразків пастилок жувальних з різними ароматизаторами та коригентами смаку. Встановлено, що найкращі смакові характеристики забезпечує коригент смаку фруктоза та ароматизатор фруктовий «лімон». Опрацьовано технологію виготовлення та критичні параметри виробництва пастилок жувальних.

Експериментально встановлено, що пастилки жувальні «Альбенпаст» залишаються стабільними за умов зберігання у полімерному контейнері з контролем першого відкриття у сухому темному місці при температурі не вище 25 °C протягом 24 місяців. Біологічними дослідженнями підтверджено високу ефективність та нешкідливість препарату на моделі спонтанного параспідодерозу білих щурів.

**Шостий** розділ присвячено обґрунтуванню вибору ЛРС для розробки ЛП у формі твердих капсул для застосування на третьому етапі лікування гельмінтозів травної системи: усунення наслідків та відновлення організму пацієнта після перенесеного захворювання. На основі дослідження плинності модельних зразків капсульної маси визначено найбільш раціональну композицію допоміжних речовин: лактози 6,5 мас. %, аеросилу 5,0 мас. %, тальку 2,0 мас. %, магнію стеарату 0,5 мас. %.

Визначено критичні параметри технологічного процесу та наведено технологічну схему виготовлення капсул «Фітогельмін» та проведено аналіз їх

стабільності у процесі зберігання.

**У сьомому** роздлі дисертантом описується розробка низки екстемпоральних лікарських засобів для допоміжної терапії гельмінтоїзів травної системи на етапах усунення збудника захворювання (збори) та відновлення організму після перенесеного захворювання (капсули тверді).

**Висновки** дисертаційної роботи відображають результати поставленої мети і вирішення завдань, містять результати науково-практичних досліджень, обґрунтувань та рекомендацій.

**Зауваження щодо змісту і оформлення дисертації, завершеність дисертації в цілому.**

Відмічаючи актуальність, наукову і практичну значимість дисертаційної роботи Семченко Катерини Валентинівни, необхідно визначити і такі зауваження, питання та рекомендації:

1. При розробці ЛП пастилки жувальні «Альбенпаст» дисертантом рекомендовано первинне пакування в полімерні банки по 30 шт. Чи доцільно це? Чи враховували курс лікування?
2. Підсолоджуваці (фруктоза, сахароза, сорбіт) мають різні коефіцієнти солодкості. Чому використовували однакову кількість підсолоджуваців? Доцільно було б використовувати різні кількості з урахуванням коефіцієнтів.
3. При досліженні стабільності комбінованого ЛП альбеназолу з празиквателом відсутній показник «однорідність дозованих одиниць» (ДФУ 2.9.40). Бажано було б розробити та представити ці дані.
4. Проведені дослідження стабільності препарату «АП-гельмін», таблетки в полімерних банках по 30 шт. Як це пов'язано із способом застосування та дозами ЛП?

Однак, наведені зауваження не є принциповими та суттєвими і не впливають на загальну позитивну оцінку дисертації.

**Відповідність дисертації вимогам «Порядку присудження наукових ступенів».**

На підставі вище викладеного вважаю, що дисертаційна робота **СЕМЧЕНКО Катерини Валентинівни** на тему «**Теоретичне та наукове обґрунтування фармацевтичної розробки комбінованих лікарських препаратів для комплексного лікування гельмінтозів системи травлення**» за актуальністю теми, новизною, теоретичною та практичною значимістю, а також обсягом досліджень, ступенем обґрунтованості наукових положень, висновками є завершеною науковою працею та повністю відповідає вимогам п.10 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. № 567 зі змінами, внесеними згідно з постановами № 656 від 19.08.2015 р. та № 1159 від 30.12.2015 р., що висуваються до докторських дисертацій, а її автор, **Семченко Катерина Валентинівна**, заслуговує присудження наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація

**Офіційний опонент:**

Доктор фармацевтичних наук, професор,  
професор кафедри фармацевтичних дисциплін  
Ужгородського національного університету,  
МОЗ України

  
Л.Г. Алмакаєва

