

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу

СЕМЧЕНКО КАТЕРИНИ ВАЛЕНТИНІВНИ

**«Теоретичне та наукове обґрунтування фармацевтичної розробки
комбінованих лікарських препаратів для комплексного лікування**

гельмінтоzів системи травлення»,

яка 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.

Паразитарні захворювання є однією з найбільш поширених груп серед населення. Останніми роками спостерігається чітка тенденція до зростання рівня захворюваності інвазивної етіології, зокрема, гельмінтоzами. Серед понад 250 видів гельмінтів в Україні виявлено 25-30 видів збудників. Зростання рівня захворюваності на гельмінтоzи пов'язане з антропогенным впливом на об'єкти навколошнього середовища, активною міграцією населення та погіршенням екологічної ситуації.

Згідно з дослідженнями, гельмінтоzи вражают всі без винятку вікові групи. Однак діти набагато частіше хворіють гельмінтоzами, оскільки їм не вистачає повноцінних гігієнічних навичок, а деякі дослідження доводять більшу сприйнятливість дитячого організму до розвитку гельмінтоzів.

Існуючий асортимент протигельмінтних засобів на вітчизняному фармацевтичному ринку не задовольняє у повній мірі потреб населення у засобах даної категорії; номенклатура представлена виключно монопрепаратами, більшість з яких виробляється за кордоном. Також, асортимент протигельмінтних засобів має обмежену кількість пропозицій для забезпечення потреб дитячого населення.

Тому, враховуючи національну політику імпортозаміщення та сучасний стан вітчизняного фармацевтичного ринку протигельмінтних лікарських препаратів (ЛП), актуальним завданням сучасної фармації є розробка й упровадження у виробництво вітчизняних протигельмінтних ЛП комбінованого складу для лікування та профілактики гельмінтоуз травної системи у дорослих та дітей, а також усунення наслідків перенесених захворювань.

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

Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідної роботи Національного фармацевтичного університету «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини» (номер державної реєстрації 0114U000945) і проблемної комісії «Фармація» МОЗ і НАМН України. Тема дисертаційного дослідження затверджена вченого радою Національного фармацевтичного університету (протокол № 2 від 30.10.2017 р.).

Авторкою визначено **мету** і **завдання** наукового дослідження, обґрунтовано методологію розробки ЛП для комплексної фармакотерапії кишкових гельмінтоузів, обґрунтовано склад та технологію і приведено дослідження з розробки таблеток, вкритих оболонкою, капсул твердих, пастилок жувальних та зборів.

Оцінка обґрунтованості наукових положень дисертації, їх достовірності та новизни.

Авторкою розв'язані ключові проблеми розробки і виробництва лікарських засобів (ЛЗ) на основі альбендазолу та празиквантелу, а також сухих екстрактів лікарської рослинної сировини (ЛРС) для комплексної терапії кишкових гельмінтоузів. Отримані висновки мають наукове і практичне значення у аптечній і промисловій технології твердих і оромукозних препаратів. Дослідження виконані на сучасному науковому рівні, що свідчить про високий рівень знань, теоретичної і практичної підготовки дисертантки. Достовірність і новизна наукових

висновків і положень не викликають сумнівів. В опублікованих працях повністю викладені основні положення дисертації.

Наукова новизна одержаних результатів.

Уперше запропоновано методологію фармацевтичної розробки оригінальних ЛП для фармакотерапії гельмінтозів травної системи на різних етапах лікування з подальшим усуненням наслідків перенесеного гельмінтуза та відновлення організму, що було покладене в основу фармацевтичної розробки таблеток, вкритих оболонкою, пастилок жувальних та капсул твердих.

Уперше обґрунтовано на основі бібліосемантичних досліджень доцільність поєднання альбендазолу та празиквантелу в складі таблетованої форми та експериментально доведено методом біологічного скринінгу оптимальне співвідношення цих речовин.

Уперше запропоновано дитячу ЛФ для лікування гельмінтозів травної системи на основі альбендазолу – оромукозний засіб пастилки жувальні.

Уперше запропоновано ЛП у формі капсул на основі комплексу екстрактів сухих ЛРС для третього етапу лікування гельмінтозів травної системи (усунення наслідків перенесеного захворювання та відновлення організму). Обґрунтовано вибір АФІ та допоміжних речовин.

Уперше на підставі низки 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). На основі проведених досліджень визначено оптимальні умови зберігання і термін придатності, а також розроблено проєкти технологічних регламентів та МКЯ на розроблені препарати.

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 заявки на патенти на винахід № а201910236 «Антигельмінтний засіб на основі альбендазолу та празиквантелу» від 07.10.2019 р. та № а201910385 «Антигельмінтний засіб для застосування у педіатрії» від 15.10.2019 р.

Практичне значення одержаних результатів.

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

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

Розроблено, затверджено ЕПК «Фармація» та видано МОЗ України інформаційні листи, внесені до переліку наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для упровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я, й упроваджено їх у процес виробництва низки аптек, а саме:

- інформаційний лист № 378-2018 «Склад та технологія приготування протигельмінтного збору в аптечних умовах»,
- інформаційний лист № 379-2018 «Склад та технологія приготування протигельмінтного збору для лікування нематодозів в аптечних умовах»,
- інформаційний лист № 377-2018 «Склад та технологія приготування протигельмінтного збору для лікування цестодозів в аптечних умовах».

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

Окремі фрагменти роботи упроваджено в науковий та освітній процес закладів вищої освіти фармацевтичного (медичного) профілю 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.).

Публікації.

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 вибір теми дослідження, розкрито зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами науково-дослідної роботи НФаУ, 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* дисеранткою описано результати аналізу

літературних джерел вітчизняних та закордонних авторів стосовно рівня захворюваності, клінічних проявів та особливостей перебігу кишкових гельмінтоzів, наведено джерела розповсюдження збудників основних груп гельмінтів та рекомендацій з попередження інфікування, описано основні напрями фармакотерапії за трьома основними етапами лікування.

Також наведено аналіз доцільності застосування фітопрепаратів як допоміжної терапії при проведенні етіотропного лікування та основної терапії на етапі усунення наслідків перенесеного інвазивного захворювання та відновлення організму пацієнта.

У *другому* розділі викладено загальну методологію досліджень щодо створення лікарських засобів у формі таблеток, вкритих оболонкою, пастилок жувальних для етіотропного лікування кишкових гельмінтоzів дорослих та дітей і капсул твердих для етапу відновлення організму після перенесеного паразитозу. Розроблена методологія ґрунтується на послідовній реалізації комплексу фізико-хімічних, фармакотехнологічних та біофармацевтичних досліджень зі створення відповідних лікарських форм, що корелюється з сучасним вимогами до них. Надано характеристику АФІ та допоміжних речовин, а також методів, що були використані у процесі дослідження.

У *третьому* розділі дисеранткою наведено результати маркетингових досліджень вітчизняного фармацевтичного ринку протигельмінтних препаратів.

Зокрема, дисертантом наведено результати аналізу асортименту протигельмінтних препаратів, дослідження фармакоекономічних аспектів їх обігу та цінових пропозицій в умовах вітчизняного фармацевтичного ринку. Обіг протигельмінтних засобів оцінювали у часі, відстежуючи динаміку ринку.

Установлено, що з лютого2020 р. лікарські препарати групи P02B (засоби, що застосовуються для лікування трематодозів) відсутні на ринку України. Наявні ЛП представлени виключно монопрепаратами групи P02C

(засоби, що застосовуються для лікування нематодозів). Для застосування у педіатричній практиці пропонуються лише суспензії оральні.

Дослідження цінових пропозицій на протигельмінтні ЛЗ в умовах вітчизняного фармацевтичного ринку свідчать про значні коливання вартості упаковки на протигельмінтні ЛЗ різного походження – від 122,85 до 7,54 грн. За таких умов з'ясовано, що відхилення ціни упаковки протигельмінтних ЛЗ від середнього її значення знаходиться в межах від +66,0 до -48,71 грн. Також з'ясовано, що на вітчизняному фармацевтичному ринку цінові пропозиції на протигельмінтні ЛЗ вітчизняного виробництва на 30 % нижчі порівняно з ЛЗ закордонного походження.

У *четвертому* розділі дисертацію на основі комплексу проведених експериментальних досліджень обґрунтовано склад технологію виготовлення таблеток, вкритих оболонкою, на основі фіксованої суміші АФІ альбендазолу та празиквантелу, призначених для етіотропного лікування кишкових гельмінтоzів у дорослих.

Методом біологічного скринінгу обґрунтовано співвідношення фіксованої суміші АФІ альбендазолу та празиквантелу (1 : 4). На основі комплексу фізико-хімічних та фармакотехнологічних досліджень АФІ та їх фіксованої композиції обґрунтовано технологію виготовлення таблеток, вкритих оболонкою.

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 свиней, собак та шурів.

П'ятий розділ присвячено дослідженням зі створення оромукозного засобу для лікування кишкових гельмінтоzів у дітей. В якості діючої речовини дисертацію обрано альбендазол, а обраною ЛФ є пастилки жувальні. Експериментальними дослідженнями обґрунтовано вибір гелеутворювача та проведено біофармацевтичне дослідження смакових характеристик модельних зразків пастилок жувальних з різними

ароматизаторами та коригентами смаку. Встановлено, що найкращі смакові характеристики забезпечують підчолоджувач фруктоза та ароматизатор «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. Ефективність та нешкідливість препарату підтверджено доклінічними дослідженнями на білих щурах.

У **шостому** розділі обґрутовано вибір сухих екстрактів ЛРС для розробки ЛП у формі твердих капсул для застосування на третьому етапі лікування гельмінтоїзів травної системи: усунення наслідків та відновлення організму пацієнта після перенесеного захворювання. На основі дослідження плинності модельних зразків капсульної маси визначено найбільшу 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 **свомому** розділі дисертацією наведено результати з розробки низки екстреморальних лікарських засобів для допоміжної терапії кишкових гельмінтоїзів. Зокрема, запропоновано для другого етапу – 4 збори з протигельмінтною активністю (загальний та для лікування тріматодозів, нематодозів, цестодозів), для третього етапу – капсули тверді на основі сухих екстрактів ЛРС.

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.

Оцінюючи в цілому дисертаційну роботу Семченко К. В., варто зазначити, що роботу представлено логічно, з належним науково-прикладним обґрунтуванням кожного етапу дослідження. Надані розробки і результати мають необхідні пояснення і не викликають сумніву в їх обґрунтованості та достовірності.

Відмічаючи актуальність, наукову і практичну значимість дисертаційної роботи Семченко К. В., слід висловити деякі зауваження і пропозиції:

1. До стадії 2 технологічного процесу виробництва капсул «Фітогельмін» (с. 258) доцільного додати обґрунтування вказаних технологічних параметрів;
2. Незважаючи на свою інформативність, розділ 2 є надто об'ємним. Доцільно було б його скоротити;
3. Робота перенасичена абревіатурою, що дещо ускладнює сприйняття матеріалу. По-можливості доречно прибрати абревіатуру з назв таблиць та рисунків;
4. В роботі мають місце поодинокі синтаксичні та орфографічні помилки.

Проте вказані зауваження не є принциповими та суттєвими і не впливають на загальну позитивну оцінку дисертації.

ВИСНОВОК

Усе вище викладене дозволяє уважати, що дисертаційна робота Семченко Катерини Валентинівни на тему **«Теоретичне та наукове обґрунтування фармацевтичної розробки комбінованих лікарських препаратів для комплексного лікування гельмінтозів системи травлення»**, на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук є завершеною науковою працею.

За сукупністю всіх ознак, актуальністю обраної теми, об'єму, глибині достовірних досліджень, науковій новизні і теоретичній цінності та практичною значимістю дисертаційна робота відповідає вимогам п. 10

«Порядку присудження наукових ступенів» від 24.07.2013 р. № 567, які 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:

професор кафедри фармацевтичної
технології і біофармакії
Національного університету охорони
здоров'я України імені П. Л. Шухика
доктор фармацевтичних наук професор

А. О. Дроздова



Підпис А. О. Дроздової засвідчує

Учений секретар

В. В. Горачук