

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

СЕМЧЕНКО КАТЕРИНА ВАЛЕНТИНІВНА

УДК 615.014.2:615.246:616.34-008.89

**ТЕОРЕТИЧНЕ ТА НАУКОВЕ ОБҐРУНТУВАННЯ
ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ РОЗРОБКИ КОМБІНОВАНИХ ЛІКАРСЬКИХ
ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ГЕЛЬМІНТОЗІВ
СИСТЕМИ ТРАВЛЕННЯ**

15.00.01 – технологія ліків, організація фармацевтичної справи
та судова фармація

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора фармацевтичних наук

Харків – 2021

Дисертацією є рукопис.

Дисертаційна робота виконана на кафедрі аптечної технології ліків Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України, м. Харків.

Науковий консультант: докторка фармацевтичних наук, професорка
ВИШНЕВСЬКА ЛІЛІЯ ІВАНІВНА,
Національний фармацевтичний університет, м. Харків,
завідувачка кафедри аптечної технології ліків.

Офіційні опоненти: доктор фармацевтичних наук, професор
КРАСНОПОЛЬСЬКИЙ ЮРІЙ МИХАЙЛОВИЧ,
НТУ «Харківський політехнічний інститут»,
професор кафедри біотехнології, біофізики та аналітичної хімії;

докторка фармацевтичних наук, професорка
АЛМАКАЄВА ЛЮДМИЛА ГРИГОРІВНА,
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»,
професорка кафедри фармацевтичних дисциплін;

докторка фармацевтичних наук, професорка
ДРОЗДОВА АННА ОЛЕКСАНДРІВНА,
Національний університет охорони здоров'я України
імені П. Л. Шупика, м. Київ,
професорка кафедри фармацевтичної технології і біофармації.

Захист відбудеться «14» квітня 2021 року о 10⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.605.02 при Національному фармацевтичному університеті за адресою: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.

Із дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національного фармацевтичного університету (61168, м. Харків, вул. Валентинівська, 4).

Автореферат розісланий «__» березня 2021 р.

В. о. вченого секретаря
спеціалізованої вченої ради
докторка фармацевтичних наук, професорка

Л. І. Шульга

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. Паразитарні захворювання одні з найбільш поширених серед населення. Останнім часом спостерігається чітка тенденція до зростання рівня захворюваності інвазивної етіології, зокрема, захворювання на гельмінтози.

Гельмінтози поширені повсюдно. За останніми даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, гельмінтозами вражено близько 4,5 млрд осіб. В Європі уражений кожен третій житель. У 85-95 % дорослого населення США є збудники паразитарних інфекцій (за даними доктора Р. Андерсена).

В Україні рівень захворюваності на гельмінтози постійно змінюється і вимагає регулярного контролю. За даними Державної служби статистики України, у 2020 р. рівень захворюваності на гельмінтози склав 1333 людини на 100 тис. населення. Найбільш поширеними гельмінтозами в Україні є ентеробіоз, аскаридоз, трихоцефальоз, токсокароз. Усього ж із понад 250 видів гельмінтів виявлено 25-30 видів збудників гельмінтозів травної системи. Подібна ситуація пояснюється як широкими можливостями контактування з переносниками збудників з інших країн світу, так і здатністю яєць, цист та личинок гельмінтів тривалий час зберігатися в навколишньому середовищі та створювати загрозу нових заражень.

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

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

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

Враховуючи національну політику імпортозаміщення та сучасний стан вітчизняного фармацевтичного ринку протигельмінтних ЛП, актуальним завданням сучасної фармації є розробка й упровадження у виробництво вітчизняних протигельмінтних ЛП комбінованого складу для лікування та профілактики гельмінтозів 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 вченою радою НФаУ (протокол № 2 від 30.10.2017 р.).

Мета і завдання дослідження. Метою дисертаційної роботи є теоретичне та експериментальне обґрунтування методологічних підходів стосовно фармацевтичної розробки лінійки оригінальних вітчизняних комбінованих ЛП для комплексного лікування гельмінтозів системи травлення та усунення наслідків перенесеного захворювання.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

- проаналізувати та узагальнити літературні дані щодо етіології та патогенезу розвитку гельмінтозів травної системи, сучасних тенденцій фармако-терапії й усунення наслідків перенесеного паразитозу;
- провести аналіз фармацевтичного ринку ЛП для фармакотерапії гельмінтозів травної системи з метою встановлення потреб споживачів та визначення ринкової ніші препаратів, що розробляються;
- розробити науково-методичний підхід до створення ЛП з протигельмінтною активністю;
- вивчити фізико-хімічні, фармакотехнологічні та специфічні властивості обраних АФІ, ЛРС, екстрактів ЛРС, допоміжних речовин та отриманих зразків препаратів;
- теоретично й експериментально обґрунтувати якісний та кількісний склад таблеток, вкритих оболонкою, пастилок жувальних та капсул, визначити спосіб їх виготовлення, встановити показники якості та розробити раціональну технологію виготовлення;
- розробити проекти методик контролю якості та специфікації на ЛП під умовною назвою «АП-гельмін», «Альбенпаст» та «Фітогельмін»;
- провести дослідження стабільності протягом зберігання й установити умови і термін придатності ЛП, що розробляються;
- провести дослідження специфічної фармакологічної активності й установити ступінь токсичності ЛП, що розробляються;
- розробити лінійку екстемпоральних ЛЗ на основі ЛРС з метою розширення асортименту ЛЗ аптечного виробництва для профілактики та відновлення організму після перенесених гельмінтозів травної системи.

Об'єкти дослідження: альбендазол, празиквантел, допоміжні речовини, ЛРС, рідкі та сухі екстракти ЛРС, зразки таблеток-ядер, таблетки, вкриті оболонкою, «АП-гельмін», пастилки жувальні «Альбенпаст», капсули «Фітогельмін», екстемпоральні капсули та збори на основі ЛРС.

Предмет дослідження: експериментальне і теоретичне обґрунтування складу, технології та критеріїв якості ЛЗ у формі таблеток, капсул, пастилок

для лікування гельмінтозів травної системи у різних фазах патологічного процесу для застосування у дорослих та дітей.

Методи дослідження. Для виконання поставлених завдань були використані такі методи дослідження: органолептичні (зовнішній вигляд), технологічні (насипна густина і густина після усадки, плинність, пресованість, сила виштовхування, стійкість до роздавлювання, однорідність маси, розпадання, стираність таблеток без оболонки, розчинення), фізико-хімічні (абсорбційна спектрофотометрія в УФ та ІЧ ділянках, рідинна хроматографія), мікробіологічні (визначення мікробіологічної чистоти), фармакологічні (вивчення специфічної активності та ступеня токсичності), біофармацевтичні (оцінка смакових характеристик, дослідження впливу технологічних факторів на якість отриманих препаратів), організаційно-економічні, математичні (статистична обробка експериментальних даних).

Наукова новизна отриманих результатів. Уперше обґрунтовано науково-методичний підхід до створення ЛП для фармакотерапії гельмінтозів 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.

Уперше 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 ЛРС).

Уперше теоретично обґрунтовано та доведено експериментальними дослідженнями специфічної фармакологічної активності доцільність поєднання альбендазолу та празиквантелу в складі таблетованої форми. Проведено дослідження фізико-хімічних та фармакотехнологічних властивостей суміші АФІ і таблеток на їх основі.

Уперше запропоновано дитячу ЛФ для лікування гельмінтозів травної системи на основі альбендазолу – пастилки жувальні. Опрацьовано склад допоміжних речовин, технологію виготовлення та встановлено критичні параметри виробництва.

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.

Визначено оптимальні умови зберігання і термін придатності ЛП «АП-гельмін», «Альбенпаст» та «Фітогельмін». Уперше розроблено методики ідентифікації та кількісного визначення у препаратах із сумісним вмістом альбендазолу та празиквантелу.

На основі проведених досліджень розроблено проекти технологічних регламентів, МКЯ та специфікації на препарати, що розробляються.

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 отриманих результатів. Розроблено та запропоновано для практичної фармації і медицини три оригінальні вітчизняні препарати («АП-гельмін», «Альбенпаст», «Фітогельмін») для лікування гельмінтозів травної системи.

Розроблено нормативно-технологічну документацію на оригінальні препарати «АП-гельмін», «Альбенпаст», «Фітогельмін». Проведено доклінічні дослідження препаратів, якими підтверджено наявність специфічної активності та низький ступінь їх токсичності.

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

За результатами дослідження видано 3 інформаційних листи про нововведення у системі охорони здоров'я: «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, які 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.

Розроблено та затверджено вченою 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 дисертаційного дослідження упроваджено у науково-дослідну роботу та навчальних процес 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.).

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею. Дисертантом разом з науковим консультантом визначено мету, завдання та методологію досліджень. Безпосередньо автором

проведено аналіз вітчизняних та закордонних літературних джерел із проблем створення та визначення показників якості препаратів для лікування гельмінтозів травної системи. Здійснено планування усіх експериментальних досліджень, обрано об'єкти та устаткування, необхідне для вирішення поставлених завдань, проведено науковий аналіз отриманих результатів досліджень, теоретично та експериментально обґрунтовано склад і технологію низки препаратів для лікування гельмінтозів травної системи, розроблено проекти МКЯ та специфікацій, опрацьовано та узагальнено результати до клінічних досліджень ЛП.

Усі наукові та практичні результати, положення, висновки та рекомендації, що викладені у дисертації, автором отримано самостійно. У всіх наукових працях, що опубліковані у фахових наукових виданнях у співавторстві (відповідно до списку опублікованих наукових праць за темою дисертації), дисертантом визначено мету, розроблено методи дослідження, реалізовано експериментальні дослідження, проведено аналіз і узагальнення одержаних результатів, підготовлено матеріали до друку.

Співавторами наукових праць дисертанта захищені такі докторські дисертації: Вишневська Л. І. «Наукове й експериментальне обґрунтування складу і технології настоек складних та їх стандартизація», Харків, 2009; Толочко В. М. «Научные основы развития лекарственной помощи населению на современном этапе», Харків, 1988; Зарічкова М. В. «Теоретичні та методологічні засади соціального захисту спеціалістів фармації в сучасних умовах», Харків, 2018; Половко Н. П. «Наукове і експериментальне обґрунтування складу і технології безводних гелів протигрибкової дії з похідними імідазолу», Харків, 2011; Гладух Є. В. «Теоретичне і експериментальне обґрунтування складу і технології таблеток і мазі з поліфенольними сполуками рослин роду вільха», Харків, 2004; кандидатські дисертації: Медведєва Ю. П. «Хіміко-токсикологічне дослідження дилтіазему», Харків, 2005; Ромась К. П. «Розробка складу та технології капсул андрогенної дії на основі аргініну та фенольного гідрофобного препарату прополісу», Харків, 2011; Січкара А. А. «Розробка складу та технології лікарського препарату для ветеринарії у вигляді паличок на основі фуразолідону та діоксидину», Харків, 2000.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи доповідались і обговорювались на: VI науково-практичній конференції з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (Тернопіль, 2016 р.); the 7th International Pharmaceutical Conference «Science and Practice 2016» (Каунас, 2016 р.); VIII Національному з'їзді фармацевтів України «Фармація XXI століття : тенденції та перспективи» (Харків, 2016 р.); XXIII Міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених та студентів «Актуальні питання створення нових лікарських засобів» (Харків, 2016 р.); the 1st Annual Conference «Technologies transfer: innovative solutions in medicine» (Таллін, 2017 р.); International research and practice conference «Innovative technology in medicine: experience of Poland and Ukraine» (Люблін, 2017 р.); XXIII Міжна-

родній науково-практичній конференції молодих вчених та студентів «Актуальні питання створення нових лікарських засобів» (Харків, 2017 р.); XI Міжнародній міждисциплінарній науково-практичній конференції «Сучасні аспекти збереження здоров'я людини» (Ужгород, 2018 р.); XIII науково-практичній конференції молодих учених и студентов ТГМУ им. Абу али ибн Сино с международным участием, посвященной «Году развития туризма и народных ремесел» (Душанбе, 2018 р.); the 4th International youth conference «Perspectives of science and education» (Нью-Йорк, 2018 р.); the international scientific conference «Advances of Science» (Карлові Вари, 2018 р.); MEDDS-2018 (Глазго, 2018 р.); XXV Міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених та студентів «Актуальні питання створення нових лікарських засобів» (Харків, 2018 р.); V Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Хімія природних сполук» (Тернопіль, 2019 р.); the 10th International Pharmaceutical Conference «Science and Practice 2019» (Каунас, 2019 р.); XXVII Міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених та студентів «Актуальні питання створення нових лікарських засобів» (Харків, 2020 р.); VIII науково-практичній конференції з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (Харків, 2020 р.); II науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю «Підготовка спеціалістів фармації в рамках концепції «Навчання протягом життя (Life Long Learning)»: наука, освіта, практика» (Харків, 2020 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 і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 334 сторінках друкованого тексту, складається зі вступу, огляду літератури, 6 розділів експериментальної частини, загальних висновків, списку використаних джерел і додатків. Обсяг основного тексту – 293 сторінки друкованого тексту. Робота ілюстрована 104 таблицями та 52 рисунками. Список використаних джерел містить 294 найменування, з них 105 кирилицею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У *вступі* обґрунтовано вибір теми, сформульовано мету та основні завдання дисертаційного дослідження, визначено наукову новизну та практичну цінність напрацьованих результатів, наведено відомості про упровадження результатів досліджень, описано структуру роботи.

У *розділі 1 «Сучасний стан та основні напрями фармакотерапії гельмінтозів системи травлення. Перспективи розробки лікарських препаратів для комплексного лікування гельмінтозів системи травлення»* описано результати аналізу літературних джерел вітчизняних та закордонних авторів стосовно рівня захворюваності, клінічних проявів та особливостей пе-

ребігу гельмінтозів травної системи, рекомендацій із попередження інфікування, основних напрямів фармакотерапії. Показано, що гельмінтози травної системи є важливою проблемою суспільства. Окреслено основні підходи до їх лікування та визначено перспективи розробки сучасних вітчизняних лікарських препаратів для дорослих та дітей на другому та третьому етапах лікування.

Також наведено аналіз доцільності застосування фітопрепаратів як допоміжної етіотропної терапії та реабілітаційного фактора на етапі усунення наслідків перенесеного інвазивного захворювання та відновлення організму.

У розділі 2 *«Вибір загальної методології досліджень. Об'єкти і методи досліджень»* викладено загальну методологію досліджень щодо створення ЛЗ 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 створення відповідних ЛФ, що відповідають сучасним вимогам. Наведено характеристику АФІ та допоміжних речовин, а також обґрунтовано вибір методів, що були використані у процесі дослідження.

У розділі 3 *«Дослідження вітчизняного фармацевтичного ринку протигельмінтних лікарських засобів та напрямів зі створення нових препаратів»* описано результати маркетингових досліджень вітчизняного фармацевтичного ринку протигельмінтних препаратів. Зокрема, наведено результати аналізу номенклатури протигельмінтних препаратів, дослідження фармакоекономічних аспектів їх обігу та цінкових пропозицій в умовах вітчизняного фармацевтичного ринку.

Установлено, що ЛП групи P02B (засоби, що застосовуються для лікування трематодозів) станом на лютий 2020 р. відсутні на ринку України. Наявні ЛП P02C (засоби, що застосовуються для лікування нематодозів) представлені виключно монопрепаратами. Переважають ЛЗ з АФІ альбендазол та пірантел – по 37,50 %. Серед 6 країн-заявників лідером за кількістю представлених на ринку засобів є Україна; серед закордонних виробників лідерами є представники Великої Британії, Франції та Угорщини.

Протигельмінтні засоби представлені у вигляді таблеток, таблеток вкритих оболонкою, таблеток жувальних, суспензій оральних та зборів. Переважають таблетки (41,67 %) та суспензії оральні (29,16 %). Для застосування у дітей запропоновано лише суспензії оральні.

Дослідження фармакоекономічних аспектів обігу протигельмінтних ЛЗ на вітчизняному фармацевтичному ринку у період 2018-2020 рр. проводили по 25 препаратах на основі шести АФІ: на основі мебендазолу – 2, альбендазолу – 10, піперазину – 1, пірантелу – 8, левамізолу – 3, інших – 1. Встановлено, що сегмент протигельмінтних ЛЗ на вітчизняному ринку є активним, про що свідчить досить високий попит населення на них. Так, середньорічний показник реалізації упаковок складає понад 5 млн шт. Питома вага реалізова-

них засобів на основі альбендазолу складає 69,0 % від загального обсягу реалізації протигельмінтних ЛЗ. Це також вказує на перспективність створення нових препаратів для поповнення саме цієї ніші у сегменті на вітчизняному фармацевтичному ринку.

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

У розділі 4 «Фармацевтична розробка таблеток, вкритих оболонкою, з протигельмінтною активністю для другого етапу лікування» обґрунтовано склад та розроблено технологію виготовлення таблеток, вкритих оболонкою, на основі АФІ альбендазолу та празиквантелу, призначених для етіотропного лікування гельмінтозів травної системи у дорослих. Методом біологічного скринінгу обґрунтовано співвідношення АФІ альбендазолу та празиквантелу (1 : 4).

Оцінку фізико-хімічних та фармакотехнологічних властивостей альбендазолу (1), празиквантелу (2) та їх фіксованої композиції у співвідношенні (1 : 4) (3) проводили за результатами визначення насипної густини та густини після усадки зразків речовини. На підставі отриманих результатів розраховували індекс стисливості і коефіцієнт Гауснера для кожного зразка (табл. 1).

Таблиця 1

Результати визначення фізико-хімічних та фармакотехнологічних властивостей зразків субстанцій та їх фіксованої композиції

Показник, розмірність	Зразок		
	1	2	3
Насипна густина, г / мл	0,26 ± 0,01	0,27 ± 0,01	0,32 ± 0,012
Насипна густина після усадки, г / мл	0,428 ± 0,015	0,419 ± 0,015	0,457 ± 0,016
Показник стисливості, %	39,58 ± 1,31	37,23 ± 1,38	30,77 ± 1,21
Коефіцієнт Гауснера	1,65	1,59	1,44
Кут природного укусу, °	38,5 ± 0,5	40,0 ± 0,5	39,0 ± 0,5
Швидкість плинну крізь насадку, кг / с	0,001086 ± 0,00004	0,00125 ± 0,00005	0,01190 ± 0,0005

За отриманими результатами (табл. 1), зразки 1 і 2 мають дуже погану плинність, а зразок 3 – погану плинність (відповідно до шкали плинності ДФУ 2.1, табл. 2.9.36.-2), що вказує на необхідність введення операції вологого гранулювання для розробки технології одержання таблеток з ними. За отриманими значеннями кута природного укусу досліджені зразки мають задовільну плинність (за шкалою плинності і кутом укусу ДФУ 2.1, табл. 2.9.36.-1).

Оскільки результати, отримані під час визначення насипної густини до

і після усадки і плинності зразків субстанцій суперечливі, було проведено дослідження їх здатності до пресування (табл. 2).

Таблиця 2

Результати визначення здатності до пресування таблеток зразків 1-3

Показник, розмірність	Зразок		
	1	2	3
$K_{\text{прес}}, \text{Г} / \text{мм}$	$0,100 \pm 0,004$	$0,100 \pm 0,004$	$0,860 \pm 0,002$
Сила виштовхування, бар.	$1,00 \pm 0,04$	$4,20 \pm 0,2$	$1,20 \pm 0,05$
Стійкість до роздавлювання, Н	$91,0 \pm 0,2$	$126,0 \pm 0,4$	$141,0 \pm 0,2$

Як видно з наведених результатів (табл. 2), пресованість субстанцій є задовільною. Але отримані таблетки всіх досліджуваних зразків застрягали в матриці таблеткового преса, а їхні краї мали сколи й нерівності. Крім того, сила виштовхування зразків таблеток 2 (празиквантел) набагато вище, ніж у зразків 1 і 3, що головним чином пов'язано з недостатніми характеристиками плинності і тенденцією до електризації і налипання речовини, що має враховуватися у розробці технології отримання таблеток з цією субстанцією. Тобто, доцільно вводити до складу ефективні зв'язувальні й антифрикційні наповнювачі, а також застосувати метод вологої грануляції.

Для встановлення найбільш раціональної кількості допоміжних речовин нами були досліджені модельні зразки таблеток-ядер (табл. 3). Таблетки-ядра виготовляли із залученням стадії вологого гранулювання. Стадію вологого гранулювання проводили із додаванням таких допоміжних речовин, як крохмаль кукурудзяний, целюлоза мікрокристалічна 101 (МКЦ-101) та повідон (у вигляді 10 % розчину).

Таблиця 3

Склад модельних зразків таблеток-ядер і оцінка їх зовнішнього вигляду

Інгредієнт	Вміст, мас. %			
	Зразок 1	Зразок 2	Зразок 3	Зразок 4
Альбендазол	12,5	12,5	12,5	12,5
Празиквантел	50,0	50,0	50,0	50,0
Крохмаль кукурудзяний	25,0	24,0	23,5	23,0
МКЦ-101	8,5	8,5	8,5	8,5
Розчин повідону 10 %	3,0	4,0	4,5	5,0
Магнію стеарат	1,0	1,0	1,0	1,0
Разом	100,0	100,0	100,0	100,0
Оцінка зовнішнього вигляду	Таблеткова маса недостатньо зволожена	Є сколи і тріщини	Є сколи і тріщини	Однорідні, без сколів і тріщин

Таблеткова маса за модельним зразком № 1 неприйнятна для формування гранул; таблетки-ядра за модельними зразками № 2 і № 3 мають незадовільну якість; таблетки-ядра модельного зразка № 4 мають належний зовнішній вигляд, тому саме з ними ми проводили подальші дослідження.

Для визначення якості модельного зразка таблеток-ядер (№ 4) на основі фіксованої композиції альбендазолу та празиквантелу у співвідношенні (1 : 4) були досліджені їх фармакотехнологічні характеристики (табл. 4).

Таблиця 4

Результати дослідження якості таблеток-ядер модельного зразка № 4

Показник	Значення	Відповідність вимогам ДФУ
Зовнішній вигляд (ДФУ 2.0, с. 1121-1125)	Таблетки довгасті білого кольору, однорідні, без сколів і тріщин	Відповідає
Фізичні параметри	Довжина – 19 мм, ширина – 8 мм, висота – 6 мм, висота ребра – 3 мм	Не нормується
Середня маса, г	$0,80 \pm 0,0032$	Не нормується
Однорідність маси, %	$\pm 4,1$	Відповідає
Стійкість до роздавлювання, Н	$96 \pm 0,02$	Відповідає
Розпадання	8 хв 27 с ± 18 с	Відповідає
Стираність таблеток без оболонки, %	$0,7 \pm 0,03$	Відповідає

Як видно з результатів досліджень, наведених у табл. 5, модельний зразок № 4 відповідає вимогам ДФУ.

Для встановлення оптимальних умов проведення вологого гранулювання досліджували параметри часу і температури сушіння отриманого гранулята (за складом зразка № 4). Висушування гранул, отриманих за технологією, що описана вище, проводили за допомогою сушарки поличного типу. Встановлено, що найкращі характеристики мають таблетки-ядра, отримані з гранулята із залишковою вологістю 4,5 %, що досягається його сушінням за температурного режиму ($50,0 \pm 2,0$) °С протягом 2 год.

Із метою коригування гіркового смаку та специфічного запаху таблеток-ядер, нами було обрано звичайне плівкове покриття Opadry II ®YS-1-7027 White білого кольору («Colorcon», Велика Британія).

Отже, склад таблеток, вкритих оболонкою, під умовною назвою «АП-гельмін» є таким (г на 1 таблетку): альбендазол (0,100), празиквантел (0,400), крохмаль кукурудзяний (0,168), МКЦ-101 (0,068), повідон (0,039), магнію стеарат (0,008), Opadry II ®YS-1-7027 White (0,016). Загальна маса таблетки становить 800 мг.

На основі комплексу фізико-хімічних та фармакотехнологічних досліджень АФІ та їх фіксованої композиції обґрунтовано технологію виготовлення таблеток, вкритих оболонкою (рис. 1).

Вихідна сировина та матеріали

Контроль у процесі виробництва



Рис. 1 Технологічна схема виробництва таблеток, вкритих оболонкою, під умовною назвою «АП-гельмін»

Із метою обґрунтованого вибору первинної упаковки для таблеток, вкритих оболонкою, досліджено їх якість у різних видах пакування: полімерний контейнер з контролем першого відкриття К1.1-75 (ПАТ «Фірма Еліпс», Україна), що відповідає вимогам ТУ У 26.1-19046619-007:2007; блістерна упаковка з плівки медичної ПВХ та фольги алюмінієвої («Fengchen Co. Ltd», Китай).

Але оскільки специфіка використання протигельмінтних препаратів передбачає їх застосування короткостроковими курсами, їх фасування у полімерний контейнер є недоцільним, тоді як використання блістерів із ПВХ плівки та алюмінієвої фольги дозволяє фасувати необхідну кількість таблеток, вкритих оболонкою, на стандартний мінімальний курс лікування.

Наведено результати контролю якості та стабільності препарату на основі розробленої специфікації та проекту МКЯ (табл. 5).

Згідно з діаграмою (рис. 2) до основних факторів ризику нами були віднесені якість вихідної сировини, технологічний процес, контроль якості, приміщення, обладнання, персонал, які деталізуються чинниками 2-го рівня. Серед перелічених основних факторів можна виділити фактори першої та другої черги за значущістю, встановити взаємозв'язок та провести їх угруповання.

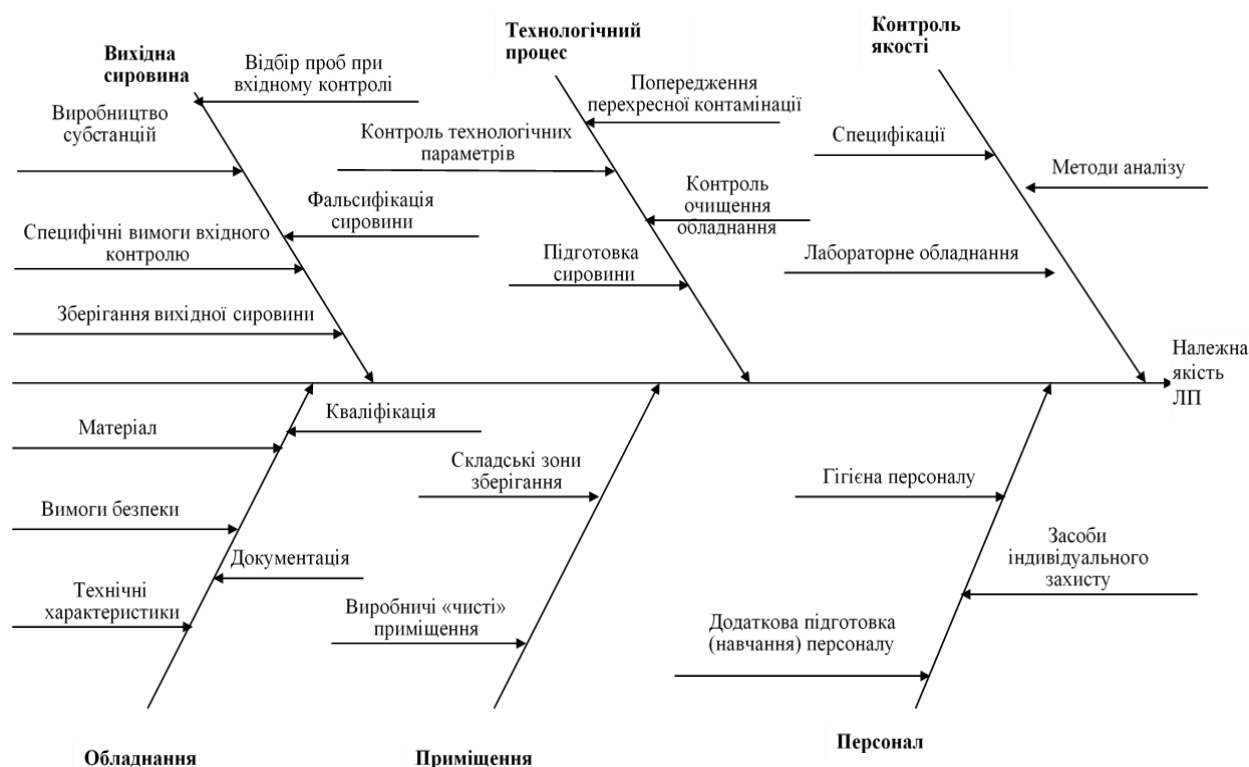


Рис. 2 Причинно-наслідкова діаграма факторів забезпечення якості лікарських препаратів

Вищеописані ризики мають враховуватись в адаптації запропонованої лабораторної технології до промислових умов виробництва таблеток, вкритих оболонкою, під умовною назвою «АП-гельмін». Установлено показники якості таблеток, вкритих оболонкою, «АП-гельмін» та розроблено проекти промислового регламенту, МКЯ та специфікації на їх основі.

Специфікація на таблетки під умовною назвою «АП-гельмін»

Показник якості	Критерії прийнятності	Методи контролю
Зовнішній вигляд	Таблетки довгасті білого кольору, однорідні, без сколів і тріщин	За п. 1 МКЯ Органолептичний
Ідентифікація: альбендазол празиквантел	Отриманий спектр має бути ідентичним спектру стандартного зразка субстанції альбендазол Отриманий спектр має бути ідентичним спектру стандартного зразка субстанції празиквантел	За п. 2 МКЯ ІЧ СФ ДФУ 2 вид., Т. 1, 2.2.24 ІЧ СФ ДФУ 2 вид., Т. 1, 2.2.24
Середня маса	800 мг ± 5 % Від 760 до 840 мг	За п. 3 МКЯ ДФУ 2 вид., Т. 1, 2.9.5
Однорідність маси таблеток	Маса не більш, ніж 2 таблеток із 20 визначена індивідуально, може відхилятися від середньої маси не більш, ніж на ± 5 %, жодна індивідуальна маса не має відхилятися від середньої маси не більш, ніж на ± 10 %	За п. 4 МКЯ ДФУ 2 вид, Т. 1, 2.9.5
Стійкість до роздавлювання	Не нижче 50 Н	За п. 5 МКЯ ДФУ 2 вид., Т. 1, 2.9.8
Розпадання	Усі таблетки мають розпастися протягом не більше 30 хв	За п. 6 МКЯ ДФУ 2 вид., Т. 1, 2.9.1
Мікробіологічна чистота	Загальна кількість життєздатних аеробних мікроорганізмів не більше 10^3 і не більше дріжджових і плісневих грибів 10^2 в 1 грамі. Відсутність бактерій <i>E. coli</i> в 1 г	За п. 7 МКЯ ДФУ 2 вид., Т. 1, 5.1.4, 2.6.12, 2.6.14
Кількісне визначення АФІ на 1 таблетку: вміст альбендазолу, г вміст празиквантелу, г	Від 0,09 до 0,11 Від 0,36 до 0,44	За п. 8 МКЯ УФ СФ ДФУ 2 вид., Т.1, 2.2.25 РХ ДФУ 2 вид., Т.1, 2.2.29

Вивчено стабільність розроблених таблеток, вкритих оболонкою, у первинній упаковці за температури не вище 25 °С. Упродовж 27 місяців зберігання доведена відсутність будь-яких значних змін, які б могли вплинути на якість ЛЗ, на підставі чого встановлено термін та умови зберігання – 2 роки за температури не вище 25 °С.

Досліджено вплив терапевтичної дози препарату на організм на моделі аскаридозу у поросят, спонтанного параспідодерозу і гіменолепідозу у білих щурів (на базі НВЦ ХДЗВА) та спонтанного токсокарозу і дипілідіозу у собак (на базі КП «Центр поведження з тваринами»). Спостереження за тваринами здійснювали впродовж 7 діб. Перед уведенням препарату та через 24 та 72 год після у поросят відбирали проби крові для морфологічних і біохімічних досліджень. Дослідженнями у копроскопічній лабораторії кафедри паразитології ХДЗВА встановлено 100 % ефективність таблеток, вкритих оболонкою, «АП-гельмін» у всіх досліджуваних випадках кишкових гельмінтозів, що свідчить про високий рівень їх специфічної фармакологічної активності. Показники гематологічних досліджень у поросят, вільних від кишкових гельмінтів, до та через 24 год та 72 год після введення препарату знаходились у межах фізіологічної норми. Клінічне обстеження дослідних тварин підтвердило його нешкідливість.

У розділі 5 «*Фармацевтична розробка пастилок жувальних із протигельмінтною активністю для другого етапу лікування гельмінтозів травної системи*» наведено результати проведених досліджень зі створення дитячого протигельмінтного ЛЗ у формі пастилок жувальних на основі альбендазолу для етіотропного лікування гельмінтозів травної системи.

Першим етапом розробки складу пастилок на основі альбендазолу є дослідження з вибору найбільш раціонального гелеутворювача та його концентрації. Як об'єкти дослідження використовували гелеутворювачі желатин (250 г / см², за Bloom), агар (800 г / см², за Bloom) та пектин яблучний (тип НМ). Кількість гелеуворювача розраховували на основі загальновідомих співвідношень компонентів пастилок. Склад зразків наведено у табл. 6.

Отримані зразки пастилок оцінювали за такими показниками якості: органолептичний контроль, однорідність дозованих одиниць, час розчинення. Найкращими споживчими характеристиками володіє зразок пастилок № 5, що свідчить про доцільність подальшого використання саме цього співвідношення компонентів із желатином як гелеутворювача. Так, зразки пастилок на пектині яблучному (№ 1) не сформувалися, консистенція залишилася м'якою; зразки пастилок на агар-агарі (№ 2 та 3) сформувалися, але були непрозорими та легко руйнувалися при надавлюванні; зразки пастилок із желатином (№ 4 та 6) містили зовелику кількість желатину, частина якого залишилась нерозчиненою, внаслідок чого погіршилися смакові характеристики (менш приємний смак, «хрускіт», прилипання під час жування).

Дослідження щодо смакових характеристик проводили методами органолептичної оцінки коригентів А. І. Тенцової та методом оцінки смаку за допомогою буквених і числових індексів І. А. Єгорова.

Таблиця 6

Склад зразків пастилок на основі різних гелеутворювачів

Інгредієнт	Кількість, г на 1 шт .					
	Зразок					
	1	2	3	4	5	6
Желатин	–	–	–	0,27	0,13	0,32
Агар	–	0,32	0,13	–	–	–
Пектин яблучний	0,19	–	–	–	–	–
Вода очищена	0,55	0,35	0,55	0,20	0,55	0,35
Гліцерол	0,53	0,65	0,65	0,85	0,65	0,65
Цукор	0,23	–	–	–	–	–
Сироп глюкози, 80 %	–	0,18	0,18	0,18	0,18	0,18
Кислота лимонна	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Ароматизатор фруктовий «лимон»	1 крап.	1 крап.	1 крап.	1 крап.	1 крап.	1 крап.
Барвник харчовий желтий	1 крап.	1 крап.	1 крап.	1 крап.	1 крап.	1 крап.

Зразки пастилок готували за вищеприписаною технологією з різними коригентами, які позначали за допомогою харчових барвників: сироп глюкози – червоний (1), фруктоза – зелений (2), цукор – помаранчевий (3), сорбіт – жовтий (4). Найкращі смакові характеристики мають модельні зразки 1 та 2 (4-3 та 4-3 відповідно).

За смаковою формулою найкращі показники мали пастилки із сиропом глюкози та фруктозою за модельним зразками 1 та 2 відповідно (К2О3 та ОЗК3 відповідно), тоді як пастилки з цукром (за модельним зразком 3) мали менш приємний смак (Г2К3), а пастилки із сорбітом (за модельним зразком 4) визначались більшістю опитаних як гіркі на смак (К2О2).

Вивчення впливу ароматизаторів на смакові характеристики пастилок на другому етапі дослідження проводили на зразках з ароматизаторами «барбарис», «дюшес», «лимон» та «апельсин». Серед ароматизаторів найкращі смакові показники мали пастилки з ароматами апельсину та лимону (4-3 та 4-4 відповідно). На основі експериментальних даних з визначення коригентів смаку як підсолоджувач обрали фруктозу, як ароматизатор – лимон.

Отже, склад пастилок жувальних під умовною назвою «Альбенпаст» є таким (г на 1 пастилку): альбендазол (0,100), желатин (0,715), вода очищена (2,15), гліцерол (3,57), фруктоза (1,00), кислота лимонна (0,105), ароматизатор фруктовий «лимон» (0,001), барвник харчовий жовтий (0,001). Загальна маса пастилки становить 7,0 г.

Під час опрацювання лабораторної технології виготовлення пастилок жувальних нами були визначені критичні стадії виробничого процесу, які потребували встановлення чітких параметрів їх проведення.

Із метою визначення оптимальних умов для набухання желатину нами були проведені дослідження впливу часу набухання і температури розчинника на повноту набухання желатину. Результати наведені у табл. 7.

Таблиця 7

Результати дослідження оптимальних умов набухання желатину

Температура розчинника, °С	Час набухання, хв	Зовнішній вигляд
20,0 ± 5,0	10	Неоднорідна маса
	20	Неоднорідна маса
	30	Неоднорідна маса
	40	Однорідна маса
	50	Утворення плівки сухого желатину на поверхні драглів
	60	Утворення плівки на поверхні драглів
25,0 ± 5,0	10	Неоднорідна маса
	20	Неоднорідна маса
	30	Однорідна маса, швидко утворюється плівка сухого желатину на поверхні драглів
	40	Утворення плівки на поверхні драглів
	50	Утворення плівки на поверхні драглів
	60	Утворення плівки на поверхні драглів

За температури розчинника (води очищеної) (20,0 ± 5,0) °С протягом перших 30 хв маса є неоднорідною, спостерігається наявність великої кількості сухих гранул желатину, кількість яких поступово зменшується. Через 40 хв набухання маса желатину повністю однорідна. Після 50 хв набухання спостерігається процес поступового утворення плівки сухого желатину на поверхні драглів.

За температури розчинника (води очищеної) (25,0 ± 5,0) °С процес набухання до утворення однорідної маси проходить швидше, але й час утворення плівки сухого желатину на поверхні драглів пришвидшується.

Повнота набухання желатину досягається за умов використання розчинника з температурою (20,0 ± 5,0) °С та часу набухання протягом 40 хв.

Із метою вивчення залежності якості желатинової маси від швидкості та часу перемішування, враховуючи робочі параметри обладнання, желатинову масу послідовно перемішували мішалкою з частотою обертання 10–20 та 35–45 об / хв за температури (55,0 ± 5,0) °С протягом 30 хв.

Кожні 10 хв брали проби желатинової маси та оцінювали її зовнішній вигляд. Перемішування здійснювали за допомогою лабораторного гомогенізатора Daihan Homogenizer with Direct Controller HG-15A (фірма «Daihan Scientific», Корея). Результати досліджень наведені у табл. 8.

Вплив швидкості та часу перемішування на якість желатинової маси

Частота обертання мішалки, об/хв	Час перемішування, хв	Зовнішній вигляд желатинової маси
10–20	10	Неоднорідна маса
	20	Однорідна маса
	30	Однорідна маса, зустрічаються поодинокі бульбашки
35-45	10	Неоднорідна маса
	20	Утворюється піна
	30	Утворюється піна

Отримані результати (табл. 8) показали, що від перемішування желатинової маси з частотою обертання 10–20 об / хв протягом 30 хв і більше та із частотою 35-45 об / хв протягом 20 хв і більше спостерігається утворення піни на поверхні маси, що ускладнює точне дозування желатинової маси та погіршує якість отриманих пастилок через наявність великої кількості повітряних порожнин та бульбашок у готовому гелі. Тоді як після перемішування желатинової маси з частотою 10–20 об / хв протягом 20 хв маса стає однорідною.

Опрацьовано технологію виготовлення та критичні параметри виробництва пастилок жувальних (рис. 3).

Установлено показники якості пастилок жувальних «Альбенпаст» та розроблено проекти промислового регламенту, МКЯ та специфікації на їх основі.

Вивчено стабільність розроблених пастилок у первинній упаковці за двох температурних режимів. Упродовж 27 місяців зберігання доведена відсутність будь-яких значних змін, які б могли вплинути на якість ЛЗ, на підставі чого встановлено термін та умови зберігання – 2 роки за температури не вище 25 °С.

Біологічними дослідженнями у копроскопічній лабораторії кафедри паразитології ХДЗВА підтверджено 100 % ефективність препарату на моделі спонтанного параспідодерозу у білих щурів. Клінічне обстеження дослідних тварин підтвердило його нешкідливість.

У розділі 6 «Фармацевтична розробка капсул для третього етапу лікування гельмінтозів травної системи» обґрунтовано вибір ЛРС для розробки ЛП у формі твердих капсул для застосування на третьому етапі лікування (усунення наслідків та відновлення організму пацієнта після перенесеного захворювання) гельмінтозів травної системи.

На основі проведених досліджень був розроблений склад та підібраний кількісний вміст сухих екстрактів ЛРС, поєднання яких забезпечує комплексну дію на основні ланки етіопатогенезу гельмінтозів травної системи та якнайкраще відповідає потребам пацієнта на третьому етапі лікування (усунення наслідків перенесеного захворювання та відновлення організму).

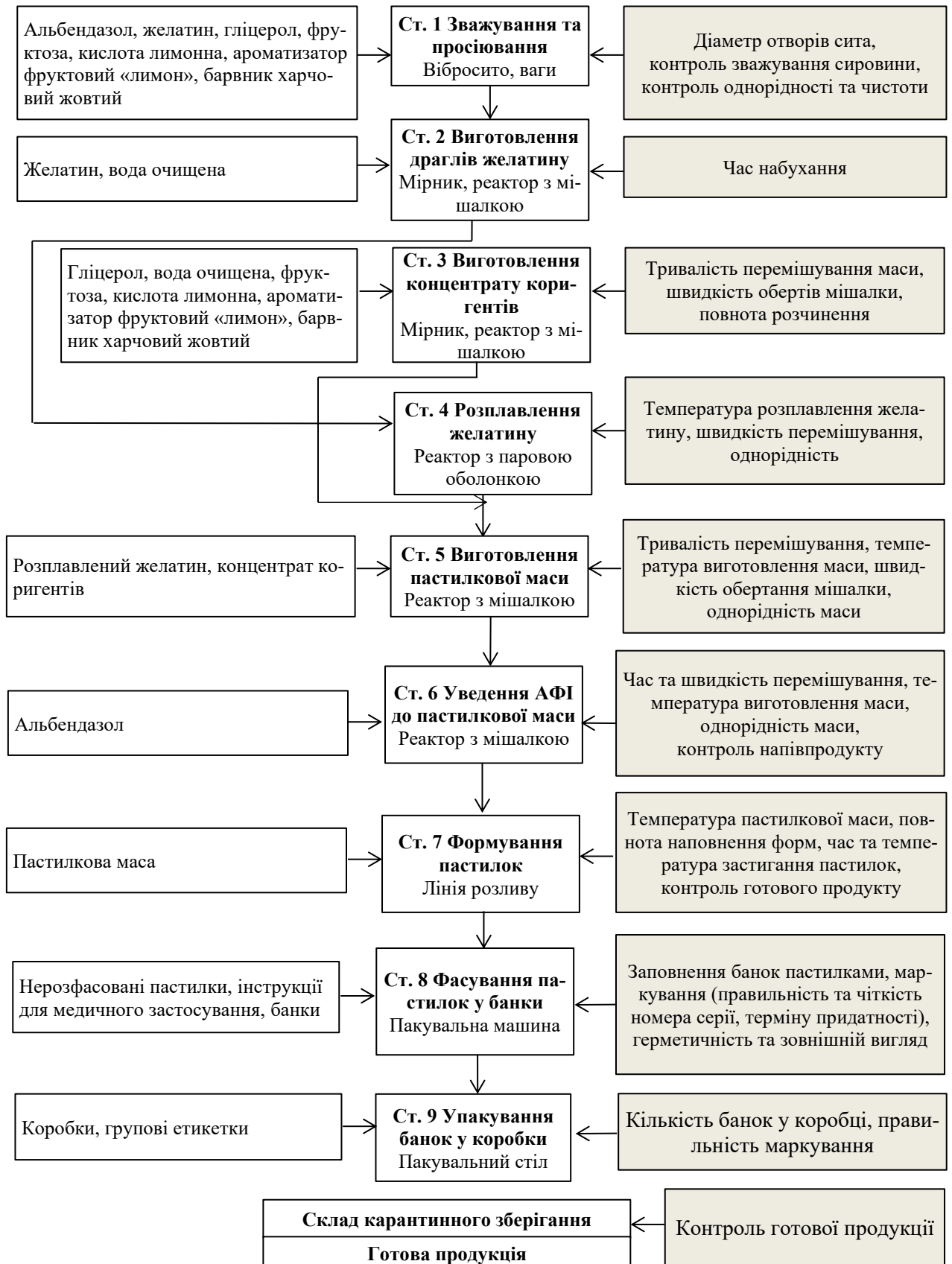
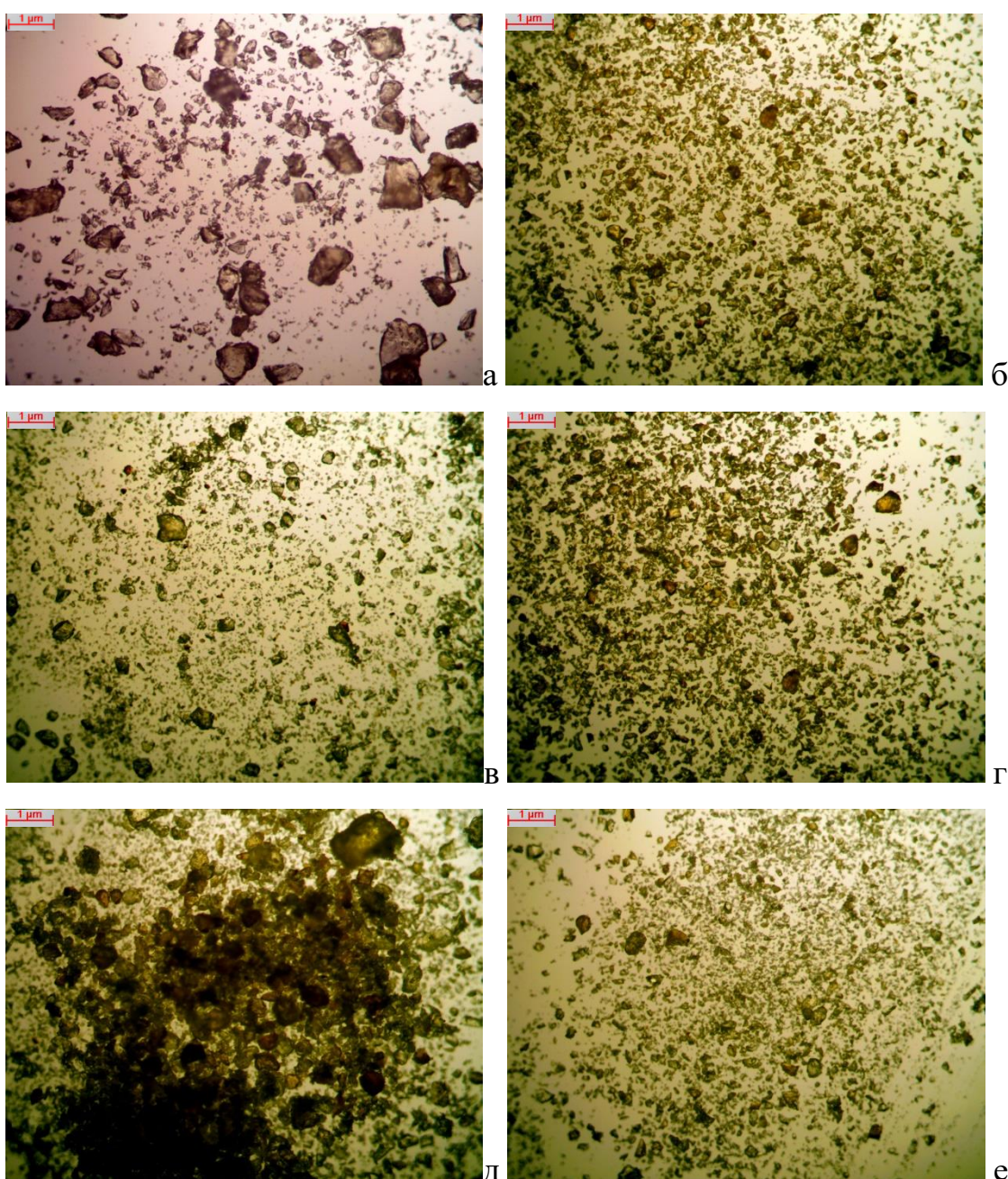


Рис. 3 Технологічна схема виробництва пастилок жувальних під умовною назвою «Альбенпаст»

Кристалографічні дослідження та визначення лінійних розмірів обраних екстрактів ЛРС здійснювали за допомогою лабораторного мікроскопа Konus-Akademy (Італія) з окуляром-камерою ScoreTek DCM510 (Китай) за загального збільшення у 90 разів. Для візуалізації зображень використовували програмне забезпечення ScorePhoto™, що дає змогу вимірювати лінійні розміри в режимі реального часу і статичного зображення. Для частинок порошку, що спостерігались у полі мікроскопа, підбирали правильну геометричну форму й заміряли її довжину та ширину з урахуванням збільшення. Результати дослідження субстанцій наведено на рис. 4 а-л.

Як видно з рис. 4, частинки пижма звичайного квіток екстракту сухого мають прямокутну форму з шерехатою поверхнею. Лінійний розмір знаходиться в межах (0,2-1,2) мкм. Частинки полину гіркокого трави екстракту сухого мають невизначену форму з шерехатою поверхнею. Лінійний розмір



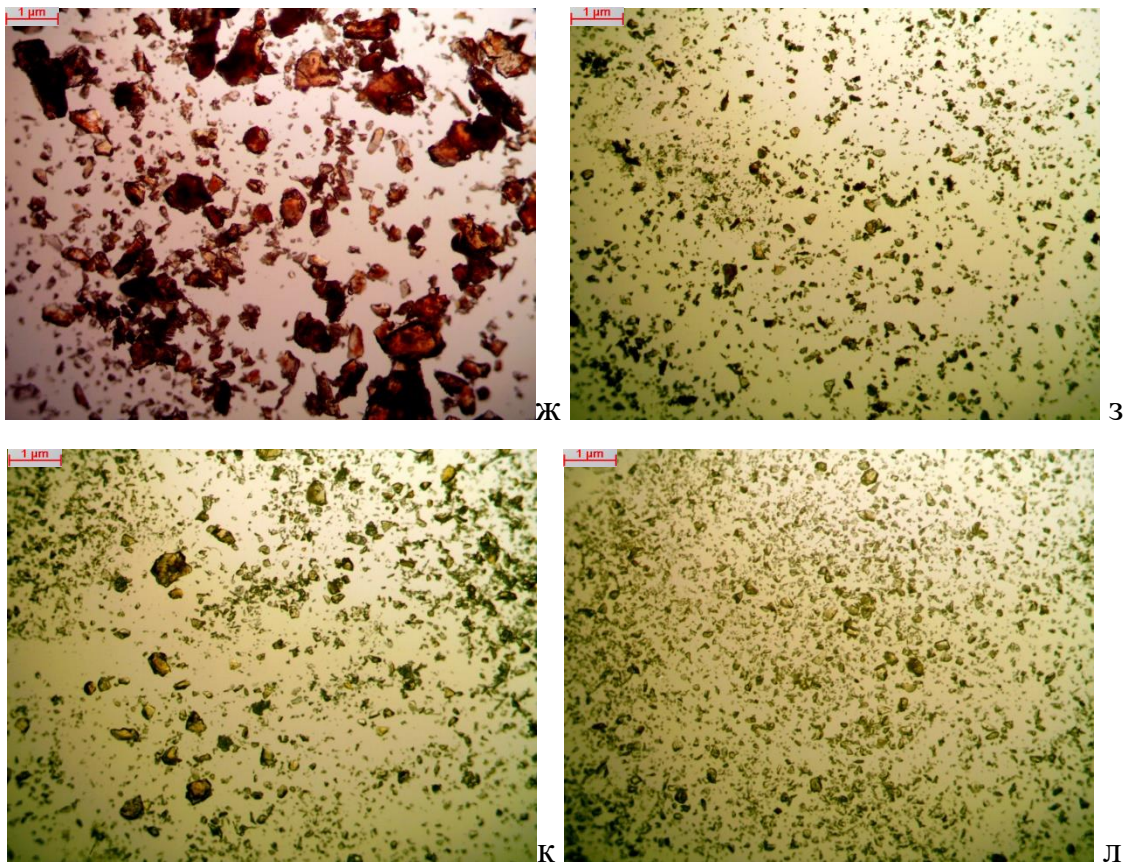


Рис. 4 Частинки екстрактів ЛРС: а – пижма звичайного квіток екстракт сухий; б – полину гіркої трави екстракт сухий; в – золототисячника звичайного трави екстракт сухий; г – полину цитварного квіток екстракт сухий; д – крушини вільховидної кори екстракт сухий; е – оману високого кореневищ з коренями екстракт сухий; ж – кульбаби лікарської трави з коренями екстракт сухий; з – імбиру аптечного кореневищ екстракт сухий; к – валеріани лікарської коренів екстракт сухий; л – ромашки лікарської квіток екстракт сухий

знаходиться в межах (0,1-0,6) мкм. Частинки золототисячника звичайного трави екстракту сухого мають невизначену форму з шерехатою поверхнею. Лінійний розмір варіює від 0,1 до 0,9 мкм. Частинки полину цитварного квіток екстракту сухого мають невизначену форму з шерехатою поверхнею. Лінійний розмір знаходиться в межах (0,1-0,6) мкм. Частинки крушини вільховидної кори екстракту сухого мають прямокутну форму з шерехатою поверхнею. Лінійний розмір знаходиться в межах (0,7-1,8) мкм. Частинки оману високого кореневищ з коренями екстракту сухого мають невизначену форму з шерехатою поверхнею. Лінійний розмір знаходиться в межах (0,1-0,6) мкм. Частинки кульбаби лікарської трави з коренями екстракту сухого мають прямокутну та трикутну форму з шерехатою поверхнею. Лінійний розмір знаходиться в межах (0,2-1,6) мкм. Частинки імбиру аптечного кореневищ екстракту сухого мають невизначену форму з шерехатою поверхнею. Лінійний розмір знаходиться в межах (0,1-0,4) мкм. Частинки валеріани лікарської коренів екстракту сухого мають невизначену форму з шерехатою поверхнею. Лінійний розмір знаходиться в межах (0,1-1,2) мкм. Частинки ромашки лікарської квіток екстракту

сухого мають невизначену форму з шерехатою поверхнею. Лінійний розмір знаходиться в межах (0,1-0,9) мкм.

Отримані результати свідчать про полідисперсність та здатність досліджуваних екстрактів до агломерації.

З метою вивчення фізико-хімічних характеристик суміші фітоекстрактів було проведено дослідження кристалографічних характеристик за допомогою лабораторного мікроскопа Akademia за загального збільшення у 90 разів (рис. 5).

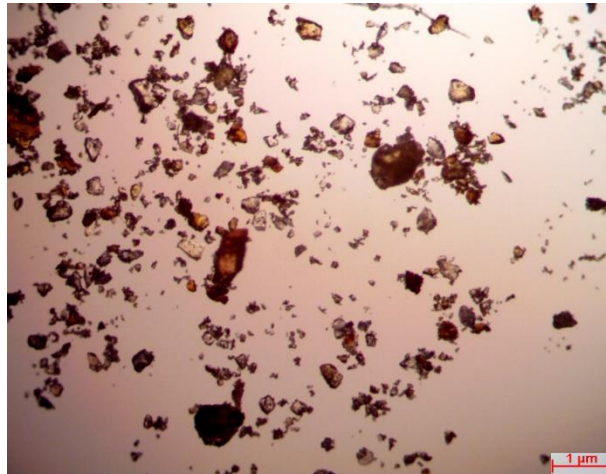


Рис. 5 Частинки суміші фітоекстрактів

Як видно з наведених результатів (рис. 5), суміш екстрактів є неоднорідною. Частинки є прозорими пластинами невизначеної форми з уламками на поверхні, здатними до агломерації, їхній розмір коливається від 0,15 мкм до 1,2 мкм. Наявність частинок з нерівними краями та гострими кутами призводить до погіршення технологічних характеристик суміші. Тому, доцільним є уведення до складу суміші допоміжних речовин для покращення плинності капсульної маси.

Із метою встановлення оптимального складу та кількісного вмісту допоміжних речовин нами були вивчені властивості декількох модельних зразків капсульних мас (табл. 9).

Таблиця 9

Склад капсульної маси

Склад капсульної маси	Кількісний вміст інгредієнтів, мас. %				
	Модельний зразок				
	1	2	3	4	5
<i>I</i>	2	3	4	5	6
Пижма звичайного квіток екстракт сухий	12,9	12,9	12,9	12,9	12,9
Полину гіркої трави екстракт сухий	12,9	12,9	12,9	12,9	12,9
Золототисячнику звичайного трави екстракт сухий	12,9	12,9	12,9	12,9	12,9

Продовження табл. 9

<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>
Полину цитварного квіток екстракт сухий	8,6	8,6	8,6	8,6	8,6
Крушини вільховидної кори екстракт сухий	8,6	8,6	8,6	8,6	8,6
Оману високого кореневищ з коренями екстракт сухий	8,6	8,6	8,6	8,6	8,6
Кульбаби лікарської трави з коренями екстракт сухий	8,6	8,6	8,6	8,6	8,6
Імбиру аптечного кореневищ екстракт сухий	4,3	4,3	4,3	4,3	4,3
Валеріани лікарської коренів екстракт сухий	4,3	4,3	4,3	4,3	4,3
Ромашки лікарської квіток екстракт сухий	4,3	4,3	4,3	4,3	4,3
Лактоза	13,5	5,5	10,5	6,5	5,5
Аеросил	–	8,0	–	5,0	4,0
Тальк	–	–	3,0	2,0	4,0
Магнію стеарат	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Разом	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Оцінку плинності зразків капсульної маси проводили шляхом визначення кута природного укусу і швидкості плинну крізь насадку (табл. 10).

Таблиця 10

Результати дослідження плинності модельних зразків капсульної маси

Показник	Зразок				
	1	2	3	4	5
Кут природного укусу, °	38,5 ± 0,5	40,0 ± 0,5	42,0 ± 0,5	31,5 ± 0,5	38,5 ± 0,5
Швидкість плинну крізь насадку, кг / с	0,0077 ± 0,0005	0,0059 ± 0,0005	0,0057 ± 0,0005	0,0129 ± 0,0005	0,0181 ± 0,0005

Найкращі показники плинності (табл. 10) має модельний зразок 4.

Отже, склад капсул під умовною назвою «Фітогельмін» є таким (мас. %): пижма звичайного квіток екстракт сухий (12,9), полину гіркого трави екстракт сухий (12,9), золототисячнику звичайного трави екстракт су-

хий (12,9), полину цитварного квіток екстракт сухий (8,6), крушини вільховидної кори екстракт сухий (8,6), омани високого кореневищ з коренями екстракт сухий (8,6), кульбаби лікарської трави з коренями екстракт сухий (8,6), імбиру аптечного кореневищ екстракт сухий (4,3), валеріани лікарської коренів екстракт сухий (4,3), ромашки лікарської квіток екстракт сухий (4,3), лактоза (6,5), аеросил (5,0), тальк (2,0), магнію стеарат (0,5). Середня маса вмісту капсули становить 500 мг (розмір «1»).

Визначено критичні параметри технологічного процесу та наведено технологічну схему виготовлення капсул «Фітогельмін» (рис. 6) та проведено аналіз їх стабільності у процесі зберігання.

Установлено показники якості капсул «Фітогельмін» та розроблено проекти промислового регламенту, МКЯ та специфікації на їх основі.

Вивчено стабільність розроблених капсул у первинній упаковці за температури не вище 25 °С. Упродовж 27 місяців зберігання доведена відсутність будь-яких значних змін, які б могли вплинути на якість ЛЗ, на підставі чого встановлено термін та умови зберігання – 2 роки за температури не вище 25 °С.

У розділі 7 «Розробка екстемпоральних лікарських форм для другого та третього етапів лікування гельмінтозів травної системи» описується розробка складу та технології низки екстемпоральних ЛЗ для допоміжної терапії гельмінтозів травної системи на етапах усунення збудника захворювання (збори) та профілактики і відновлення організму після перенесеного захворювання (капсули тверді).

На основі проведених раніше досліджень був запропонований склад фітокомпозиції з комплексною протигельмінтною активністю (табл. 11) для введення у капсули тверді, розмір «0».

Таблиця 11

Склад фітокомпозиції для третього етапу лікування кишкових гельмінтозів

Сировина	Кількість на 1 капсулу, г
Пижма звичайного квіток екстракт сухий	0,10
Полину гіркого трави екстракт сухий	0,10
Золототисячнику звичайного трави екстракт сухий	0,10
Полину цитварного квіток екстракт сухий	0,07
Крушини вільховидної кори екстракт сухий	0,07
Оману високого кореневищ з коренями екстракт сухий	0,07
Кульбаби лікарської трави з коренями екстракт сухий	0,07
Імбиру аптечного кореневищ екстракт сухий	0,04
Валеріани лікарської коренів екстракт сухий	0,04
Ромашки лікарської квіток екстракт сухий	0,04
Разом	0,70

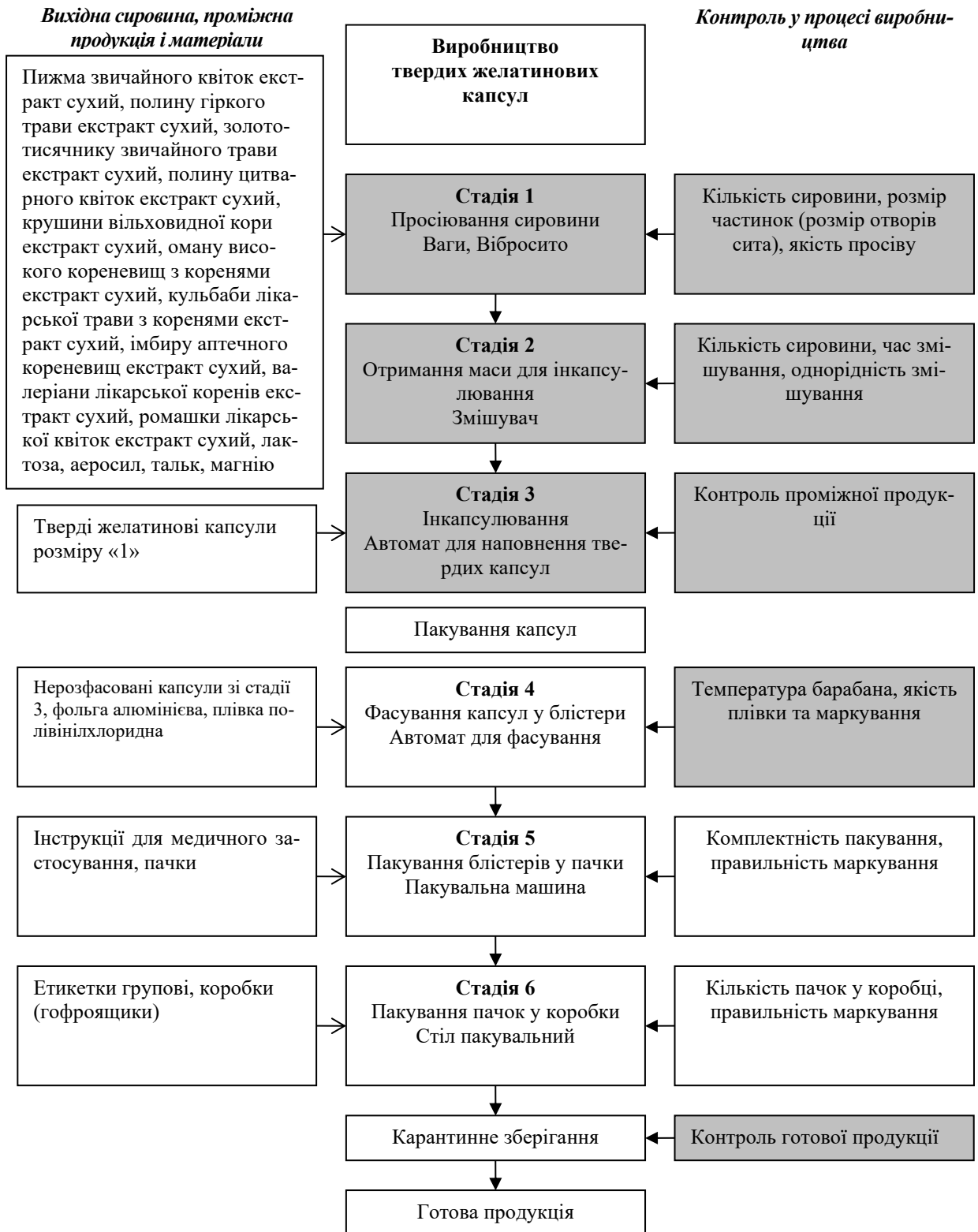


Рис. 6 Технологічна схема виробництва капсул під умовною назвою «Фітогельмін»

Критичними параметрами технологічного процесу виготовлення капсул в умовах аптек є час подрібнення інгредієнтів. Значення критичного параметру визначали експериментальним шляхом.

Порошок на основі екстрактів сухих ЛРС готували за вищеописаною технологією. Подрібнювали у ступці. Дослідження стану порошкової маси

оцінювали за допомогою мікроскопа Granum R 40 Bino (R 4002) (КНР). Результати наведені у табл. 12.

Таблиця 12

Вплив часу подрібнення на якість порошкової маси

Час подрібнення, хв	Зовнішній вигляд порошкової маси	Результат мікроскопічного дослідження порошкової маси
5	Порошкова маса неоднорідна, неоднорідно забарвлена, зустрічаються видимі великі частинки екстрактів сухих	
10	Порошкова маса неоднорідна, неоднорідно забарвлена, зустрічаються видимі невеликі частинки екстрактів сухих	
15		
20	Порошкова маса однорідна, світло-коричневого кольору, видимі окремі частинки екстрактів сухих відсутні	
25		
30		

Отримані результати (табл. 12) показали, що подрібнення екстрактів сухих у складі порошкової маси доцільно проводити протягом 20-25 хв. Менший час подрібнення не забезпечує належної якості порошкової маси, а більший час не сприяє покращанню якості, оскільки найкращі характеристики порошкової маси досягаються подрібненням протягом 20-25 хв.

Вивчено стабільність розроблених екстемпоральних капсул у первинній упаковці за температури не вище 25,0 °С. Упродовж 6 місяців зберігання доведена відсутність будь-яких значних змін, які б могли вплинути на якість

ЛЗ та зроблено висновок про можливість його виготовлення в умовах аптек «про запас».

За результатами досліджень розроблено технологічну інструкцію з виготовлення капсул в умовах аптек.

Із метою розширення асортименту екстемпоральних ЛЗ для допоміжної терапії на другому етапі лікування гельмінтозів травної системи й упровадження нових фітотерапевтичних засобів для лікування різних форм захворювання нами було досліджено, узагальнено та запропоновано низку фітопрепаратів у формі зборів.

Склад та співвідношення інгредієнтів зборів установлювали на основі даних літературного аналізу та проведеного раніше комп'ютерного прогнозування основних біологічно активних речовин ЛРС за програмою PASS-analysis. Склад зборів наведено у табл. 13.

Таблиця 13

Склад і терапевтичний ефект зборів для допоміжної терапії на другому етапі лікування гельмінтозів травної системи

Інгредієнт	Кількісний вміст, г			
	Збір проти-гельмінтний комплексний	Збір проти-гельмінтний для лікування цестодозів	Збір проти-гельмінтний для лікування трематодозів	Збір проти-гельмінтний для лікування нематодозів
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>
Пижма звичайного квітки	15,0	–	20,0	15,0
Полину гіркого трава	15,0	20,0	15,0	10,0
Золототисячнику звичайного трава	15,0	–	10,0	10,0
Полину цитварного квітки	10,0	–	–	15,0
Крушини вільховидної кора	10,0	15,0	15,0	15,0
Оману високого кореневища з коренями	10,0	15,0	–	–
Кульбаби лікарської трави з коренями	10,0	–	–	5,0
Імбиру аптечного кореневища	5,0	10,0	5,0	–

Продовження табл. 13

<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>
Валеріани лікарської кореневища з коренями	5,0	5,0	–	5,0
Ромашки лікарської квітки	5,0	–	10,0	–
Цибулі посівної (часнику) бульби	–	10,0	–	–
М'яти перцевої листя	–	5,0	–	–
Липи серцелистої квітки	–	5,0	–	–
Женьшеню звичайного корені	–	5,0	5,0	–
Горіху волоського листя	–	–	10,0	–
Півонії незвичайної корені	–	–	10,0	–
Берези повислої бруньки	–	–	–	10,0
Верби білої кора	–	–	–	10,0
Володушки золотистої трава	–	–	–	5,0
Разом	100,0	100,0	100,0	100,0

Із метою встановлення оптимального ступеня подрібнення сировину подрібнювали на роторному млині РМ 250 і центробіжному млині МЦ 1.

Сировину обох зразків дозували та змішували у відповідності до складу розробленого збору й екстрагували водою очищеною. Вміст екстрактивних речовин визначали за методикою ДФУ (табл. 14).

Таблиця 14

Вплив ступеня подрібнення на вихід екстрактивних речовин зборів

Зразок	Розмір частинок, мм	Вміст екстрактивних речовин, %
1	Листя – 4-6, трава – 4-6, бульби, кореневища і корені – 7, квітки та бруньки не подрібнювали	22,15 ± 0,33
2		23,85 ± 0,31
3		23,96 ± 0,28
4		21,05 ± 0,32
5	0,16-2,0	28,37 ± 0,42
6		27,11 ± 0,44
7		28,11 ± 0,46
8		28,13 ± 0,47

Як видно із даних табл. 14, за ступеня подрібнення рослинної сировини збору від 0,16 до 2,0 мм (зразок 5-8) вихід екстрактивних речовин значно більший, ніж зі зразків 1-4, де ступінь подрібнення рослинної сировини збору становить від 0,16 до 10,0 мм.

Враховуючи, що лікарські рослинні збори являють собою напівфабрикати, кінцевим продуктом яких є водні витяжки, що готуються хворими у домашніх умовах, подальші наші дослідження були спрямовані на вивчення впливу способу настоювання. Із метою вивчення впливу способу настоювання на якість одержаних водних витяжок зі збору настої готували в таких режимах: за ДФ XI, заливання збору окропом та настоювання протягом 15, 30, 45 та 60 хв, а також до повного охолодження.

Установлено, що вміст екстрактивних речовин у водній витяжці з часом поступово зростає і досягає максимуму через 60 хв. Саме цей спосіб ми рекомендуємо пацієнтам як найефективніший у домашніх умовах.

ВИСНОВКИ

1. У дисертаційній роботі наведено теоретичне обґрунтування та експериментальне вирішення проблеми щодо впровадження системного підходу до створення ЛП для другого та третього етапів лікування гельмінтозів травної системи у дорослих та дітей та усунення наслідків перенесеного гельмінтозу.

2. Проаналізовано й узагальнено дані інформаційних джерел щодо сучасного стану інвазивних захворювань в Україні та світі. Опрацьовано вітчизняний та світовий досвід з лікування кишкових гельмінтозів, особливості перебігу захворювання та основні напрямки фармакотерапії на засадах доказової медицини. Доведено перспективність розробки вітчизняних ЛП для другого та третього етапів лікування гельмінтозів травної системи у дорослих і дітей та усунення наслідків перенесеного гельмінтозу.

3. Розроблено методологічні підходи та алгоритми створення таблеток, вкритих оболонкою, для лікування кишкових гельмінтозів у дорослих, пастилок жувальних для лікування кишкових гельмінтозів у дітей та капсул твердих для профілактики та відновлення організму після перенесеного захворювання.

4. Досліджено вітчизняний фармацевтичний ринок протигельмінтних ЛЗ відповідно до даних Державного реєстру лікарських засобів України. Установлено, що з 2020 р. ЛЗ групи P02B відсутні на ринку України, а наявні ЛЗ представлені виключно монопрепаратами. Вітчизняними виробниками представлено лише 45,83 % ринку протигельмінтних ЛЗ. Серед закордонних виробників найбільшу частку ринку мають представники Великої Британії (16,67 %), Франції та Угорщини (по 12,5 %). За ЛФ протигельмінтні ЛЗ найбільше представлені у вигляді таблеток (41,67 %) та суспензій оральних (29,16 %). У досліджуваній номенклатурі переважають ЛЗ на основі АФІ альбендазол та пірантел – по 37,50 %. За показником кількості реалізованих упа-

ковок значно переважають ЛЗ на основі альбендазолу (69,0% від значної кількості реалізованих упаковок ЛЗ усього сегмента протигельмінтних ЛЗ). Проаналізовано цінові пропозиції на протигельмінтні ЛЗ на фармацевтичного ринку України. Установлено наявність значних коливань вартості упаковки на протигельмінтні ЛЗ різного походження: від 122,85 до 7,54 грн, що у середньому (\bar{x}) складає 56,25 грн. Визначено, що на фармацевтичному ринку України цінові пропозиції на протигельмінтні ЛЗ вітчизняного виробництва на 30,0 % нижчі порівняно з ЛЗ закордонного походження.

5. Теоретично та експериментально обґрунтовано склад і технологію таблеток, вкритих оболонкою, для другого етапу лікування гельмінтозів травної системи у дорослих на основі суміші альбендазолу та празиквантелу у співвідношенні (1 : 4), визначено основні показники якості, досліджено стабільність і встановлено термін придатності. Доведено, що для забезпечення оптимальних технологічних та споживчих характеристик доцільним є додавання до складу таблеток, вкритих оболонкою, під умовною назвою «АП-гельмін» таких допоміжних речовин, як крохмаль кукурудзяний (21,0 мас. %), МКЦ-101 (8,5 мас. %), повідон (5,0 мас. %), магнію стеарат (1,0 мас. %) та плівкового покриття Opadry II ®YS-1-7027 White (2,0 мас. %). Біологічними дослідженнями підтверджено наявність специфічної активності по відношенню до збудників нематодозу (аскаридозу, токсокарозу, параспідодероз), цестодозу (дипілідіозу, гіменолепідозу) та його нешкідливість.

6. Розроблено та валідовано методики контролю якості таблеток, вкритих оболонкою, під умовною назвою «АП-гельмін». Запропоновано проекти промислового регламенту та МКЯ на препарат. Експериментально встановлено термін та умови зберігання таблеток, вкритих оболонкою, під умовною назвою «АП-гельмін» – 24 міс. у сухому темному місці за температури не вище 25 °С.

7. Теоретично та експериментально обґрунтовано склад і технологію пастилок жувальних для другого етапу лікування гельмінтозів травної системи у дітей на основі АФІ альбендазолу. Проведено вибір допоміжних речовин та коригентів смакових характеристик. Установлено, що раціональним є додавання до складу пастилок жувальних під умовною назвою «Альбенпаст» таких допоміжних речовин, як желатин, вода очищена, гліцерол, фруктоза, кислота лимонна, ароматизатор фруктовий «лимон», барвник харчовий жовтий. Запропоновано проекти МКЯ та специфікації на пастилки жувальні під умовною назвою «Альбенпаст». Біологічними дослідженнями підтверджено наявність специфічної активності по відношенню до збудників нематодозу (параспідодерозу) та його нешкідливість.

8. Розроблено та валідовано методики контролю якості пастилок жувальних під умовною назвою «Альбенпаст». Запропоновано проекти промислового регламенту та МКЯ. Дослідженнями за двох температурних режимів встановлено термін та умови зберігання пастилок жувальних під умовною назвою «Альбенпаст» – 24 міс. у сухому темному місці за температури не вище 25 °С.

9. Теоретично та експериментально обґрунтовано склад і технологію капсул твердих для третього етапу лікування гельмінтозів травної системи на основі ЛРС. На основі даних бібліосемантичного аналізу та мікробіологічного скринінгу як АФІ обрано екстракти сухі пижма звичайного квіток, полину гіркої трави, золототисячнику звичайного трави, полину цитварного квіток, крушини вільховидної кори, оману високого кореневищ з коренями, кульбаби лікарської трави з коренями, імбиру аптечного кореневищ, валеріани лікарської коренів, ромашки лікарської квіток. Установлено, що найкращі показники плинності капсульної маси забезпечені з використанням як допоміжних речовин лактози (6,5 мас. %), аеросилу (5,0 мас. %), тальку (2,0 мас. %) та магнію стеарату (0,5 мас. %). Запропоновано проекти МКЯ та специфікації на капсули під умовною назвою «Фітогельмін».

10. Розроблено та валідовано методики контролю якості капсул твердих під умовною назвою «Фітогельмін». Запропоновано проекти промислового регламенту та МКЯ. Установлено, що капсули є стабільними за умов зберігання у сухому темному місці за температури не вище 25 °С протягом 24 міс.

11. Описано склад і технологію виготовлення екстемпоральних капсул твердих для третього етапу лікування гельмінтозів травної системи та низки екстемпоральних зборів для допоміжної терапії на другому етапі лікування гельмінтозів травної системи. Запропоновані екстемпоральні засоби контролювали за ДФУ відповідно до обраної ЛФ. Для кожного препарату наведено блок-схему аптечного виробництва.

12. Фрагменти дисертаційних досліджень впроваджені у практичну діяльність аптечних закладів, науковий і навчальний процеси низки медичних і фармацевтичних ЗВО України.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Статті у фахових виданнях

1. Medvedyeva Yu., Tolochko V., Zarichkova M., Tolochko K. Internet-pharmacies – analysis of the world experience. *International journal of pharmaceutical sciences review and research*. 2012. Vol. 13 (2). P. 9-16. (www.globalresearchonline.net) (Особистий внесок: збір вихідних даних, переклад та оформлення статті). (Scopus)

2. Tolochko V., Zarichkova M., Medvedyeva Yu., Tolochko K. Research of priorities of social protection of population in some countries and possibility of their use in Pharmaceutical sector. *International journal of pharmaceutical sciences review and research*. 2013. Vol. 18 (1). P. 92-102. (www.globalresearchonline.net) (Особистий внесок: збір вихідних даних, переклад та оформлення статті). (Scopus)

3. Tolochko K. V., Vishnevskaya L. I. Basic approaches to pharmacotherapy of helminthiases and prospects of phytomedicines development for their treatment. *Клінічна фармація*. 2016. № 4. С. 4-10. (Особистий внесок: аналіз та узагальнення літературних даних, переклад та оформлення статті).

4. Tolochko K. V., Vyshnevskaya L. I. Analysis of the domestic pharmaceutical market of anthelmintic medicines. *Вісник фармації*. 2017. № 1

(89). С. 56-60. (*Особистий внесок: вивчення номенклатури протигельмінтних лікарських препаратів та аналіз отриманих результатів, переклад та оформлення статті*).

5. Tolochko K. V., Vyshnevskaya L. I. Scientific justification of anthelmintic medicines based on medicinal plant material. *International Journal of Green Pharmacy*. 2017. №. 11 (3). P. 154-159. (*Особистий внесок: аналіз складу фітотерапевтичних засобів, проведення PASS-аналізу, переклад та оформлення статті*). (**Scopus**)

6. Semchenko K., Vyshnevskaya L., Polovko N. Study of anthelmintic activity and acute toxicity of medicine of combined composition. *Scientific Journal «ScienceRise: Pharmaceutical Science»*. 2018. № 6 (16). P. 8-12. (*Особистий внесок: підготовка експерименту, узагальнення отриманих результатів, переклад та оформлення статті*).

7. Semchenko K., Vyshnevskaya L. Analysis of albendazole profile as the most popular anthelmintic agent. *Norwegian Journal of development of the International Science*. 2019. № 35 (2). P. 51-56. (*Особистий внесок: проведення експерименту, узагальнення отриманих результатів, переклад та оформлення статті*).

8. Semchenko K. V., Vyshnevskaya L. I. Justification of the gel formers selection in the development of oromucosal drug in the form of troches. *Annals of Mechnikov Institute*. 2019. №. 4. P. 42-44. (*Особистий внесок: проведення експерименту, узагальнення отриманих результатів, переклад та оформлення статті*).

9. Семченко К. В., Вишневіська Л. І., Половко Н. П. Обґрунтування складу пастилок на основі оцінки органолептичних показників. *Український біофармацевтичний журнал*. 2019. № 4 (61). С. 23-26. (*Особистий внесок: проведення експерименту, узагальнення отриманих результатів, оформлення статті*).

10. Semchenko K. V., Vyshnevskaya L. I. Analysis of the main directions of therapeutic regimens for the treatment of helminthiases of the digestive system given in the new clinical treatment protocols. *Клінічна фармація*. 2020. Т. 24 (2). С. 4-8. (*Особистий внесок: аналіз діючих протоколів лікування гельмінтозів травної системи, узагальнення отриманих результатів, переклад та оформлення статті*).

11. Semchenko K. V., Vyshnevskaya L. I. Development of technology and determination of critical parameters of the production process of oromucosal drug for the treatment of helminthiases in children. *Annals of Mechnikov Institute*. 2020. №. 1. P. 32-35. (*Особистий внесок: проведення експерименту, узагальнення отриманих результатів, переклад та оформлення статті*).

12. Semchenko K. V., Vyshnevskaya L. I. Methodological aspects of drug development in the form of chewable troches. *Фармацевтичний часопис*. 2020. № 2 (54). С. 25-31. (*Особистий внесок: проведення експерименту, узагальнення отриманих результатів, переклад та оформлення статті*).

13. Semchenko K., Vyshnevskaya L., Gladukh Ie., Sichkar A. Substantiation of production technology of tablets “Ap-helmin”. *Scientific Journal «ScienceRise:*

Pharmaceutical Science». 2020. № 2 (24). P. 4-8. (Особистий внесок: проведення експерименту, узагальнення отриманих результатів, переклад та оформлення статті). (Scopus)

14. Семченко К. В., Вишневська Л. І. Вивчення специфічної активності протигельмінтного препарату «Ап-гельмін». *Український біофармацевтичний журнал*. 2020. № 2 (63). С. 49-53. (Особистий внесок: проведення експерименту, узагальнення отриманих результатів, оформлення статті).

15. Семченко К. В., Вишневська Л. І. Методологічні аспекти розробки протигельмінтного лікарського засобу. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2020. Т. 6 (2). С. 13-18. (Особистий внесок: проведення експерименту, узагальнення отриманих результатів, оформлення статті).

16. Семченко К. В., Вишневська Л. І. Оцінка доцільності розробки нових вітчизняних протигельмінтних лікарських препаратів з огляду на існуючий асортимент. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2020. № 2 (62). С. 63-70. (Особистий внесок: проведення експерименту, узагальнення отриманих результатів, оформлення статті).

17. Семченко К. В., Вишневська Л. І. Порівняльний аналіз стану фармацевтичного ринку протигельмінтних лікарських засобів у часі. *Соціальна фармація*. 2020. Т. 6 (3). С. 68-72. (Особистий внесок: проведення експерименту, узагальнення отриманих результатів, оформлення статті).

18. Semchenko K. V., Vyshnevskaya L. I. Study of stability when storing of tablets under the conditional name "AP-helmin" as one of the factors of pharmaceutical development. *Annals of Mechnikov Institute*. 2020. №. 3. P. 73-75. (Особистий внесок: проведення експерименту, узагальнення отриманих результатів, переклад та оформлення статті).

19. Semchenko K., Vyshnevskaya L. Research on the development of the composition and technology of preparation of species for the treatment of helminthiasis of the digestive system. *Norwegian Journal of development of the International Science*. 2020. № 46 (1). P. 50-52. (Особистий внесок: проведення експерименту, узагальнення отриманих результатів, переклад та оформлення статті).

20. Семченко Е. В., Вишневская Л. И. Исследования по определению качества капсул для комплексного лечения гельминтозов пищеварительной системы. *Рецепт*. 2020. Т. 23 (5). С. 775-780. (Особистий внесок: проведення експерименту, узагальнення отриманих результатів, переклад та оформлення статті).

21. Semchenko K. Selection of Excipients and analysis of critical parameters of capsules with anthelmintic activity. *Norwegian Journal of development of the International Science*. 2020. № 48 (1). P. 47-50. (Особистий внесок: проведення експерименту, узагальнення отриманих результатів, переклад та оформлення статті).

22. Semchenko K. V., Vyshnevskaya L. I. Quantification of albendazole in tablets of combined composition. *Scientific Journal «ScienceRise: Pharmaceutical*

Science». 2020. №5 (27). P. 17-23. doi: 10.15587/2519-4852.2020.211197 (*Особистий внесок: проведення експерименту, узагальнення отриманих результатів, переклад та оформлення статті*). (**Scopus**)

23. Семченко Е. В., Вишнева Л. И., Гладух Е. В., Сичкаръ А. А. Аспекты разработки технологии таблетированных лекарственных форм на основе субстанций альбендазола и празиквантела. *Вестник фармации (Беларусь)*. 2020. № 3 (89). С. 65-69. (*Особистий внесок: проведення експерименту, узагальнення отриманих результатів та оформлення статті*).

24. Семченко К. В., Вишнева Л. И. Методологічні підходи до розроблення складу капсул «Фітогельмін». *Фармацевтичний журнал*. 2020. Т. 75 (6). С. 78-85. (*Особистий внесок: проведення експерименту, узагальнення отриманих результатів та оформлення статті*).

Патенти

25. Семченко К. В., Вишнева Л. И. Антигельмінтний засіб на основі альбендазолу та празиквантелу; власник Національний фармацевтичний університет; Пат. на корисну модель № 142220 Україна А61К 31/4184, А61К 31/47, А61Р 33/00, у 2019 10233; заявл. 07.10.2019, опубл. 25.05.2020, Бюл. № 10. (*Особистий внесок: планування патентного пошуку, розробка технології, участь у підготовці патенту*).

26. Семченко К. В., Вишнева Л. И. Антигельмінтний засіб для застосування у педіатрії; власник Національний фармацевтичний університет; Пат. на корисну модель № 142205 Україна А61К 31/47 (2006.01), А61К 9/68 (2006.01), А61Р 33/10 (2006.01), у201910387; заявл. 15.10.2019, опубл. 25.05.2020, Бюл. № 10. (*Особистий внесок: планування патентного пошуку, розробка технології, участь у підготовці патенту*).

Методичні рекомендації

27. Семченко К. В., Вишнева Л. И. Фармакотерапія гельмінтозів травної системи та розробка протигельмінтних фітозасобів: аналіз вітчизняного й світового досвіду. *Фітопрепарати та гомеопатичні лікарські засоби*: метод. рек. Харків: НФаУ, 2020. 42 с.

Монографії

28. Helminthiasis of the digestive system: characteristics and prospects of creating new phytomedicines / Vyshnevskaya L. I., Polovko N. P., Yakovenko V. K., Semchenko K. V. // *Development and modernization of medical science and practice: experience of Poland and prospects of Ukraine: Collective monograph. Vol. 2. Lublin: Izdevnieciba "Baltija Publishing", 2017. – P. 37-53 (236 p.)*. (*Особистий внесок: узагальнення даних, планування змісту та написання монографії*).

29. Semchenko K. V. Capsules: history and modern directions of development / K. V. Semchenko, Ye. I. Bysaga // *Medical sciences: development prospects in countries of Europe at the beginning of the third millennium: Collective monograph. Riga: Izdevnieciba "Baltija Publishing", 2018. – P. 246-263*. (*Особистий внесок: узагальнення даних, планування змісту та написання монографії*).

Інформаційні листи

30. Семченко К. В. Склад та технологія приготування протигельмінтного збору в аптечних умовах / К. В. Семченко, Л. І. Вишневська; Укрмедпатентінформ МОЗ України. – К., 2019. – Вип. 42. – з проблеми «Фармація». – № 378-2018. – рішення ПК «Фармація» (протокол № 105 від 27.11.2018 р.). – 3 с. (*Особистий внесок: проведення експериментальної частини, участь у теоретичному обґрунтуванні досліджень*).

31. Семченко К. В. Склад та технологія приготування протигельмінтного збору для лікування нематодозів в аптечних умовах / К. В. Семченко, Л. І. Вишневська; Укрмедпатентінформ МОЗ України. – К., 2019. – Вип. 432. – з проблеми «Фармація». – № 379-2018. – рішення ПК «Фармація» (протокол № 105 від 27.11.2018 р.). – 3 с. (*Особистий внесок: проведення експериментальної частини, участь у теоретичному обґрунтуванні досліджень*).

32. Семченко К. В. Склад та технологія приготування протигельмінтного збору для лікування цестодозів в аптечних умовах / К. В. Семченко, Л. І. Вишневська; Укрмедпатентінформ МОЗ України. – К., 2019. – Вип. 53. – з проблеми «Фармація». – № 377-2018. – рішення ПК «Фармація» (протокол № 104 від 24.10.2018 р.). – 3 с. (*Особистий внесок: проведення експериментальної частини, участь у теоретичному обґрунтуванні досліджень*).

Статті у збірниках

33. Толочко К. В. Вивчення асортименту протигельмінтних лікарських препаратів на рівні промислового регіону. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології* : збірник наук. праць. Х.: НФаУ, 2016. С. 619-621. (*Особистий внесок: аналіз номенклатури протигельмінтних лікарських препаратів на рівні промислового регіону, оформлення статті*).

34. Семченко К. В., Вишневська Л. І. Дослідження мікробіологічної чистоти мікстури для лікування нематодозів. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології*: збірник наук. праць, випуск 3. Х.: НФаУ, 2017. С. 250-252. (*Особистий внесок: проведення мікробіологічних досліджень мікстури для лікування нематодозів, оформлення статті*).

35. Семченко К.В., Вишневська Л. І. Вивчення антимікробної активності екстемпоральної мікстури для лікування нематодозів. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології*: збірник наук. праць, випуск 4. Х.: НФаУ, 2018. С. 222-225. (*Особистий внесок: аналіз антимікробної активності мікстури для лікування нематодозів, оформлення статті*).

36. Семченко К. В., Вишневська Л. І. Розробка складу та технології комплексного антигельмінтного засобу на основі фіто екстрактів у формі капсул. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології*: збірник наук. праць, випуск 5. Х.: НФаУ, 2018. С. 343-345. (*Особистий внесок: проведення досліджень з розробки складу та технології твердих капсул на основі ЛРС, оформлення статті*).

37. Semchenko K. V., Vyshnevskaya L. I., Polovko N. P., Romas K. P. Investigation of antimicrobial and microbiological purity of the extemporal mixture recommended for supplementary therapy of trematodes. *ACADEMY Journal*. 4(6), 2018. P. 1-14. (*Особистий внесок: вивчення антимікробних властивостей та*

мікробіологічної чистоти зразків екстемпоральної мікстури на основі ЛРС, оформлення статті).

38. Vyshnevskaya L. I., Semchenko K. V. Aspects of enterobiasis treatment: international experience. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології: збірник наук. праць, випуск 6. X.*: НФаУ, 2019. С. 44-45. (Особистий внесок: аналіз даних іноземної літератури щодо лікування ентеробіозу, оформлення статті).

Тези

39. Толочко К. В., Вишневіська Л. І. Дослідження досвіду народної медицини у лікуванні гельмінтозів. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали VI наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Тернопіль, 10–11 листоп. 2016 р. Тернопіль : ТДМУ, 2016. С. 71.

40. Vyshnevskaya L. I., Tolochko K. V. On the issue of the feasibility of developing new anthelmintic medicines based on plant raw material. *The 7th International Pharmaceutical Conference "Science and Practice 2016"* : Book of abstracts, Kaunas, October 20-21, 2016. Kaunas : LSMU, 2016. P. 49–50.

41. Tolochko K. V., Vyshnevskaya L. I. Main approaches to anthelmintic therapy in Ukraine. *Фармація XXI століття: тенденції та перспективи* : матеріали VIII Нац. з'їзду фармацевтів України, Харків, 13-16 верес. 2016 р. : у 2 т. Харків : НФаУ, 2016. Т. 1. С. 308.

42. Tolochko K. V. Prospects for the development of medicines for the treatment of helminth infection based on medicinal plant raw material. *Актуальні питання створення нових лікарських засобів* : тези доп. XXIII Міжнар. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів, 21 квіт. 2016 р. : в 2-х т. Харків : Вид-во НФаУ, 2016. Т. 1. С. 322.

43. Semchenko K., Romas K. Research of antimicrobial activity of anthelmintic mixture for nematodosis treatment. *Proceedings of the 1st Annual Conference "Technologies transfer: innovative solutions in medicine"*, Tallinn, October 26, 2017. Tallinn : OU "Scientific Route". P. 61–63.

44. Tolochko K. V., Vyshnevskaya L. I. Prospects of widening the range of domestic anthelmintic medicines of pharmaceutical preparation. *International research and practice conference "Innovative technology in medicine: experience of Poland and Ukraine"*, April 28-29, 2017. Lublin : Science and Technology Park S. A., 2017. P. 160–163.

45. Tolochko K. V., Vyshnevskaya L. I. Composition analysis of the existing prescriptions based on medicinal plant material and extemporal medicines for helminthiasis treatment. *Актуальні питання створення нових лікарських засобів* : тези доп. XXIII Міжнар. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів, 20 квіт. 2017 р. : в 2-х т. Харків : Вид-во НФаУ, 2017. Т. 1. С. 296.

46. Семченко К. В., Вишневіська Л. І. Аспекти розробки антигельмінтних лікарських препаратів на основі фіто сировини. *Сучасні аспекти збереження здоров'я людини* : збірник праць XI міжнародної міждисциплінарної наук.-практ. конф., м. Ужгород, 13–14 квіт. 2018 р. Ужгород, 2018. С. 86-89.

47. Чолуков Д., Семченко Е. В. Особенности проведения фармакотерапии нематодозов на примере протокола лечения Кыргызстана. *Медицинская наука: новые возможности* : материалы XIII науч.-практ. конф. молодых ученых и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с междунар. участием, посвящ. «Году развития туризма и народных ремесел», г. Душанбе, 27 апр. 2018 г. Душанбе, 2018. С. 54.

48. Polovko N. P., Semchenko K. V., Vychnevskaya L. I. Features of the use of mathematical analysis in pharmaceutical technology of drugs. *Perspectives of science and education* : Proceedings of the 4th International youth conference. New York, 2018. P. 442–445.

49. Polovko N. P., Vyshnevskaya L. I., Semchenko K. V. Research of pharmacological activity of anthelmintic drug based on albendazole and praziquantel. *Advances in Science* : Proceedings of articles the international scientific conference. Karlovy Vary–Kyiv, 17 August 2018. Karlovy Vary : Skleněný Můstek ; Kyiv : MCNIP, 2018. P. 39–42.

50. Vyshnevskaya L. I., Semchenko K. V. Features of treatment of enterobiasis in accordance with the guidelines by Médecins Sans Frontières. *MEDDS-2018* : Book of Abstracts. Glasgow, 2018. P. 30.

51. Kuttiev N., Semchenko K. Features of the therapeutic scheme of ascaridosis treatment in Kazakhstan. *Topical issues of new drugs development* : Abstracts of XXV International Scientific And Practical Conference Of Young Scientists And Students, Kharkiv, April 18-20, 2018. Kharkiv: NUPh, 2018. P. 170–171.

52. Семченко К. В., Вишневіська Л. І. Обґрунтування складу фітотерапевтичного засобу для лікування гельмінтозів травної системи. *Хімія природних сполук* : матеріали V Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Тернопіль, 30-31 трав. 2019 р. Тернопіль : ТДМУ, 2019. С. 111.

53. Vyshnevskaya L., Semchenko K. Study of microbiological purity of the complex mixture with anthelmintic activity. *Abstract book of the 10th International Pharmaceutical Conference „Science and Practice 2019”* / ed. by I. Matulyte, G. Kasparaviciene. Kaunas, 2019. P. 78.

54. Alclib Mohammed Ibrahim Ali, Semchenko K. V. Development of the method for determination of albendazole in the anthelmintic pastilles for chewing. *Topical issues of new medicines development* : матеріали XXVII Міжнар. наук.-практ. конф. молодих учених та студентів, м. Харків, 8-10 квіт. 2020 р. Харків : НФаУ, 2020. С. 73–74.

55. Семченко К. В. Розробка методик контролю якості таблеток «АП–гельмін». *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали VIII наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Тернопіль, 23-24 верес. 2020 р. Тернопіль: ТНМУ, 2020. С. 156–157.

56. Semchenko K. V., Vyshnevskaya L. I. Dynamics of the development of the Ukrainian pharmaceutical market of anthelmintic drugs. *Підготовка спеціалістів фармації в рамках концепції «Навчання протягом життя (Life Long Learning)»*: наука, освіта, практика : матеріали II наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 21-11 жовт. 2020 р. Харків : НФаУ, 2020. С. 175–178.

АНОТАЦІЯ

Семченко К. В. Теоретичне та наукове обґрунтування фармацевтичної розробки комбінованих лікарських препаратів для комплексного лікування гельмінтозів системи травлення. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.01 «Технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація». – Національний фармацевтичний університет, МОЗ України, Харків, 2021.

Дисертаційна праця присвячена комплексним дослідженням щодо теоретичного та експериментального обґрунтування створення ЛП комбінованого складу для комплексного лікування гельмінтозів системи травлення у дорослих та дітей.

Уперше обґрунтовано методологічний підхід до створення ЛП для фармакотерапії гельмінтозів травної системи на різних етапах лікування, на підставі якого проведено фармацевтичну розробку таблеток, вкритих оболонкою, пастилок жувальних та капсул.

Обґрунтовано склад, раціональну технологію та методи стандартизації ЛП «АП-гельмін (на основі альбендазолу та празиквантелу), «Альбенпаст» (на основі альбендазолу), «Фітогельмін» (на основі сухих екстрактів ЛРС).

Розроблено та запропоновано лінійку ЛП із протигельмінтною активністю для екстемпорального виробництва.

Визначено види первинного упакування, встановлено умови зберігання і терміни придатності розроблених ЛП. Розроблено проекти технологічного регламенту та МКЯ на створені ЛП. Доклінічними дослідженнями підтверджено широкий спектр специфічної активності та низький ступінь їх токсичності.

Ключові слова: протигельмінтні препарати, гельмінтоз, технологія, склад, таблетки, вкриті оболонкою, пастилки, капсули, альбендазол, празиквантел, екстракти сухі.

АННОТАЦИЯ

Семченко Е. В. Теоретическое и научное обоснование фармацевтической разработки комбинированных лекарственных препаратов для комплексного лечения гельминтозов системы пищеварения. – Квалификационный научный труд на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 15.00.01 «Технология лекарств, организация фармацевтического дела и судебная фармация». – Национальный фармацевтический университет, МЗ Украины, Харьков, 2021.

Диссертация посвящена комплексным исследованиям теоретического и экспериментального обоснования создания лекарственных препаратов комбинированного состава для комплексного лечения гельминтозов системы пищеварения у взрослых и детей.

Впервые обоснован методологический подход к созданию ЛП для фармакотерапии гельминтозов пищеварительной системы на различных этапах лечения, на основании которого проведено фармацевтическая разработка таблеток, покрытых оболочкой, пастилок жевательных и капсул.

Обоснованы состав, рациональная технология и методы стандартизации ЛП «АП-гельмин» (на основе альбендазола и празиквантела), «Альбенпаст» (на основе альбендазола), «Фитогельмин» (на основе сухих экстрактов ЛРС).

Разработана и предложена линейка ЛП с противогельминтной активностью для экстемпорального производства.

Определены виды первичной упаковки, установлены условия хранения и сроки годности разработанных ЛП. Разработаны проекты технологического регламента и МКЯ на созданные ЛП. Доклиническими исследованиями подтверждены широкий спектр специфической активности и низкая степень их токсичности.

Ключевые слова: противогельминтные препараты, гельминтоз, технология, состав, таблетки, покрытые оболочкой, пастилки, капсулы, альбендазол, празиквантел, экстракты сухие.

SUMMARY

Semchenko K. V. Theoretical and scientific substantiation of pharmaceutical development of combined drugs for complex treatment of helminthiasis of the digestive system. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Pharmaceutical Sciences in specialty 15.00.01 “Technology of drugs, organization of pharmaceutical business and judicial pharmacy”. – National University of Pharmacy, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2021.

The dissertation is devoted to complex studies of the theoretical and experimental substantiation of the creation of drugs with a combined composition for the complex treatment of helminthiasis of the digestive system in adults and children.

For the first time, a methodological approach to the creation of drugs for the pharmacotherapy of helminthiasis of the digestive system at various stages of treatment was substantiated, based on which the pharmaceutical development of coated tablets, chewable pastilles and capsules was carried out.

For the first time, on the basis of a number of studies, the composition and technology of drugs “AP-helmin” (based on albendazole and praziquantel), “Albenpast” (based on albendazole), “Phytohelmin” (based on dry extracts of medicinal products) were theoretically substantiated and experimentally developed.

For the first time, it was theoretically substantiated and proved by experimental studies of the specific pharmacological activity of the expediency of combining albendazole and praziquantel in the tablet form. A study of the physicochemical and pharmacological properties of a mixture of APIs and tablets based on them was carried out.

For the first time, a children's dosage form for the treatment of helminthiasis of the digestive system based on albendazole was proposed – chewing pastilles. The composition of auxiliary substances, manufacturing technologies have been processed and critical production parameters have been established.

For the first time, a drug in the form of capsules based on a complex of dry medicinal plant extracts was proposed for the 3rd stage of treatment of helminthiasis of the digestive system (elimination of the consequences of the disease and restoration of the body). The choice of API and excipients is substantiated.

Three original new drugs, “AP-helmin”, “Albenpast”, “Phytohelmin” for the treatment of helminthiasis of the digestive system were developed and proposed for practical pharmacy and medicine.

Regulatory and technological documentation for the original drugs “AP-helmin”, “Albenpast”, “Phytohelmin” was developed. Preclinical studies of the drugs were carried out, which confirmed the presence of specific activity and a low degree of their toxicity.

A line of drugs with anthelmintic activity for extemporal production was developed and proposed.

Methodological recommendations for the creation of drugs with anthelmintic activity based on medicinal plant raw materials and their derivatives “Pharmacotherapy of helminthiasis of the digestive system and the development of anthelmintic phytopreparations: analysis of domestic and world experience” was developed and approved by the Scientific Council of the NUPh.

Some fragments of the work were introduced into the research work and educational process of a number of pharmaceutical and medical institutions of higher education in Ukraine.

Key words: anthelmintic drugs, helminthiasis, technology, composition, coated tablets, pastilles, capsules, albendazole, praziquantel, dry extracts.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт
БАР – біологічно активні речовини
ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я
ГХ – газова хроматографія
ДФУ – Державна фармакопея України
EuPhr – Європейська фармакопея
КУО – колонієутворвальні одиниці
ЛЗ – лікарський засіб
ЛП – лікарський препарат
ЛРС – лікарська рослинна сировина
МБЧ – мікробіологічна чистота
МКЯ – методики контролю якості
МОЗ – Міністерство охорони здоров'я
НФаУ – Національний фармацевтичний університет
ФСЗ – фармакопейний стандартний зразок
JPh – Японська фармакопея
VPh – Фармакопея Великої Британії
USP – Фармакопея США
ШКТ – шлунково-кишковий тракт
США – Сполучені Штати Америки
ЄС – Європейський Союз
ВМС – високомолекулярна сполука

Підписано до друку 02.03.2021 р. Формат 60x90 1/16

Папір офсетний. Друк ризографія.

Умов. друк. арк. 0,9. Тираж 100 пр. Зам № 082.

Національний фармацевтичний університет.

вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002

Свідоцтво серії ДК № 3420 від 11.03.2009 р.