

## ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу

**Семченко Катерини Валентинівни**

**«Теоретичне та наукове обґрунтування фармацевтичної розробки комбінованих лікарських препаратів для комплексного лікування гельмінтозів 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.** В умовах сьогодення паразитарні хвороби лишаються одними з найпоширеніших у світі, 89 % з яких припадає на долю гельмінтозів. За даними ВООЗ майже у третини з 50 млн людей, які щороку помирають в світі, причиною смерті є інфекційні та паразитарні захворювання.

На території України поширені 25-30 видів гельмінтів із зареєстрованих 250 видів. За даними паразитологічного моніторингу, кожного року офіційно реєструється 300-400 тис. випадків, з яких 80% у дітей.

Гельмінти виявляють загальнотоксичну дію на організм людини: у дорослих спричиняють хронічну інтоксикацію, алергізацію організму, імунні дисфункції, ураження органів дихання, травного тракту, а у дітей – затримку психічного й фізичного розвитку. Слід підкреслити, що паразитування гельмінтів чинить ще й механічну дію, наслідок якої – небезпечні ускладнення – закупорка жовчних шляхів, абсцеси печінки, кишкова непрохідність, апендицит, перфорація кишківника, перitonіт. Все більше підтверджень практичної паразитології знаходить зв'язок розвитку онкологічних захворювань внаслідок перенесеної інвазії.

Наявна номенклатура протигельмінтних лікарських засобів (ЛЗ) на фармацевтичному ринку України не задовольняє у повній мірі потреби населення у протигельмінтних ЛЗ, у тому числі для дитячого контингенту.

Установлено, що з 2020 р. лікарські препарати (ЛП) групи Р02В (засоби, що застосовуються для лікування трематодозів) відсутні на ринку України, а наявні ЛЗ представлені виключно монопрепаратами. Вітчизняними виробниками задовольняється лише 45,83 % ринку протигельмінтних ЛЗ. Серед закордонних виробників найбільшу частку ринку мають представники Великої Британії (16,67 %), Франції та Угорщини (по 12,5 %). Цінові пропозиції на протигельмінтні засоби закордонного виробництва на 30,0 % вищі порівняно з препаратами вітчизняного походження.

Отже, дисертаційна робота Семченко Катерини Валентинівни присвячена актуальній проблемі фармації, а саме: теоретичному обґрунтуванню та експериментальній розробці складу та технології вітчизняних протигельмінтних ЛП комбінованого складу для профілактики, лікування та усунення наслідків перенесених гельмінтоzів травної системи у дорослих та дітей, що також відповідає національній політиці імпортозаміщення.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами.** 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 вченюю радою Національного фармацевтичного університету (протокол № 2 від 30.10.2017 р.).

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

*Уперше:*

- обґрунтовано науково-методичний підхід до створення ЛП для фармакотерапії гельмінтоїзів травної системи на різних етапах лікування з подальшим усуненням наслідків перенесеного гельмінтозу та відновлення організму, на підставі якого проведено фармацевтичну розробку таблеток, вкритих оболонкою, пастилок жувальних та капсул;
- на підставі низки досліджень теоретично обґрунтовано й експериментально розроблено склад і технологію ЛП «АП-гельмін» (на основі альбендазолу та празиквантелу), «Альбенпаст» (на основі альбендазолу), «Фітогельмін» (на основі сухих екстрактів лікарської рослинної сировини);
- теоретично обґрунтовано та доведено експериментальними дослідженнями специфічної фармакологічної активності доцільність поєднання альбендазолу та празиквантелу в складі таблетованої форми;
- запропоновано дитячу лікарську форму для лікування гельмінтоїзів травної системи – пастилки жувальні;
- запропоновано ЛП у формі капсул для третього етапу лікування гельмінтоїзів травної системи (усунення наслідків перенесеного захворювання та відновлення організму);
- розроблено методики ідентифікації та кількісного визначення у препаратах із сумісним вмістом альбендазолу та празиквантелу.

Наукова новизна досліджень захищена 2 патентами України на корисну модель та 2 заявками на патент України на винахід.

#### **Теоретичне значення результатів дисертаційного дослідження.**

Підтверджую, що дисертуанткою запропоновано методологічний підхід розробки ЛП у формі таблеток, вкритих оболонкою, капсул твердих та пастилок жувальних. Проведені дослідження можуть бути основою експериментального алгоритму при створенні ЛЗ з протигельмінтною активністю. Теоретична частина роботи включає методичні рекомендації «Фармакотерапія гельмінтоїзів травної системи та розробка протигельмінтних фітозасобів: аналіз вітчизняного й світового досвіду».

#### **Практичне значення отриманих результатів.** Розроблено проекти

технологічних регламентів та МКЯ на оригінальні препарати АП-гельмін», «Альбенпаст» (для етіотропного лікування гельмінтоzів у дорослих та дітей) та «Фітогельмін» (для відновлення організму після перенесеного захворювання у дорослих).

Для розширення асортименту екстемпорального виробництва розроблено та упроваджено у роботу низки аптек лікарські препарати 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 впроваджено в практику низки виробничих аптек України, а саме інформаційні листи: «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.

Окремі фрагменти дисертаційного дослідження упроваджено у науково-дослідну роботу та навчальних процес низки фармацевтичних та медичних закладів вищої освіти України:

- 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.);
- кафедр заводської технології ліків, аптечної технології ліків, технології 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.).

**Апробація результатів дослідження.** Основні положення

дисертаційної роботи викладені та обговорені на 18 Міжнародних наукових і науково-практичних конференціях, а також на VIII Національному з'їзді фармацевтів України.

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, що сформульовані у дисертаційній роботі та їх достовірність.** Експериментальний дизайн дисертаційної роботи є обґрунтований і включає сучасні вимоги до фармацевтичної розробки твердих та оромукозних лікарських форм. Дисерантка кваліфіковано розкриває актуальність, аргументовано визначає мету, завдання, об'єкти і предмет дослідження. Семченко К. В. детально опрацьовані сучасні літературні джерела, серед яких значну частку складають іноземні. Наукові положення і висновки, які наведені в роботі, базуються на експериментальних результатах і отримані шляхом проведення фармакотехнологічних, фізико-хімічних, біофармацевтичних, мікробіологічних, фармакологічних і статистичних досліджень.

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** наведено обґрунтування актуальності теми, сформульовано мету й завдання дослідження, обговорено наукову новизну та практичне значення одержаних результатів, особистий внесок дисертанта, представлено результати апробації результатів дисертаційної роботи, зазначено її обсяг і структуру.

У **першому розділі** авторкою наведені результати аналізу літературних джерел вітчизняних та закордонних науковців стосовно особливостей та проявів перебігу гельмінтозів травної системи, способів попередження захворюваності, основних напрямів фармакотерапії, а також наведено оцінку

доцільноті застосування фітопрепаратів як реабілітаційної складової на етапі усунення наслідків перенесеного паразитозу.

**Другий розділ** присвячено відображеню загального методологічного підходу до створення препаратів для фармакотерапії гельмінтоzів системи травлення у різних лікарських формах – таблетках, пастилках та капсулах. Дисеранткою застосовано такий метод аналізу як побудова дерева рішень, які було використано для оцінки доцільноті розробки нового оригінального ЛЗ для етіотропного етапу лікування гельмінтоzів травної системи, при виборі АФІ для розробки протигельмінтних ЛЗ, гелеутворюючого агента при розробці складу жувальних пастилок, коригентів смакових характеристик при розробці складу жувальних пастилок, підходового методу проведення аналізу якості ЛЗ, при визначенні ЛРС для розробки капсул для 3 етапу лікування гельмінтоzів травної системи. Дисеранткою окреслено узагальнену схему фармацевтичної розробки таблеток, вкритих оболонкою, надано загальний алгоритм розробки жувальних пастилок для лікування гельмінтоzів травної системи у дітей і алгоритм фармацевтичної розробки капсул на основі ЛРС для відновлення організму після перенесеної хвороби. У даному розділі охарактеризовано об'єкти вивчення, допоміжні речовини, наведено методики та методи, використані при проведенні досліджень.

У **третьому розділі** наведено результати маркетингових досліджень вітчизняного фармацевтичного ринку протигельмінтних ЛЗ. Зокрема, дисеранткою проаналізовано асортимент протигельмінтних препаратів вітчизняного фармацевтичного ринку відповідно до даних Державного реєстру лікарських засобів України. Як підсумок, зазначено належність усіх представлених протигельмінтних ЛЗ до монопрепаратів, більшість з яких вітчизняні, мають у складі за діючі речовини, переважно, альбендазол та пірантел (по 37,50 %), представлені твердими (41,67% – таблетки) та рідкими (29,16% – суспензії оральні) лікарськими формами. Досліджено фармакоекономічні аспекти їх обігу та цінові пропозиції, за якими визначено досить високий попит на ЛЗ серед населення, на 30 % нижчі цінові

пропозиції вітчизняних ЛЗ у порівнянні з закордонними, збільшення за 2017-2020 рр. номенклатури протигельмінтних ЛЗ на 29,16% (на основі альбендазолу – на 33,33%, пірантелу на – 25,0%, левамізолу – на 33,33%), які виробники пропонують, здебільшого, у формі таблеток, що вказує на виправданість подальшого розширення номенклатури протигельмінтних ліків за рахунок створення нових ЛЗ.

У четвертому розділі дисертацією обґрунтовано склад таблеток, вкритих оболонкою на основі поєднання двох АФІ альбендазолу та празиквантелу у встановленому експериментально співвідношенні (1 : 4), які призначені для етіотропного лікування гельмінтозів травної системи у дорослих. Розроблено технологію одержання таблеток, враховуючи фізико-хімічні та фармакотехнологічні дослідження альбендазолу, празиквантелу та їх поєднання (значення насипної густини, густини після усадки, показника стисливості після усадки, коефіцієнта Гауснера, кута природного укусу, швидкості течії через насадку) з використанням стадії вологого гранулювання у процесі виробництва таблеток. Опрацьовано технологію нанесення плівкового покриття на таблетки-ядра (марка Opadry II® YS-1-7027 White).

Дисертантом проаналізовано ризики при виробництві таблеток «АП-гельмін», розроблена схема забезпечення якості у вигляді причинно-наслідкової діаграми Ісикави, що дозволяє встановити ключові зв'язки між багаторівневими факторами та провести якісний аналіз ризиків, які повинні враховуватись при адаптації запропонованої лабораторної технології до промислових умов виробництва.

Розроблено та валідовано методики якісного та кількісного визначення альбендазолу методом абсорбційної УФ-спектрофотометрії та альбендазолу та празиквантелу методом рідинної хроматографії. Доведено можливість одночасного кількісного визначення альбендазолу та празиквантелу у таблетках. Проведене вивчення мікробіологічної чистоти таблеток під умовною назвою «АП-гельмін» показало їх відповідність вимогам ДФУ за показником «Мікробіологічна чистота» для оральних ЛЗ.

Визначено стабільність ЛЗ «АП-гельмін» протягом 24 міс при зберіганні у сухому темному місці у блістері з ПВХ плівки та алюмінієвої фольги при температурі не вище 25 °С. Фармакологічними дослідженнями доведено специфічну протигельмінтну дію та нешкідливість розробленого ЛЗ.

У п'ятому розділі наведено результати проведених досліджень зі створення дитячого протигельмінного ЛЗ у формі пастилок жувальних (з АФІ – альбендазолом) для застосування у педіатричній практиці.

Опрацюванням зразків пастилок на основі таких гелеутворювачів як желатин, агар та пектин яблучний при додаванні певної кількості допоміжних речовин (води очищеної, гліцерину, цукру, сиропу глюкози, кислоти лимонної, ароматизатору фруктового (лімон), барвника харчового гелевого) при оцінюванні якості зразків за однорідністю дозованих одиниць та часом розчинення здійснено вибір гелеутворювача желатину для пастилок жувальних. Методами органолептичної оцінки коригентів А. І. Тенцової та методом оцінки смаку за допомогою буквених і числових індексів І. А. Єгорова проведено їх вибір, досліджаючи зразки пастилок з різними коригентами смаку та різними ароматизаторами. У підсумку, найбільш прийнятним за споживчими характеристиками визначено такий підсолоджуваць як фруктоза, а у якості ароматизатора обрано ароматизатор фруктовий «лімон».

Опрацьовано лабораторну технологію виготовлення пастилок жувальних з визначенням критичних стадій виробничого процесу. Встановлено, що повнота набухання желатину досягається за умов використання температури розчинника  $20,0 \pm 5,0$  °С, часу набухання – 40 хв, а однорідність желатинової маси краща при частоті її перемішування 10–20об/хв протягом 20 хв.

Визначено стабільність пастилок жувальних «Альбенпаст» при зберіганні у сухому темному місці при температурі не вище 25 °С протягом 24 місяців. Фармакологічними дослідженнями доведено специфічну

протигельмінтну дію, що вивчалася на моделі спонтанного параспідодерозу білих щурів та підтверджено нешкідливість препарату.

**Шостий** розділ присвячено обґрунтуванню вибору лікарської рослинної сировини для створення лікарського засобу у формі твердих капсул для застосування на етапі реабілітаційного лікування (усунення наслідків та відновлення організму пацієнта) гельмінтоїв травної системи. По-перше, визначено перелік перспективної для розробки протигельмінтного препарату ЛРС, який ґрутувався на аналізі прописів протигельмінтних ліків, визначені частоти застосування певної ЛРС у складі зборів. Для теоретичного обґрунтування визначених компонентів проведено комп'ютерне прогнозування основних БАР за програмою PASS, на яке, разом з зазначеними вище дослідженнями, спиралися при обґрунтуванні складу ЛЗ у формі капсул. Проведено дослідження з вибору допоміжних речовин для забезпечення належних технологічних характеристик капсульної маси на п'яти модельних складах. За показниками кута природного укусу та швидкості течії через насадку визначено як найкращий склад № 4, якому дано умовну назву «Фітогельмін».

Визначено критичні параметри технологічного процесу одержання капсул «Фітогельмін» та наведено технологічну схему їх виготовлення. За результатами проведених досліджень стабільності встановлено, що термін придатності ЛЗ «Фітогельмін» становить 24 міс. при зберіганні у сухому темному місці при температурі не вище за 25 °C.

У **сьомому** розділі дисертантою наводиться розробка ЛЗ для відновлення організму після перенесеного захворювання у формі екстреморальних капсул. Для запропонованого ЛЗ з встановленою в дослідах *in vivo* комплексною протигельмінтною дією під умовою назвою «Фітогельмін» для введення у капсули тверді запропоноване виготовлення в умовах аптек. Визначено оптимальний час подрібнення екстрактів сухих при формуванні порошкової маси – 20-25 хв., що забезпечує належну якість порошкової маси. Результати дослідження якісних характеристик зразків

виготовлених екстемпорально капсул свідчать щодо їх відповідності за всіма досліджуваними характеристиками вимогам ДФУ. Доведена стабільність екстемпоральних капсул протягом 6-ти міс при зберіганні у сухому темному місці (температура не вище 25,0 °C), що дозволило уможливити виготовлення означеного лікарського засобу в умовах аптек «про запас». За результатами досліджень розроблено технологічну інструкцію з виготовлення капсул в умовах аптек.

Також у розділі описується розробка низки екстемпоральних ЛЗ для допоміжної терапії гельмінтоzів травної системи на етапах елімінації збудника у формі зборів. Склад та співвідношення інгредієнтів 4-х зборів встановлено теоретично й за результатами комп’ютерного прогнозування основних БАР ЛРС за програмою PASS. Експериментально встановлено, що попереднє подрібнення ЛРС до розміру часток 0,16-2,0 мм сприяє кращому вивільненню екстрактивних речовин з модельних зразків зборів. Описано технологію зборів та наведено блок-схему їх виготовлення. Досліджено вплив способу настоювання на якість одержаних водних витяжок із зборів. Визначено, що вміст екстрактивних речовин у водній витяжці з часом поступово зростає і досягає максимуму через 60 хв, що буде враховано при рекомендаціях пацієнтам при відпуску зборів.

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

**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.

**Відповідність дисертації спеціальності і галузі науки.** Дисертаційна робота відповідає паспорту наукової спеціальності 15.00.01 –

технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація, а саме напряму: теоретичному й експериментальному обґрунтуванню складу і технології лікарських препаратів для профілактики і лікування гельмінтоzів травної системи та відновлення організму після перенесеного захворювання. При загальній позитивній оцінці дисертаційної роботи Семченко Катерини Валентинівни, необхідно відмітити за змістом декілька зауважень і побажань:

1. На с. 90 в описі методики проведення ВЕРХ показано використання ФСЗ ДФУ на АФІ альбендазолу та празиквантелу. Доцільно привести характеристику стандартних зразків.
2. На с. 100 та 102 описано методику проведення мікробіологічних досліджень для пастилок та капсул. Як проводилась пробопідготовка досліджуваних лікарських засобів?
3. У таблицях з результатами дослідження стабільності препаратів у процесі зберігання (4.40, 5.17, 5.18, 6.17) слід вказати норми специфікації.
4. Склад фітокомпозиції для третього етапу лікування гельмінтоzів травної системи (табл. 6.5, 6.8) потребує обґрунтування обраних співвідношень та кількостей ЛРС.
5. Необхідно вказати, яким чином і за якою методикою проводили ідентифікацію та кількісне визначення сухих екстрактів ЛРС у складі капсул «Фітогельмін».
6. Потребує пояснення, яким методом проводили ідентифікацію та кількісне визначення сухих екстрактів ЛРС у складі екстреморальних капсул.
7. У дисертаційній роботі зустрічаються деякі стилістичні, орфографічні та технічні помилки і повтори.

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

## **ВИСНОВОК**

Враховуючи викладене вище, уважаю дисертаційну роботу Семченко

Катерини Валентинівни на тему «Теоретичне та наукове обґрунтування фармацевтичної розробки комбінованих лікарських препаратів для комплексного лікування гельмінтоzів системи травлення» завершеною науковою працею, яка має теоретичне та практичне значення для медицини та фармації.

Дисертація за своєю актуальністю, науковою новизною, обсягом досліджень, науковим рівнем їх виконання, практичним значенням і кількістю публікацій у фахових виданнях відповідає вимогам пункту 10 «Порядку присудження наукових ступенів» Постанови Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. № 567, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора фармацевтичних наук зі спеціальності 15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація.

**Офіційний опонент:**

професор кафедри біотехнології,

біофізики та аналітичної хімії

Національного технологічного університету

«Харківський політехнічний інститут»

доктор фармацевтичних наук, доцент

