

Національний фармацевтичний університет
Міністерство охорони здоров'я України

Національний фармацевтичний університет
Міністерство охорони здоров'я України

Кваліфікаційна наукова праця на
правах рукопису

Злагода Вікторія Сергіївна
УДК 615.453.4.014:615.2:615.322:615.451.1:339.13.021:615.1:54.06

ДИСЕРТАЦІЯ

Розробка складу та технології капсул для лікування захворювань серцево-судинної системи

226 – Фармація, промислова фармація
22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ В. С. Злагода

Науковий керівник: Бобрицька Лариса Олександрівна, доктор фармацевтичних наук, професор

Харків – 2024

АНОТАЦІЯ

Злагода В. С. Розробка складу та технології капсул для лікування захворювань серцево-судинної системи. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація». – Національний фармацевтичний університет, МОЗ України, Харків, 2024.

Дисертаційна робота присвячена теоретичному та експериментальному обґрунтуванню складу, технології, методів контролю якості та економічній оцінці виробництва капсул для лікування захворювань серцево-судинної системи.

У першому розділі дисертаційної роботи доведено поширеність захворювань серцево-судинної системи у світі та Україні, які мають негативні наслідки для життєдіяльності людини. Досліджено стан реалізації урядової програми реімбурсації лікарських засобів, що дозволяє знизити вартість та забезпечує їх доступність для населення, зокрема для лікування серцево-судинної системи. Проведено огляд основних груп лікарських препаратів за АТС-класифікацією, що впливають на серцево-судинну систему, враховуючи їх співвідношення на ринку серед країн - виробників, національних виробників та лікарських форм.

Розглянуто сучасний стан ринку капсул у світі та тенденції їх розвитку. Встановлено, що найбільший сегмент застосування капсул представлено серед груп препаратів, а саме антибактеріальні препарати, вітаміни та дієтичні добавки, серцево-судинної терапії, від кашлю та застуди. Описано прогнозовану ринкову вартість виробництва препаратів у капсулах у світі та наведено перелік топ-компаній, які постійно впроваджують інновації, враховуючи потреби споживача та виробника.

Узагальнено та описано новітні формоутворюючі матеріали для капсульних оболонок, а саме гідроксипропілметилцелюлоза, пулулан, крохмаль, карагенан,

альгінат, пектин, властивості яких розширюють асортимент капсул, поліпшуючи біодоступність, розчинність, стабільність.

За результатами дослідження вітчизняного фармацевтичного ринку серед лікарських форм встановлено, що в Державному реєстрі України зареєстровано 14971 торговельну назву. Тверді лікарські форми (таблетки, капсули) складають 6303 торговельних назв та займають 50,19% фармацевтичного ринку України, з них капсули 8,96%. Аналіз зареєстрованих в Україні препаратів за групами АТС-класифікації показав, що найбільша група лікарських засобів у формі капсул (314 позицій) належить групі N, що діють на нервову систему.

Описано розробку твердих капсул для рідкого наповнення, які надають можливість інкапсулювати діючі речовини у вигляді олій, суспензій, водних та пастоподібних форм, що значно підвищує їх біодоступність. В одній капсулі рідкого наповнення можна поєднувати різні наповнювачі або навіть їх комбінації: пелети, міні-таблетки, міні-капсули та інші.

У другому розділі запропоновано загальну методологію розробки лікарських препаратів у формі капсул, враховуючи інформаційні, маркетингові, економічні, фізико-хімічні, фармакотехнологічні, біофармацевтичні дослідження. Наведено характеристику раувольфії екстракту, триметазидину дигідрохлориду та сучасних допоміжних речовин, які були використані у роботі. Наведено методи дослідження показників якості капсул з раувольфії екстрактом та триметазидину дигідрохлоридом. Описано метод «витрати плюс», який застосовували для розрахунку калькуляції собівартості виробництва таблеток та капсул.

У третьому розділі описано фармакологічні властивості раувольфії екстракту та його застосування у медицині. Маркетинговий аналіз показав, що на вітчизняному ринку представлені лише 3 торговельні назви у формі таблеток. Встановлено, що на ринку України і за кордоном присутні спеціальні харчові продукти із раувольфії екстрактом, з яких 90 % – у твердих лікарських формах та

10 % – рідкі. Серед іноземних країн-виробників переважають засоби з Німеччини, які застосовуються в гомеопатії.

Проведено дослідження фармакотехнологічних властивостей субстанції раувольфії екстракту. Встановлено, що для застосування технології прямого інкапсулювання доцільно використання сучасних допоміжних речовин із групи наповнювачів, розпушувачів та антифрикційних агентів для корекції фармакотехнологічних показників капсульної маси, що містить раувольфії екстракт. Було виготовлено п'ять серій капсул № 4 з корпусом білого та кришкою зеленого кольору.

За результатами дослідження встановлено, що використання наповнювача PROSOLV® SMCC HD 90 покращило плинність, гомогенність та однорідність маси з порошком раувольфії екстракту, враховуючи низьке дозування субстанції 2 мг. Експериментально доведено, що PROSOLV® SMCC HD 90 скорочує час розпадання як розпушувач, тому що за рахунок силікатування волога легко проникає до мікрокристалічної целюлози, утворюються гідрофільні містки, підвищується змочуваність і відбувається набухання маси. Багатофункціональність допоміжної речовини PROSOLV® SMCC HD 90 «три в одному», яка має властивості наповнювача, розпушувача та ковзної речовини, дозволяє легко застосовувати технологію прямого інкапсулювання, замінити та скоротити кількість допоміжних речовин і таким чином підвищити ефективність виробництва.

У результаті проведених експериментальних досліджень з вибору допоміжних речовин для капсул, обґрунтовано використання наступних допоміжних речовин: Prosolv SMCC HD 90 (наповнювач, розпушувач та ковзна речовина), кальцію стеарат (змащувальна речовина).

При плануванні фармацевтичної розробки визначено цільовий профіль якості капсул та оцінено їх критичні показники. Розроблено методи контролю якості з валідацією аналітичних методик для капсул раувольфії екстракту. Запропоновано

ідентифікацію діючої речовини проводити методом тонкошарової хроматографії та за характерною реакцією на алкалоїди. Визначення кількісного вмісту алкалоїдів групи резерпін-ресцинаміну запропоновано проводити методом абсорбційної спектрофотометрії в видимій ділянці спектру за довжини хвилі 390 нм. Показано, що методика кількісного визначення алкалоїдів групи резерпін-ресцинаміну є коректною і відповідає критеріям прийнятності, що висуваються до валідаційних характеристик. За результатами проведених досліджень складено специфікацію для контролю якості капсул раувольфії екстракту, вивчено стабільність у процесі зберігання, визначено упаковку та строк придатності.

Порівняльний аналіз калькуляції собівартості виробництва таблеток та капсул з раувольфії екстрактом проводили методом «витрати плюс». Встановлено, що при застосуванні технології прямого інкапсулювання скорочується час виготовлення на 86 % та кількість стадій на 60 %, відповідно, й витрати електроенергії на 91 %, що дозволяє суттєво знизити собівартість виробництва препарату на 37 %.

У четвертому розділі описано фармакологічні властивості триметазидину дигідрохлориду та його застосування у клінічній практиці в Україні та світі. Проведено структурний аналіз АТС-класифікації препаратів групи «Інші кардіологічні препарати» та їхньої присутності на вітчизняному фармацевтичному ринку. Встановлено, що препарати триметазидину дигідрохлориду представлені у вигляді таблеток – 10 торговельних назв та 2 торговельні назви у формі капсул.

Проведено дослідження фармакотехнологічних властивостей порошку субстанції триметазидину дигідрохлориду. Враховуючи дрібнодисперсність порошку субстанції (основна фракція має розмір 5-7 мкм) та неправильну форму часток порошку у вигляді пластин, для подальших досліджень обрано наповнювач лактозу моногідрат 200/25. Для поліпшення технологічних властивостей субстанції триметазидину застосовували допоміжні речовини із групи наповнювачів: МКЦ 102, ди-кальцію фосфат 9214, маніт PARTECK M 200 і сахарозу марки В.

Поверхнева морфологія частинок наповнювача маніту PARTECK M 200 забезпечує ефективну адсорбцію дрібнодисперсних частинок триметазидину дигідрохлориду на своїй поверхні. Встановлено, що маніт PARTECK M 200 у кількості 10 мг покращує плинність, однорідність та гомогенність маси.

Для забезпечення розпадання капсул використовували такі допоміжні речовини, як розпушувачі. Однак при наповненні капсул на автоматах часто утворюються «стовпчики», які впливають на значення показника з тесту розпадання та розчинення.

Для подальших експериментальних досліджень було обрано комбіновану допоміжну речовину CompactCel®MAB: тонкодисперсна суміш порошків кремнію діоксиду, кальцію карбонату, мікрокристалічної целюлози і тальку. Ця речовина дозволяє уникнути грудкоутворення капсульованої маси, забезпечує її однорідність, гомогенність. У результаті проведених досліджень з вибору допоміжних речовин для капсул обґрунтовано використані наступні допоміжні речовини: наповнювач лактоза моногідрат 200/25, наповнювач маніт PARTECK M 200 та CompactCel®MAB суміш розпушувача, вологорегулятора та ковзної речовини.

Визначено цільовий профіль якості капсул та оцінено їх критичні показники для фармацевтичної розробки з триметазидину дигідрохлоридом. Розроблено та стандартизовано специфічні методики ідентифікації, кількісного визначення, супровідних домішок та тесту «Розчинення» для контролю якості капсул з використанням методів рідинної хроматографії, адсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій області спектру та за характерною реакцією на хлориди. Доведено, що методика кількісного визначення триметазидину дигідрохлориду методом ВЕРХ є коректною і відповідає критеріям прийнятності, що пред'являються до валідаційних характеристик: специфічність, правильність, збіжність (прецизійність), лінійність, діапазон застосування.

Здійснено порівняльні дослідження кінетики розчинення зразків препарату триметазидину дигідрохлориду, капсули по 20 мг з кінетикою розчинення референтного препарату «Предуктал» таблетки по 20 мг, на підставі яких встановлено еквівалентність профілів вивільнення в середовищах з рН 1,2, 4,5 і 6,8. Вивільнення більше 85 % триметазидину дигідрохлориду за 15 хв в усіх середовищах розчинення свідчить про подібність профілів розчинення та не потребує розрахунку фактору подібності f_2 . Складено специфікацію для контролю якості капсул триметазидину дигідрохлориду, досліджено стабільність при зберіганні, визначено упаковку та строк придатності.

При проведенні порівняльного аналізу калькуляції собівартості виробництва таблеток та капсул з триметазидином дигідрохлоридом встановлено, що при технології прямого інкапсулювання години технологічного циклу скорочуються на 63 %, кількість стадій на 33 %, електроенергія - у 2,6 рази, собівартість виробництва препарату на 28 %.

За результатами проведених досліджень отримано свідоцтва про реєстрацію авторського права на твір №119372 від 29 травня 2023р. «Вивчення впливу фармакотехнологічних та економічних чинників на фармацевтичну розробку капсул з триметазидином для лікування серцево-судинних захворювань» та №126310 від 08 травня 2024р. «Дослідження економічних та технологічних аспектів при розробці лікарського препарату з екстракту раувольфії».

Результати дисертаційних досліджень упроваджено у навчальний процес низки закладів вищої освіти фармацевтичного (медичного) профілю України.

Ключові слова: капсули, раувольфії екстракт, триметазидин дигідрохлорид, технологія, фармацевтична розробка, допоміжні речовини, біодоступність, стандартизація, валідація, серцево-судинна система, фармацевтичний ринок, собівартість.

Список публікацій здобувача

1. Злагода В.С., Германюк Т.А., Бобрицька Л.О., Шпичак О.С., Назаркіна В.М. Аналіз централізованих публічних закупівель ліків в Україні зі залученням міжнародних організацій. *Фармацевтичний журнал*. 2022. №2 (77). С. 48-60 DOI:10.32352/0367-3057.2.22.05 (Особистий внесок здобувача - збір літературних даних, обробка одержаних даних, написання статті; Германюк Т.А. - формулювання цілей та задач дослідження; Бобрицька Л.О. - формулювання висновків; Шпичак О.С. - формулювання висновків; Назаркіна В.М. – аналіз результатів).
2. Злагода В.С., Бобрицька Л.О. Сегментація сучасних лікарських форм на фармацевтичному ринку України. *Вісник фармації*. 2022. №2 (104). С.45-48. DOI:10.24959/nphj.22.94 (Особистий внесок здобувача - збір літературних даних, обробка одержаних даних, написання статті; Бобрицька Л.О. - формулювання висновків).
3. Злагода В.С., Бобрицька Л.О. Аналіз кон'юнктури ринку триметазидину в Україні та Польщі для лікування серцево-судинних захворювань. *Анали Мечниковського Інституту*. 2023. №1. С. 90-96 DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.7721949> (Особистий внесок здобувача - збір літературних даних, обробка одержаних даних, написання статті; Бобрицька Л.О. - формулювання висновків).
4. Zlahoda V., Bobrytska L., Nazarova O., Tarasenko V., Shpychak O., Nazarkina V., Hrytsenko V. Application of the direct encapsulation method in the technology of medicine with dry rauwolphia extract (*Rauwolfia serpentina* Benth.). *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2023. № 5(45). P. 75-80 DOI: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2023.290104> (Scopus). (Особистий внесок здобувача - участь у проведенні дослідження, обробка одержаних даних, написання статті).

5. Злагода В.С., Бобрицька Л.О. Вивчення впливу фармакотехнологічних та економічних чинників на фармацевтичну розробку капсул з триметазидином для лікування серцево-судинних захворювань. *Вісник фармації*. 2023. №2 (106). С.18-24 DOI: <https://doi.org/10.24959/nphj.23.114> (Особистий внесок здобувача - участь у проведенні дослідження, обробка одержаних даних, написання статті; Бобрицька Л.О. - формулювання висновків).

6. Злагода В.С., Бобрицька Л.О. Дослідження економічних та технологічних аспектів при розробці лікарського препарату з екстракту раувольфії. *Анали Мечниковського Інституту*. 2024. №1. С. 46-53 DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.10838599> (Особистий внесок здобувача - збір літературних даних, обробка одержаних даних, написання статті; Бобрицька Л.О. - формулювання висновків).

7. Злагода В.С., Бобрицька Л.О. Вивчення впливу фармакотехнологічних та економічних чинників на фармацевтичну розробку капсул з триметазидином для лікування серцево-судинних захворювань: авт.пр.№119372 від 29 травня 2023р. (Особистий внесок здобувача - участь у написанні наукового твору та оформлення авторського права на твір)

8. Злагода В.С., Германюк Т.А., Шпичак О.С., Бобрицька Л.О. Аналіз твердих лікарських форм з модифікованим вивільненням на фармацевтичному ринку України. *Відкриваємо нове сторіччя: здобутки та перспективи*: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 100-річчю Національного фармацевтичного університету (м.Харків, 10 вересня 2021 р.). Харків. НФаУ., 2021. С.377-378

9. Злагода В.С., Германюк Т.А., Бобрицька Л.О., Шпичак О.С. Аналіз асортименту капсул на фармацевтичному ринку України. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології*: матеріали IX Міжнародної науково-практичної Internet-конференції (м.Харків, 05 листопада 2021 р.). Харків. НФаУ., 2021. С. 212-213

10. Злагода В.С., Германюк Т.А., Бобрицька Л.О., Шпичак О.С. Аналіз цільового фармацевтичного ринку кардіологічних препаратів. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії*: матеріали VI Міжнародної науково-практичної інтернет – конференції (м. Харків, 11-12 листопада 2021 р.). Харків. НФаУ., 2021. С. 333-335
11. Злагода В.С., Германюк Т.А., Бобрицька Л.О., Шпичак О.С. Контроль якості в технології фармацевтичних капсул. *Перспективи розвитку біології, медицини і фармації*: матеріали VIII Міжнародної наукової конференції молодих вчених та студентів. Вісник ПКМА. Південно-Казахстанська медична академія. (м. Шимкент, 9-10 грудня 2021 р.) – Шимкент. Південно-Казахстанська медична академія., 2021. С. 43-44
12. Злагода В.С. Підшкірні капсули на фармацевтичному ринку. *Actual problems of practice and science and methods of their solution: the IV International Scientific and Practical Conference*. (Milan, January 31 – February 02). Milan, Italy 2022. Pp. 468-469
13. Злагода В.С., Бобрицька Л.О. Маркетингові дослідження триметазидину на фармацевтичному ринку України. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології*: матеріали II Міжнародної науково-практичної конференції (м. Харків, 13 жовтня 2022 р.). Харків. НФаУ., 2022. С. 137-138
14. Злагода В.С., Бобрицька Л.О., Халілова С.Н. Застосування технології капсулювання при розробці нових лікарських засобів. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології*: матеріали X Міжнародної науково-практичної конференції (м.Харків, 10-11 листопада 2022 р.). Харків. НФаУ., 2022. С. 125-126
15. Злагода В.С., Бобрицька Л.О., Кужілко Д.В., Галицька Я.В., Тертишний О.Є. Маркетингові дослідження шприців з попередньо набраними в них препаратами в Україні. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення*

лікарських препаратів різної направленості дії: матеріали VII Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції (м.Харків 24-25 листопада 2022 р.). Харків. НФаУ., 2022. С. 380-381

16. Злагода В.С., Бобрицька Л.О., Тертишний О.Є. Шприці попереднього наповнення як сучасна лікарська форма на фармацевтичному ринку. *Youth pharmacy science: матеріали III всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю (м.Харків 7-8 грудня 2022 р.). Харків. НФаУ., 2022. С. 424-425*

17. Злагода В.С., Бобрицька Л.О. Визначення тенденції стабільності для лікарського засобу триметазидин на фармацевтичному ринку України. *Формування Національної лікарської політики за умов впровадження медичного страхування: питання освіти, теорії та практики: матеріали VI Всеукраїнської науково-освітньої internet конференції (м.Харків 14-15 березня 2023 р.). Харків. НФаУ., 2023. С. 266-267*

18. Злагода В.С., Бобрицька Л.О. Багатофункціональність Prosolv® smcc в технології прямого капсулювання. *Актуальні питання медико-біологічних і фармацевтичних наук: матеріали III Всеукраїнська студентська науково-практична конференція з міжнародною участю (м.Житомир 23-24 березня 2023 р.). Житомир. Житомирський базовий фармацевтичний фаховий коледж., 2023. С. 61-63*

19. Шпичак О.С., Бобрицька Л.О., Злагода В.С., Мусозода С.М. Вплив допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості маси для капсулювання з екстрактом раувольфії. *Фармацевтичний ринок Таджикистану: проблеми та перспективи: матеріали міжнародної науково-практичної конференції (м. Душанбе 17 жовтня 2023 р.). Душанбе. Таджикиський національний університет., 2023. С. 136-138*

20. Злагода В.С., Бобрицька Л.О., Шаліна Я.Д. Застосування технології прямого капсулювання в розробці нових лікарських препаратів. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології: матеріали III*

Міжнародної науково-практичної конференції, присвяченої 100-річчю з Дня народження Д. П. Сала (м. Харків 24 листопада 2023 р.). Харків. НФаУ., 2023. С. 297-298

21. Zlahoda V., Bobrytska L. Research of the pharmaceutical market of rauwolphia extract abroad. *Modern research in science and education: the 5th International scientific and practical conference.* (Chicago, 11-13 January 2024). Chicago, USA. 2024. Pp. 180-182.

22. Злагода В. С., Бобрицька Л.О., Міщенко В.І., Іжжаї Фахд. Інновації та тенденції капсул, як лікарської форми на фармацевтичному ринку. *Формування Національної лікарської політики за умов впровадження медичного страхування: питання освіти, теорії та практики:* матеріали VII Всеукраїнської науково - практичної конференції (м. Харків 13-14 березня 2024 р.). Харків. НФаУ., 2024. С. 261-269

23. Злагода В.С., Бобрицька Л.О., Шпичак О.С. Капсули - лідер інновацій сьогодення. *Актуальні питання медико-біологічних і фармацевтичних наук:* матеріали IV Всеукраїнської студентської науково-практичної конференції (м. Житомир 30 березня 2024 р.). Житомир. Житомирський базовий фармацевтичний фаховий коледж., 2024. С. 28 - 29

24. Злагода В.С., Бобрицька Л.О., Назарова О.С. Вивчення кінетики вивільнення капсул з триметазидину дигідрохлоридом. *Сучасна фармація: реалії сьогодення та перспективи розвитку:* матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю (м. Одеса 9-12 квітня 2024 р.). Одеса, Одеський національний університет імені І. І. Мечникова., 2024. С. 226-229

25. Злагода В.С., Бобрицька Л.О., Ковальов В.В. Вплив оболонки капсул на біодоступність ліків. *Індустрія 4.0: сучасні напрями розвитку фармацевтичної галузі:* матеріали I Міжнародної науково-практичної конференції з нагоди 95-річчя І.М. Перцева (м. Харків 16 травня 2024 р.). Харків. НФаУ., 2024 р. С. 47- 50

26. Злагода В.С., Бобрицька Л.О., Назаркіна В.М. Аналіз доступності препаратів триметазидину на Вітчизняному фармацевтичному ринку. *Індустрія 4.0: сучасні напрями розвитку фармацевтичної галузі: матеріали I Міжнародної науково-практичної конференції з нагоди 95-річчя І.М. Перцева (м. Харків 16 травня 2024 р.)*. Харків. НФаУ., 2024 р. С. 238- 244

27. Злагода В.С., Бобрицька Л.О. Дослідження економічних та технологічних аспектів при розробці лікарського препарату з екстракту раувольфії: авт.пр.№ 126310 від 08 травня 2024р. (Особистий внесок здобувача - участь у написанні наукового твору та оформлення авторського права на твір)

ANNOTATION

Zlahoda V. S. Development of composition and technology of capsules for the treatment of diseases of the cardiovascular system – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

The dissertation on competition of a scientific degree of Doctor of Philosophy on specialty 226 «Pharmacy, industrial pharmacy». – the National University of Pharmacy, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2024.

The dissertation is devoted to the theoretical and experimental substantiation of of the composition, technology, quality control methods and economic evaluation of the production of capsules for the treatment of diseases of the cardiovascular system.

The first chapter of the dissertation proves the prevalence and danger of diseases of the cardiovascular system in the world and in Ukraine, which have negative consequences for human life. The state of implementation of the government's drug reimbursement program, which allows to reduce the price and ensure the availability of drugs for the population, in particular for the treatment of the cardiovascular system, has been studied. An overview of the main groups of drugs according to the ATS classification, which affect the cardiovascular system, taking into account their ratio on the market among countries - manufacturers, national manufacturers and dosage forms.

The current state of the capsule market in the world and trends in their development are considered. It has been established that the largest segment of the use of capsules is represented among groups of drugs, namely antibacterial drugs, vitamins and dietary supplements, cardiovascular therapy, cough and cold. The projected market value of the production of drugs in capsules in the world is described, and a list of top companies that constantly innovate, taking into account the needs of the consumer and the manufacturer, is given.

The latest form-forming materials for capsule shells are summarized and described, namely hydroxypropylmethylcellulose, pullulan, starch, carrageenan, alginate, pectin, the properties of which expand the range of capsules, improving bioavailability, solubility, and stability.

According to the results of the research of the domestic pharmaceutical market, among dosage forms, it was established that 14,971 trade names are registered in the State Register of Ukraine. Solid dosage forms (tablets, capsules) make up 6,303 trade names and occupy 50.19% of the pharmaceutical market of Ukraine, of which capsules account for 8.96%. The analysis of drugs registered in Ukraine by ATS classification groups showed that the largest group of drugs in the form of capsules (314 items) belongs to group N, which act on the nervous system.

The development of solid capsules for liquid filling is described, which make it possible to encapsulate active substances in the form of oils, suspensions, aqueous and pasty forms, which significantly increases bioavailability. In one capsule of liquid filling, you can combine different fillers or even their combinations: pellets, mini-tablets, mini-capsules and others.

The second chapter offers a general methodology for the development of medicinal products in the form of capsules, taking into account informational, marketing, economic, physicochemical, pharmacotechnological, biopharmaceutical research. The characteristics of Rauwolfia extract, trimetazidine dihydrochloride and modern auxiliary substances that were used in the work are given. The methods of researching quality

indicators of capsules from rauwolfia extract and trimetazidine dihydrochloride are given. The "costs plus" method, which was used to calculate the cost calculation of the production of tablets and capsules, is described.

The third chapter describes the pharmacological properties of Rauwolfia extract and its use in medicine. The marketing analysis showed that there are only 3 trade names in the form of tablets on the domestic market. It has been established that there are special food products from rauwolfia extract on the market of Ukraine and abroad, of which 90% are in solid medicinal forms and 10% are liquid. Among the foreign producing countries, products from Germany, which are used in homeopathy, predominate.

A study of the pharmaco-technological properties of the Rauwolfia extract substance was conducted. It was established that for the application of direct encapsulation technology, it is advisable to use modern auxiliary substances from the group of fillers, disintegrants and antifriction agents to correct the pharmaco-technological indicators of the capsule mass containing Rauwolfia extract. Five series of No. 4 capsules with a white body and a green cap were produced.

According to the results of the study, it was established that the use of the filler PROSOLV® SMCC HD 90 improved the fluidity, homogeneity and homogeneity of the mass with Rauwolfia extract powder, taking into account the low dosage of the substance of 2 mg. It has been experimentally proven that PROSOLV® SMCC HD 90 shortens the disintegration time as a disintegrant, because due to silicate moisture easily penetrates into microcrystalline cellulose, hydrophilic bridges are formed, wettability increases and mass swelling occurs. The multifunctionality of PROSOLV® SMCC HD 90 three-in-one excipient, which has the properties of a filler, a disintegrant and a glidant, makes it easy to apply direct encapsulation technology, replace and reduce the number of excipients and thus increase production efficiency.

As a result of experimental studies on the selection of auxiliary substances for capsules, the use of the following auxiliary substances is justified: Prosolv SMCC HD 90 (filler, disintegrant and lubricant), calcium stearate (lubricant).

When planning pharmaceutical development, the target quality profile of capsules is determined and their critical indicators are evaluated. Quality control methods with validation of analytical methods for Rauwolfia extract capsules have been developed. It is proposed to identify the active substance by the method of thin-layer chromatography and by the characteristic reaction to alkaloids. Determination of the quantitative content of alkaloids of the reserpine-rescinamine group is proposed to be carried out by the method of absorption spectrophotometry in the visible part of the spectrum at a wavelength of 390 nm. It is shown that the method of quantitative determination of alkaloids of the reserpine-rescinamine group is correct and meets the acceptance criteria presented for the validation characteristics. Based on the results of the research, a specification was drawn up for quality control of Rauwolfia extract capsules, stability during storage was studied, packaging and shelf life were determined.

A comparative analysis of the cost calculation of the production of tablets and capsules from rauwolfia extract was carried out by the "cost plus" method. It was established that when applying the direct encapsulation technology, the manufacturing time is reduced by 86% and the number of stages by 60%, respectively, and electricity consumption by 91%, which allows to significantly reduce the cost of drug production by 37%.

The fourth chapter describes the pharmacological properties of trimetazidine dihydrochloride and its use in clinical practice in Ukraine and the world. A structural analysis of the ATS classification of drugs of the group "Other cardiac drugs" and their presence on the domestic pharmaceutical market was carried out. It was established that preparations of trimetazidine dihydrochloride are presented in the form of tablets - 10 trade names and 2 trade names in the form of capsules.

A study of pharmaco-technological properties of trimetazidine dihydrochloride substance powder was conducted. Taking into account the fine dispersion of the substance powder (the main fraction is 5-7 μm in size) and the irregular shape of the powder particles in the form of plates, lactose monohydrate 200/25 diluent was chosen for further research.

To improve the technological properties of the trimetazidine substance, auxiliary substances from the group of fillers were used: MKC 102, dicalcium phosphate 9214, mannitol PARTECK M 200 and sucrose brand B. The surface morphology of particles of the filler mannitol PARTECK M 200 ensures effective adsorption of finely dispersed particles of trimetazidine dihydrochloride on its surface. It was found that PARTECK M 200 mannitol in the amount of 10 mg improves the fluidity, homogeneity and homogeneity of the mass.

To ensure the disintegration of the capsules, disintegrants were used as excipients. However, when filling capsules on machines, "columns" are often formed, which affect the value of the indicator from the disintegration and dissolution test.

For further experimental studies, the combined auxiliary substance CompactCel®MAB was chosen: a finely dispersed mixture of silicon dioxide, calcium carbonate, microcrystalline cellulose and talc powders. This substance allows you to avoid lump formation of the encapsulated mass, ensures its homogeneity, homogeneity. As a result of research conducted on the selection of auxiliary substances for capsules, the following auxiliary substances were reasonably used: diluent lactose monohydrate 200/25, filler mannitol PARTECK M 200 and CompactCel®MAB a mixture of disintegrant, moisture regulator and lubricant.

The target quality profile of the capsules was determined and their critical indicators were evaluated for pharmaceutical development from trimetazidine dihydrochloride. Specific methods of identification, quantification, accompanying impurities and the "Dissolution" test have been developed and standardized to control the quality of capsules using methods of liquid chromatography, adsorption spectrophotometry in the ultraviolet region of the spectrum and by the characteristic reaction to chlorides. It has been proven that the method of quantitative determination of trimetazidine dihydrochloride by HPLC is correct and meets the acceptance criteria presented for validation characteristics: specificity, correctness, convergence (precision), linearity, range of application.

Comparative studies of the kinetics of dissolution of samples of trimetazidine dihydrochloride, capsules of 20 mg with the kinetics of dissolution of the reference drug Preductal, tablets of 20 mg were carried out, on the basis of which the equivalence of the release profiles in media with pH 1.2, 4.5 and 6.8 was established. Release of more than 85% of trimetazidine dihydrochloride in 15 min. in all dissolution media indicates the similarity of the dissolution profiles and does not require the calculation of the similarity factor f_2 . A specification for quality control of trimetazidine dihydrochloride capsules was drawn up, storage stability was investigated, packaging and expiration date were determined.

When conducting a comparative analysis of the cost calculation of the production of tablets and capsules with trimetazidine dihydrochloride, it was established that with the technology of direct encapsulation, the hours of the technological cycle are reduced by 63%, the number of stages by 33%, electricity - by 2.6 times, the cost of production of the drug by 28%.

Based on the results of the research, a certificate of copyright registration for the work No. 119372 dated May 29, 2023 was obtained. "Study of the influence of pharmacotechnological and economic factors on the pharmaceutical development of capsules with trimetazidine for the treatment of cardiovascular diseases" and No. 126310 dated May 8, 2024. "Study of economic and technological aspects in the development of a medicinal preparation from Rauwolfia extract."

The results of dissertation studies have been implemented in the educational process of a number of higher education institutions of the pharmaceutical (medical) profile of Ukraine.

Key words: capsules, rauwolfia extract, trimetazidine dihydrochloride, technology, pharmaceutical development, excipients, bioavailability, standardization, validation, cardiovascular system, pharmaceutical market, cost.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	21
ВСТУП	23
РОЗДІЛ 1 АНАЛІЗ РИНКУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ. СУЧАСНІ ТЕНДЕНЦІЇ І ПЕРСПЕКТИВИ КАПСУЛ ЯК ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ В УКРАЇНІ ТА СВІТІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	30
1.1 Дослідження споживання лікарських засобів, які застосовуються для лікування серцево-судинних захворювань	30
1.2 Сучасний стан та тенденції розвитку ринку капсул у світі	39
1.2.1 Новітні матеріали для капсул та їх застосування	41
1.3 Фармацевтичний ринок капсул в Україні	47
1.4 Вплив новітніх технологій капсулювання на біодоступність АФІ	51
Висновки до розділу 1	57
РОЗДІЛ 2 ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАГАЛЬНОЇ КОНЦЕПЦІЇ ДОСЛІДЖЕНЬ. ОБ’ЄКТИ ТА МЕТОДИ	60
2.1 Обґрунтування загальної методології досліджень	60
2.2 Об’єкти досліджень	62
2.3 Методи досліджень	65
2.3.1 Методи дослідження показників якості капсул з раувольфії екстрактом	66
2.3.2 Методи дослідження показників якості капсул з триметазидину дигідрохлоридом	75
Висновки до розділу 2	84
РОЗДІЛ 3 МАРКЕТИНГОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ З РАУВОЛЬФІЇ ЕКСТРАКТОМ. РОЗРОБКА СКЛАДУ, ТЕХНОЛОГІЇ, СТАНДАРТИЗАЦІЯ ТА ТЕХНІКО-ЕКОНОМІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ВИРОБНИЦТВА КАПСУЛ З РАУВОЛЬФІЇ ЕКСТРАКТОМ	85

3.1 Дослідження фармацевтичного ринку препаратів з раувольфії екстрактом	85
3.2 Розробка складу та технології капсул з раувольфії екстрактом	91
3.3 Стандартизація капсул з раувольфії екстрактом	101
3.4. Техніко-економічне обґрунтування виробництва капсул з раувольфії екстрактом	117
Висновки до розділу 3	127
РОЗДІЛ 4 МАРКЕТИНГОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ТРИМЕТАЗИДИНУ ДИГІДРОХЛОРИДУ. РОЗРОБКА СКЛАДУ, ТЕХНОЛОГІЇ, СТАНДАРТИЗАЦІЯ ТА ТЕХНІКО-ЕКОНОМІЧНЕ ОБґРУНТУВАННЯ ВИРОБНИЦТВА КАПСУЛ З ТРИМЕТАЗИДИНУ ДИГІДРОХЛОРИДОМ	131
4.1 Дослідження фармацевтичного ринку препаратів з триметазидину дигідрохлоридом	131
4.2 Розробка складу та технології капсул з триметазидину дигідрохлоридом	136
4.3 Стандартизація капсул з триметазидину дигідрохлоридом	147
4.3.1 Вивчення кінетики розчинення капсул з триметазидину дигідрохлоридом	169
4.4 Техніко-економічне обґрунтування виробництва капсул з триметазидину дигідрохлоридом	173
Висновки до розділу 4	182
ВИСНОВКИ	186
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	189
ДОДАТКИ	204

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

DDD – Defined Daily Dose / Визначена добова доза;
ESC – European Society of Cardiology / Європейське товариство кардіологів;
АГ – артеріальна гіпертензія;
АТ – артеріальний тиск;
АТС-класифікації – анатомо-терапевтично-хімічна класифікація;
АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт;
ВЕРХ – високоефективна рідинна хроматографія;
ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я;
ГЛЗ – готовий лікарський засіб;
ГПМЦ – гідроксипропілметилцелюлоза;
ДФУ – Державна Фармакопея України;
ДПС – дослідно-промислова серія;
ЄФ – Європейська Фармакопея;
ІХС – ішемічна хвороба серця;
ЛЗ – лікарський засіб;
ЛП – лікарський препарат;
ЛФ – лікарська форма;
МКЦ – мікрокристалічна целюлоза;
МКЯ – методики контролю якості;
МНН – міжнародна непатентована назва;
МОЗ – Міністерство охорони здоров'я;
МСЗО – міжнародні спеціалізовані закупівельні організації;
НФаУ – Національний фармацевтичний університет;
НСЗУ – Національна служба здоров'я України;
ОВЦ – оптово-відпускна ціна;
ПДВ – податок на додану вартість;
СЗ – стандартний зразок;
ССЗ – серцево-судинні захворювання;

ССС – серцево-судинна система;

ТН – торгове найменування;

ТУ – технічні умови;

ТШХ – тонкошарова хроматографія.

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), Європейського товариства кардіології (ESC), Асоціації кардіологів України захворювання серцево-судинної системи (ССС) є лідерами у рейтингу поширених та небезпечних хвороб, як у всьому світі так і в Україні.

Конкурентоспроможний та динамічний фармацевтичний ринок швидко розвивається та сприяє виробництву ефективних та якісних лікарських препаратів (ЛП) у різних формах, зокрема і в капсулах для лікування серцево-судинних захворювань (ССЗ).

На сьогодні капсула є однією з найбільш поширених та перспективних після таблеток лікарською формою, її сучасність та інноваційність надають багато можливостей. Ціла низка переваг забезпечили їм широкі можливості в технології: висока біодоступність, гарний зовнішній вигляд, легко проковтуються, оболонка захищає вміст капсули від дії чинників навколишнього середовища.

Капсула як лікарська форма (ЛФ) постійно удосконалюється і є зручною для розробки нових та модернізації вже існуючих ЛП.

Технологія прямого інкапсулювання дозволяє значно скоротити час технологічного циклу, особливо за рахунок стадії нанесення оболонки, виключити використання кількох позицій обладнання, зменшити виробничі площі, знизити енерго-, трудовитрати і раціонально впливати на собівартість препарату та його доступність для широких верств населення.

Застосування прямого інкапсулювання в технології ЛП для лікування ССЗ із синтетичною субстанцією триметазидину дигідрохлоридом та рослинного походження раувольфії екстрактом, є сучасним підходом з модернізації для промислової фармації, тому що надасть можливість гармонійно поєднати високу ефективність з ціною доступністю вітчизняних ліків.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт НФаУ «Розробка складу, технології та біофармацевтичні дослідження лікарських засобів на основі природної та синтетичної сировини» (№ державної реєстрації 0114U000945).

Мета і завдання дослідження. Метою дисертаційної роботи є розробка складу та технології капсул для лікування захворювань ССС.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання:

- ✓ вивчити фармацевтичний ринок препаратів України для лікування ССЗ та провести їх аналіз за формами випуску, країнами-виробниками;
- ✓ проаналізувати тенденції виробництва капсул у світі як ЛФ при створенні нових препаратів та узагальнити сучасні літературні дані щодо досягнень капсулювання;
- ✓ провести комплекс фармакотехнологічних досліджень лікарських субстанцій триметазидину дигідрохлориду і сухого екстракту раувольфії з метою вибору та обґрунтування оптимального складу ЛП;
- ✓ розробити склад і технологію капсул та вивчити вплив допоміжних речовин на фармакотехнологічні властивості препарату;
- ✓ розробити специфічні методики ідентифікації, розчинення, кількісного визначення діючих речовин та провести валідаційні дослідження;
- ✓ обґрунтувати технологічну та економічну доцільність виробництва таблеток та капсул та провести їх порівняльний аналіз;

Об'єкти дослідження: аналіз фармацевтичного ринку ЛЗ для лікування ССС; фармацевтична розробка двох препаратів у формі капсул для лікування ССС на основі синтетичної субстанції триметазидину дигідрохлориду та рослинного походження раувольфії екстракту; дослідження економічної доцільності технології капсулювання.

Предмет дослідження – експериментальне та техніко-економічне обґрунтування розробки складу і технології ЛП для лікування ССЗ у формі капсул з використанням органолептичних, фізико-хімічних, фармакотехнологічних, біофармацевтичних методів дослідження.

Методи дослідження. При вирішенні поставлених завдань у роботі були використані такі методи дослідження: ретроспективний, аналітичний, логічний – для проведення аналізу джерел літератури, нормативно-правової бази та обґрунтування доцільності розробки й упровадження нових ЛЗ для лікування ССЗ у формі капсул; маркетинговий аналіз – з метою дослідження сегмента фармацевтичного ринку ЛП для лікування ССЗ; органолептичні (опис), фармакотехнологічні (плинність, вологовміст, кут природного укосу, насипна густина, густина після усадки, однорідність маси, розпадання), фізико-хімічні (абсорбційна спектрофотометрія в УФ- та видимій ділянках, потенціометричне визначення рН, розчинення, вискозоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ), тонкошарова хроматографія (ТШХ), економічні методи дослідження. Статистичну обробку даних проводили згідно з вимогами Державної фармакопеї України (ДФУ).

Наукова новизна отриманих результатів. Уперше теоретично та експериментально обґрунтовано склад і технологію нових ЛП для лікування ССЗ в капсулах на основі синтетичної субстанції з триметазидину дигідрохлоридом та рослинного походження з раувольфії екстрактом.

Уперше технологічно та економічно обґрунтовано доцільність застосування методу прямого інкапсулювання в технології вітчизняних ЛП із триметазидину дигідрохлоридом та раувольфії екстрактом для лікування ССЗ.

Розроблено методики стандартизації капсул, проведено їх валідаційні дослідження, визначені умови і термін їх зберігання.

За результатами проведених досліджень отримано свідоцтва про реєстрацію авторського права на твір №119372 від 29 травня 2023р. «Вивчення впливу фармакотехнологічних та економічних чинників на фармацевтичну розробку

капсул з триметазидином для лікування серцево-судинних захворювань» та №126310 від 08 травня 2024р. «Дослідження економічних та технологічних аспектів при розробці лікарського препарату з екстракту раувольфії».

Практична значущість отриманих результатів. Розроблено склад і технологію ЛП у формі капсул, що містять діючі речовини з триметазидину дигідрохлоридом та раувольфії екстрактом для лікування ССЗ.

На базі ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я» проведено апробацію технології та методів контролю якості розроблених капсул (акт апробації від 31.07.23 р.). У результаті проведенного дослідження встановлено, що напрацьовані зразки відповідають вимогам ДФУ на ЛП.

Доведено, що застосування методу прямого інкапсулювання дозволяє знизити собівартість виробництва препарату з раувольфії екстрактом на 37 %, а з триметазидину дигідрохлоридом на 28 %. Впровадження цього методу дозволить розширити асортимент нових ЛП та удосконалити існуючі технології.

Фрагменти роботи упроваджено у навчальний процес низки закладів вищої освіти (ЗВО): кафедри заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету (акт впровадження від 02.09.2024 р.); кафедри військової фармації Української військово-медичної академії (акт впровадження від 17.09.2024 р.); кафедри фармацевтичної технології, стандартизації та сертифікації ліків Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету (акт впровадження від 25.09.2024 р.).

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійною завершеною науковою працею. Дисертантом особисто проведено пошук і аналіз джерел літератури щодо сучасних тенденцій та перспективи технології капсулювання, досліджено фармацевтичний ринок ЛП для лікування ССЗ.

У наукових працях, опублікованих зі співавторами, здобувачем проведено дослідження фармакотехнологічних властивостей лікарських субстанцій з триметазидину дигідрохлоридом і раувольфії екстрактом, а також їх сумішей з

допоміжними речовинами. Теоретично обґрунтовано та експериментально підтверджено склад і технологію капсул з цими діючими речовинами. Вивчено властивості і проведено розробку та валідацію методів аналізу препаратів. Проведено техніко-економічне обґрунтування капсул з раувольфії екстрактом та триметазидину дигідрохлоридом. Результати фізико-хімічних, технологічних, економічних досліджень оброблені, систематизовані та проаналізовані дисертантом.

Персональний внесок в усіх опублікованих зі співавторами працях (Бобрицькою Л. О., Шпичаком О. С., Гриценко В. І., Назаровою О. С., Івко Т. І., Германюк Т.А., Назаркіною В.М., Тарасенко В.О., Мусозода С.М., Міщенко В.І., Ковальовим В.В.) наведено за текстом дисертації у фахових виданнях.

Постанову мети та завдань, узагальнення результатів та формулювання висновків проведено разом із науковим керівником.

Розробку методів контролю якості капсул з раувольфії екстрактом і триметазидину дигідрохлоридом та їх специфікацій, валідаційні дослідження проводили під керівництвом к. фарм. н., с.н.с., начальника відділу фармацевтичної розробки АТ «БІОЛІК» Назарової О. С.

Техніко-економічне обґрунтування фармацевтичних розробок у формі капсул з раувольфії екстрактом та триметазидину дигідрохлоридом проводили під керівництвом д. фарм. н., професора кафедри соціальної фармації Назаркіної В.М.

Апробація матеріалів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи доповідались і обговорювались на таких науково-практичних конференціях: науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 100-річчю Національного фармацевтичного університету «Відкриваємо нове сторіччя: здобутки та перспективи» (Харків, Україна, 2021); IX Міжнародна науково-практична Internet-конференція «Сучасні досягнення фармацевтичної технології» (Харків, Україна, 2021); VI Міжнародна науково-практична інтернет – конференція «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної

направленості дії» (Харків, Україна, 2021); VIII Міжнародна наукова конференція молодих вчених та студентів «Перспективи розвитку біології, медицини і фармації», при Фонді Нурсултана Назарбаєва та Південно-Казахстанська медична академія (Шимкент, Казахстан, 2021); the IV International Scientific and Practical Conference «Actual problems of practice and science and methods of their solution» (Мілан, Італія, 2022); II Міжнародна науково-практична конференція «Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології» (Харків, Україна, 2022); X Міжнародна науково-практична конференція «Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології» (Харків, Україна, 2022); VII Міжнародна науково-практична інтернет-конференція «Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії» (Харків, Україна, 2022); III Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Youth pharmacy science» (Харків, Україна, 2022); VI Всеукраїнська науково-освітня internet конференція «Формування Національної лікарської політики за умов впровадження медичного страхування: питання освіти, теорії та практики» (Харків, Україна, 2023); III Всеукраїнська студентська науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання медико-біологічних і фармацевтичних наук» (Житомир, Україна, 2023); Міжнародна навчально-практична конференція «Фармацевтичний ринок Таджикистану: проблеми та перспективи» (Душанбе, Таджикистан, 2023); III Міжнародна науково-практична конференція, присвячена 100-річчю з Дня народження Д. П. Сала «Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології» (Харків, Україна, 2023); the 5th International scientific and practical conference «Modern research in science and education» (Чикаго, США, 2024); VII Всеукраїнська науково-практична конференція «Формування Національної лікарської політики за умов впровадження медичного страхування: питання освіти, теорії та практики» (Харків, Україна, 2024); IV Всеукраїнська студентська науково-практична конференція «Актуальні питання медико-біологічних і фармацевтичних наук»

(Житомир, Україна, 2024); Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасна фармація: реалії сьогодення та перспективи розвитку» (Одеса, Україна, 2024); I Міжнародна науково-практична конференція «Індустрія 4.0: сучасні напрями розвитку фармацевтичної галузі» з нагоди 95-річчя І.М. Перцева (Харків, Україна, 2024).

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 232 сторінках машинопису (обсяг основного тексту 160 сторінок), складається зі вступу, огляду літератури (розділ 1), 3 розділів експериментальних досліджень, загальних висновків, списку літератури і додатків. Робота ілюстрована 39 таблицями і 54 рисунком. Бібліографія містить 120 джерел літератури, з них 32 іноземних.

РОЗДІЛ 1

АНАЛІЗ РИНКУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ. СУЧАСНІ ТЕНДЕНЦІЇ І ПЕРСПЕКТИВИ КАПСУЛ ЯК ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ В УКРАЇНІ ТА СВІТІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Дослідження споживання лікарських засобів для лікування серцево-судинних захворювань

Протягом десятиліть ССЗ є основною причиною зниження тривалості та якості життя у всьому світі. За статистичними даними ВООЗ, смертність від ССЗ у 2021 році становила 20,5 млн осіб, що майже вдвічі більше, ніж у 1990 році (12,1 млн). Щодня в Європейському регіоні ССЗ забирають життя приблизно 10 000 людей. За даними дослідження Глобального тягаря хвороб (GBD – Global Burden of Disease), основною причиною смертності та інвалідності у всьому світі, є ССЗ, переважно ішемічна хвороба серця (ІХС) та інсульт. Варто зауважити, що тягар ССЗ зростає у всіх країнах із середнім і низьким рівнем доходу. Разом з тим, останнім часом спостерігається тенденція до зростання стандартизованого за віком показника ССЗ і в деяких країнах із високим рівнем доходу, де раніше він знижувався [1, 2].

За даними Центру громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я (МОЗ), в Україні щороку від несприятливих серцево-судинних подій помирає близько 450 тис. осіб (що складає 64% усіх випадків), що обумовлено об'єктивними причинами (зокрема, відсутність належної уваги до профілактики та зниження впливу факторів ризику на всіх рівнях – від індивідуального до національного).

Відповідно до Міжнародної статистичної класифікації хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я (МКХ-10) хвороби системи кровообігу включають ІХС,

гіпертонічну хворобу (ГХ), інші хвороби серця, ураження судин головного мозку тощо (табл. 1.1) [3, 4].

Таблиця 1.1

Летальні випадки, залежно від типу ССЗ серед чоловіків і жінок усіх вікових категорій

	Чоловіки	Жінки
1	Ішемічна хвороба серця	Ішемічна хвороба серця
2	Цереброваскулярні захворювання	Цереброваскулярні захворювання
3	Кардіоміопатія і міокардит	Кардіоміопатія і міокардит
4	Захворювання периферичних судин	Миготлива аритмія
5	Аневризма аорти	Захворювання периферичних судин
6	Миготлива аритмія	Інші ССЗ
7	Інші ССЗ	Гіпертонічна хвороба серця
8	Гіпертонічна хвороба серця	Ревмокардит
9	Ревмокардит	Аневризма аорти
10	Ендокардит	Неревматичні розлади клапанів

Стрімкому розвитку ССЗ в сучасних умовах сприяють як спадкові так і набуті фактори ризику, основні з них наведені на рис. 1.1 [4].

За даними ВООЗ, покращити ситуацію та знизити кількість летальних випадків від ССЗ можливо за допомогою модифікації життя. В основі рекомендацій з профілактики ССЗ, Європейського товариства кардіології (ESC) [5], Асоціації кардіологів України існують базові принципи профілактики на суспільному та індивідуальному рівнях.



Рис. 1.1 Фактори ризику розвитку ССЗ

Починаючи з 2015 р. держава здійснює закупівлі ліків через міжнародні спеціалізовані закупівельні організації (МСЗО) [6]. За оцінками Рахункової палати, це призвело до економії близько 40% бюджетних коштів. Більшу частку ЛЗ міжнародні організації закупають безпосередньо у виробників, деякі препарати було закуплено значно дешевше, що дозволило збільшити кількість закуплених ЛЗ за деякими програмами (до 70%) [7]. Варто зауважити, що ЛЗ, які закупаються МСЗО, мають підтверджену міжнародними стандартами якість та доведену ефективність, прописані у міжнародних протоколах лікування [8, 9, 10].

У 2020 р. вперше централізовані державні закупівлі ЛЗ проводилися державним підприємством «Медичні закупівлі України» [11] за 14 закупівельними програмами, зокрема за напрямом ССЗ з використанням електронної системи закупівель «Prozorro» та за участі великої кількості міжнародних компаній-виробників ЛЗ [12].

У квітні 2017 р. Уряд розпочав програму реімбурсації «Доступні ліки» [13], де вже з 2023 р. НСЗУ [14] в межах програми медичних гарантій здійснює реімбурсацію ЛЗ для лікування в амбулаторних умовах пацієнтів із ССЗ, які мають можливість отримати ліки безоплатно або з доплатою. Програма реімбурсації ЛЗ та референтне ціноутворення є дієвими інструментами у процесі встановлення цін на соціально важливі ЛЗ, особливо для пацієнтів із ССЗ. Державні програми є зручними для пацієнта, адже вчасне звернення до лікаря та раціональне призначення ліків дозволяє зменшити фінансове навантаження на пацієнтів і підвищити ефективність і доступність фармакотерапії. Такі програми впливають на епідеміологічні показники, доступність ліків і якість життя пацієнтів [15].

У результаті дослідження результатів реалізації програми реімбурсації було встановлено, що для медичного забезпечення пацієнтів з ССЗ та інших нозологій станом на 10.08.2024 було виписано 75200900 рецептів (рис.1.2) [16, 17] .

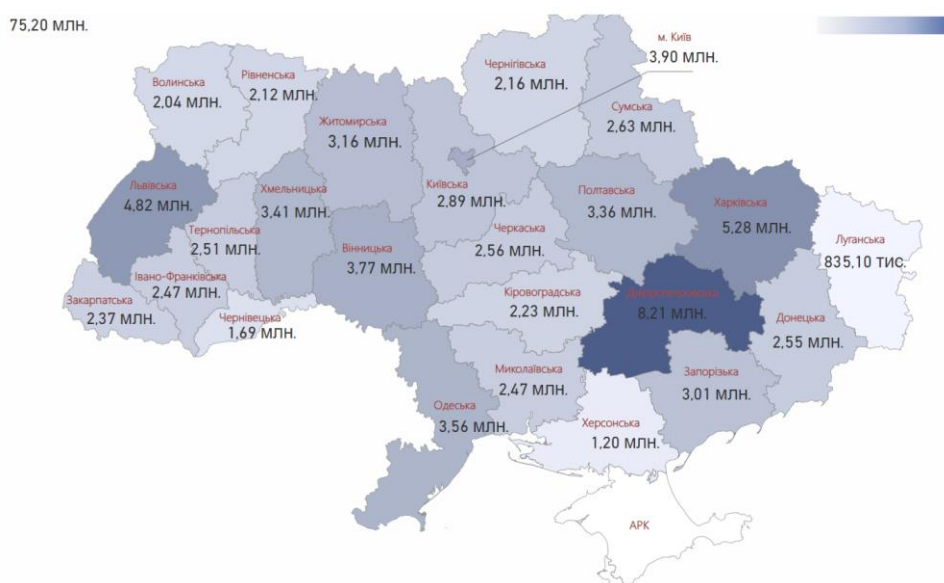


Рис 1.2 Розподіл виписаних еРецептів за областями.

За результатами аналізу відкритих даних НСЗУ, найбільша кількість виписаних рецептів – для лікування ССЗ, що склали 55,73 млн., серед яких

профілактика інфарктів та інсультів - 6,37 млн. До переліку ЛЗ, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення, входить 232 препарати для лікування ССЗ, з них 177 – з доплатою, та 55 – без доплати [18].

При проведенні аналізу динаміки виписування електронних рецептів на ЛЗ для лікування ССЗ за період 2019-2024 рр. [16] було встановлено, що найбільша кількість рецептів виписана на бісопролол (8,27 млн рецептів), клопідогрель (7,13 млн рецептів), еналаприл (6,84 млн рецептів) (рис. 1.3).

Держава для підвищення доступності ліків застосовує різні механізми регулювання цін, зокрема, референтне ціноутворення, встановлення граничних націнок та встановлення зниженої ставки ПДВ для ЛЗ (7%).

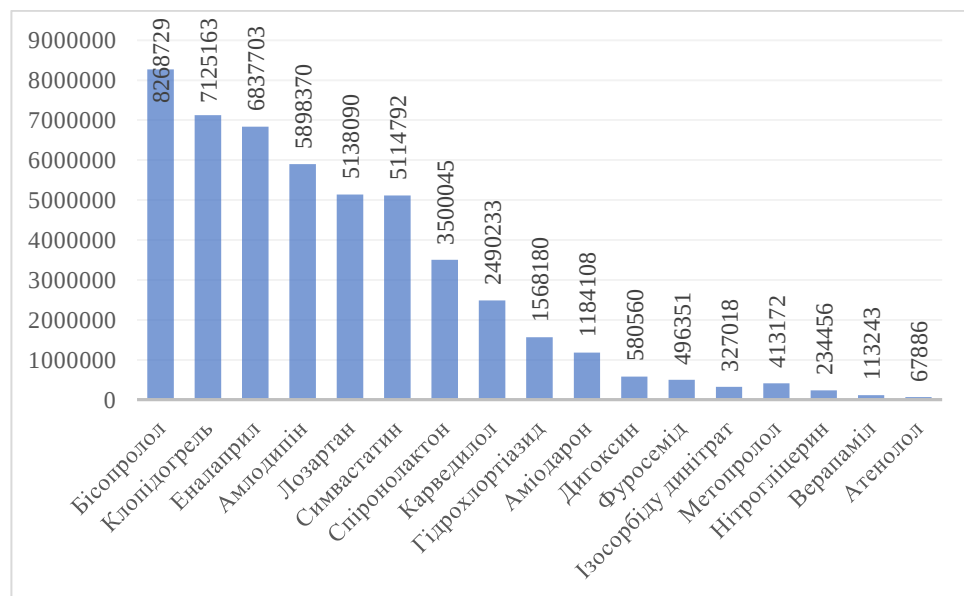


Рис. 1.3 Динаміка виписування електронних рецептів на ЛЗ для лікування ССЗ за період 2019-2024 рр.

Витрати держави, спрямовані на скорочення передчасної смертності від неінфекційних захворювань та зниження рівня несприятливих серцево-судинних подій (інфаркти, інсульти), суттєво зросли за рахунок реімбурсації вартості ЛЗ

зважаючи на поширеність ССЗ. Це значно знизило фінансове навантаження для пацієнта (оскільки за відсутності обов'язкового медичного страхування при амбулаторному лікуванні, як правило, пацієнти ЛЗ оплачували самостійно з власної кишені).

За даними Державного реєстру лікарських засобів України [19] станом на серпень 2024 року в Україні зареєстровано 1723 ЛЗ для лікування ССЗ, які згідно з АТС-класифікацією [20] можна розділити на 9 груп. Кількість зареєстрованих ЛЗ у кожній з груп АТС наведено на рис. 1.4 [21, 22].



Рис.1.4 Співвідношення ЛЗ для лікування ССЗ за даними Державного реєстру ЛЗ України

Як видно з рис. 1.4, серед наведеної групи препаратів провідні позиції посідають: засоби, які впливають на ренін-ангіотензинову систему (622 найменування ЛЗ), засоби для лікування захворювань серця (281 найменування ЛЗ), гіполіпідемічні засоби (265 найменувань ЛЗ).

Аналіз асортименту ЛЗ для лікування ССЗ показав, що на фармацевтичному ринку України переважають препарати іноземного виробництва. Співвідношення вітчизняних та імпорتنих ЛЗ становить відповідно 42% : 58% (рис. 1.5).

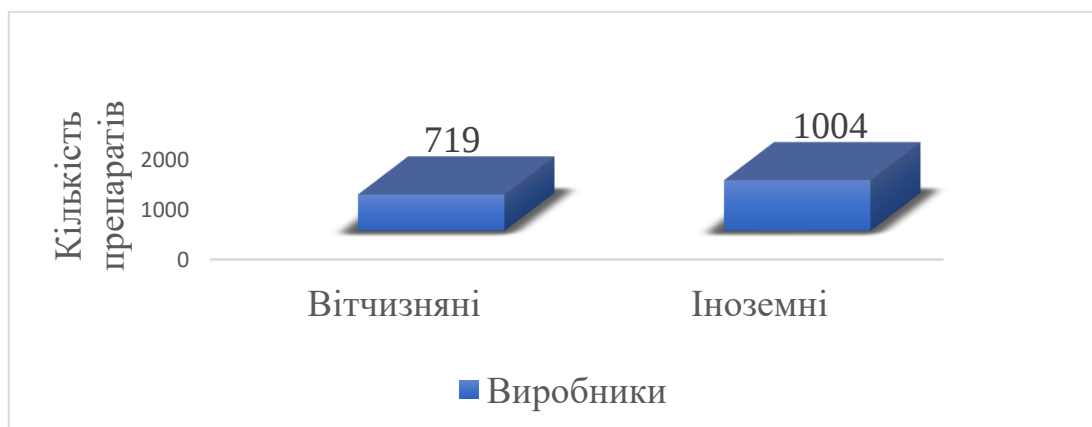


Рис.1.5 Співвідношення виробників на ринку ЛЗ для лікування ССЗ

Вітчизняні препарати представлені 44 національними виробниками (рис.1.6), де найбільша частка ринку ЛЗ (12,8%) належить ПрАТ ФФ «Дарниця» (м. Київ), що виробляє 92 найменування, ТОВ НВФ «Мікрохім» (м.Київ) – 84 найменування (11,7%) та ТОВ ФК «Здоров'я» (м. Харків) - 60 найменувань (8,3%).

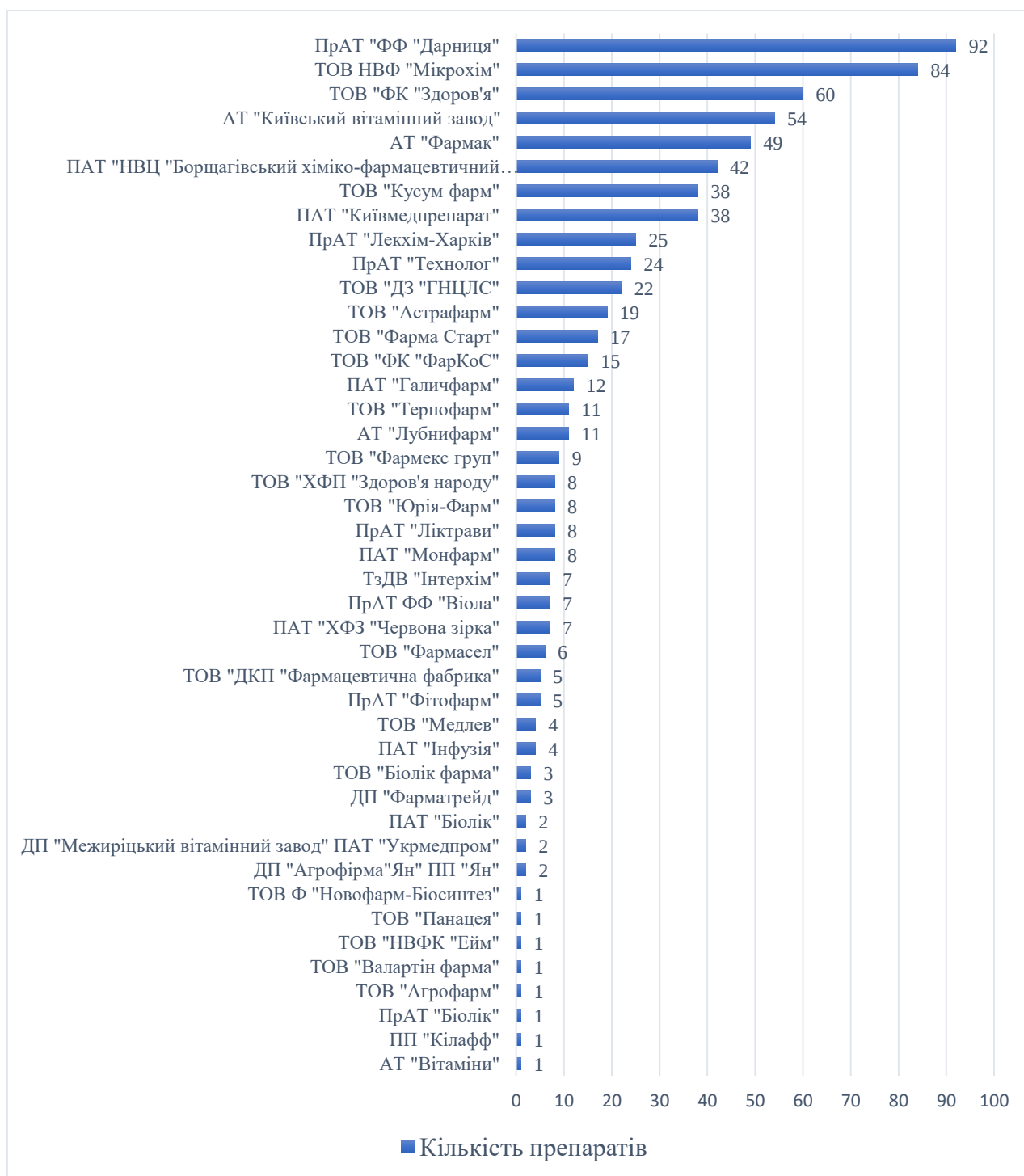


Рис. 1.6 Кількість вітчизняних ЛЗ для лікування ССЗ

Серед ЛЗ іноземного виробництва на ринку переважають препарати з Індії (240 найменувань ЛЗ, тобто чверть загальної кількості імпортованих ЛЗ або 14% від загальної кількості препаратів для лікування ССЗ), а також виробництва Німеччини

(111 найменувань ЛЗ, 11%), Угорщини (91 найменування, 9% відповідно). Розподіл кількості зареєстрованих ЛЗ для лікування ССЗ за країнами походження наведено на рис. 1.7.

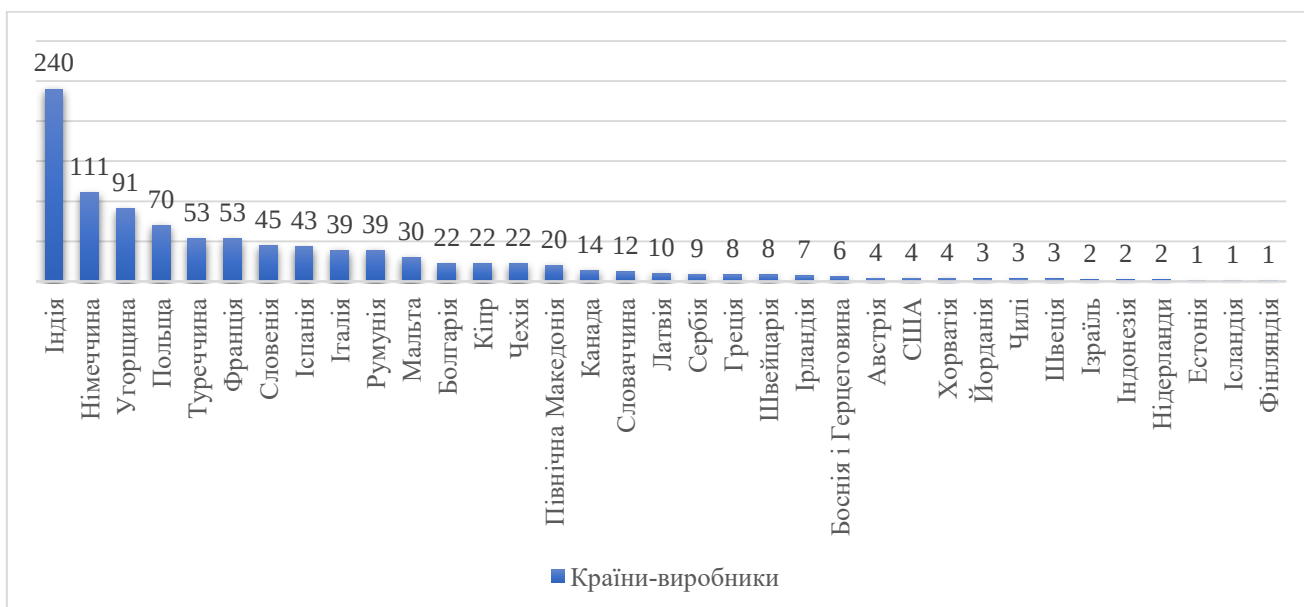


Рис. 1.7 Співвідношення ЛЗ іноземних країн-виробників

Аналіз ринку препаратів для лікування ССЗ за ЛФ представлений на рис. 1.8. Серед ЛФ мають перевагу (83,2%) тверді у вигляді таблеток та капсул [23, 24].

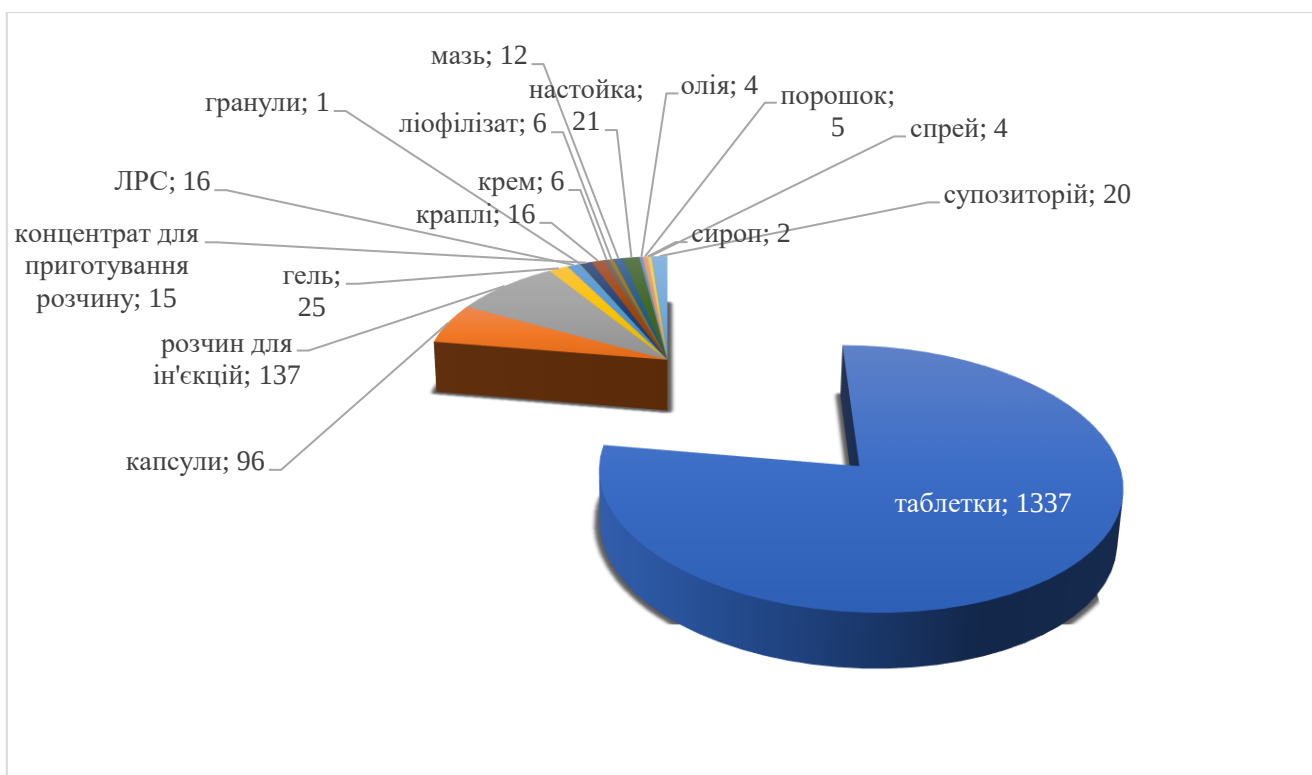


Рис. 1.8 Розподіл ЛЗ для лікування ССЗ за формами випуску

Переваги капсульованих ЛФ обумовлюють доцільність дослідження сучасного стану та новітніх тенденцій розвитку ринку капсул.

1.2 Сучасний стан та тенденції розвитку ринку капсул у світі

На сьогодні інновації в цілому стають стратегічним чинником для вирішення багатьох питань у різних галузях, зокрема й у фармації. Розробка та впровадження нових ЛФ, раціональне використання сучасних допоміжних речовин та можливості промислового обладнання, комплекс фармакотехнологічних, математичних, аналітичних та інших методів сприяють стрімкому розвитку інноваційних технологій, враховуючи сучасні вимоги виробництва та потреби споживачів [25, 26].

Зростаючий попит у фармацевтичній, косметичній та нутрицевтичній промисловості, а також підвищення обізнаності споживачів про користь для здоров'я засобів у капсулах, сприяє збільшенню попиту на цю ЛФ у світі [27].

Капсули у фармацевтичній галузі широко застосовуються у різних фармакологічних групах (рис.1.9) [28-30].

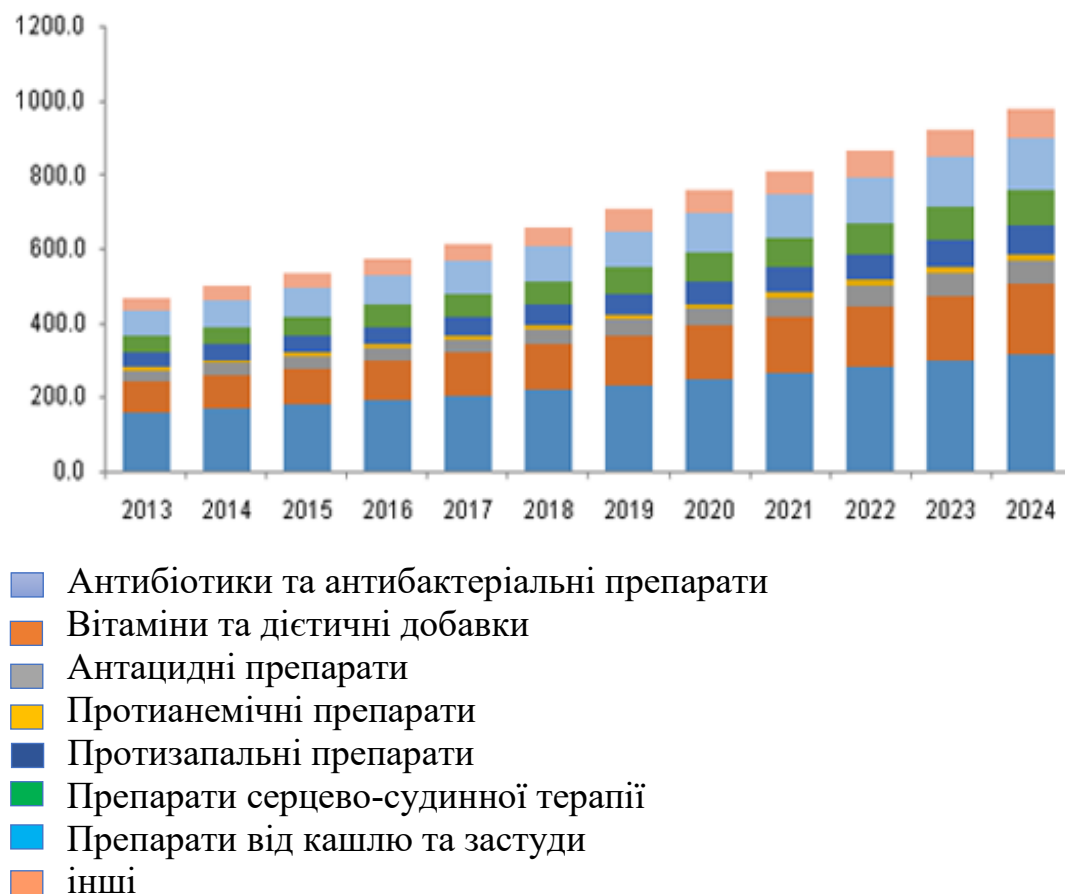


Рис.1.9 Сегмент застосування капсул у фармації

Тенденції розвитку світового ринку препаратів в капсулах за результатами досліджень маркетингових компаній Polaris Market Research за період 2023 - 2034 (рис.1.10) прогнозують, що сукупний річний темп зростання ринку капсул складе 9,8% [31].

Прогнозований період	2023 - 2034
Орієнтовна ринкова вартість виробництва препаратів у капсулах (USD) у 2023 році	\$3,46 млрд
Прогнозована ринкова вартість виробництва препаратів у капсулах (USD) до 2034 року	\$9,72 млрд
Сукупний річний темп зростання	9,8%
Регіони	Global

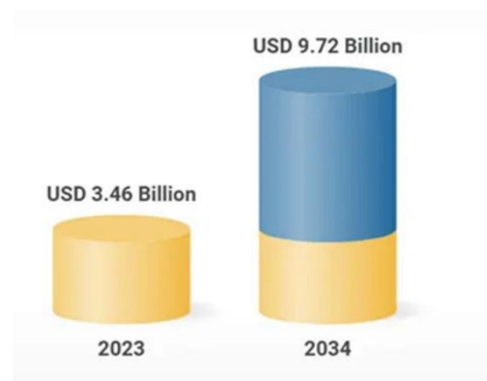


Рис.1.10 Тенденції розвитку капсул на світовому ринку

Виробництво капсул охоплює всі материки, але географічно на Північну Америку припадає найбільша частка ринку, а такі підприємства як Capsugel, Qualicaps та інші постійно розширюють свій сегмент новими пропозиціями капсул (рис. 1.11) [32].

- Capsugel (USA)
- ACG Worldwide (India)
- Qualicaps (USA)
- CapsCanada Corporation (Canada)



Рис.1.11 Топ - компаній виробників капсул у світі

1.2.1 Новітні матеріали для капсул та їх застосування

Найбільш поширеним формоутворюючим матеріалом для виробництва капсул вважався желатин. Однак споживчий попит на продукти рослинного походження (їх кількість досягає 45 % [33]), а також недоліки желатину (мікробна

контамінація та нестабільність при зберіганні) обумовили використання інших допоміжних матеріалів для оболонок капсул.

Сучасна класифікація капсул за видом оболонки та їх характеристика наведені на рис. 1.12 та у табл. 1.2 [34].

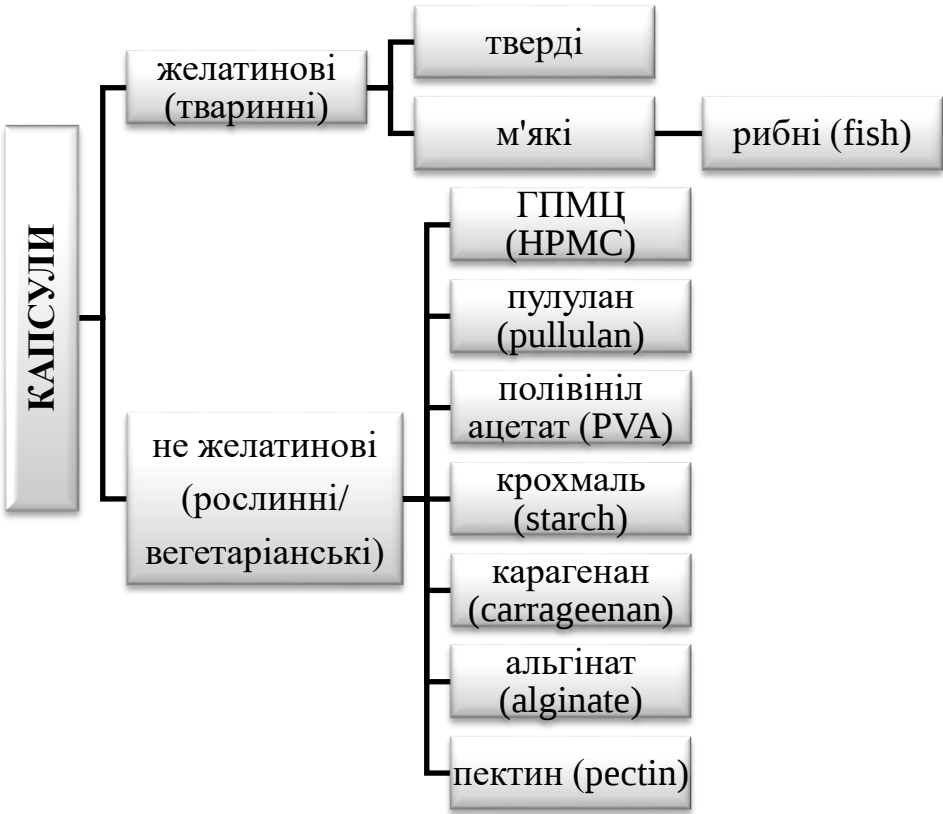


Рис. 1.12 Класифікація капсул (за видом оболонки)

Таблиця 1.2

Види оболонок капсул та їх характеристика

Вид оболонки	Характеристика
1	2
Рибні (Fish)	Виготовляються з риб'ячого желатину, використовуються для харчових добавок, таких як риб'ячий жир
ГПМЦ (НРМС)	Складаються в основному з ГПМЦ (різновид целюлози) та очищеної води. Капсули стійкі для високоактивних молекул
Пулулан (Pullulan)	Полісахариди, отримані із крохмалю шляхом ферментації за допомогою гриба під назвою Aureobasidium pullulans. Капсули вологостійкі та стабільні при різних рівнях рН

1	2
Полівініл ацетат (PVA)	Капсули із синтетичного полімеру (PVA), розчиняються у воді або інших рідинах
Крохмаль (Starch)	Капсули виготовляють з картопляного крохмалю, підходять для кишковорозчинного покриття
Карагенан (Carrageenan)	Капсули з карагенану на основі природного полісахаридного гідроколоїду, який присутній у структурах деяких сортів червоних морських водоростей. Ці вуглеводи мають здатність утворювати при дуже низьких концентраціях густі розчини або гелі у водному середовищі
Альгінат (Alginate)	Капсули виготовлені з водного розчину альгінату, хітозану і бета-циклодекстрину. Такі капсули дозволяють контролювати вивільнення ліків з часом
Желатин (Gelatin)	Капсули з желатину отримують з колагену тваринного походження
Пектин (Pectin)	Капсули з пектину як гелеутворювача мають хороші адгезивні властивості

Найбільш розповсюдженими матеріалами для виготовлення оболонок капсул на рослинній основі (рис. 1.13) є ГПМЦ (45%), пулулан (37%) та крохмаль (18%).

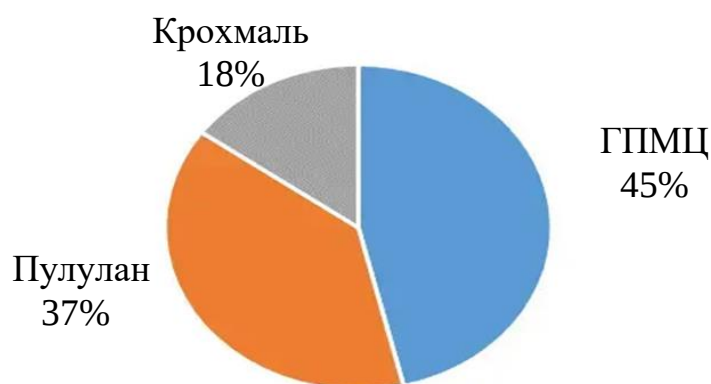


Рис. 1.13 Сегмент ринку матеріалів для капсул на рослинній основі

Порівняльна характеристика капсул тваринного та рослинного походження наведена в табл.1.3.

Таблиця 1.3

Характеристика капсул

Властивості	Желатинова капсула	Рослинна капсула
Джерело матеріалу оболонки	Тваринного походження	Рослинного походження
Призначення	Для не вегетаріанського	Для вегетаріанського
Вологомісткість	13-15%	2-7%
Тип зв'язку	Зшивання желатину альдегідом	Відсутність перехресних зв'язків
Наявність алергену	Алергія на тваринний продукт	Відсутність алергії у пацієнта
Протипоказання	Протипоказано для пацієнтів із захворюваннями нирок і печінки	Для пацієнтів із захворюваннями нирок і печінки
Технологічні властивості	Не бажано для гігроскопічних речовин	Підходить для всіх речовин
Наявність консерванту	Необхідний консервант	Відсутність потреби в консерванті

Приклади капсул, які отримують із застосуванням нових технологій, наведені в табл.1.4 [35-37].

Новітні формоутворюючі матеріали надають капсулам багато можливостей, що сприяють розробці нових ЛЗ або удосконаленню вже існуючих на ринку. Тому описані матеріали оболонок нового покоління мають нижчий вміст вологи, що забезпечує стабільність і подовжує термін придатності.

Таблиця 1.4

Види сучасних капсул

Вид	Опис
1	2
	Тверді желатинові капсули CONI-SNAP® Тверді желатинові капсули Coni-Snap® є найбільш широко використовуваними у світі завдяки своїй унікальній конструкції

1	2
	Капсули VCAPS®PLUS Капсула з ГПМЦ негайного вивільнення, забезпечують заданий профіль розчинення для готових лікарських форм і розчинність для АФІ незалежно від рН та вологи
	Капсули PLANTCAPS® Plantcaps®- це капсули на рослинній основі, виготовлені з пулулану. Вони забезпечують швидке вивільнення діючої речовини та захист від окислення. Мають хімічноінертну оболонку
	Кишковорозчинні капсули VCAPS®ENTERIC Капсула характеризується кишковим вивільненням препарату у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту та відповідає вимогам тесту «Розчинення» для капсул з відстроченим вивільненням. Похідні целюлози в оболонці капсул Vcaps®Enteric забезпечують захист діючих речовин від кислого середовища шлунка
	Кислотостійкі капсули DRCAPS™ DRcaps™ отримані з ГПМЦ, здатні захистити чутливі інгредієнти від кислого середовища шлункового соку. Низький рівень вологи в DRCaps™ забезпечує підвищену стабільність гігроскопічних інгредієнтів
	Капсули для інгаляції із сухим порошком ZERHYR™ Властивості зовнішньої поверхні, вологість і мікробіологічна чистота оптимізують функції кінцевого продукту у вигляді порошку, що вдихається, в твердих желатинових капсулах
	Капсули для доклінічних досліджень PCCAPS® Желатинові капсули розроблені для проведення фармакокінетичних та фармако-динамічних досліджень

1	2
	Капсули подвійного відкриття DBCAPS® Капсули розроблені для утримування та маскування таблеток великого діаметра або таблеток особливої форми, або інших продуктів
	Капсули CONI-SNAP® SPRINKLE Ці капсули призначені для легкого розкриття пацієнтами. Ідеально підходять для дітей та літніх людей
	Капсули COLORISTA® Оптимальна капсула, що дозволяє враховувати сумісність інгредієнтів при обранні кольору
	Рідконаповнені капсули LICAPS® Двокомпонентні капсули Licaps® являють собою вдосконалену оболонку для наповнення рідкими і пастоподібними компонентами
	Гелеві капсули PRESS-FIT® Гнучкі гелеві капсули напресовуються на таблетки певної форми та розміру з використанням процесу холодної усадки
	Капсули VCAPS®GEN C Капсули виготовляють з використанням карагенана як формоутворювача. Швидко розпадаються та відмінно наповнюються

Виробники капсул у світі постійно враховують тенденції фармацевтичного ринку та проводять розрахунки з прогнозом витрат на майбутнє (рис. 1.14).

За результатами дослідження маркетингової компанії Polaris Market Research було встановлено, що на фармацевтичному ринку лідирують желатинові капсули, а

капсули на рослинній основі та інших матеріалів займають відповідно друге та третє місце.



Рис. 1.14 Перспективи виробництва капсул з різних матеріалів (вартість, млн доларів США)

За оцінками, до 2030 р. ринок капсульованих ЛЗ становитиме 5,2 млрд дол. США порівняно з 2,4 млрд дол. у 2020 р. При цьому прогнозується значне зростання темпів виробництва саме рослинних та інших нових матеріалів для капсулювання як звичайних пероральних ЛЗ, так і пероральних вакцин, порошоків для інгаляцій, біомолекул тощо [38].

1.3 Фармацевтичний ринок капсул в Україні

Сегмент фармацевтичного ринку України представлений значною кількістю ЛЗ вітчизняного та іноземного виробництва [39, 40]. Внутрішній фармацевтичний ринок включає готові лікарські засоби (ГЛЗ), біологічно активні добавки, лікувальну косметику, засоби гігієни, дитячі товари, медичне обладнання та інші супутні товари. Згідно з Постановою Кабінету Міністрів України від 31 березня 2004 р. N 411 «Про затвердження Положення про Державний реєстр лікарських засобів» [41] можна отримати інформацію про зареєстровані в Україні ГЛЗ, субстанції, in bulk, фасування із in bulk.

Станом на 2024 р. в Державному реєстрі лікарських засобів України представлено 14971 позицій ЛЗ, з них 12559 – ГЛЗ (83,88%) та 2344 – субстанції (15,66%) [19]. Встановлено, що найбільшу частку фармацевтичного ринку складають готові лікарські форми, а саме: таблетки (41,23%), розчини (15,81%), капсули (8,96%) та порошки (8,69%) (табл.1.5) [42].

Таблиця 1.5

Сегментація ЛФ на фармацевтичному ринку України

№	Лікарська форма	Кількість найменувань	Питома вага, %
1	2	3	4
1.	Таблетки	5178	41,23
2.	Розчини	1986	15,81
3.	Капсули	1125	8,96
4.	Порошки	1092	8,69
5.	Краплі	465	3,70
6.	Ліофілізати	269	2,14
7.	Спреї	266	2,12
8.	Концентрати	251	2,00
9.	Мазі	230	1,83
10.	Суспензії	212	1,69
11.	Сиропи	189	1,51
12.	Гелі	174	1,39
13.	Креми	168	1,34
14.	ЛРС	164	1,31
15.	Супозиторії	151	1,20
16.	Гранули	112	0,89
17.	Настойки	102	0,81
18.	Льодяники	72	0,57
19.	Емульсії	49	0,39
20.	Аерозолі	45	0,36
21.	Песарії	30	0,24
22.	Рідини	26	0,21
23.	Пластирі	18	0,14
24.	Драже	18	0,14
25.	Екстракти	16	0,13
26.	Лініменти	14	0,11

Продовж. табл. 1.5

1	2	3	4
27.	Олії	13	0,10
28.	Лаки	9	0,07
29.	Пастилки	9	0,07
30.	Піни	9	0,07
31.	Шампуні	7	0,06
32.	Паста	7	0,06
33.	Лосьйони	7	0,06
34.	Гумки	6	0,05
35.	Бальзами	6	0,05
36.	Обполіскувачі	4	0,03
37.	Масло	2	0,01
38.	Еліксири	2	0,01
39.	Інші	56	0,45

Згідно ДФУ [43] капсули класифіковані на: капсули тверді; капсули м'які; капсули з модифікованим вивільненням; капсули кишковорозчинні, а також на фармацевтичному ринку присутні новітні форми такі як капсули підшкірного введення (табл. 1.6, рис 1.15) [44 - 46].

Таблиця 1.6

Види капсул, які представлені на фармацевтичному ринку України 2024р.

Вид капсул	Кількість найменувань	Частка, %
Тверді/м'які	997	88,6
З модифікованим вивільненням	28	2,5
З відстроченим вивільненням	2	0,2
З пролонгованою дією	38	3,4
Кишковорозчинні	49	4,4
Підшкірного введення	2	0,2
Вагінальні	9	0,8

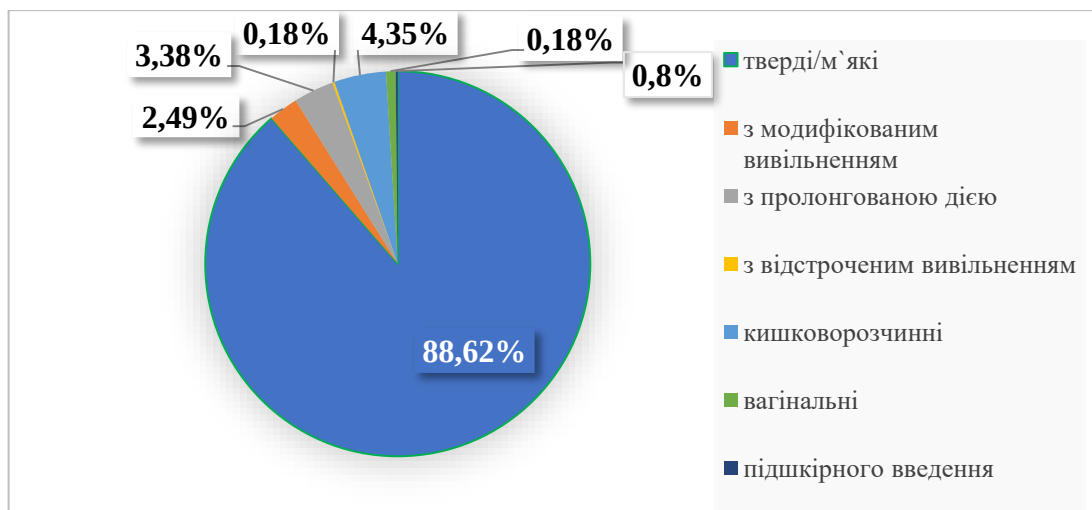


Рис.1.15 Співвідношення видів капсул на фармацевтичному ринку України

Аналіз асортименту ЛЗ у формі капсул на вітчизняному фармацевтичному ринку показав наявність 12 анатомо-терапевтичних груп за АТС-класифікацією. Розподіл зареєстрованих в Україні ЛЗ у формі капсул за групами наведено на рис. 1.16 [20].

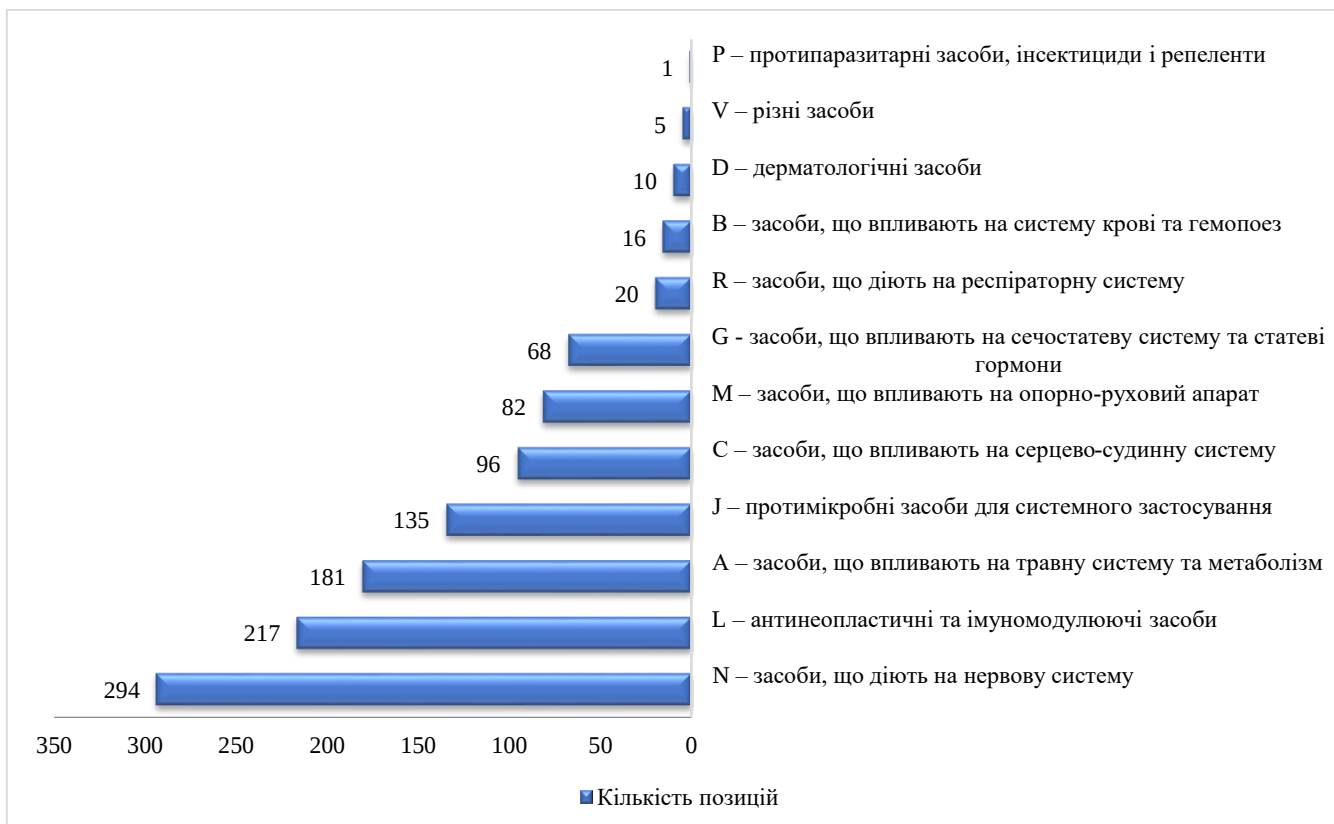


Рис. 1.16 Розподіл зареєстрованих капсул в Україні за АТС - класифікацією

Також встановлено, що капсули представлені на фармацевтичному ринку з перевагою іноземного виробництва 819 (72,8%) торговельних назв (ТН) та 306 (27,2%) – вітчизняних (рис. 1.17).

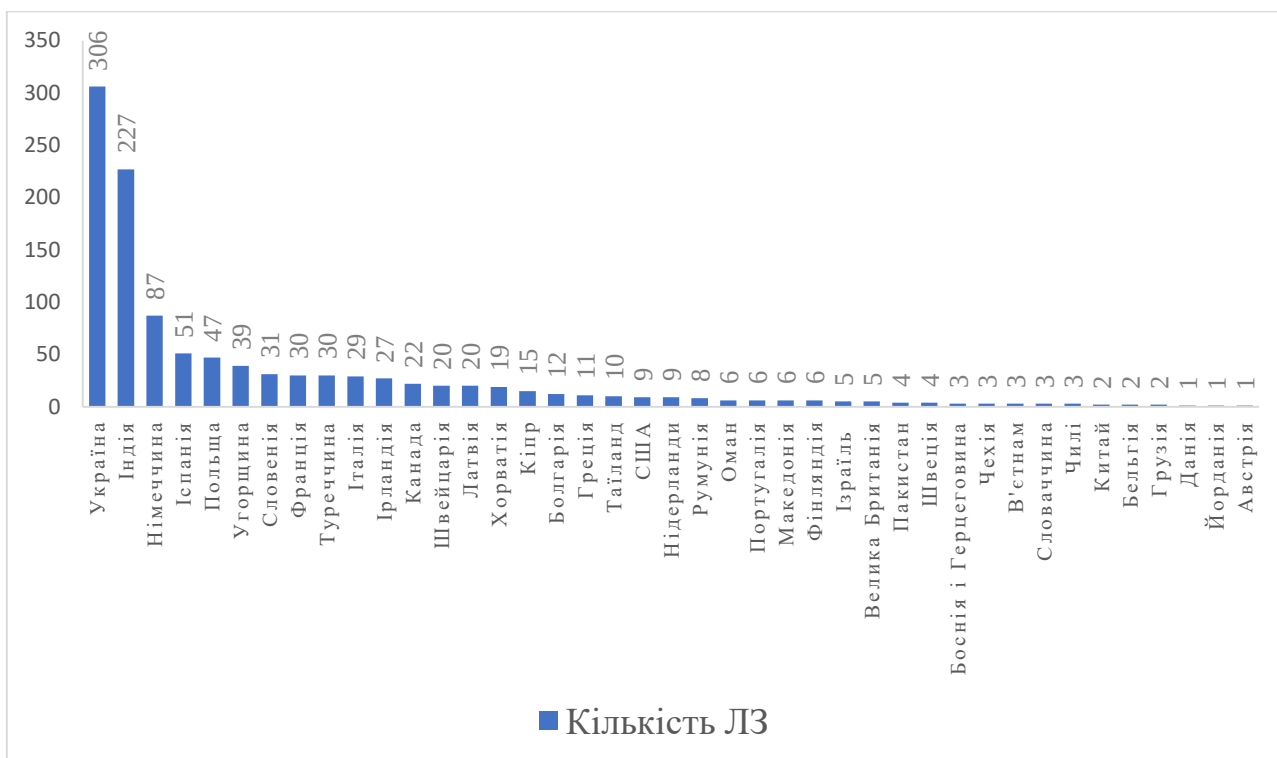


Рис. 1.17 Співвідношення країн-виробників капсул на фармацевтичному ринку України у 2024 р. за ТН.

1.4 Вплив новітніх технологій капсулювання на біодоступність АФІ

Основною характеристикою ЛП є час досягнення максимальної концентрації АФІ в організмі людини, яка демонструє швидкість всмоктування діючої речовини та ефект терапевтичної дії.

На процес всмоктування впливає агрегатний стан ліків [47]. Газоподібні форми всмоктуються через дихальні шляхи і швидко виявляють свою дію.

Далі за швидкістю всмоктування розташовуються рідини, потім тверді форми (рис.1.18) [48].

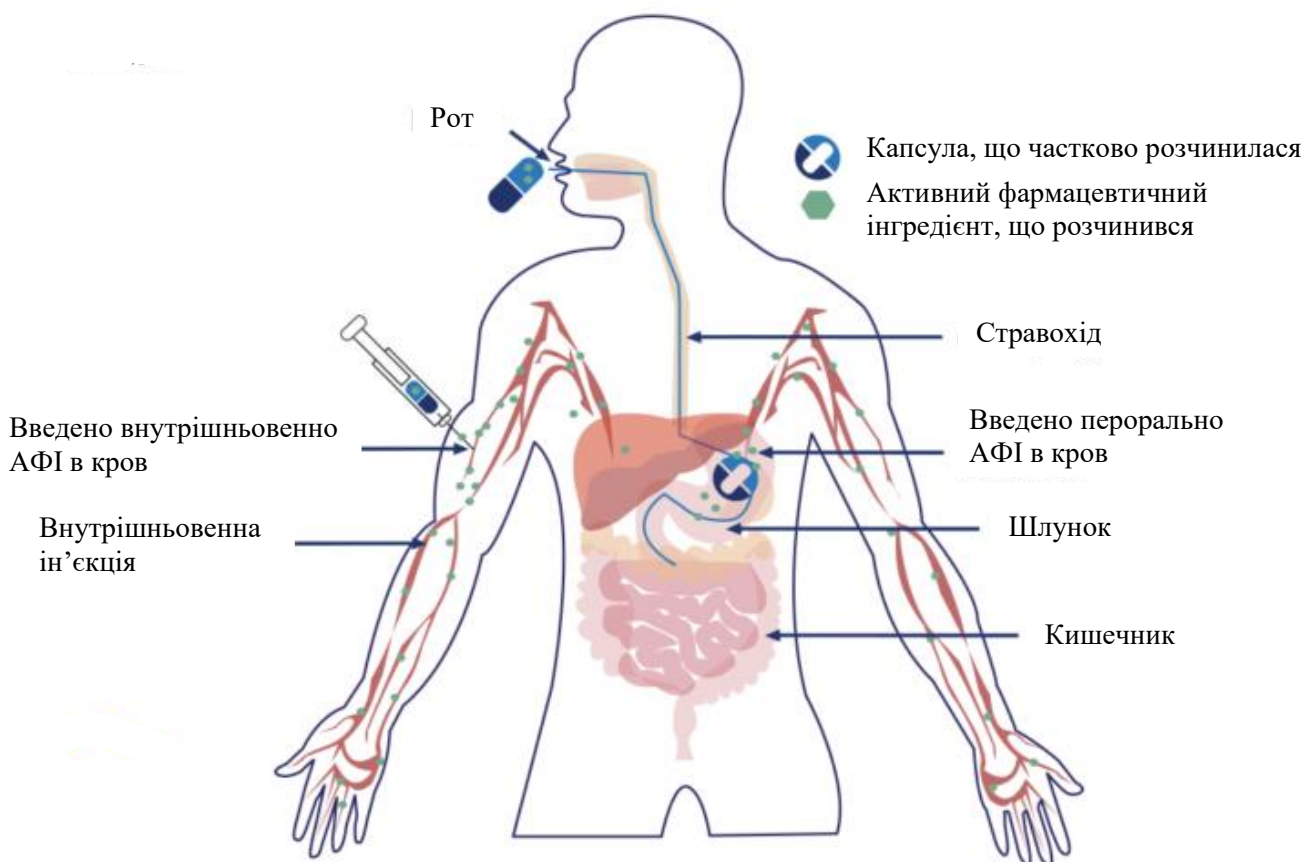


Рис. 1.18 Схема засвоєння пероральної капсули та ін'єкції, введеної безпосередньо в кровотік

Біодоступність ЛЗ значною мірою визначається властивостями ЛФ, які залежать від її складу та способу виготовлення [25, 27, 49].

При введенні ін'єкції безпосередньо в кровотік, біодоступність визначається як 100% (рис. 1.19), а при введенні аналогічної кількості АФІ у вигляді капсули, біодоступність становитиме менше 100% (рис. 1.20).

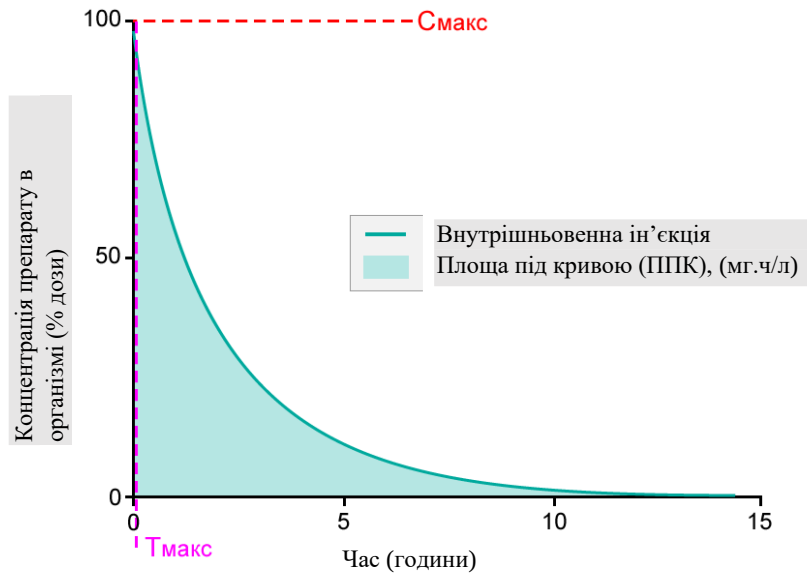


Рис.1.19 Біодоступність при введенні внутрішньовенної ін'єкції, де

$T_{\text{макс}}$ - час, коли концентрація лікарського препарату в крові є найвищою;

$C_{\text{макс}}$ - відображає максимальну концентрацію лікарського препарату в крові.

На швидкість настання терапевтичного ефекту впливає також фактор розчинності, вид ЛФ і шлях її введення, які забезпечують і підвищують біодоступність ліків.

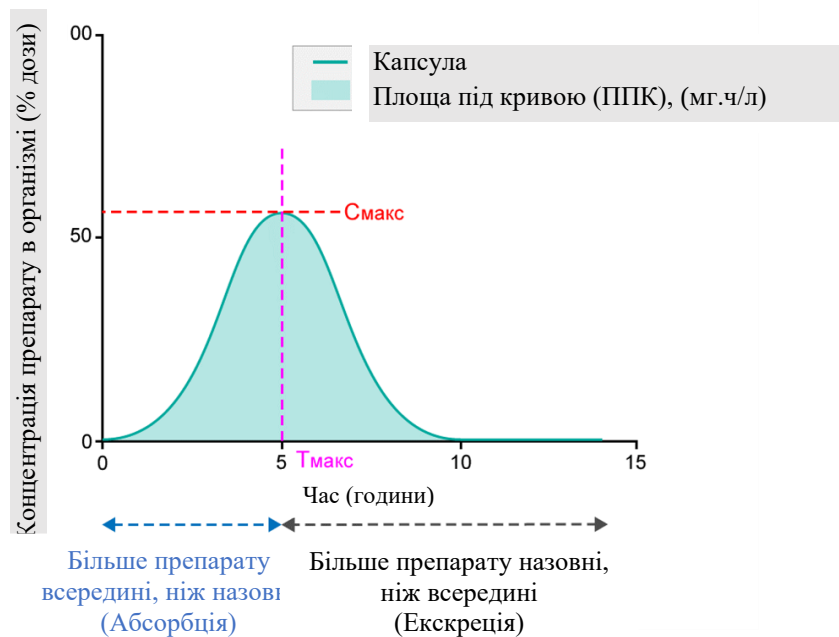


Рис. 1.20 Біодоступність при введенні капсули перорально

Так, для підвищення терапевтичного ефекту при інтенсивному болю компанія Рекітт Бенкізер Хелскер Інтернешнл Лімітед (Велика Британія) розробила капсули лінійки ЕКСПРЕС, які містять діючу речовину ібупрофену у формі рідини: Нурофен® Експрес Форте з подвійним дозуванням 400 мг для швидкого знеболення. Ці капсули містять ібупрофен, розчинений у гідрофільному розчиннику. Після перорального введення желатинова капсула розпадається під дією шлункового соку, внаслідок чого вивільняється вже розчинений ібупрофен (рис. 1.21). За результатами двох відкритих, рандомізованих, перехресних фармакокінетичних досліджень було доведено, що ібупрофен натрію всмоктується швидше на 50%, ніж стандартні таблетки ібупрофену та, відповідно, швидше настає бажаний знеболювальний ефект [50].

	НУРОФЕН® ФОРТЕ, таблетки, вкриті оболонкою по 400 мг Максимальна концентрація ібупрофену в крові досягає за 90 хвилин
	НУРОФЕН® ЕКСПРЕС ФОРТЕ, капсули м'які по 400 мг Максимальна концентрація ібупрофену в крові досягає за 40 хвилин

Рис. 1.21 Порівняння фармакокінетичних характеристик препаратів ібупрофену у формі таблеток і капсул

У ході фармакокінетичного дослідження час до пікових рівнів у плазмі (T_{max}) для ЛФ в таблетках становив 90 хв, тоді як для препарату Нурофен® Експрес Форте, м'які капсули – 40 хв [51]. Ібупрофен виявляється в плазмі протягом більш ніж 8 годин після прийому препарату Нурофен® Експрес Форте, м'які капсули.

Для підвищення біодоступності АФІ компанія «Capsugel» (Бельгія), яка постійно впроваджує інноваційні технології, розробила капсули для рідкого

наповнення під назвою LICAPS. Наповнення таких капсул складається з трьох стадій (рис. 1.22):

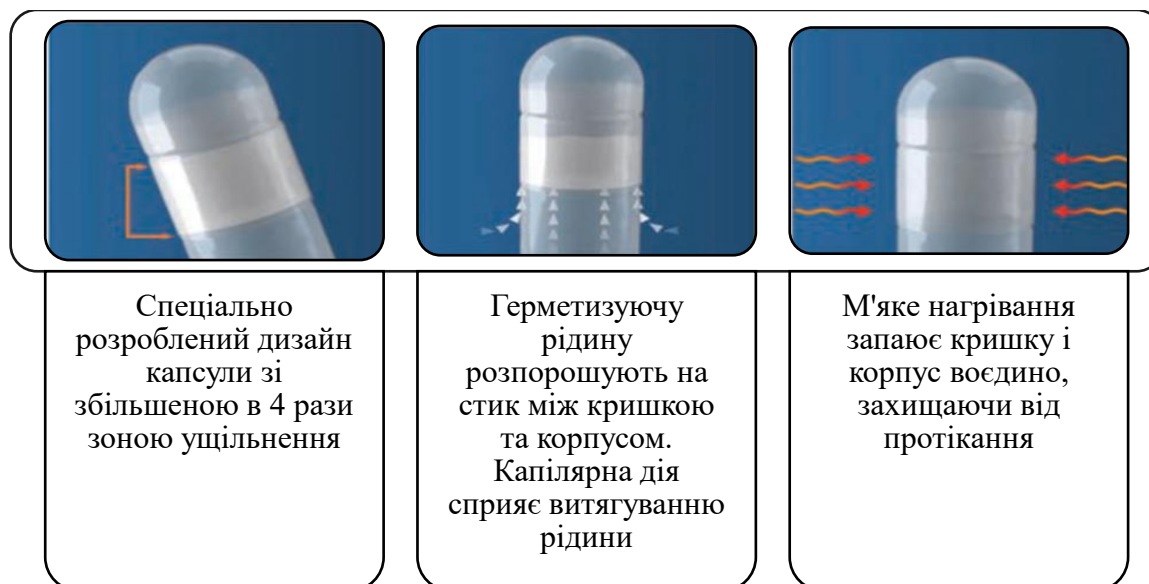


Рис. 1.22 Стадії наповнення капсул рідкого наповнення

Капсули для рідкого наповнення надають можливість інкапсулювати діючі речовини у вигляді олій, суспензій, водних та пастоподібних форм (рис. 1.23) [52, 53].

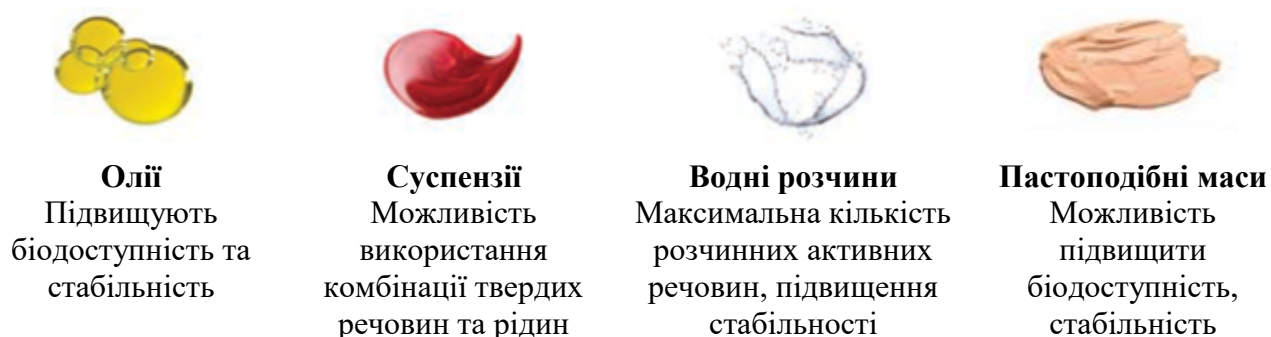


Рис. 1.23 Види наповнювачів для капсул

В одній капсулі рідкого наповнення можна поєднувати різні наповнювачі, а саме: пелети, міні-таблетки, міні-капсули та інші комбінації (табл. 1.7) для забезпечення швидкої доставки ліків.

Таблиця 1.7

Комбінації наповнювачів для капсул рідкого наповнення

	Технологія гранул / пелет у капсулі	• Можливість контролюваного профілю вивільнення • Зручно поєднувати рідкі та тверді речовини
	Технологія капсула в капсулі	• Профіль вивільнення можливо моделювати. • Підходить для комбінованих препаратів з твердими та рідкими речовинами
	Технологія гранул / пелет + капсула в капсулі	• Використовують для комбінованого або подвійного застосування з твердими та рідкими речовинами
	Технологія таблетки в капсулі	• Цільовий або багатофазний профіль вивільнення • Можливість легко змішувати рідини та тверді речовини великого об'єму
	Технологія мінітаблеток у капсулі	• Цільовий або багатофазний профіль вивільнення • Можливість легко змішувати рідини та тверді речовини
	Технологія змішування ліпідів	• Уповільнений або модифікований профіль вивільнення з додатковим маскуванням запаху/смаку • Підвищують біодоступність речовин
	Технологія лавових ламп	• Можливість легко поєднувати інгредієнти на олійній та водній основах • Можливість створення візуальної естетики, подібної до лавової лампи

Препарати, інкапсульовані в ГПМЦ, порівняно з тими ж препаратами в желатині, мають кращі значення з розчинності та біодоступності [32, 54].

Висновки до розділу 1

1. Встановлено, що на сьогодні ССЗ є лідером серед неінфекційних захворювань в Україні та світі, що спричиняє негативні наслідки для життєдіяльності людей. Наведені результати реалізації Урядової програми «Доступні ліки». Проведено дослідження ринку асортименту ЛЗ для лікування ССЗ. Досліджені групи, які включали 1723 ЛЗ, показали, що найбільш чисельна С09 - засоби, які впливають на ренін-ангіотензинову систему, а серед лікарських форм – таблетки.

2. Розглянуто сучасний стан застосування капсул у світі та тенденції їх розвитку, узагальнено новітні формоутворюючі матеріали для капсульних оболонок (ГПМЦ, пулулан, крохмаль, карагенан, альгінат, пектин), які дозволяють розширити асортимент капсул та надають їм багато різних переваг.

3. Проведено аналіз фармацевтичного ринку капсул в Україні. Встановлено, що на території України зареєстровано 12559 ГЛФ. Тверді ЛФ (таблетки, капсули) складають 6303 ТН та займають 50,19% фармацевтичного ринку України. При співвідношенні видів капсул переважають м'які та тверді види, що складають 88,62% фармацевтичного ринку капсул. Згідно АТС-класифікації найбільша група (294 позицій) ЛЗ у формі капсул – група N, лікарські засоби, що діють на нервову систему. Серед препаратів для лікування ССЗ імпортного виробництва переважають ЛЗ із Індії.

4. Розглянуто вплив новітніх технологій капсулювання на біодоступність АФІ. Описано застосування розчиненої лікарської речовини, на прикладі ібупрофену у м'яких капсулах та використання твердих капсул для рідкого наповнення оліями, суспензіями, водними та пастоподібними формами, а також застосування капсул з новітніми формоутворюючими матеріалами.

Результати експериментальних досліджень розділу наведено в таких публікаціях:

1. Злагода В.С., Германюк Т.А., Бобрицька Л.О., Шпичак О.С., Назаркіна В.М. Аналіз централізованих публічних закупівель ліків в Україні зі залученням міжнародних організацій. *Фармацевтичний журнал*. 2022. №2 (77). С. 48-60
DOI:10.32352/0367-3057.2.22.05
2. Злагода В.С., Бобрицька Л.О. Сегментація сучасних лікарських форм на фармацевтичному ринку України. *Вісник фармації*. 2022. №2 (104). С.45-48.
DOI:10.24959/nphj.22.94
3. Злагода В.С., Германюк Т.А., Шпичак О.С., Бобрицька Л.О. Аналіз твердих лікарських форм з модифікованим вивільненням на фармацевтичному ринку України. *Відкриваємо нове сторіччя: здобутки та перспективи*: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 100-річчю Національного фармацевтичного університету (м.Харків, 10 вересня 2021 р.). Харків. НФаУ., 2021. С.377-378
4. Злагода В.С., Германюк Т.А., Бобрицька Л.О., Шпичак О.С. Аналіз асортименту капсул на фармацевтичному ринку України. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології*: матеріали IX Міжнародної науково-практичної Internet-конференції (м.Харків, 05 листопада 2021 р.). Харків. НФаУ., 2021. С. 212-213
5. Злагода В.С. Підшкірні капсули на фармацевтичному ринку. *Actual problems of practice and science and methods of their solution: the IV International Scientific and Practical Conference*. (Milan, January 31 – February 02). Milan, Italy 2022. Pp. 468-469
6. Злагода В.С., Бобрицька Л.О., Кужілко Д.В., Галицька Я.В., Тертишний О.Є. Маркетингові дослідження шприців з попередньо набраними в них препаратами в Україні. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії*: матеріали VII Міжнародної

науково-практичної інтернет-конференції (м.Харків 24-25 листопада 2022 р.). Харків. НФаУ., 2022. С. 380-381

7. Злагода В.С., Бобрицька Л.О., Тertiшний О.Є. Шприці попереднього наповнення як сучасна лікарська форма на фармацевтичному ринку. *Youth pharmacy science: матеріали III всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю* (м.Харків 7-8 грудня 2022 р.). Харків. НФаУ., 2022. С. 424-425

8. Злагода В. С., Бобрицька Л.О., Міщенко В.І., Іжжаї Фахд. Інновації та тенденції капсул, як лікарської форми на фармацевтичному ринку. *Формування Національної лікарської політики за умов впровадження медичного страхування: питання освіти, теорії та практики: матеріали VII Всеукраїнської науково - практичної конференції* (м. Харків 13-14 березня 2024 р.). Харків. НФаУ., 2024. С. 261-269

9. Злагода В.С., Бобрицька Л.О., Шпичак О.С. Капсули - лідер інновацій сьогодення. *Актуальні питання медико-біологічних і фармацевтичних наук: матеріали IV Всеукраїнської студентської науково-практичної конференції* (м. Житомир 30 березня 2024 р.). Житомир. Житомирський базовий фармацевтичний фаховий коледж., 2024. С. 28 - 29

10. Злагода В.С., Бобрицька Л.О., Ковальов В.В. Вплив оболонки капсул на біодоступність ліків. *Індустрія 4.0: сучасні напрями розвитку фармацевтичної галузі: матеріали I Міжнародної науково-практичної конференції з нагоди 95-річчя І.М. Перцева* (м. Харків 16 травня 2024 р.). Харків. НФаУ., 2024 р. С. 47- 50

РОЗДІЛ 2

ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАГАЛЬНОЇ КОНЦЕПЦІЇ ДОСЛІДЖЕНЬ.

ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ

2.1 Обґрунтування загальної методології досліджень

Впровадження інноваційних рішень у промислову фармацію сприяє виробництву ефективних, якісних та доступних ЛП, враховуючи потреби споживачів та забезпечуючи гарні економічні показники для виробника, а саме економія часу, електроенергії, зниження собівартості та в цілому зменшення витрат і зростання прибутку.

Капсулювання забезпечує щадні технологічні режими виробництва, активні компоненти піддаються мінімальній обробці, зберігаючи вихідні властивості сировини, а сама капсула являє собою герметичну ємкість, що заповнюється діючою речовиною. Капсули розчиняються набагато швидше таблеток, що забезпечує кращу біодоступність препарату.

Застосування методу прямого капсулювання в технології ЛП для лікування ССЗ із синтетичною субстанцією на основі триметазидину дигідрохлориду та рослинного походження - раувольфії екстракту, дозволить вдосконалити існуючі технології цих препаратів.

Враховуючи сучасні тенденції промислової фармації, наведена загальна методологія до розробки ЛП у формі капсул (рис.2.1), яка базується на послідовному проведенні інформаційних, маркетингових, економічних, фізико-хімічних, фармакотехнологічних, біофармацевтичних досліджень, які дозволять отримати вітчизняні препарати високого рівня.

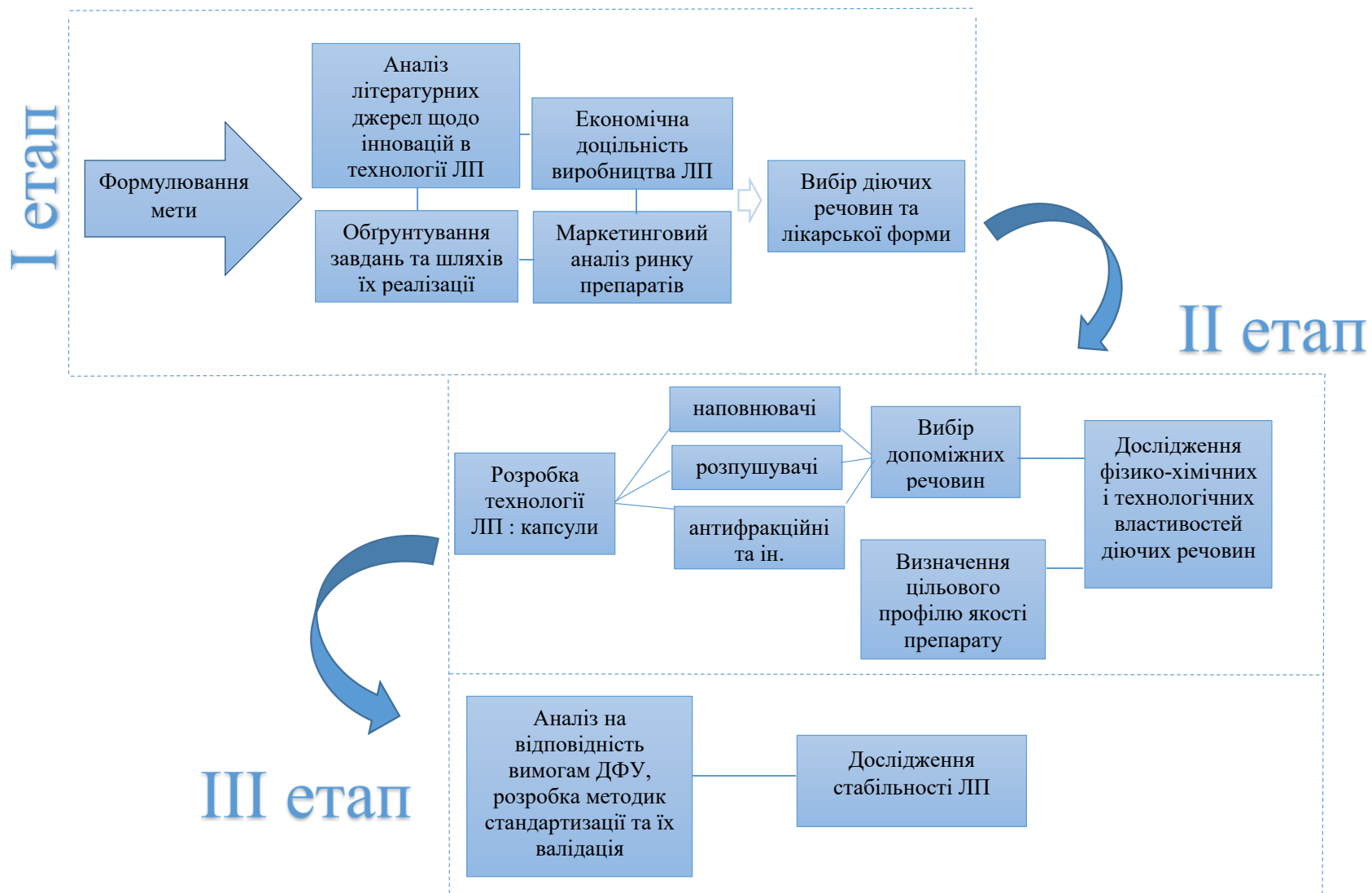


Рис. 2.1 Загальна методологія до розробки ЛП у формі капсул

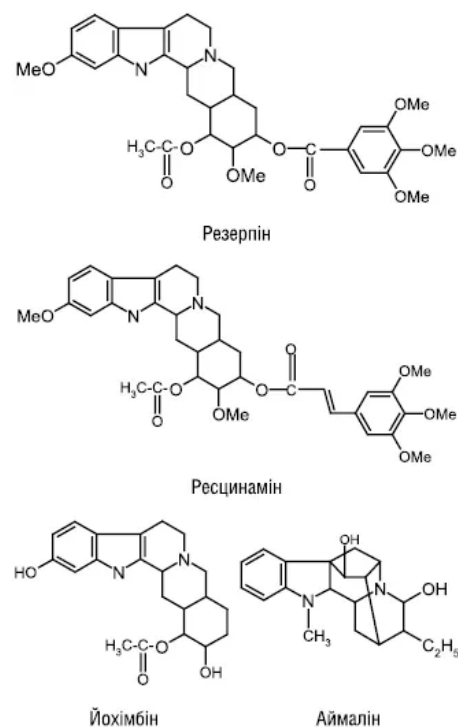
2.2 Об'єкти досліджень

Характеристика діючих речовин

Раувольфії екстракт (Індо Фітокем Фармасьютікалз, Індія) - аморфний порошок для фармацевтичного застосування. Сума алкалоїдів раувольфії - суміш різних типів алкалоїдів, які містяться в корі коренів раувольфії блювотної (*Rauwolfia vomitoria*); екстрагент - метанол (31-33:1); розчинний у хлороформі, 96% спирті, практично нерозчинний у воді та ефірі. Втрата в масі при висушуванні не більше 6%. Сульфатна зола не більше 0,2%. Залишкові кількості органічних розчинників не більше 3000 ppm метанолу; не більше 5000 ppm етанолу; не більше 50 ppm хлороформу.

екстракт раувольфії (сума алкалоїдів раувольфії) містить не менше 90% суми алкалоїдів у перерахунку на суху речовину та від 14% до 20% алкалоїдів групи резерпіну в перерахунку на резерпін і суху речовину. За фармакологічною дією має гіпотензивний ефект, антиаритмічну дію та заспокійливий вплив на центральну нервову систему [19, 55].

Рис. 2.2 Структурні формули алкалоїдів раувольфії екстракту



Триметазидину дигідрохлорид (Шарон Біо-Медісіне Лтд., Індія) – (TMZ•2HCl; Ph Eur: Trimetazidine Dihydrochloride; C₁₄H₂₂N₂O₃•2HCl; М.м. 339,3): 1-(2,3,4-триметоксибпіперазину дигідрохлорид), що являє собою кристалічний порошок білого або майже білого кольору без запаху. За фармакологічною дією підвищує стійкість міокарда до гіпоксії та ішемії.

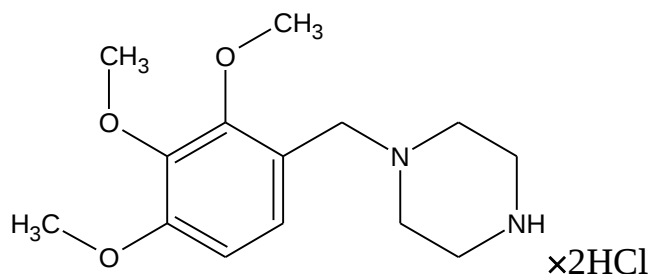


Рис. 2.3 Структурна формула триметазидину дигідрохлориду

TMZ•2HCl (pKa₁ 4,45, pKa₂ 9,14) легко розчинний у воді та помірно розчинний в етанолі. Інтервал температур плавлення: 228-232 °С [19, 56].

За вимогами Європейської Фармакопеї (ЄФ) субстанція триметазидину дигідрохлориду повинна містити не менше 98,5% і не більше 101,5% триметазидину дигідрохлориду в перерахунку на 100% речовину.

Ідентифікацію триметазидину дигідрохлориду проводять за допомогою двох тестів: інфрачервоного спектра поглинання та реакції на хлориди.

Чистота. У субстанції триметазидину дигідрохлориду контролюють – «Прозорість розчину», «Кольорність розчину», «Супровідні домішки» (кожної ідентифікованої або неідентифікованої домішки – не більше 0,1%, сума домішок – не більше 0,2%), «Домішка G (піперазин)» (не більше 0, 1%), «Втрата в масі при висушуванні» (не більше 2,5%), «Сульфатна зола» (не більше 0,1%).

Кількісний вміст основної речовини у субстанції триметазидину дигідрохлориду визначають методом потенціометричного титрування.

Характеристика допоміжних речовин

Лактоза моногідрат 200/25 (ЄФ, 2002 ф. «Alpavit Kaserei Champignon Hofmeister», Німеччина) - кристалічний порошок білого кольору, повільно розчинний у воді, практично нерозчинний в спирті 96% [57].

Целюлоза мікрокристалічна 102 (ЄФ, 2002, с. 855 ф. «Mingtai Chemical», Тайвань) - кристалічний порошок білого кольору, практично нерозчинний у воді [58].

Ди-кальцію фосфат 9214 (ЄФ, с. 4600, ф. «Budenheim», Німеччина) - кристалічний порошок білого кольору, нерозчинний у воді [59].

Маніт PARTECK M 200 (ДФУ 2.2, с. 430, ф. «Merck», Німеччина) - кристали або порошок білого або майже білого кольору, легко розчинні у воді, дуже мало розчинний в етанолі (96%). [60].

Сахароза марки В (ЄФ, с. 4311, ф. «Südzucker», Німеччина) - кристалічний порошок, без запаху, солодкий на смак, добре розчинний у воді [61].

CompactCel®MAB (виробник Biogrand) - порошок білого кольору, практично нерозчинний у воді [62].

Натрію кроскармелоза (ЄФ, с. 4865, «Yung Zip Chemical Ind. Co., LTD», Тайвань) – зшитий полімер натрію карбоксиметилцелюлози, порошок білого кольору, не розчинний у воді, але при контакті з водою швидко набухає (збільшується в 4–6 разів від первинного розміру); практично не розчинний в ацетоні, етанолі й толуолі [63].

Кальцію стеарат (ТУ У 22942814.004-2000, ЄФ, 2002 НВП «Електрогазохім») - порошок білого кольору, нерозчинний у воді [64].

PROSOLV®SMCC HD 90 «JRS PHARMA», USA - кристалічний порошок білого кольору, практично нерозчинний у воді [65].

Тальк (ЄФ, 2002, фірми «LUZENAS PHARMA», Італія) - порошок білого кольору, нерозчинний у воді [66].

Аеросил (ЄФ, 2002, ДП «Орісіл-Калуш», Україна) - порошок білого кольору, нерозчинний у воді [67].

2.3 Методи досліджень

При виконанні дисертаційної роботи проведені такі фармакотехнологічні випробування порошків: ситовий аналіз (ДФУ, п. 2.9.12, с. 162), плинність (ДФУ, п. 2.9.16, с. 163), кут природного укусу, насипний об'єм (ДФУ, п. 2.9.15, с. 162), вміст вологи [68].

Маркетинговий аналіз передбачав дослідження вітчизняного ринку препаратів, що випускаються у формі капсул за виробниками, країною походження, фармакотерапевтичними групами АТС-класифікації. Попередньо були досліджені епідеміологічні показники захворюваності і смертності від ССЗ, схеми і протоколи лікування захворювань, для яких застосовуються аналізовані групи ЛЗ. За відкритими даними НСЗУ досліджено структуру споживання ЛЗ і стан реалізації урядової програми «Доступні ліки» (зокрема, стан фармацевтичного забезпечення пацієнтів що страждають на ССЗ), це дозволило обґрунтувати актуальність обраного напрямку досліджень і з'ясувати незадоволені медичні потреби. Проведено аналіз ринку ЛЗ для лікування ССЗ, а саме препаратів з триметазидину дигідрохлоридом та ЛЗ на основі рослинної сировини –раувольфії екстрактом, а також спеціальних харчових продуктів (аюрведичні, гомеопатичні, дієтичні добавки, функціональні харчові продукти) в Україні та за кордоном. Для визначення пропозиції на ринку та доступності ЛЗ для населення було здійснено аналіз Державного реєстру ЛЗ, пропозицій на ринку. Також в межах маркетингового блоку досліджень було проведено аналіз цін і доступності ЛЗ аналізованої групи.

Для обґрунтування економічної доцільності виробництва нових ЛЗ було проведено порівняльний аналіз калькуляції собівартості виробництва таблеток та капсул за методом «витрати плюс» (Cost Plus Method – CPM). Це витратний метод ціноутворення, який передбачає урахування всіх витрат на виробництво та

реалізацію (збут) продукції. Розрахована собівартість і оптово-відпускна ціна (ОВЦ) виробника [69, 70].

2.3.1 Методи дослідження показників якості капсул з раувольфії екстрактом

1. Опис.

Тверді желатинові капсули №4 з корпусом білого та кришкою зеленого кольору, наповнені білим порошком.

Визначення проводять візуально з 20 капсул, відібраних із середньої проби.

2. Ідентифікація.

2.1. Масу вмісту 10 капсул розтирають у порошок. 0,5 г порошку розтертих капсул розчиняють в 5 мл *кислоти оцтової льодяної Р* і фільтрують через паперовий фільтр «синя стрічка». До фільтрату додають 1 мл *розчину калію йоду вісмутату Р*: випадає осад темно оранжевого кольору (алкалоїди).

2.2. Визначення проводиться методом тонкошарової хроматографії (ДФУ 2.2.27).

Випробовуваний розчин. Порошок 20 розтертих капсул поміщають у конічну колбу місткістю 100 мл, додають 25 мл *хлороформу Р* і перемішують на магнітній мішалці при швидкості обертання 600 об/хв протягом 10 хв, одержаний витяг фільтрують через паперовий фільтр, на який поміщено 1 г *натрію сульфату безводного Р*, у колбу для відгону. Фільтр із *натрію сульфатом безводним Р* промивають 5 мл *хлороформу Р*, який фільтрують у ту ж колбу. Хлороформ відганяють на водяній бані при температурі близько 80 °С досуха, сухий залишок розчиняють в 3 мл *хлороформу Р*.

Розчин порівняння аймаліну. 0,02 г (точна наважка) аймаліну поміщають у мірну колбу місткістю 10 мл, розчиняють у 7 мл *хлороформу Р*, доводять об'єм розчину *хлороформом Р* до позначки й перемішують. Розчин використовують свіжоприготованим.

Розчин порівняння резерпіну. 0,02 г (точна наважка) резерпіну поміщають у

мірну колбу місткістю 10 мл, розчиняють у 7 мл *хлороформу Р*, доводять об'єм розчину *хлороформом Р* до позначки й перемішують. Розчин використовують свіжоприготованим.

Розчин кислоти азотної. 5 мл *кислоти азотної Р* доводять *водою Р* до об'єму 50 мл.

На лінію старту хроматографічної пластинки «Сорбфіл» або Silicagel G254 фірми «Merck», Німеччина, розміром 15x15 см, або аналогічної, для якої виконуються вимоги тесту «Перевірка придатності хроматографічної системи», наносять 5 мкл (66,7 мкг) отриманого розчину, 5 мкл (10 мкг) розчину порівняння аймаліну, 5 мкл (10 мкг) розчину порівняння резерпіну й в одну точку 5 мкл (10 мкг) розчину порівняння резерпіну й 5 мкл (10 мкг) розчину порівняння аймаліну для перевірки придатності хроматографічної системи. Пластинку сушать на повітрі протягом 5 хв, потім поміщають у камеру із сумішшю розчинників *гексан Р* - *ацетон Р* - *діетиламін Р* (7:2:1) і хроматографують висхідним методом. Коли фронт розчинників пройде до кінця пластинки, пластинку виймають із камери; сушать на повітрі до зникнення розчинників і нагрівають у сушильній шафі при 105 °С протягом 10 хв, потім переглядають в УФ-світлі за довжини хвилі 366 нм. Має з'явитися не менше 9 плям, що флуоресціюють різними кольорами. Потім пластинку обприскують розчином кислоти азотної.

Результати аналізу вважаються вірогідними, якщо виконуються вимоги тесту «Перевірка придатності хроматографічної системи».

Хроматографічна система вважається придатною, якщо:

- на хроматограмі розчинів для перевірки придатності хроматографічної системи виявляються дві плями: пляма білого кольору по положенню, величині й інтенсивності забарвлення відповідна плямі резерпіну на хроматограмі розчину порівняння резерпіну й пляма рожевого кольору відповідна плямі на хроматограмі розчину порівняння аймаліну;

- величина R_f плями резерпіну близько 0,37; величина R_f плями аймаліну

близько 0,40.

На хроматограмі випробовуваного розчину має виявлятися у вигляді плями білого кольору резерпін з величиною R_f близько 0,37 на рівні плями розчину порівняння резерпіну та плями рожевого кольору аймалін на рівні плями розчину порівняння аймаліну з величиною R_f близько 0,40 (ДФУ 2.2.27).

3. Середня маса вмісту капсули.

Середня маса вмісту капсул має бути від 52,25 мг до 57,75 мг ($55,0 \text{ мг} \pm 5 \%$). Мають витримувати вимоги ДФУ 2.9.5.

4. Однорідність маси. Відхилення в масі окремих капсул допускається в межах $\pm 10 \%$ від середньої маси вмісту капсул. Тільки дві маси з 20 можуть мати відхилення від середньої маси вмісту капсул більше 10 %, але не більше ніж удвічі (ДФУ 2.9.5).

5. Однорідність дозованих одиниць. Випробування проводять відповідно до вимог ДФУ 2.9.40, використовуючи метод прямого визначення.

Випробовуваний розчин. Одну капсулу поміщають у ділильну лійку місткістю 100 мл, у яку поміщено 10 мл 2 % розчину кислоти лимонної й 15 мл *хлороформу Р* й енергійно збовтують до розпадання капсули. Хлороформний шар відокремлюють, потім проводять витяг *хлороформом Р* ще 2 рази по 15 мл, збовтуючи кожен раз протягом 2 хв. Об'єднані хлороформні витяги промивають 10 мл 1 % розчину натрію гідрокарбонату й фільтрують через паперовий фільтр, на який поміщено 1 г *натрію сульфату безводного Р*, у колбу для відгону. Хлороформ відганяють на водяній бані при температурі близько 80 °С досуха. Сухий залишок кількісно переносять 4 мл *спирту (96 %) Р* у мірну колбу місткістю 25 мл, потім колбу для відгону обполіскують ще 2 рази по 3 мл *спиртом (96 %) Р*, кожен раз фільтруючи розчин у ту ж колбу, додають 2 мл 0,25 М розчину кислоти сірчаної (при необхідності злегка підігрівають), 2 мл свіжоприготованого 0,3 % розчину натрію нітриту й витримують розчин протягом 20 хв на водяній бані при температурі $(55 \pm 5) \text{ } ^\circ\text{C}$. Отриманий розчин охолоджують до кімнатної

температури, додають 1 мл свіжоприготованого 5 % розчину кислоти сульфамінової, доводить об'єм розчину *спиртом* (96 %) *P* до позначки й перемішують.

Вимірюють оптичну густину випробовуваного розчину на спектрофотометрі за довжини хвилі 390 нм у кюветі з товщиною шару 10 мм, використовуючи як компенсаційний розчин, приготовлений наступним способом: у мірну колбу місткістю 25 мл поміщають 2 мл 0,25 М розчину кислоти сірчаної, 1 мл 5 % розчину кислоти сульфамінової, доводять об'єм розчину в колбі *спиртом* (96 %) *P* до позначки й перемішують.

Вміст алкалоїдів групи резерпін-ресцинаміну (X_1) перерахований на резерпін в одній капсулі, у міліграмах, обчислюють за формулою:

$$X_1 = \frac{A_1 \cdot 25 \cdot b}{A_{1cm}^{1\%} \cdot 2}, \quad (2.1)$$

де: A_1 – оптична густина випробовуваного розчину;

b - середня маса вмісту капсули;

$A_{1cm}^{1\%}$ – питомий показник поглинання алкалоїдів раувольфії екстракту (дорівнює 144) за довжини хвилі 280 нм;

2 – вміст раувольфії екстракту, зазначений у розділі «Склад на одну капсулу», у міліграмах.

Розраховують приймальне число AV (ДФУ, 2.9.40, Табл.2.9.40-2) використовуючи для опорного значення M випадок 1.

Вимоги вважаються виконаними, якщо приймальне число для 10 капсул менше або дорівнює 15, або кінцеве приймальне число, розраховане для 30 капсул, менше або дорівнює 15 і кожен індивідуальний вміст капсули становить не менше $(1-0,25) \times M$ і не більше $(1+0,25) \times M$.

6. Розпадання.

Не більше 30 хв (з дисками). Мають витримувати вимоги ДФУ 2.9.1.

7. Розчинення.

Випробування проводять відповідно до вимог ДФУ 2.9.3, використовуючи прилад 1 (із кошиком).

Середовище розчинення – 0,1 М розчин кислоти хлористоводневої, дегазований будь-яким зручним способом, об'єм середовища розчинення – 500 мл; швидкість обертання кошика – 100 об/хв; час розчинення – 30 хв; температура середовища розчинення – $(37 \pm 0,5)^\circ\text{C}$.

Випробовуваний розчин. Для випробування в кошик поміщають 1 капсулу. Через 30 хв відбирають 25 мл із центру посудини для розчинення, фільтрують через паперовий фільтр «синя стрічка», відкидаючи перші 5 мл фільтрату.

Вимірюють оптичну густину випробовуваного розчину на спектрофотометрі за довжини хвилі 280 нм, у кюветі з товщиною шару 10 мм, використовуючи як компенсаційний розчин 0,1 М розчин кислоти хлористоводневої.

Кількість алкалоїдів (X_2), що перейшла у розчин з капсули, у відсотках, обчислюють за формулою:

$$X_2 = \frac{A_1 \cdot 500 \cdot 100}{A_{1\text{см}}^{1\%} \cdot 2}, \quad (2.2)$$

де: A_1 – оптична густина випробовуваного розчину;

b – середня маса вмісту капсули;

$A_{1\text{см}}^{1\%}$ – питомий показник поглинання алкалоїдів раувольфії екстракту (дорівнює 144) за довжини хвилі 280 нм;

2 – вміст раувольфії екстракту, зазначений у розділі «Склад на одну капсулу», у міліграмах.

Розраховують ступінь розчинення раунатину у перерахунку на алкалоїди (Табл.2.9.3.-1, ДФУ, 2.9.3), приймаючи Q за 70%.

Кількість алкалоїдів, що перейшла у розчин через 30 хв, має відповідати вимогам ДФУ, 2.9.3.

8. Мікробіологічна чистота.

Випробування проводять відповідно до вимог ДФУ 2.6.12, 2.6.13.

Випробовуваний зразок А. 10 г середньої проби розтертого вмісту капсул поміщають у стерильну мірну посудину, доводять об'єм до 100 мл стерильним фосфатним буферним розчином з натрію хлоридом і пептоном рН 7.0 та перемішують.

Випробовуваний зразок Б. 10 г середньої проби розтертого вмісту капсул поміщають у 100 мл лактозного бульйону, перемішують та інкубують при температурі від 35 °С до 37 °С протягом від 2 год до 5 год.

Випробовуваний зразок В. 10 г середньої проби розтертого вмісту капсул поміщають у 100 мл рідкого живильного середовища для вирощування бактерій, перемішують та інкубують при температурі від 35 °С до 37 °С протягом від 18 год до 24 год.

Визначення загального числа бактерій. По 1 мл випробовуваного зразка А висівають двошаровим методом у кожную з двох чашок Петрі з густим живильним середовищем для вирощування бактерій.

Визначення загального числа грибів. По 1 мл випробовуваного зразка А висівають двошаровим методом у кожную з двох чашок Петрі з густим живильним середовищем для вирощування грибів.

Кількісна оцінка ентеробактерій і деяких інших грамнегативних бактерій. 1 мл випробовуваного зразка Б вносять у 9 мл стерильного фосфатного буферного розчину з натрію хлоридом і пептоном рН 7.0 (зразок Б₁). 1 мл зразка Б (еквівалент 0,1 г препарату), 1 мл зразка Б₁ (еквівалент 0,01 г препарату) і 0,1 мл зразка Б₁ (еквівалент 0,001 г препарату) вносять відповідно у 10 мл, 10 мл і 1 мл рідкого нагромаджувального живильного середовища для бактерій родини Enterobacteriaceae.

Випробування на наявність Escherichia coli. 10 мл випробовуваного зразка А

вносять у 100 мл нагромаджувального живильного середовища для бактерій родини Enterobacteriaceae.

Випробування на наявність Salmonella. 1 мл випробовуваного зразка В вносять у 10 мл рідкого живильного середовища для виділення Salmonella.

Загальна кількість аеробних мікроорганізмів (ТАМС) – критерій прийнятності: $\leq 10^4$ КУО/г.

Загальна кількість дріжджових та пліснявих грибів (ТУМС) - критерій прийнятності: $\leq 10^2$ КУО/г.

Толерантних до жовчі грамнегативних бактерій - критерій прийнятності: $\leq 10^2$ КУО/г.

Escherichia coli: відсутність в 1 г.

Salmonella: відсутність в 1 г.

9. Кількісне визначення.

9.1 Вміст алкалоїдів групи резерпін-ресцинаміну.

Випробовуваний розчин. Близько 55 мг (точна наважка) порошку ретельно розтертої маси вмісту капсул кількісно переносить за допомогою 10 мл 2 % розчину кислоти лимонної та 15 мл *хлороформу Р* в ділильну лійку місткістю 100 мл і енергійно збовтують протягом 2 хв, хлороформний шар відокремлюють і поміщають в іншу ділильну лійку. Витяг *хлороформом Р* проводять ще два рази по 15 мл у тих же умовах. Хлороформні витяги поєднують у ділильній лійці і промивають 10 мл 1 % розчину натрію гідрокарбонату, збовтують протягом 2 хв і фільтрують через паперовий фільтр, на який поміщено 1 г *натрію сульфату безводного Р*, в мірну колбу місткістю 50 мл, ділильну лійку обполіскують *хлороформом Р* (2 рази по 2 мл) і фільтрують розчин у ту ж колбу, об'єм розчину в колбі доводять *хлороформом Р* до позначки й перемішують. 20 мл одержаного хлороформного витягу поміщають у колбу для відгону. Хлороформ відганяють на водяній бані при температурі близько 80 °С досуха. Сухий залишок кількісно переносять 4 мл спирту (96 %) *Р* в мірну колбу місткістю 25 мл, потім колбу для

відгону обполіскують ще 2 рази по 3 мл *спиртом* (96 %) *P*, кожен раз фільтруючи розчин у ту ж колбу, додають 2 мл 0,25 М розчину кислоти сірчаної (при необхідності злегка підігривають), 2 мл свіжоприготованого 0,3 % розчину натрію нітриту і витримують розчин протягом 20 хв на водяній бані при температурі (55 ± 5) °С. Одержаний розчин охолоджують до кімнатної температури, додають 1 мл свіжоприготованого 5 % розчину кислоти сульфамінової, доводять об'єм розчину *спиртом* (96 %) *P* до позначки й перемішують.

10 % (об/об) розчин кислоти сірчаної. У мірну колбу місткістю 100 мл з 50 мл *води P* обережно додають при охолодженні 10 мл кислота сірчаної концентрованої *P*, доводять об'єм розчину водою *P* до позначки й перемішують.

2 % розчин кислоти лимонної. 2 г кислоти лимонної *P* розчиняють у *воді P* у мірній колбі місткістю 100 мл, доводять об'єм розчину водою *P* до позначки й перемішують.

1 % розчин натрію гідрокарбонату. 1 г натрію гідрокарбонату *P* розчиняють у *воді P* у мірній колбі місткістю 100 мл, доводять об'єм розчину водою *P* до позначки й перемішують.

0,3 % розчин натрію нітриту. 0,3 г натрію нітриту *P* розчиняють у *воді* у мірній колбі місткістю 100 мл, доводять об'єм розчину водою *P* до позначки й перемішують.

5 % розчин кислоти сульфамінової. 5 г кислоти сульфамінової *P* розчиняють у *воді P* у мірній колбі місткістю 100 мл, доводять об'єм розчину водою *P* до позначки й перемішують

0,25 М розчин кислоти сірчаної. 50 мл 0,5 М розчину кислоти сірчаної поміщають у мірну колбу місткістю 100 мл, доводять об'єм розчину водою *P* до позначки й перемішують.

Вимірюють оптичну густину розчину на спектрофотометрі за довжини хвилі

390 нм у кюветі з товщиною шару 10 мм, використовуючи як компенсаційний розчин, приготовлений наступним чином: в мірну колбу місткістю 25 мл поміщають 2 мл 0,25 М розчину кислоти сірчаної, 1 мл 5 % розчину кислоти сульфамінової, доводять об'єм розчину в колбі *спиртом* (96 %) *P* до позначки й перемішують.

Вміст алкалоїдів групи резерпін-ресцинаміну (X_3) в перерахуванні на резерпін в одній капсулі, в міліграмах, обчислюють за формулою:

$$X_3 = \frac{A_1 \cdot 50 \cdot 25 \cdot b \cdot 1000}{402 \cdot m \cdot 20 \cdot 100}, \quad (2.3)$$

де: A – оптична густина випробовуваного розчину;

m_0 – маса наважки препарату, у міліграмах;

b - середня маса вмісту однієї капсули, у міліграмах;

402 – питомий показник поглинання дегідрорезерпіну ($A_{1\text{см}}^{1\%}$) за довжини хвилі 390 нм.

Вміст алкалоїдів групи резерпін-ресцинаміну, у перерахунку на середню масу однієї капсули, у перерахунку на резерпін має бути не менше 0,18 мг.

9.2 Сума алкалоїдів.

Масу вмісту 20 капсул, ретельно подрібненої у порошок, кількісно переносять за допомогою суміші розчинників, яка складається з 5 мл 10 % (об/об) розчину кислоти сірчаної та 50 мл 50 % (об/об) *спирту P* в колбу місткістю 100 мл, збовтують протягом 5 хв у водяній бані при температурі близько 40 °С та фільтрують через паперовий фільтр, змочений 5 мл 50 % (об/об) *спирту P*, в ділильну лійку місткістю 500 мл. Екстрагування повторюють двічі зазначеною вище сумішню розчинників у тих самих умовах, фільтруючи рідину через той фільтр у ту ж ділильну лійку. До об'єднаних витягів у ділильну лійку додають 50 мл *води P* та перемішують. Водно-спиртовий розчин збовтують тричі, кожний раз з 30 мл *гексану P* протягом по 3 хв. Об'єднані гексанові витяги у другій ділильній лійці промивають 10 мл *води P*. Промивну воду об'єднують з водно-спиртовим

розчином у першій ділительній лійці. Гексановий витяг відкидають. Водно-спиртовий розчин у першій ділительній лійці підлучують *розчином аміаку концентрованого РІ* до рН 10 (за універсальним індикаторним папером). Одержаний розчин екстрагують *хлороформом Р* порціями по 20, 15, 15, 10, 10 мл. Об'єднані хлороформні екстракти промивають 20 мл *води Р*, збовтуючи протягом 2 хв. Водну фазу промивають 20 мл *хлороформу Р*. Хлороформний витяг зливають до об'єднаних хлороформних екстрактів та фільтрують через паперовий фільтр, на який попередньо поміщають 4 г свіжопрокаленого *натрію сульфату безводного Р*, змоченого *хлороформом Р*, у висушену до постійної маси і попередньо зважену колбу. Фільтр промивають 5 мл *хлороформу Р*. Хлороформ відганяють на водяній бані при температурі близько 80 °С досуха. До сухого залишку додають 5 мл спирту (96 %) *Р* та знову відганяють досуха. Залишок висушують не менше 9 годин у сушильній шафі до постійної маси при температурі від 100 °С до 105 °С та зважують з точністю до 0,0001 г.

Вміст суми алкалоїдів в одній капсулі має бути від 1,7 мг до 2,2 мг.

2.3.2 Методи дослідження показників якості капсул з триметазидину дигідрохлоридом

1. Опис.

Тверді желатинові капсули №4 з корпусом білого та кришкою червоного кольору наповнені білим порошком.

Визначення проводять візуально з 20 капсул, відібраних із середньої проби.

2. Ідентифікація.

2.1. На хроматограмі випробовуваного розчину, одержаний у розділі «Кількісне визначення», час утримування піка триметазидину дигідрохлориду має відповідати часу утримування піка триметазидину дигідрохлориду на хроматограмі розчину порівняння (ДФУ, 2.2.29).

2.2. Випробовуваний розчин. 2,5 мл випробовуваного розчину, одержаного у розділі «Кількісне визначення», поміщають у мірну колбу місткістю 50 мл, додають 20 мл *води Р*, 10 мл 2 *М* розчину хлористоводневої кислоти *Р*, доводять об'єм розчину водою *Р* до позначки і перемішують.

Ультрафіолетовий спектр поглинання випробовуваного розчину в області від 220 нм до 350 нм, повинен мати максимуми поглинання за довжиною хвиль (231 ± 2) нм та (269 ± 2) нм (ДФУ, 2.2.25).

2.3. 360 мг розтертого порошку вмісту 10 капсул поміщають в скляний стакан місткістю 50 мл, додають 20 мл *води Р*, збовтують протягом 10 хв і фільтрують через паперовий фільтр «синя стрічка», відкидаючи перші 5 мл фільтрату.

2 мл отриманого розчину мають давати реакцію (а) на хлориди (ДФУ, 2.3.1).

3. Середня маса вмісту капсули.

Середня маса вмісту капсул має бути 66,5 мг до 73,5 мг $(70,0 \text{ мг} \pm 5\%)$. Мають витримувати вимоги ДФУ, 2.9.5.

4. Однорідність маси. Відхилення в масі окремих капсул допускається в межах $\pm 7,5\%$ від середньої маси вмісту капсул. Тільки дві маси з 20 можуть мати відхилення від середньої маси вмісту капсул більше 7,5%, але не більше ніж удвічі (ДФУ, 2.9.5).

5. Однорідність дозованих одиниць. Випробування проводять відповідно до вимог ДФУ, 2.9.40, використовуючи метод прямого визначення.

Випробовуваний розчин. Одну капсулу поміщають у мірну колбу місткістю 50,0 мл, додають 1,0 мл *води Р*, збовтують до розпадання капсули, потім ще протягом 10 хв, доводять об'єм розчину водою *Р* до позначки, перемішують, потім поміщають в ультразвукову баню на 10 хв, після охолодження перемішують і фільтрують через мембранний фільтр з розміром пор 0,45 мкм, відкидаючи перші 5 мл фільтрату.

10 мкл випробовуваного розчину, 10 мкл розчину порівняння, приготованого у розділі «Кількісне визначення», поперемінно хроматографують на рідинному

хроматографі з УФ-детектором, одержуючи число паралельних хроматограм (n) для кожного з розчинів не менше, ніж при перевірці придатності хроматографічної системи, в умовах, описаних у розділі «Кількісне визначення».

Вміст триметазидину дигідрохлориду (X_1) в одній капсулі, у відсотках, обчислюють за формулою:

$$X_1 = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot 5 \cdot 50 \cdot P \cdot 100}{S_0 \cdot 25 \cdot 50 \cdot 20 \cdot 100} = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot P}{S_0 \cdot 100} \quad , \quad (2.4)$$

де: S_1 — середнє значення площ піка триметазидину дигідрохлориду, обчислене з хроматограм випробовуваного розчину;

S_0 — середнє значення площ піка триметазидину дигідрохлориду, обчислене з хроматограм розчину порівняння;

m_0 — маса наважки ФСЗ ДФУ триметазидину дигідрохлориду, у міліграмах;

20 — вміст триметазидину дигідрохлориду, зазначений у розділі «Склад на одну капсулу», у міліграмах;

P — вміст триметазидину дигідрохлориду в ФСЗ ДФУ, у відсотках.

Розраховують приймальне число AV (ДФУ, 2.9.40 Табл.2.9.40-2) використовуючи для опорного значення M випадок 1.

Вимоги вважаються виконаними, якщо приймальне число для 10 капсул менше або дорівнює 15, або кінцеве приймальне число, розраховане для 30 капсул, менше або дорівнює 15 і кожен індивідуальний вміст капсули становить не менше $(1-0,25) \times M$ і не більше $(1+0,25) \times M$.

6. Розпадання.

Не більше 30 хв (з дисками).

Мають витримувати вимоги ДФУ, 2.9.1.

7. Супровідні домішки

Визначення проводять методом рідинної хроматографії (ДФУ 2.2.29).

Випробовуваний розчин. 700 мг (точна наважка) розтертого порошку вмісту 20 капсул поміщають у мірну колбу місткістю 50,0 мл, додають 30,0 мл *води P*, поміщають колбу в ультразвукову баню на 15 хв, після охолодження доводять об'єм

розчину тим самим розчинником до позначки, перемішують і фільтрують через мембранний фільтр з розміром 0,45 мкм, відкидаючи перші 5 мл фільтрату.

Розчин порівняння. 4,0 мл випробовуваного розчину доводять водою *P* до 100,0 мл. 5,0 мл отриманого розчину доводять водою *P* до 100,0 мл.

Хроматографування проводять на рідинному хроматографі з УФ-детектором за наступних умов:

- колонка розміром 150x4,6 мм, заповнена *силікагелем октадецилсилільним для хроматографії P*, з розміром часток 5 мкм (Xterra RP C₁₈, WatersCorp.) або аналогічна, для якої виконуються вимоги придатності хроматографічної системи;
- рухома фаза А: 357 мл *метанолу P* змішують з 643 мл розчину 2,87 г/л *натрію гептансульфонату P*, встановлюють рН 3 за допомогою *кислоти фосфорної розведеної P*, дегазують будь-яким зручним способом;
- рухома фаза В: *метанол P*, дегазований будь-яким зручним способом;
- швидкість рухомої фази 1,2 мл/хв;
- об'єм проби, що вводиться, 10 мкл.
- використовують наступну програму градієнта:

Час, хв	Рухома фаза А, %	Рухома фаза В, %
0-50	95→75	5→25
50-52	75→95	25→5

- детектування за довжини хвилі 240 нм;
- температура колонки 30°C.

Колонку урівноважують рухомою фазою початкового складу протягом не менше 1 год.

Відносне утримування щодо триметазидину дигідрохлориду (час утримування = приблизно 25 хв): домішка D = приблизно 0,2; домішки С = близько

0,4; домішка Н = близько 0,6; домішки А і І = близько 0,9; домішка Е = близько 0,95; домішка F = близько 1,4; домішка В = близько 1,8. (додаток А)

Хроматографують розчин порівняння.

Хроматографічна система вважається придатною, якщо для хроматограм розчину порівняння виконуються наступні умови:

- число теоретичних тарілок, розраховане за піком триметазидину дигідрохлориду, має бути не менше 7000;
- коефіцієнт симетрії піка, розрахований за піком триметазидину дигідрохлориду, має бути від 0,8 до 1,5.

Поправочні коефіцієнти: для розрахунку вмісту помножують площі піків наступних домішок на відповідний поправочний коефіцієнт: домішка В = 0,55; домішки С = 0,37; домішка F = 0,71.

На хроматограмі випробовуваного розчину середнє значення площі будь-якого додаткового піка, крім основного піка триметазидину дигідрохлориду, «системних піків», піків «плацебо», не має перевищувати середнього значення площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (не більше 0,2 %); середнє значення суми площ усіх додаткових піків, крім основного, «системних піків», піків «плацебо», не має перевищувати більше ніж в 2,5 рази середнього значення площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (не більше 0,5 %).

8. Розчинення.

Випробування проводять відповідно до вимог ДФУ, 2.9.3, використовуючи прилад 1 (із кошиком).

Середовище розчинення – 0,01 М розчин кислоти хлористоводневої, дегазований будь-яким зручним способом, об'єм середовища розчинення – 1000 мл; швидкість обертання кошика – 100 об/хв; час розчинення – 45 хв; температура середовища розчинення – $(37 \pm 0,5)^{\circ}\text{C}$.

0,01 М розчину кислоти хлористоводневої. 100,0 мл 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої доводять водою *P* до об'єму 1000,0 мл.

Розчин порівняння. Близько 50 мг (точна наважка) стандартного зразка триметазидину дигідрохлориду (ФСЗ ДФУ) поміщають у мірну колбу місткістю 100,0 мл, розчиняють у 50 мл 0,01 М розчину кислоти хлористоводневої, доводять об'єм розчину тим самим розчинником до позначки та перемішують. 1,0 мл одержаного розчину поміщають у мірну колбу місткістю 25,0 мл, доводять об'єм розчину 0,01 М розчином кислоти хлористоводневої до позначки й перемішують.

Випробовуваний розчин. Для випробування в кошик поміщають 1 капсулу. Через 45 хв відбирають 25 мл із центру посудини для розчинення, фільтрують через паперовий фільтр «синя стрічка», відкидаючи перші 5 мл фільтрату.

Вимірюють оптичну густину випробовуваного розчину на спектрофотометрі за довжини хвилі 231 нм, у кюветі з товщиною шару 10 мм, використовуючи як компенсаційний розчин 0,01 М розчин кислоти хлористоводневої.

Паралельно вимірюють оптичну густину розчину порівняння.

Кількість триметазидину дигідрохлориду (X_2), що перейшла у розчин з капсули, у відсотках, обчислюють за формулою:

$$X_2 = \frac{A_1 \cdot m_0 \cdot 1000 \cdot 1 \cdot P \cdot 100}{A_0 \cdot 100 \cdot 25 \cdot 20 \cdot 100} = \frac{A_1 \cdot m_0 \cdot P}{A_0 \cdot 50}, \quad (2.5)$$

де: A_1 – оптична густина випробовуваного розчину;

A_0 – оптична густина розчину порівняння;

m_0 – маса наважки ФСЗ ДФУ триметазидину дигідрохлориду, у міліграмах;

20 – вміст триметазидину дигідрохлориду, зазначений у розділі «Склад на одну капсулу», у міліграмах;

P – вміст триметазидину дигідрохлориду в ФСЗ ДФУ, у відсотках.

Розраховують ступінь розчинення триметазидину дигідрохлориду (ДФУ, 2.9.3), приймаючи Q за 75%.

Кількість триметазидину дигідрохлориду, що перейшла у розчин через 45 хв, має відповідати вимогам ДФУ, 2.9.3.

9. Мікробіологічна чистота.

Випробування проводять відповідно до вимог ДФУ, 2.6.12, 2.6.13. Категорія 3А (5.1.4).

Випробовуваний зразок. 10 г середньої проби розтертого порошку вмісту 10 капсул поміщають в стерильну мірну посудину, доводять об'єм до 100 мл стерильним фосфатним буферним розчином із натрію хлоридом і пептоном рН 7,0 та перемішують.

Визначення загального числа бактерій. По 1 мл випробовуваного зразка висівають двошаровим методом на кожную з двох чашок Петрі з густим живильним середовищем №1.

Визначення загального числа грибів. По 1 мл випробовуваного зразка висівають двошаровим методом на кожную з двох чашок Петрі з густим живильним середовищем №2.

Випробування на наявність *Escherichia coli*. 10 мл випробовуваного зразка вносять у 100 мл живильного середовища № 3.

Загальна кількість аеробних мікроорганізмів (ТАМС) – критерій прийнятності: $\leq 10^3$ КУО/г.

Загальна кількість дріжджових та пліснявих грибів (ТУМС) - критерій прийнятності: $\leq 10^2$ КУО/г.

Escherichia coli: відсутність в 1 г.

10. Кількісне визначення.

Визначення проводиться методом рідинної хроматографії (ДФУ, 2.2.29).

Випробовуваний розчин. 5,0 мл випробовуваного розчину, приготованого у розділі «Супровідні домішки», поміщають у мірну колбу місткістю 50,0 мл, доводять об'єм розчину водою *P* до позначки й перемішують.

Розчин порівняння. Близько 100 мг (точна наважка) стандартного зразка триметазидину дигідрохлориду (ФСЗ ДФУ) поміщають у мірну колбу місткістю 25,0 мл, розчиняють у 15 мл води *P*, доводять об'єм розчину тим самим

розчинником до позначки та перемішують. 5,0 мл одержаного розчину поміщають у мірну колбу місткістю 50,0 мл, доводять об'єм розчину *водою Р* до позначки та перемішують.

Хроматографують розчин порівняння, одержуючи від 2 до 6 хроматограм. Об'єм інжекції 10 мкл. Для площ піків триметазидину дигідрохлориду з одержаних хроматограм розраховують відносне середнє відхилення (RSD). Одержання паралельних хроматограм (n_0) припиняють при досягненні вимог до $RSD_{\max}$, зазначених у таблиці 2.2.46.-2 (ДФУ, 2.2.46).

10 мкл випробовуваного розчину, 10 мкл розчину порівняння поперемінно хроматографують на рідинному хроматографі з УФ-детектором, одержуючи число паралельних хроматограм (n) для кожного з розчинів не менше, ніж при перевірці придатності хроматографічної системи, у наступних умовах:

- колонка розміром 150x4,6 мм, заповнена *силікагелем октадецилсилільним для хроматографії Р*, з розміром часток 5 мкм (Xterra RP C₁₈, WatersCorp.) або аналогічна, для якої виконуються вимоги придатності хроматографічної системи;
- рухома фаза : *метанолу Р* – рухома фаза А, приготована в розділі «Супровідні домішки», (30:70); дегазована будь-яким зручним способом;
- швидкість рухомої фази 1,2 мл/хв;
- температура колонки 30 °С;
- детектування за довжини хвилі 240 нм.

Хроматографічна система вважається придатною, якщо для хроматограм розчину порівняння виконуються наступні умови:

- число теоретичних тарілок, розраховане за піком триметазидину дигідрохлориду, має бути не менше 2000;
- коефіцієнт симетрії піка, розрахований за піком триметазидину дигідрохлориду, має бути від 0,8 до 1,5.

Вміст триметазидину дигідрохлориду (X_3), в одній капсулі, у міліграмах, обчислюють за формулою:

$$X_3 = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot 5 \cdot 50 \cdot 50 \cdot b \cdot P}{S_0 \cdot m_1 \cdot 25 \cdot 50 \cdot 5 \cdot 100} = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot b \cdot P}{S_0 \cdot m_1 \cdot 50}, \quad (2.6)$$

де: S_1 — середнє значення площ піка триметазидину дигідрохлориду, обчислене з хроматограм випробовуваного розчину;

S_0 — середнє значення площ піка триметазидину дигідрохлориду, обчислене з хроматограм розчину порівняння;

m_0 — маса наважки ФСЗ ДФУ триметазидину дигідрохлориду, у міліграмах;

m_1 — маса наважки розтертого порошку вмісту капсул для приготування випробовуваного розчину, у міліграмах;

b — середня маса вмісту капсули, у міліграмах;

P — вміст триметазидину дигідрохлориду в ФСЗ ДФУ, у відсотках.

Вміст $C_{14}H_{24}Cl_2N_2O_3$ (триметазидину дигідрохлорид) в одній капсулі має бути:

на момент випуску: від 19,0 мг до 21,0 мг, у перерахунку на середню масу капсули;

протягом терміну придатності: від 18,0 мг до 22,0 мг, у перерахунку на середню масу капсули.

Статистичний аналіз. Усі результати були оброблені за допомогою описової статистики з використанням комп'ютерного програмного забезпечення, програми Microsoft Office Excel та пакета Microsoft Office. Кількісні параметри розраховували ($M \pm SD$), де M - середнє, а SD - стандартне відхилення середнього. Значення $P \leq 0,05$ вважалися статистично значущими.

Висновки до розділу 2

1. Запропоновано загальну методологію до розробки лікарських препаратів у формі капсул з раувольфії екстрактом та триметазидину дигідрохлоридом для лікування серцево-судинної системи.

2. Наведено основні властивості субстанцій – раувольфії екстракту та триметазидину дигідрохлориду, а також допоміжних речовин, які були використані у даній роботі.

3. Наведено методи маркетингового аналізу, фізико-хімічних, фармакотехнологічних, аналітичних, економічних досліджень, що були використані в роботі.

РОЗДІЛ 3

МАРКЕТИНГОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ З РАУВОЛЬФІЇ ЕКСТРАКТОМ.

РОЗРОБКА СКЛАДУ, ТЕХНОЛОГІЇ, СТАНДАРТИЗАЦІЯ ТА ТЕХНІКО- ЕКОНОМІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ВИРОБНИЦТВА КАПСУЛ З РАУВОЛЬФІЇ ЕКСТРАКТОМ

3.1 Дослідження фармацевтичного ринку препаратів з раувольфії екстрактом



Сучасні фітопрепарати широко використовуються при комплексному лікуванні різних захворювань, зокрема і серцево-судинних. Вони відрізняються м'якою дією, низькою токсичністю і можливістю тривалого вживання без ризику побічних явищ. Тому актуальним науковим напрямом є розроблення новітніх технологій отримання ЛФ із лікарської рослинної сировини, такої як наперстянка, гінкго білоба, строфантин, глід, конвалія, раувольфія, що позитивно впливає на ССС та широко використовується у промисловому виробництві [20].

Раувольфія блювотна (*Rauwolfia vomitoria*) накопичує індольні алкалоїди, що є найефективнішими засобами для лікування артеріальної гіпертензії (АГ) з мінімальними побічними діями, за рахунок алкалоїдів таких як: резерпін – знижує і регулює кров'яний тиск, помірно сповільнює пульс, зменшує нервові збудження, знімає відчуття страху, робить сон глибоким і тривалим, покращує загальний стан хворих; аймалін – здатний боротися з аритмією й тахікардією, знижуючи й нормалізуючи частоту серцевих скорочень, знижує артеріальний тиск (АТ),

незначно посилює коронарний кровотік, володіє помірною адренолітичною дією; аймаліцин, раувольфін, серпагін – надають адренолітичний ефект.

На початковій стадії хворі на АГ не підозрюють у себе захворювання, бо часто ця хвороба має безсимптомний перебіг. Щоб виявити АГ, необхідно знати її ознаки, регулярно вимірювати АТ і спостерігати за власним станом [3]. Обмеження вживання солі, збільшення вживання овочів, фруктів, клітковини, нормалізація ваги, помірне вживання алкоголю, регулярні фізичні вправи допомагають знизити підвищений АТ [71,72].

Згідно з АТС-класифікацією, до гіпотензивних засобів, що вміщують рослинні екстракти, відносять засоби на основі алкалоїдів раувольфії [73]. Перевагами таких препаратів є те, що АТ знижується поступово і максимальний ефект спостерігається через декілька днів, має місце позитивний вплив на ліпідний і білковий обмін у хворих з коронарним атеросклерозом, їх застосовують для профілактики та лікування [74].

Разом з медикаментозною терапією з метою корекції способу життя, додають до раціону спеціальні харчові продукти.

На сучасному фармацевтичному ринку препарати з раувольфії екстрактом широко представлені як в Україні, так і в багатьох країнах світу та Європи.

У результаті проведеного структурного аналізу АТС-класифікації ЛЗ та їх присутності на фармацевтичному ринку України встановлено наявність груп С02А А04 – сума алкалоїдів із коріння раувольфії:

С Засоби, що впливають на серцево-судинну систему,

С02 Гіпотензивні засоби

С02А Антиадренергічні засоби з центральним механізмом дії

С02АА Алкалоїди раувольфії

С02АА04 Сума алкалоїдів із коріння раувольфії

Аналіз даних Державного реєстру України [19] станом на 2024 р. свідчить, що препарати вказаної групи обмежено представлені на вітчизняному ринку – зареєстровано лише 3 ТН у формі таблеток (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

ЛЗ з раувольфії екстрактом на фармацевтичному ринку України

Назва/форма випуску (лікарська форма, дозування), упаковка	Склад діючих речовин	Виробник	Фармакологічні властивості
Вітчизняного виробництва			
РАУНАТИН-ЗДОРОВ'Я таблетки, вкриті оболонкою, по 2 мг, по 10 таблеток у блістерах; по 10 таблеток у блістері, по 1 або по 5 або по 10 блістерів у картонній коробці; по 20 таблеток у блістері, по 1 блістеру в картонній коробці	1 таблетка містить: раувольфії екстракту (суми алкалоїдів раувольфії) екстракту сухого (31-33:1) (екстрагент: метанол)) 2 мг	Товариство з обмеженою відповідальністю "Фармацевтична компанія "Здоров'я", Україна	Гіпотензивний ефект, антиаритмічна дія та заспокійливий вплив на ЦНС
Іноземного виробництва			
ХОМВІОТЕНЗИН® таблетки по 25 таблеток у блістері, по 4 блістери в коробці	1 таблетка містить: Reserpin D3 (Резерпіну D3) 32 мг, Rauwolfia D3 (Раувольфії D3) 32 мг, Viscum album D2 (Омели білої D2) 32 мг, Crataegus D2 (Глоду D2) 64 мг	Мауерманн – Арцнайміттель КГ, Німеччина	Гіпотензивна дія, антиаритмічний, антиатеросклероти чний, мембраностабілізу ючий ефекти, м'яка седативна дія
НОРМАТЕНС таблетки, вкриті оболонкою; по 20 таблеток у блістері; по 1 блістеру у коробці з картону	1 таблетка містить клопаміду 5 мг, дигідроергокрестину 0,5 мг (у вигляді дигідроергокрестину мезилату - 0,58 мг), резерпіну 0,1 мг	Ай-Сі-Ен Польфа Жешув АТ, Польща	нейролептична, гіпотензивна та діуретична дії

Як видно з табл. 3.1, на ринку присутній один вітчизняний монопрепарат «Раунатин-здоров'я» (Україна) та два комбіновані препарати – іноземного виробництва (33% Німеччина та 33% Польща).

Також на фармацевтичному ринку України присутні спеціальні харчові продукти з раувольфії екстрактом (аюрведичні, гомеопатичні, дієтичні добавки, функціональні харчові продукти), які здобули широку популярність у всьому світі (рис.3.1).

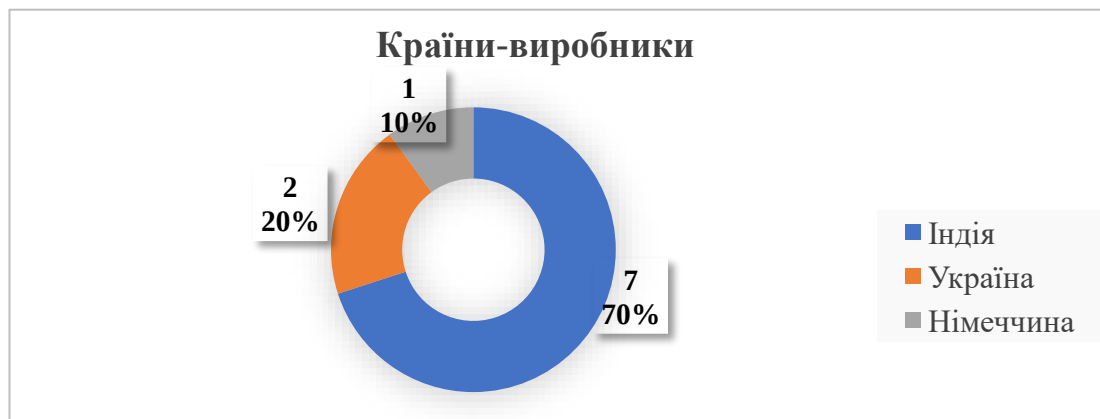


Рис. 3.1 Препарати з раувольфії екстрактом на фармацевтичному ринку України

Встановлено, що на фармацевтичному ринку переважають препарати іноземного виробництва, а саме країна – Індія (склало 70%), де 50% - таблетки (Серпіна Хімалая (Serpina Himalaya), Сарпагандха Байдьянатх (Sarpagandha Baidyanath), Сарпагандхаді Гуліка Коттаккал (Sarpagandhadi Gulika Kottakkal), Тенсіл (Tensil), Люкол хімалая (Lukol himalaya)) та 20% - капсули (Найтз Гудкер (Nightzz Goodcare), Гіпернат Голден Чакра (Hypernat Golden Chakra)), Німеччина – 1 розчин для ін'єкцій (10%) (Раувольфія композитум Хель (Rauwolfia compositum Heel)) та вітчизняного виробника - 20 % капсули (Сонормін, Простатонормін) (рис.3.2).



Рис. 3.2 Співвідношення ЛФ з раувольфії екстрактом на фармацевтичному ринку України

Також препарати з раувольфії екстрактом випускають за кордоном у різних ЛФ (рис. 3.3) [75].

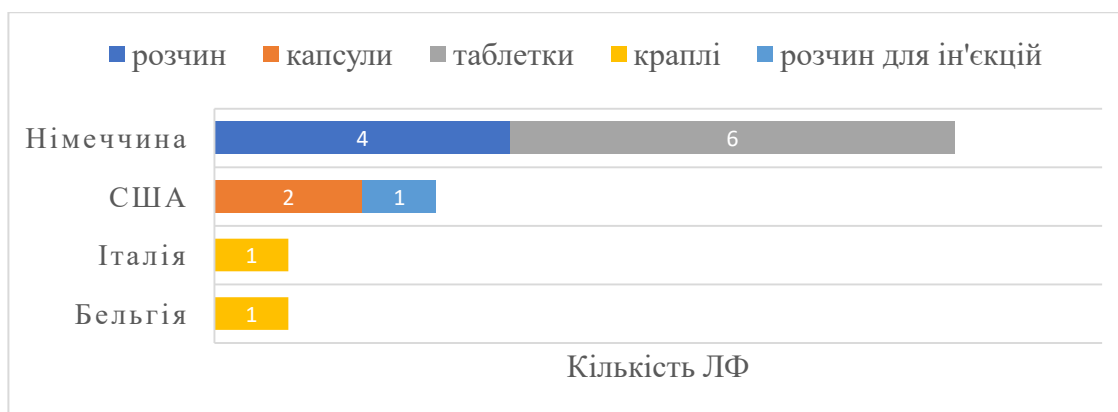


Рис. 3.3 Препарати з раувольфії екстрактом за кордоном

Встановлено, що за кордоном доволі поширені спеціальні харчові продукти з вмістом цієї лікарської рослинної речовини. 78% представлені рідкими ЛФ (25 ТН), серед яких 62% становлять краплі (19 ТН), 13% – розчини (5 ТН) та 3% – розчин для ін'єкцій (1 ТН). 22% вироблені у вигляді твердих ЛФ (8 ТН), зокрема таблеток (6 ТН; 16,5%) та капсул (2 ТН; 5,5%). Серед країн-виробників переважає Німеччина, що складає 86,5 %, решта 13,5%–інші країни (табл. 3.2) [76].

Таблиця 3.2

Спеціальні харчові продукти з раувольфії екстрактом за кордоном

Лікарська форма	Назва препарату	Країна - виробник
розчин	Rauwolfia Drops – Rauwolfia Serpentina Extract	США
капсули	Rauwolfia serpentina blend (snakeroot)	
	Rovol V	
таблетки	Terbolan	Німеччина
	Rauwolfia D12	
	Rauwolfia Viscomp-Tab	
	Homeo-orthim	
	Antihyphom Tabletten schuck	
	Pfl̈gerplex crocus 328H	
краплі	Löwe-Komplex Nr.3N Rauwolfia	
	Homviotensin	
	Regenaplex Nr.148a	
	Regenaplex Nr.1d/I	
	Pfl̈ger Rauwolsan complex	
	Secale cornutum similiaplex	
	Infi-Avena N	
	Kattwiga 29 Glonoinum	
	Auro-cyl L	
	Regenaplex Nr.1dN/I	
	Pfl̈gerplex Anacardium 185	
	Kattwiga Rauwolfia Nr.1c	
	Rauwolfia Viscompschuck	
	Sedsano	
	Rauwolfia D2	
	Rauwolfia C30	
	H.P.T.-Komplex KERN	
розчин	Rauwolfia D12	
	Rauwolfia D12 Rauwolfia serpentina, ethanol. Decoctum D3	
	Rauwolfia serpentina, ethanol. Decoctum D1	
	Rauwolfia comp. Hanosan	
розчин для ін'єкцій	Rauwolfia compositum	
краплі	Rauwolfia Oti composto	Італія
краплі	Rauwolfine	Бельгія

Сучасні тенденції до ефективності та якості ЛП спонукають до оновлення складу та технології вже відомих ліків зокрема з раувольфії екстрактом [77, 78].

3.2 Розробка складу та технології капсул з раувольфії екстрактом

Для створення капсул використовувалася лікарська рослинна субстанція раувольфії блювотної екстракту на основі алкалоїдів для лікування АГ легкого та середнього ступеня виробництва фірми «Індо Фітокем Фармасьютікалз», Індія. Відомо, що рослинні екстракти являють собою дуже дрібний, погано пресований, гігроскопічний порошок із незадовільними фармакотехнологічними властивостями [25].

На першому етапі експериментальних досліджень були вивчені фармакотехнологічні властивості субстанції раувольфії екстракту на приладах фірми «PharmaTest» (Німеччина), а плинність оцінювали за показником стисливості порошку Carr Index і коефіцієнтом Hausner Index (табл.3.3).

Таблиця 3.3

Фармакотехнологічні властивості субстанції раувольфії екстракту

Параметри / Одиниці вимірювання	Значення
Насипна густина V_0 , г/см ³	0,37±0,01
Густина після усадки V_{1250} , г/см ³	0,56±0,02
Плинність, с/100 г зразка	95,30±2,40
Кут природного укосу, град	63±1,5
Carr Index, %	34,0±1,0
Hausner Index	1,51±0,03

Примітка. $n=5$, $P=95\%$.

Результати досліджень фармакотехнологічних властивостей субстанції раувольфії екстракту показали, що порошок має дуже низьке значення плинності (табл. 3.3). Цей показник підтверджується високим значенням кута природного укусу, а також дрібнодисперсністю та аморфними властивостями порошку. Різниця в значеннях насипної густини і густини після усадки вказує на здатність до грудкування. Значення показників Hausner Index та Carra Index доводять низьке значення плинності.

Значення вологовмісту і кінетики вологопоглинання впливає на стабільність, вибір допоміжних речовин при отриманні ЛП. Визначення кінетики вологопоглинання субстанції проводили при різній відносній вологості повітря. Брали наважку порошоків об'ємом 100 г і досліджували зміни її ваги при 45%, 75% та 100% протягом 8 годин. Результати дослідження наведено на рис. 3.4.

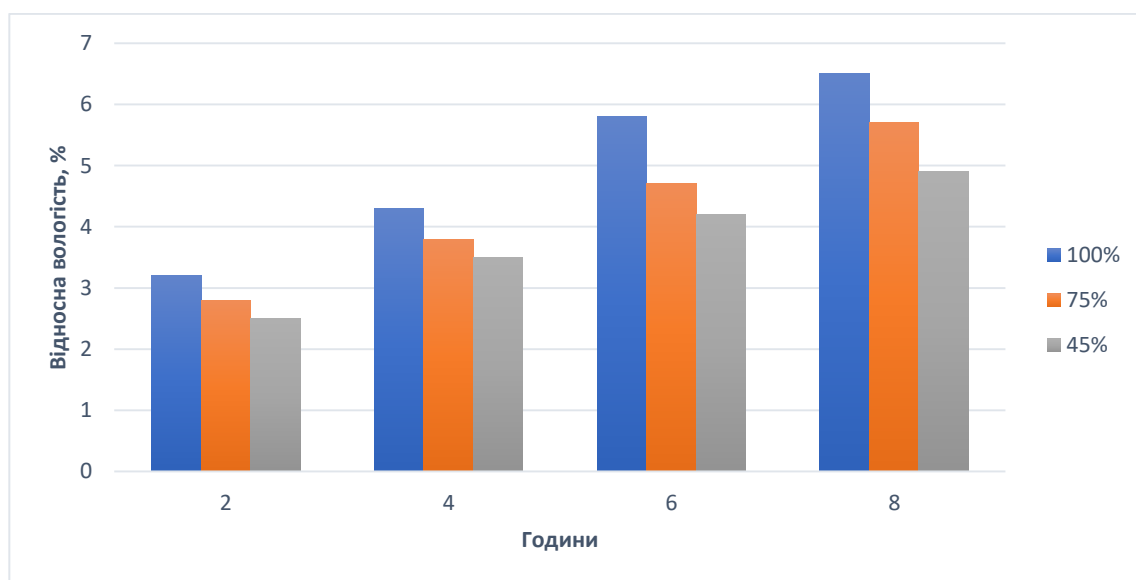


Рис. 3.4 Кінетика вологопоглинання раувольфії екстракту при відносній вологості повітря 45%, 75%, 100%

Результати вивчення кінетики вологопоглинання показали, що інтенсивний приріст маси спостерігається при 100% відносній вологості протягом 8 годин і досягає більше 6%. При відносній вологості 75% вологовміст збільшується на 2,9%,

при 45% на 2,4%. Отримані дані показують, що субстанція раувольфії екстракту гігроскопічна, можливе грудкування при отриманні маси з різними допоміжними речовинами.

Для покращення фармакотехнологічних показників субстанції раувольфії екстракту при розробці складу та технології капсул доцільно використовувати допоміжні речовини із групи наповнювачів; розпушувачів та антифрикційних агентів [25].

Експериментальні зразки мас для інкапсулювання містили 2,0 мг раувольфії екстракту та різні допоміжні речовини, які використовуються в технології твердих ЛФ [19, 25]. Було виготовлено маси для п'яти серій капсул № 4 з корпусом білого та кришкою зеленого кольору типу Snap-Fit, виробництва фірми «Capsugel». Зразки мас суміші порошків для кожної серії отримували шляхом зважування та змішування компонентів. Загальна маса для капсул складала 55 мг. Склади зразків мас для капсул наведено в табл. 3.4.

Таблиця 3.4

Склади зразків мас для капсул, що містять раувольфії екстракту сухий

Речовини	Склади зразків мас для капсулювання, мг				
	1	2	3	4	5
1	2	3	4	5	6
Раувольфії екстракт	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Лактоза моногідрат 200/25 «Alpavit Kaserei Champignon Hofmeister», Німеччина	20,0	-	-	-	-

Продовж. табл. 3.4

1	2	3	4	5	6
Маніт PARTECK M 200«Merck», Німеччина	25,0	30,0	-	-	-
МКЦ 102 «Mingtai Chemical», Тайвань	-	18,0	15,0	-	-
Ди-кальцію фосфат 9214 «Budenheim», Німеччина	-	-	34,0	18,0	-
Натрію кроскармелоза «Yung Zip Chemical Ind. Co., LTD», Тайвань	5,0	-	3,0	4,0	-
PROSOLV® SMCC HD 90«JRSPHARMA», USA	-	-	-	30,0	52,7
Кальцію стеарат НВП «Електрогазохім», Україна	-	0,2	1,0	1,0	0,3
Аеросил ДП «Орісіл-Калуш», Україна	-	4,5	-	-	-
Тальк «LUZENAS PHARMA», Італія	3,0	0,3	-	-	-

Подальші дослідження полягали у вивченні впливу різних допоміжних речовин та їх кількості на фармакотехнологічні властивості зразків мас (табл. 3.5) для капсул з раувольфії екстрактом, отриманих методом прямого капсулювання [79, 80].

Склад зразка маси для інкапсулювання за № 1 (наповнювач лактоза моногідрат 200/25, для поліпшення плинності наповнювач маніт PARTECK M 200, розпушувач натрій кроскармелоза, ковзна речовина тальк), має в основному задовільні фармакотехнологічні значення показників, але вони близькі до граничних значень (табл. 3.5, рис. 3.5)

Таблиця 3.5

Фармакотехнологічні властивості мас для капсулювання та готових капсул

№ з/п	Властивості	Склади зразків мас для капсулювання				
		1	2	3	4	5
1	Опис	Маса білого кольору, однорідна	Маса білого кольору, однорідна	Маса білого кольору, неоднорідна	Маса білого кольору, однорідна	Маса білого кольору, однорідна
2	Плинність, с/100 г зразку	26,30±0,7	32±1,0	23±0,6	18±0,5	15,10±0,4
3	Кут природного укусу, град	40±1,2	45±1,3	30±0,9	28±0,8	25±0,6
4	Carr Index, %	22,0±0,6	30,0±0,9	18,0±0,5	14,0±0,4	5,0±0,1
5	Hausner Index	1,30±0,04	1,42±0,04	1,23±0,04	1,15±0,03	1,05±0,03
6	Розпадання, хв	20±0,7	21±0,8	15±0,5	11±0,4	9±0,2

Примітка. n=5, P=95%.

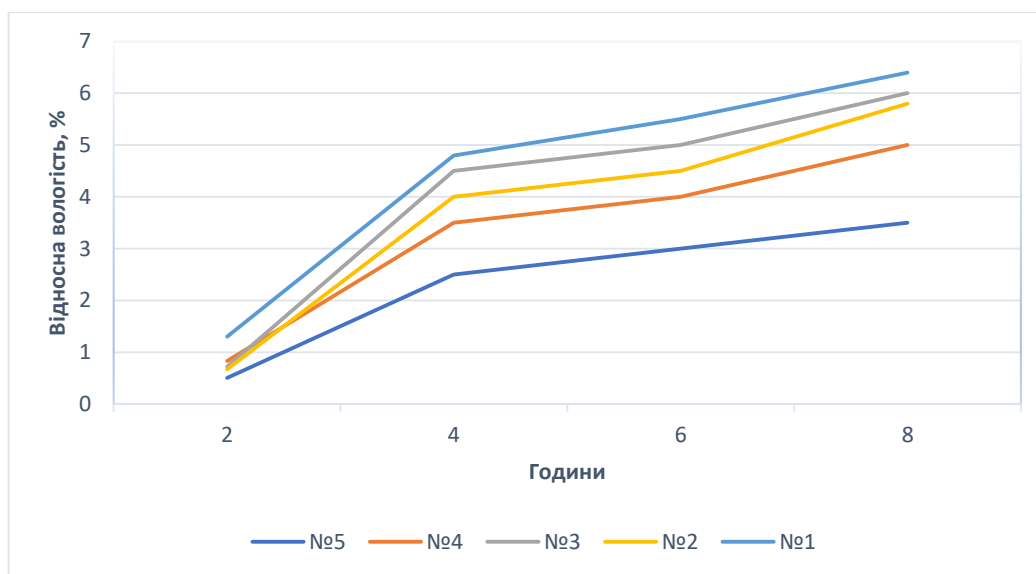


Рис. 3.5 Кінетика вологопоглинання зразків мас для капсулювання при відносній вологості повітря 100%

За результатами вивчення кінетики вологопоглинання зразків мас для капсулювання встановлено, що зразки №2, 4 та 5 повільно поглинають вологу, тому що у складі мають речовини з вологосорбційними властивостями.

Експериментальний зразок маси для капсулювання за № 2, до складу якого входить наповнювач МКЦ 102, наповнювач маніт PARTECK M 200 для покращення плинності, аеросил з вологосорбційними властивостями, змашувальна речовина кальцію стеарат та ковзна тальк, має незадовільну плинність порошку та час розпадання.

Для поліпшення плинності до складу наступного зразка № 3 додали наповнювач ди-кальцію фосфату 9214, також наповнювач МКЦ 102, розпушувач натрію кроскармелозу та кальцію стеарат. За даними табл. 3.5, введення до складу ди-кальцію фосфат 9214 покращило значення плинності до середніх показань, а також добре вплинуло на час розпадання капсул. Але при виготовленні досліджуваної маси відбувалось незначне розшарування активних речовин, дрібнодисперсні частинки порошку субстанції раувольфії екстракту знаходились на поверхні маси.

При такому співвідношенні компонентів капсульна маса потребує додаткової стадії перемішування або струшування для забезпечення однорідності та гомогенності суміші, а також здатності до компактного формування під тиском, щоб капсули відповідали фармакопейним вимогам ДФУ за показниками якості [81].

Для подальших експериментальних досліджень вирішили застосовувати багатоскладові допоміжні речовини з покращеними функціональними можливостями. На фармацевтичному ринку допоміжних речовин існує тенденція до застосування комбінованих речовин [82, 83].

Одними із найпоширеніших наповнювачів є лактоза та комбіновані продукти на її основі. MicroseLac® 100, отримують розпилювальним висушуванням суміші α-лактози моногідрату та мікрокристалічної целюлози (МКЦ). Ludipress® представлений у формі кулеподібних конгломератів, що містять лактози

моногідрат, Kollidon 30 та KollidonCL. Cellactose® 80 отримують розпилювальним висушуванням суміші α -лактози моногідрату та порошкової целюлози [82].

У технології також часто використовується МКЦ різних марок як універсальний наповнювач (виробник «JRSPHARMA», Німеччина):

- ARBOCEL (порошкоподібна целюлоза) – перше покоління (рис.3.7);
- VIVAPUR (мікрокристалічна целюлоза) – друге покоління;
- PROSOLV® SMCC (багатофункціональна целюлоза) – третє покоління.

Комбінований наповнювач, зокрема PROSOLV®SMCC – це силікатована МКЦ, яку отримують шляхом додавання до неї колоїдного кремнію діоксиду перед висушуванням (98 % МКЦ + 2% колоїдного кремнію діоксиду) (рис.3.6). Частинки колоїдного кремнію діоксиду містяться на поверхні та в порах PROSOLV®SMCC, завдяки чому площа поверхні збільшується майже в 5 разів (рис.3.8) [65]. Силікатування робить порошок більш рихлим і забезпечує кращу плинність у порівнянні з традиційними марками МКЦ, однорідність за рахунок легкого та гарного змішування, високу швидкість дезінтеграції (рис.3.6–3.8) [84].

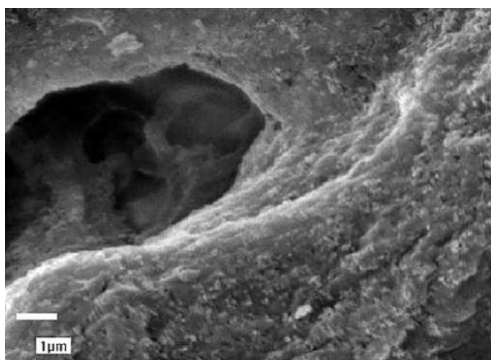


Рис. 3.6 PROSOLV® SMCC 90

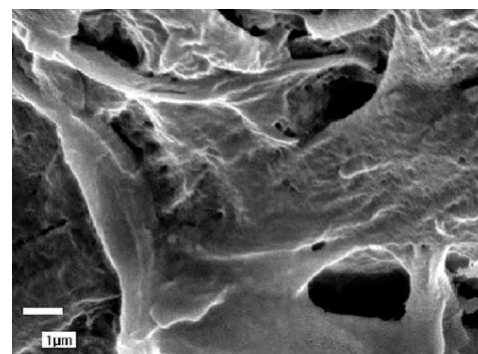


Рис. 3.7 Звичайна МКЦ

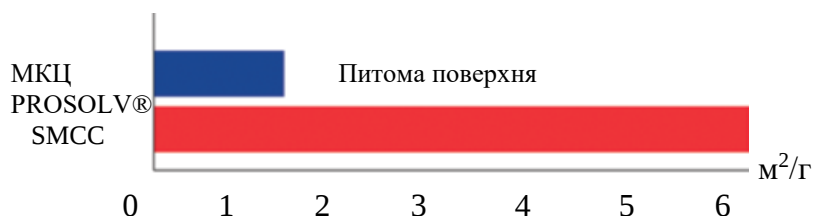


Рис. 3.8 Порівняльна характеристика питомої поверхні звичайної МКЦ та PROSOLV® SMCC 90

Наступна маса для капсулювання за № 4, що містить наповнювач PROSOLV®SMCCHD 90, наповнювач ди-кальцію фосфат 9214, розпушувач натрію кроскармелозу та кальцію стеарат мала кращі значення з плинності (18,10 с/100 г зразку) та розпадання (11 хв), за описом маса однорідна, у порівнянні зі складом № 3.

Найкращу плинність (15,10 с/100 г зразку) та час розпадання (9 хв) має зразок маси для капсулювання за № 5, який містить наповнювач PROSOLV® SMCCHD 90 у кількості 52,7 мг та кальцію стеарат 0,3 мг. За описом маса однорідна, легко змішується.

Використання PROSOLV® SMCCHD 90 покращило плинність, гомогенність та однорідність маси з порошком раувольфії екстракту, враховуючи низьке дозування субстанції 2 мг. Експериментально доведено, що PROSOLV® SMCCHD 90 скорочує час розпадання як розпушувач, тому що за рахунок силікатування волога легко проникає до МКЦ, утворюються гідрофільні містки, підвищується змочуваність і відбувається набухання маси.

Тобто багатофункціональність допоміжної речовини PROSOLV® SMCCHD 90 «три в одному», яка має властивості наповнювача, розпушувача та ковзної речовини, дозволяє легко застосовувати технологію прямого інкапсулювання, замінити та скоротити кількість допоміжних речовин і таким чином підвищити ефективність виробництва [85].

Фармакотехнологічні властивості маси для капсул обраного складу наведені в табл. 3.6.

Експериментальні дані табл. показали, що фармакотехнологічні властивості капсульної маси мають задовільні значення.

Таблиця 3.6

Фармакотехнологічні властивості маси для капсул з раувольфії екстрактом

Показники	Одиниці виміру	Значення
1. Опис		Порошок білого кольору
2. Насипна густина V_0	г/мл	0,24 $\pm$ 0,01
3. Густина після усадки V_{1250}	г/мл	0,26 $\pm$ 0,01
4. Плинність	с / 100 г зразку	14,70 $\pm$ 0,4
5. Кут природного укосу	град	26 $\pm$ 0,6
6. Carr Index	%	7,7 $\pm$ 0,1
7. Hausner Index	-	1,08 $\pm$ 0,03

Примітка. n=5, P=95%.

На підставі проведених досліджень нами обрано тверді желатинові капсули № 4 з корпусом з корпусом білого та кришкою зеленого кольору із середньою місткістю 0,21 мл, типу Snap-Fit, виробництва фірми «Capsugel».

У результаті проведених досліджень з вибору допоміжних речовин для капсул з раувольфії екстрактом обґрунтовано використання наступних допоміжних речовин: Prosolv SMCC HD90 (наповнювач, розпушувач та ковзна речовина), кальцію стеарат (змащувальна речовина).

Склад діючих та допоміжних речовин наведено в табл. 3.7, а технологічну схему виготовлення капсул наведена на рис. 3.9 [86].

Таблиця 3.7

Склад капсул з раувольфії екстрактом

Склад	мг	%
Раувольфії екстракт	2,0	3,6
Prosolv SMCC HD90	52,7	95,8
Кальцію стеарат	0,3	0,6
Всього	55,0	100

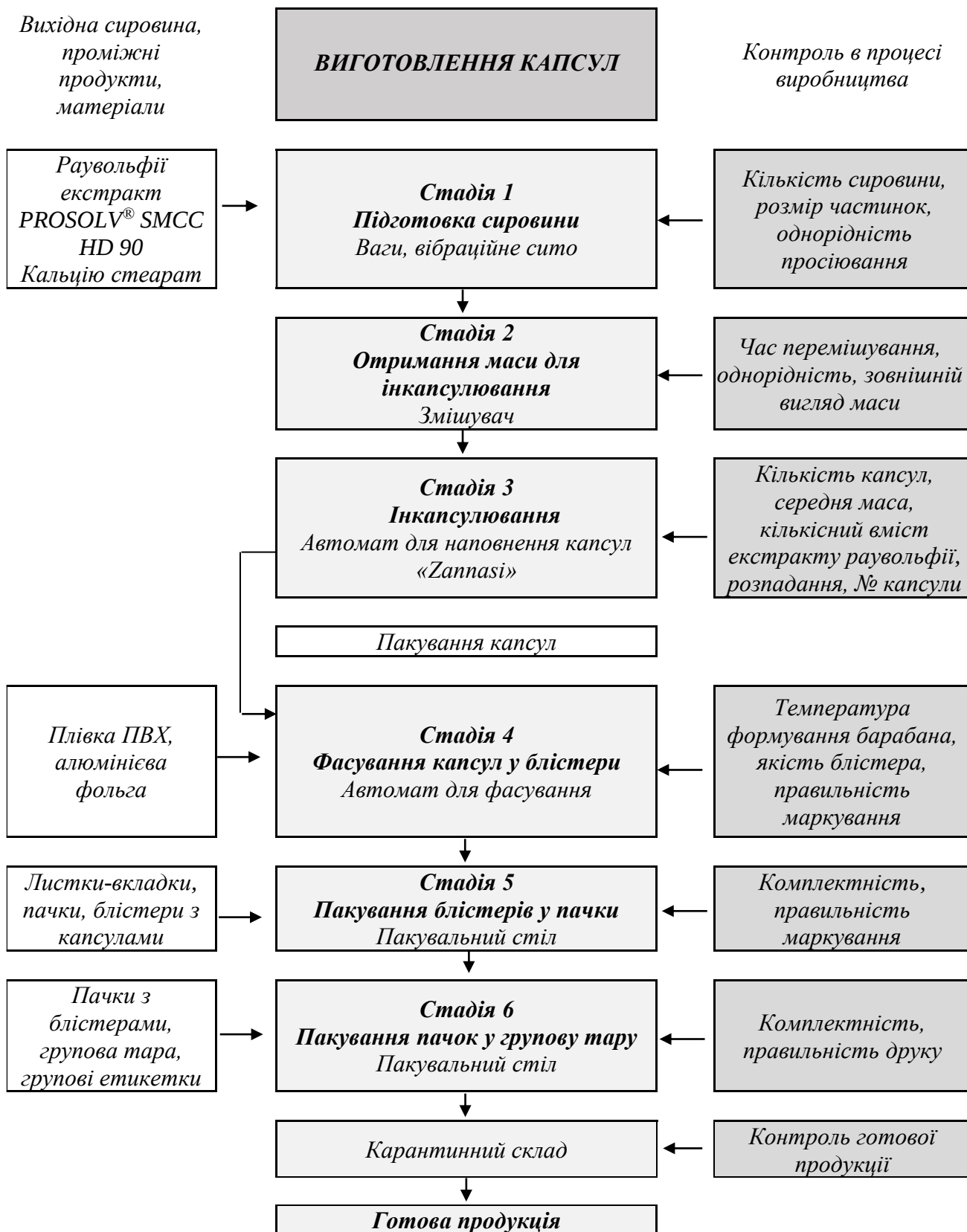


Рис. 3.9 Технологічна схема виготовлення капсул з раувольфії екстрактом

3.3 Стандартизація капсул з раувольфії екстрактом

Визначення цільового профілю якості ЛП, який включає перелік основних показників якості є ключовим елементом при плануванні фармацевтичної розробки з урахуванням процесу її виробництва.

Спочатку було визначено цільовий профіль якості капсул з раувольфії екстрактом (табл. 3.8) та оцінено їх критичні показники (табл. 3.9) [87].

Таблиця 3.8

Цільовий профіль якості капсул з раувольфії екстрактом

Визначення мети за якістю профілю Продукту	Мета	Обґрунтування
1	2	3
<i>Лікарська форма</i>	Капсули	Обрана лікарська форма - капсули має ряд переваг перед таблетками, а саме більш швидку розчинність, що забезпечує кращу біодоступність препарату — негайне вивільнення та розчинення діючої речовини та потрапляння її в кров; при капсулюванні застосовуються більш щадні технологічні режими виробництва; активні компоненти піддаються мінімальній обробці, зберігаючи вихідні властивості; їх гладка та ковзна капсульна оболонка сприяє більш легкому проковтуванню
<i>Спосіб вивільнення</i>	Капсули негайного вивільнення	Вимоги фармацевтичної еквівалентності: той же спосіб вивільнення
<i>Склад допоміжних речовин</i>	Prosolv SMCC HD90 - наповнювач, розпушувач та ковзна речовина; Кальція стеарат - змащувальна речовина.	Допоміжні речовини, що входять до складу препарату, виконують своє функціональне призначення і широко використовуються в аналогічних лікарських засобах в формі капсул, зареєстрованих в Україні
<i>Спосіб застосування</i>	Для перорального застосування	Той же спосіб застосування, що і у аналогічних лікарських засобів, зареєстрованих в Україні

Продовж. табл. 3.8

1	2	3
Сила дії	Раувольфії екстракт 2 мг /капсула	Те ж дозування, що і у аналогічних лікарських засобів в формі таблеток з негайним вивільненням, зареєстрованих в Україні. (РАУНАТИН-ЗДОРОВ'Я таблетки, вкриті оболонкою, по 2 мг, ТОВ "Фармацевтична компанія "Здоров'я", Україна)
Система контейнер/закупорювальний засіб	По 10 капсул у блістері	Необхідність для виконання належного зберігання (безпека та якість), комерційних вимог
Характеристики якості	Опис	Відповідність вимогам одних і тих же або порівняних стандартів, що і для аналогічних лікарських засобів, зареєстрованих в Україні, у формі таблеток з урахуванням вимог загальної статті ДФУ «Капсули»
	Ідентифікація	
	Кількісне визначення	
	Середня маса вмісту капсули	
	Однорідність маси	
	Однорідність дозованих одиниць	
	Розпадання	
	Супровідні домішки	
	Розчинення	
	Мікробіологічна чистота	
Біодоступність (характеристика вивільнення діючої речовини)	Профіль розчинення (вивільнення діючої речовини <i>in vitro</i>) повинен бути подібним до профілю розчинення препаратів з раувольфії екстрактом в дозі 2 мг /таблетка (не менше 70 % (Q) за 30 хв)	Дослідження профілів вивільнення використовується для підтвердження еквівалентності препаратів <i>in vitro</i>
Умови зберігання	Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.	Забезпечення якості препарату протягом терміну придатності
Стабільність	2 роки	Забезпечення якості препарату, необхідність для комерційних цілей

Таблиця 3.9

Опис критичних показників якості капсул з раувольфії екстрактом

Показники якості лікарського препарату	Мета	Критичність	Обґрунтування
1	2	3	4
Опис	Тверді желатинові капсули №4 з корпусом білого та кришкою зеленого кольору, наповнені білим порошком.	Так	Колір вмісту капсул визначається кольором речовин, що входять до їх складу. Зміна показника впливає на безпечність використання препарату
Ідентифікація Раувольфії екстракт (алкалоїди)	На хроматограмі випробовуваного розчину має виявлятися у вигляді плями білого кольору резерпін з величиною R_f близько 0,37 на рівні плями розчину порівняння резерпіну та плями рожевого кольору аймалін на рівні плями розчину порівняння аймаліну з величиною R_f близько 0,40	Так	Значний вплив на ефективність та безпечність препарату
Раувольфії екстракт (алкалоїди)	Кольорова реакція з розчином калію йоду вісмутату в кислому середовищі: осад темно оранжевого кольору	Так	
Кількісне визначення	В 1 капсулі: <i>алкалоїдів групи резерпін-ресцинаміну:</i> не менше 0,18 мг, у перерахунку на середню масу капсули, у перерахунку на резерпін <i>суми алкалоїдів:</i> від 1,7 мг до 2,2 мг	Так	Варіабельність кількісного вмісту впливає на безпеку та ефективність для пацієнта. Тому даний показник визначений як критичний
Середня маса вмісту капсули	55,0 мг $\pm$ 5 % (від 52,25 мг до 57,75 мг)	Так	Відповідність встановленому значенню дає можливість отримати препарат у рамках специфікації. Порушення негативно позначиться на такій функціональній характеристиці, як доза, що доставляється

Продовж. табл. 3.9

1	2	3	4
Однорідність маси	Відхилення в масі окремих капсул допускається в межах $\pm 10\%$ від середньої маси вмісту капсул. Тільки дві маси з 20 можуть мати відхилення від середньої маси вмісту капсул більше 10 %, але не більше ніж удвічі	Так	
Однорідність дозованих одиниць	Має відповідати вимогам ДФУ, 2.9.40. Вимоги вважаються виконаними, якщо приймальне число для 10 капсул менше або дорівнює 15, або кінцеве приймальне число, розраховане для 30 капсул, менше або дорівнює 15 і кожен індивідуальний вміст капсули становить не менше $(1-0,25) \times M$ і не більше $(1+0,25) \times M$	Так	Даний показник прямо впливає на терапевтичну ефективність препарату, тому був визначений як критичний
Розпадання	Не більше 30 хв.	Так	Показник побічно може давати можливість оцінки розчинення препарату
Розчинення	Не менше 70 % (Q) за 30 хв.	Так	Характеризує профіль вивільнення АФІ і безпосередньо впливає на біодоступність препарату
Мікробіологічна чистота	Загальна кількість аеробних мікроорганізмів (ТАМС) – критерій прийнятності: $\leq 10^4$ КУО/г. Загальна кількість дріжджових та пліснявих грибів (ТУМС) - критерій прийнятності: $\leq 10^2$ КУО/г. Толерантних до жовчі грамнегативних бактерій - критерій прийнятності: $\leq 10^2$ КУО/г. Escherichia coli: відсутність в 1 г. Salmonella: відсутність в 1 г.	Так	Даний показник напряду впливає на безпеку препарату

Проведення розробки специфікації і методів контролю якості з валідацією аналітичних методик є важливою частиною для фармацевтичної розробки нового ЛП.

Відповідно до фармакопейних вимог до специфікації на препарат з *раувольфії екстрактом* включені наступні розділи: «Опис», «Ідентифікація» (тести по ідентифікації раувольфії екстракту методом ТШХ і характерною реакцією на алкалоїди), «Середня маса вмісту капсули», «Однорідність маси», «Однорідність дозованих одиниць», «Розпадання», «Розчинення», «Мікробіологічна чистота», «Кількісне визначення». Окрім того, до аналітичних методик включені розділи, які регламентують вимоги до упаковки, умов зберігання та терміну придатності препарату.

1. Опис. В даному розділі регламентовані вимоги до зовнішнього вигляду препарату. Препарат являє собою тверді желатинові капсули №4 з корпусом білого та кришкою зеленого кольору, наповнені порошком білого кольору.

2. Ідентифікація. Пропонується ідентифікувати діючі речовини - раувольфії екстракту методом тонкошарової хроматографії (ДФУ 2.2.27) та за характерною реакцією на алкалоїди.

2.1 Ідентифікацію препарату за алкалоїдами проводять з реактивом Драгендорфа К, який з більшістю солей алкалоїдів утворює оранжево-червоні або цеглясто-червоні осад. Реакції осадження ґрунтуються на здатності алкалоїдів до комплексоутворення. В нашому випадку випадає осад темно оранжевого кольору.

2.2 Визначення проводиться методом тонкошарової хроматографії (ДФУ 2.2.27) в системі розчинників: *гексан R - ацетон R - діетиламін R (7:2:1)* і хроматографують висхідним методом. Коли фронт розчинників пройде до кінця пластинки, пластинку виймають із камери; сушать на повітрі до зникнення розчинників і нагрівають у сушильній шафі при 105 °С протягом 10 хв, потім переглядають в УФ-світлі за довжини хвилі 366 нм. Має з'явитися не менше 9 плям,

що флуоресціюють різними кольорами. Потім пластинку обприскують розчином кислоти азотної.

Хроматографічна система вважається придатною, якщо:

- на хроматограмі розчинів для перевірки придатності хроматографічної системи виявляються дві плями: пляма білого кольору по положенню, величині й інтенсивності забарвлення відповідна плямі резерпіну на хроматограмі розчину порівняння резерпіну й пляма рожевого кольору відповідна плямі на хроматограмі розчину порівняння аймаліну;

- величина R_f плями резерпіну близько 0,37; величина R_f плями аймаліну близько 0,40.

Запропоновано наступне нормування: на хроматограмі випробовуваного розчину має виявлятися у вигляді плями білого кольору резерпін з величиною R_f близько 0,37 на рівні плями розчину порівняння резерпіну та плями рожевого кольору аймалін на рівні плями розчину порівняння аймаліну з величиною R_f близько 0,40.

3. Середня маса вмісту капсули. Середня маса вмісту капсул має витримувати вимоги ДФУ, 2.9.5: допустиме відхилення середньої маси вмісту капсули від маси капсули, зазначеної в розділі «Склад», не повинно перевищувати ($\pm 5\%$). Виходячи з цього, маса кожної капсули повинна знаходитися в межах від 52,25 мг до 57,75 мг ($55,0\text{ мг} \pm 5\%$).

4. Однорідність маси. Випробування на однорідність маси проводять відповідно до вимог ДФУ, 2.9.5. Маса капсули, зазначена у розділі «Склад», становить 55 мг, виходячи з цього (ДФУ, 2.9.5) допустиме відхилення від середньої маси для розробленої лікарської форми має становити $\pm 10\%$. З 20 випробуваних капсул допускається наявність не більше 2 капсул, що мають відхилення від середньої маси на величину більше $\pm 10\%$, і не повинно бути жодної капсули, що має відхилення від середньої маси на величину понад $\pm 20\%$. Досліджувана лікарська форма витримує ці вимоги.

5. Однорідність дозованих одиниць. Однорідність дозованих одиниць, що оцінюється за однорідністю вмісту діючої речовини в препараті з *раувольфії екстрактом капсули*, визначають згідно з вимогами ДФУ 2.9.40, використовуючи метод прямого визначення.

Визначення раувольфії екстракту в капсулі (одиниці дозованого лікарського засобу) проводять методом адсорбційної спектрофотометрії (ДФУ 2.2.25) після відповідної пробопідготовки за методикою, наведеною в проєкті МКЯ.

Для досліджуваних дослідних серій препарату виконувались вимоги тесту «Однорідність дозованих одиниць».

6. Розпадання. Препарат з раувольфії екстрактом за розпаданням має витримувати вимоги ДФУ, 2.9.1. Час розпадання капсул має бути не більше 30 хв.

7. Розчинення. Випробування проводять відповідно до вимог ДФУ 2.9.3, використовуючи прилад 1 (із кошиком).

Середовище розчинення – 0,1 М розчин кислоти хлористоводневої, дегазований будь-яким зручним способом, об'єм середовища розчинення – 500 мл; швидкість обертання кошика – 100 об/хв; час розчинення – 30 хв; температура середовища розчинення – $(37 \pm 0,5)^\circ\text{C}$.

Визначення вмісту алкалоїдів, що перейшов у середовище розчинення через відповідний час, проводять спектрофотометричним методом з використанням показника поглинання алкалоїдів з раувольфії екстрактом за довжини хвилі 280 нм, який дорівнює 144.

Допоміжні речовини, що входять до складу капсул (в умовах розробленої методики), в області аналітичної довжини хвилі не поглинають та не заважають проведенню визначення.

Розраховують ступінь розчинення алкалоїдів (ДФУ, 2.9.3), приймаючи Q за 70%. Кількість алкалоїдів, що перейшла у розчин через 30 хв, має відповідати вимогам ДФУ, 2.9.3.

8. Мікробіологічна чистота. Випробування проводять відповідно до вимог ДФУ 2.6.12, 2.6.13. Категорія 3А (5.1.4).

Загальна кількість аеробних мікроорганізмів (ТАМС) – критерій прийнятності: $\leq 10^4$ КУО/г.

Загальна кількість дріжджових та пліснявих грибів (ТУМС) - критерій прийнятності: $\leq 10^2$ КУО/г.

Толерантних до жовчі грамнегативних бактерій - критерій прийнятності: $\leq 10^2$ КУО/г.

Escherichia coli: відсутність в 1 г.

Salmonella: відсутність в 1 г.

9. Кількісне визначення.

Визначення кількісного вмісту алкалоїдів групи резерпін-ресцинаміну, у препараті з *раувольфії екстрактом капсули* проводять методом абсорбційної спектрофотометрії в видимій ділянці спектру за довжини хвилі 390 нм (ДФУ, 2.2.25).

Допоміжні речовини, що входять до складу капсул (за умов методики), не заважають визначенню вмісту алкалоїдів.

Відповідно до вимог ДФУ відхилення у вмісті діючої речовини для лікарської форми з *раувольфії екстрактом капсули* має становити, як на момент випуску так і протягом терміну придатності: у перерахунку на резерпін має бути не менше 0,18 мг (у перерахунку на середню масу однієї капсули).

Усі дослідні серії капсул відповідають зазначеним вимогам: 0,33 мг, 0,34 мг, 0,35 мг в одній капсулі.

Були проведені дослідження з валідації методики кількісного визначення алкалоїдів групи резерпін-ресцинаміну відповідно до документу CPMP/ICH/381/95 (ICH Topic Q 2 (R1)) «Note for Guidance on Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology» і загального тексту «Валідація аналітичних методик і випробувань» ДФУ. Показано, що методика кількісного визначення алкалоїдів

групи резерпін-ресцинаміну методом абсорбційної спектрофотометрії в видимій ділянці спектру є коректною і відповідає критеріям прийнятності, що пред'являються до валідаційних характеристик: специфічність, правильність, збіжність (прецизійність), лінійність, діапазон застосування.

Валідаційні характеристики для алкалоїдів групи резерпін-ресцинаміну.

Методика характеризується достатньою збіжністю, так як знайдене значення відносного довірчого інтервалу величини для алкалоїдів групи резерпін-ресцинаміну (0,52 %) менше критичного значення для збіжності результатів (3,2 %) (табл. 3.10).

Методика характеризується достатньою точністю, так як виконується критерій практичної незначущості систематичної помилки методики. Систематична похибка методики становить 0,09 % для алкалоїдів групи резерпін-ресцинаміну, що відповідає критерію статистичної незначущості систематичної похибки методики:

Для алкалоїдів групи резерпін-ресцинаміну:

- 1) статистична незначимість: $0,52 \% : 3 = 0,17 \% > 0,09 \%$;
- 2) практична незначимість: $0,32 \times 3,2 \% = 1,02 \% > 0,09 \%$.

Високі значення коефіцієнтів кореляції ($r = 0,99978$) задовольняють вимогам критерію прийнятності ($r = 0,99959$) і підтверджують лінійність залежності між взятими і знайденими кількостями в області від 80% до 120% щодо його номінального вмісту в випробуваному розчині (табл. 3.11).

Виконуються вимоги до параметрів лінійної залежності, а для алкалоїдів групи резерпін-ресцинаміну по 1-му критерію: $a = |0,2173| \leq 0,85 \cdot S_a = 0,6289$ (Виконується) (табл. 3.11). Вимоги до параметрів лінійної залежності методики визначення діючої речовини виконуються у всьому діапазоні концентрацій від 80% до 120% від номінального значення (рис. 3.10).

Таблиця 3.10

Результати аналізу модельних розчинів алкалоїдів групи резерпін-ресцинаміну і їх статистична обробка

№	Введено в % від номінального вмісту ($X_{i\text{факт}}, \%$)	Знайдено в % від номінального вмісту ($Y_i, \%$)	Знайдено в % від введеного $Z_i = 100 \times (Y_i/X_i)$
1	80,24	79,95	99,64
2	84,88	85,17	100,34
3	90,24	90,15	99,90
4	94,80	94,42	99,60
5	100,12	100,36	100,24
6	105,12	105,10	99,98
7	110,08	110,08	100,00
8	115,12	114,59	99,54
9	120,32	120,28	99,97
Середнє, $Z_{cp}, \% =$			99,91
Відносне стандартне відхилення, $s_z, \% =$			0,28
Відносний довірчий інтервал $\Delta, \% = t(95\%, 8) \times s_z = 1,8595 \times s_z =$			0,52
Критичне значення для збіжності результатів $\Delta \% =$			3,2
Систематична похибка $\delta = Z_{cp} - 100 =$			0,09
Критерій незначимості систематичної похибки 1) $\delta = \Delta / 3 = 0,52 / 3 = 0,17$			виконується
2) якщо не виконується 1), то $\delta = 1,02$			виконується
Загальний висновок про методику			Коректна

Таблиця 3.11

Метрологічні характеристики лінійної залежності знайденої концентрації алкалоїдів групи резерпін-ресцинаміну від його введеної концентрації

Вільний член лінійної залежності, $ a $	0,2173	Критерії статистичної незначущості: $ a \leq 0,85 \cdot S_a = 0,6289$	Відповідає
Стандартне відхилення, S_a	0,7399	-	
Кутовий коефіцієнт лінійної залежності, b	0,9969	-	
Стандартне відхилення, S_b	0,0073	-	

Продовж. табл. 3.11

Метрологічні характеристики лінійної залежності знайденої концентрації алкалоїдів групи резерпін-ресцинаміну від його введеної концентрації			
Відхилення кута нахилу від теоретичного значення, $ 1-b $	0,0031	Критерії статистичної незначущості: $ 1-b \leq 0,85 \cdot S_b = 0,006$	Відповідає
Критичне значення залишкового стандартного відхилення, S_0	0,2849	$\leq 0,39$	Відповідає
Коефіцієнт кореляції, R_c	0,99978	$\geq 0,99959$	Відповідає
Систематична похибка нижньої межі діапазону, $\delta RL,80$	0,03	Критерії практичної незначущості: $\leq 0,67$	Відповідає
Систематична похибка верхньої межі діапазону, $\delta RL,120$	0,125	Критерії практичної незначущості: $\leq 0,67$	Відповідає
Загальний висновок про лінійність			Відповідає

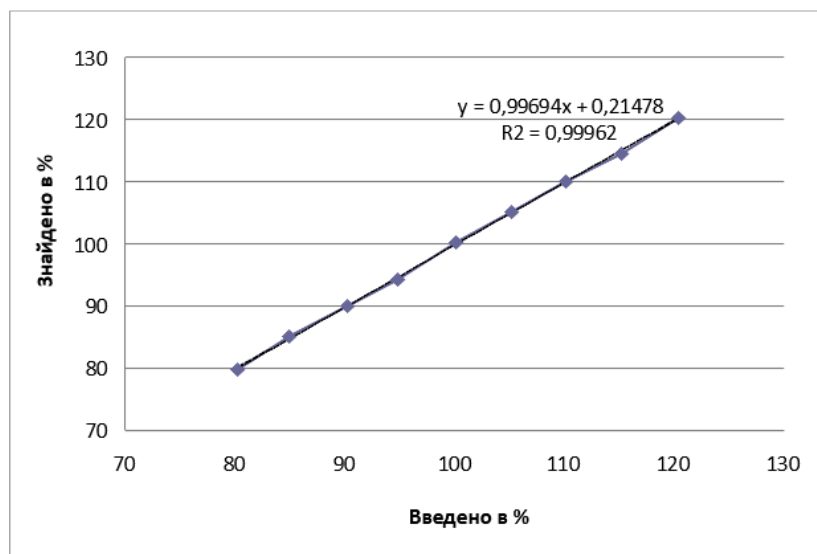


Рис. 3.10 Лінійна залежність оптичної густини в нормалізованих координатах

Таким чином, методика кількісного визначення алкалоїдів групи резерпін-ресцинаміну при проведенні тесту «Кількісне визначення» в препараті з *раувольфії екстрактом капсули* методом абсорбційної спектрофотометрії в видимій ділянці спектру в діапазоні застосування відповідає критеріям прийнятності для

валідаційних характеристик: специфічність, правильність, прецизійність (збіжність) і лінійність. Повна прогнозована невизначеність результатів аналізу для алкалоїдів групи резерпін-ресцинаміну не перевищують критичне значення.

Упаковка. Препарат запропоновано випускати по 10 капсул у блістері з фольги з поліаміду-алюмінію-ПВХ та фольги алюмінієвої; по 1 блістеру у коробці з картону.

Зберігання. Препарат слід зберігати в оригінальній упаковці за температури не вище 25 °С.

Термін придатності. За результатами попередніх довгострокових випробувань стабільності встановлено, що при зберіганні при температурі не вище 25 °С препарат *з раувольфії екстрактом капсули* стабільний в зазначеній упаковці протягом 2 років (табл. 3.12).

Таблиця 3.12

Довгострокове вивчення стабільності лікарського засобу капсул раувольфії екстракту при температурі (25±2°C) та відносній вологості (60±5) %

Показник	Вимоги НД	Контрольні точки							
		№ серії	0	3	6	9	12	18	24
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Опис	Тверді желатинові капсули №4 з корпусом білого та кришкою зеленого кольору, наповнені білим порошком	ДПС 01 ДПС 02 ДПС 03	Тверді желатинові капсули №4 з корпусом білого та кришкою зеленого кольору, наповнені білим порошком	Тверді желатинові капсули №4 з корпусом білого та кришкою зеленого кольору, наповнені білим порошком	Тверді желатинові капсули №4 з корпусом білого та кришкою зеленого кольору, наповнені білим порошком	Тверді желатинові капсули №4 з корпусом білого та кришкою зеленого кольору, наповнені білим порошком	Тверді желатинові капсули №4 з корпусом білого та кришкою зеленого кольору, наповнені білим порошком	Тверді желатинові капсули №4 з корпусом білого та кришкою зеленого кольору, наповнені білим порошком	Тверді желатинові капсули №4 з корпусом білого та кришкою зеленого кольору, наповнені білим порошком
Ідентифікація Раувольфії екстракт (алкалоїди)	Кольорова реакція з розчином калію йоду вісмутату в кислому середовищі: осад темно-оранжевого кольору	ДПС 01 ДПС 02 ДПС 03	Кольорова реакція з розчином калію йоду вісмутату в кислому середовищі: утворення осаду темно-оранжевого кольору	-	-	-	-	-	-
	На хроматограмі випробовуваного розчину має виявлятися у вигляді плями білого кольору резерпін з величиною Rf близько 0,37 на рівні плями розчину порівняння резерпіну та плями рожевого кольору аймалін на рівні плями розчину порівняння аймаліну з величиною Rf близько 0,40		На хроматограмі випробовуваного розчину виявляються у вигляді плями білого кольору резерпін з величиною Rf близько 0,37 на рівні плями розчину порівняння резерпіну та плями рожевого кольору аймалін на рівні плями розчину порівняння аймаліну з величиною Rf близько 0,40	-	-	-	-	-	-

Продовж. табл. 3.12

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Розчинення	Не менше 70 % (Q) за 30 хв.	ДПС 01 ДПС 02 ДПС 03	Не менше 70 % (Q) за 30 хв	Не менше 70 % (Q) за 30 хв	Не менше 70 % (Q) за 30 хв	Не менше 70 % (Q) за 30 хв	Не менше 70 % (Q) за 30 хв	Не менше 70 % (Q) за 30 хв	Не менше 70 % (Q) за 30 хв
Мікробіологічна чистота	Загальна кількість аеробних мікроорганізмів (ТАМС) – критерій прийнятності: $\leq 10^3$ КУО/г. Загальна кількість дріжджових та пліснявих грибів (ТУМС) - критерій прийнятності: $\leq 10^2$ КУО/г. Escherichia coli: відсутність в 1 г.	ДПС 01 ДПС 02 ДПС 03	ТАМС $\leq 10^3$ КУО/г. ТУМС: $\leq 10^2$ КУО/г. Escherichia coli: відсутні в 1 г.	-	ТАМС $\leq 10^3$ КУО/г. ТУМС: $\leq 10^2$ КУО/г. Escherichia coli: відсутні в 1 г.	-	ТАМС $\leq 10^3$ КУО/г. ТУМС: $\leq 10^2$ КУО/г. Escherichia coli: відсутні в 1 г.	-	ТАМС $\leq 10^3$ КУО/г. ТУМС: $\leq 10^2$ КУО/г. Escherichia coli: відсутні в 1 г.
Кількісне визначення	В 1 капсулі: алкалоїдів групи резерпін-ресцинаміну: не менше 0,18 мг, у перерахунку на середню масу капсули, у перерахунку на резерпін	ДПС 01 ДПС 02 ДПС 03	0,33 мг 0,33 мг 0,32 мг	0,33 мг 0,32 мг 0,31 мг	0,32 мг 0,31 мг 0,31 мг	0,31 мг 0,30 мг 0,31 мг	0,31 мг 0,31 мг 0,30 мг	0,30 мг 0,30 мг 0,29 мг	0,30 мг 0,30 мг 0,29 мг
	суми алкалоїдів: від 1,7 мг до 2,2 мг	ДПС 01 ДПС 02 ДПС 03	2,1 мг 2,1 мг 2,0 мг	2,1 мг 2,0 мг 1,9 мг	2,0 мг 1,9 мг 1,9 мг	1,9 мг 1,8 мг 1,9 мг	1,9 мг 1,9 мг 1,8 мг	1,8 мг 1,8 мг 1,7 мг	1,8 мг 1,8 мг 1,7 мг

За результатами проведених досліджень складено специфікацію для контролю якості капсул раувольфії екстракту, яка представлена в табл. 3.13.

Таблиця 3.13

Специфікація капсул раувольфії екстракту

Показники якості	Допустимі межі	Методи контролю
1	2	3
Опис	Тверді желатинові капсули №4 з корпусом білого та кришкою зеленого кольору, наповнені білим порошком.	За п. 1 Візуальний метод
Ідентифікація		
Раувольфії екстракт (алкалоїди)	Кольорова реакція з розчином калію йоду вісмутату в кислому середовищі: осад темно-оранжевого кольору	За п.2.1
	На хроматограмі випробовуваного розчину має виявлятися у вигляді плями білого кольору резерпін з величиною R_f близько 0,37 на рівні плями розчину порівняння резерпіну та плями рожевого кольору аймалін на рівні плями розчину порівняння аймаліну з величиною R_f близько 0,40	За п. 2.2, ДФУ 2.2.27
Середня маса вмісту капсули	55,0 мг $\pm$ 5 % (від 52,25 мг до 57,75 мг)	За п.3 ДФУ 2.9.5
Однорідність маси	Відхилення в масі окремих капсул допускається в межах $\pm$ 10 % від середньої маси вмісту капсул. Тільки дві маси з 20 можуть мати відхилення від середньої маси вмісту капсул більше 10 %, але не більше ніж удвічі	За п. 4 ДФУ 2.9.5
Однорідність дозованих одиниць	Має відповідати вимогам ДФУ, 2.9.40. Вимоги вважаються виконаними, якщо приймальне число для 10 капсул менше або дорівнює 15, або кінцеве приймальне число, розраховане для 30 капсул, менше або дорівнює 15 і кожен індивідуальний вміст капсули становить не менше $(1-0,25) \times M$ і не більше $(1+0,25) \times M$	За п. 5 ДФУ 2.9.40, 2.2.25

Продовж. табл. 3.13

1	2	3
Розпадання	Не більше 30 хв.	За п. 6 ДФУ 2.9.1 (з дисками)
Розчинення	Не менше 70 % (Q) за 30 хв.	За п. 7 ДФУ 2.9.3, 2.2.25
Мікробіологічна чистота	Загальна кількість аеробних мікроорганізмів (ТАМС) – критерій прийнятності: $\leq 10^4$ КУО/г. Загальна кількість дріжджових та пліснявих грибів (ТУМС) - критерій прийнятності: $\leq 10^2$ КУО/г. Толерантних до жовчі грамнегативних бактерій - критерій прийнятності: $\leq 10^2$ КУО/г. Escherichia coli: відсутність в 1 г. Salmonella: відсутність в 1 г.	За п. 8, ДФУ 2.6.12; 2.6.13, 5.1.4
Кількісне визначення	В 1 капсулі: <i>алкалоїдів групи резерпін-ресцинаміну:</i> не менше 0,18 мг, у перерахунку на середню масу капсули, у перерахунку на резерпін суми алкалоїдів: від 1,7 мг до 2,2 мг	За п. 9.1, ДФУ 2.2.25 За п. 9.2

3.4 Техніко-економічне обґрунтування виробництва капсул з раувольфії екстрактом

В Україні ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я» випускає таблетки з раувольфії екстрактом під назвою «Раунатин-Здоров'я» [88]. Ціни на вказані ЛЗ задекларовані в державному реєстрі оптово-відпускних цін на ЛЗ станом на 26.06.2024 р. зі змінами (табл. 3.14) [89].

Таблиця 3.14

Аналіз цін на препарати з раувольфії екстрактом за країнами походження та формами випуску

Назва препарату/лікарська форма/виробник	Склад діючих речовин	Кількість в уп.	Задекларована ОВЦ, грн	Ціна за упак., грн
Вітчизняного виробництва				
РАУНАТИН-ЗДОРОВ'Я таблетки, вкриті оболонкою по 2 мг (ТОВ «ФК «Здоров'я», Україна)	1 таблетка містить: раувольфії екстракту (суми алкалоїдів раувольфії) екстракту сухого (31-33:1) (екстрагент: метанол)) 2 мг	10	18,36	11,72 - 27,10
		20	39,23	2,40 - 54,30
		10x5	83,20	74,90 - 100,40
Іноземного виробництва				
ХОМБІОТЕНЗИН® таблетки (Мауерманн – Арцнайміттель КГ, Німеччина)	1 таблетка містить: Reserpin D3 (Резерпіну D3) 32 мг, Rauwolfia D3 (Раувольфії D3) 32 мг, Viscum album D2 (Омели білої D2) 32 мг, Crataegus D2 (Глоду D2) 64 мг	25x4	-	356,90 - 577,50
НОРМАТЕНС таблетки, вкриті оболонкою (Ай-Сі-Ен Польфа Жешув АТ, Польща)	1 таблетка містить клопаміду 5 мг, дигідроергокристину 0,5 мг (у вигляді дигідроергокристинумезилату – 0,58 мг), резерпіну 0,1 мг	20	41,14	135,69 - 186,20

Із таблиці 3.14 видно, що роздрібні ціни на препарати раувольфії екстракту вітчизняного виробництва доступніші у порівнянні з іноземним.

На наступному етапі з метою обґрунтування економічної доцільності виробництва препарату з раувольфії екстрактом у формі капсул було проведено порівняльний аналіз калькуляції собівартості виробництва препаратів у таблетованій та капсульованій формах.

Базова технологія виробництва таблеток передбачає десять стадій загальної тривалості 48,5 годин, технологія капсул – чотири стадії та, відповідно, 7 годин (рис. 3.11) [90]. Загальна маса таблетки з оболонкою 145,1 мг [91].

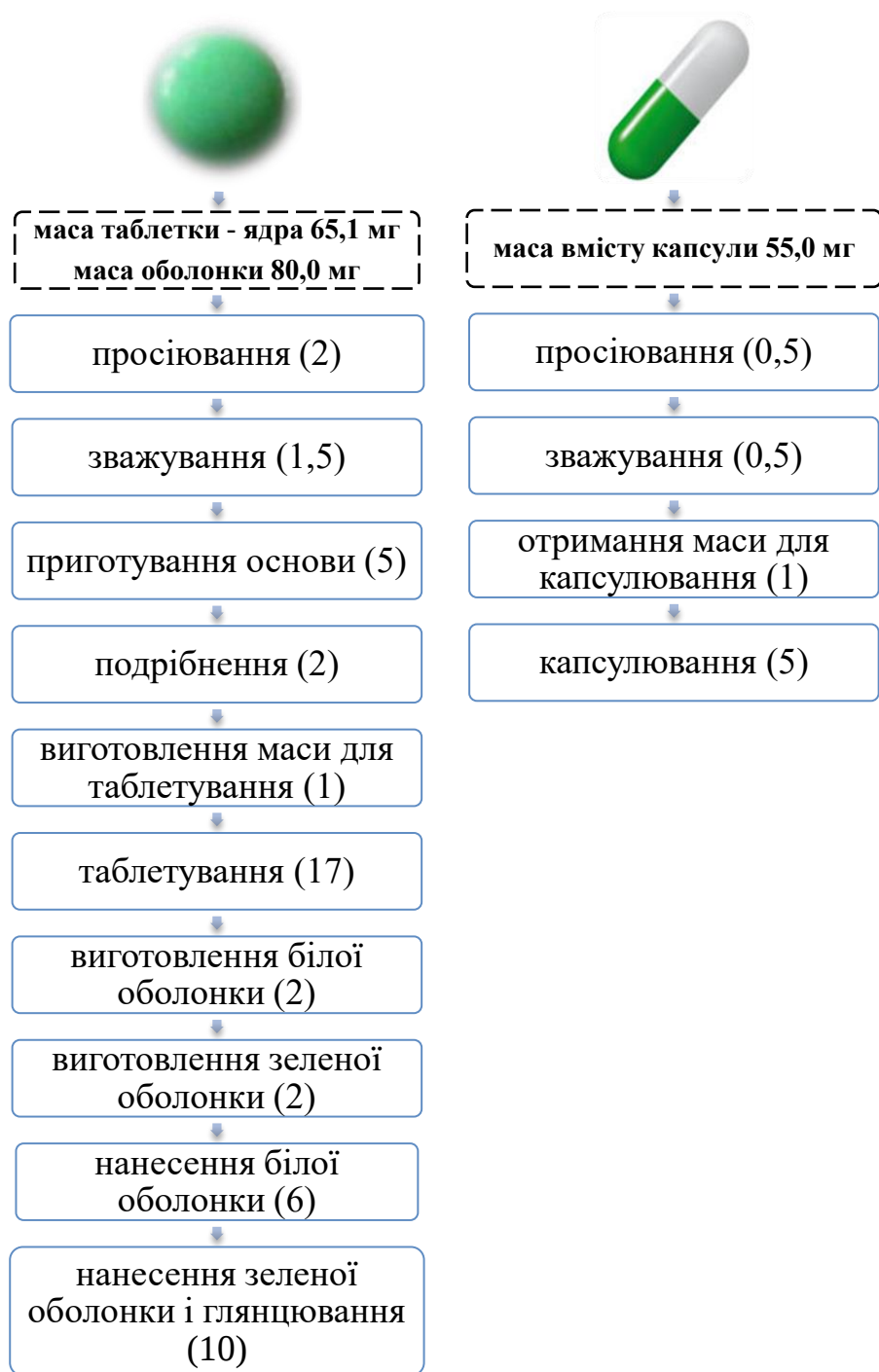


Рис. 3.11 Стадії виробництва з годинами таблеток і капсул з раувольфії екстрактом (2,0 мг)

Проведено порівняльний аналіз собівартості виробництва препаратів з раувольфії екстрактом у формі таблеток і капсул. Калькулювання собівартості здійснювалося з використанням витратного методу ціноутворення «витрати плюс» (Cost Plus Method – CPM). До виробничої собівартості включено прогнозовані витрати на виробництво та реалізацію (збут) продукції, зокрема пов'язані з використанням основних засобів, сировини, матеріалів, палива та енергії, трудових ресурсів тощо. За цим методом ціноутворення, як правило, розраховуються прогнозовані ціни для обґрунтування доцільності виробництва тієї чи іншої продукції та визначення її рентабельності [69, 70]. ВООЗ рекомендує застосовувати вказаний метод лише у комплексі з іншими методами ціноутворення, оскільки за таких умов виробник орієнтований лише на покриття власних витрат і не враховує кон'юнктуру ринку, платоспроможність пацієнтів та ціни конкурентів.

За відсутності затвердженої галузевої методики розрахунку собівартості фармацевтичної продукції виробники при калькулюванні собівартості ЛЗ використовують різні підходи. За економічним змістом витрати групують за економічними елементами та за статтями калькуляції. Накладні витрати підприємства формують у відсотках до оплати праці виробничого персоналу або у відсотках до прямих матеріальних витрат. Методологічною основою є Національне положення (стандарт) бухгалтерського обліку – П(С)БО 16 «Витрати», затв. наказом Міністерства фінансів України від 31.12.1999 р. № 318 (зі змінами) [92]. Цей документ лише зазначає які можливі бази розподілу такі як години праці, заробітна плата, обсяг діяльності, прямі витрати, але жодних принципів щодо вибору та обґрунтування бази розподілу для конкретного виду діяльності не вказується. Тож на практиці для потреб управління витрати операційної діяльності за їх економічним змістом групують за економічними елементами та статтями витрат [93].

Так, згідно з п.11 П(С)БО 16 до виробничої собівартості продукції включаються прямі матеріальні витрати; прямі витрати на оплату праці; інші прямі

витрати; змінні загальновиробничі та постійні розподілені загальновиробничі витрати. Перелік і склад статей калькулювання виробничої собівартості фармацевтичної продукції установлюються підприємством залежно від технології, техніки й організації виробництва та питомої ваги окремих видів витрат у собівартості продукції.

Визначення потреби в сировині і матеріалах для виготовлення ЛП здійснюється на підставі норм витрат, розрахованих шляхом складання матеріального балансу виробництва. Транспортно-заготівельні витрати визначаються як відсоток від загальної вартості сировини, основних і допоміжних матеріалів (1-15%). Дані по основній і додатковій заробітній платі визначаються з урахуванням частки препарату у виробничій програмі підприємства та обсягу виробництва конкретного фармацевтичного підприємства-виробника ЛЗ. Відрахування на соціальні заходи (єдиний соціальний внесок, ЄСВ) становить 22% від фонду заробітної плати.

До загальновиробничих витрат належать витрати на управління виробництвом, амортизація основних засобів і нематеріальних активів загальновиробничого призначення, витрати на вдосконалення технології й організації виробництва, витрати на утримання виробничих приміщень та обслуговування виробничого процесу, витрати на охорону праці, техніку безпеки і охорону навколишнього середовища, інші витрати (внутрішнє переміщення; нестачі; оплата простоїв тощо).

Відповідно до облікової політики підприємства використовуються різні підходи до визначення адміністративних витрат, витрат на збут та інших операційних витрат. За умов використання комбінованого економіко-маркетингового підходу для обґрунтування межі ринкової ціни ЛЗ різниця між майбутньою роздрібною ціною ЛЗ і його собівартістю визначає розмір відсотків накладних витрат. Тож часто адміністративні витрати встановлюють на рівні 240-260% від основної заробітної плати основних виробничих працівників, витрати на

збут – 40-50%, інші операційні 60-70%. Беручи за основу виробничу собівартість, адміністративні витрати визначають на рівні 16%, витрати на збут та інші операційні витрати відповідно 9% та 3 %.

Калькулювання здійснювалося з урахуванням Методичних рекомендацій з формування собівартості продукції (робіт, послуг) у промисловості [94] (затв. Наказом Міністерства промислової політики України від 09.07.2007 р. № 373) та П(С)БО 16 «Витрати». У розрахунках використані ціни на сировину і матеріали з офіційних прайс-листів постачальників, дані Держстату щодо показників середньої заробітної плати за 2023 р. Результати розрахунків наведено у табл. 3.15 -3.16.

Таблиця 3.15

Калькуляція вартості таблеток з раувольфії екстрактом 2,0 мг №50
«Раунатин-Здоров'я»

Калькуляційна одиниця – 1 тис. упак.

Склад таблетки, мг	Склад оболонки
Раувольфії екстракт – 2,00	Цукор – 62,8634
Цукор – 36,4	Магнію карбонат легкий – 14,9472
Крохмаль кукурудз. – 26,1	Титану діоксид – 0,5376
Кальцію стеарат – 0,4	Повидон – 0,4040
Мінеральна олія – 0,2	Фарбник Сіковіт Green – 0,0262
	Тальк – 0,0160
	Віск жовтий – 0,0620
	Мінеральна олія – 0,0620
	Кремнію діоксид – 1,0816

Найменування (основні матеріали)	Од. вимір.	Норма	Ціна, грн	Сума, грн
1	2	3	4	5
Раувольфії екстракт	кг	0,1	105370,00	10537,00
Цукор	кг	4,96	29,30	145,33
Крохмаль кукурудз.	кг	1,31	25,84	33,85

Продовж. табл. 3.15

1	2	3	4	5
Кальцію стеарат	кг	0,02	248,50	4,97
Мінеральна олія	кг	0,013	57,50	0,75
Магнію карбонат легкий	кг	0,75	127,71	95,78
Титану діоксид	кг	0,027	119,24	3,22
Повидон	кг	0,02	1040,60	20,81
Фарбник СіковітGreen	кг	0,001	1390,00	1,39
Тальк	кг	0,001	50,00	0,05
Віск жовтий	кг	0,003	200,00	0,60
Кремнію діоксид	кг	0,054	224,98	12,15
Всього				10855,90

Найменування	1 спосіб*		2 спосіб**	
Основні матеріали		10855,90		10855,90
Допоміжні матеріали		500,00		500,00
Транспортно-заготівельні витрати	1%	108,00	1%	108,00
Зарплата основна	грн	5700,00	грн	5700,00
Зарплата додаткова	грн	2300,00	грн	2300,00
Нарахування на заробітну плату	22%	1760,00	22%	1760,00
Загальновиробничі витрати	300%	17100,00	300%	17100,00
Виробнича собівартість	грн	38323,90	грн	38323,90
Адміністративні витрати	16%	6131,82	260%	14820,00
Витрати на збут	9%	3449,15	40%	2280,00
Інші витрати	7%	2682,67	70%	3990,00
Повна собівартість	грн	50587,55	грн	59413,90
Прибуток (рентабельність 40%)	грн	20235,02	грн	23765,56
ПДВ 7%		4957,58		5822,56
Відпускна ціна заводу	грн	75780,14	грн	89002,02

*Адміністративні витрати, витрати на збут та інші витрати – співвідносяться з виробничою собівартістю

**Адміністративні витрати, витрати на збут та інші витрати – співвідносяться з зарплатою основних виробничих працівників

Таблиця 3.16

Калькуляція вартості капсул з раувольфії екстрактом 2,0 мг №50

Калькуляційна одиниця – 1 тис. упак.

Склад, мг*Раувольфії екстракт–2,00**Prosolv SMCC HD90–52,7**Кальцію стеарат–0,3*

Найменування (основні матеріали)	Од. вимір.	Норма	Ціна, грн	Сума, грн
<i>Раувольфії екстракт</i>	кг	1,00	105370,00	10537,00
<i>Prosolv SMCC HD90</i>	кг	26,35	1500,00	3952,50
<i>Кальцію стеарат</i>	кг	0,15	248,50	3,73
<i>Капсула желат. №4</i>	1000 шт	50	100,00	5000,00
Всього				19493,23

Найменування	1 спосіб*		2 спосіб**	
Основні матеріали		19493,23		19493,23
Допоміжні матеріали		500,00		500,00
Транспортно-заготівельні витрати	1%	195,00	1%	195,00
Зарплата основна	грн	840,00	грн	840,00
Зарплата додаткова	грн	340,00	грн	340,00
Нарахування на заробітну плату	22%	260,00	22%	260,00
Загальновиробничі витрати	300%	2520,00	300%	2520,00
Виробнича собівартість	грн	24148,23	грн	24148,23
Адміністративні витрати	16%	3863,72	260%	2184,00
Витрати на збут	9%	2173,34	40%	336,00
Інші витрати	7%	1690,38	70%	588,00
Повна собівартість	грн	31875,66	грн	27256,23
Прибуток (рентабельність 40%)	грн	12750,27	грн	10902,49
ПДВ 7%		3123,82		2671,11
Відпускна ціна заводу	грн	47749,74	грн	40829,83

У результаті проведених досліджень калькуляції собівартості препаратів на основі раувольфії екстракту у формі таблеток і капсул було встановлено, що за рахунок скорочення стадій і, відповідно, тривалості виробництва партії можливо отримати суттєві економічні переваги. Базова технологія виробництва таблеток передбачає десять стадій загальної тривалості 48,5 годин. При виробництві препарату з раувольфії екстрактом у формі капсул виробничий цикл скорочується до чотирьох стадій та, відповідно, 7 годин (що майже у 7 разів менше порівняно з тривалістю циклу виробництва таблетованої форми препарату).

Безперечно, це має значний вплив на економічні показники, що застосовуються для калькуляції собівартості. Суттєво скорочуються трудові витрати (основна і додаткова заробітна плата, відрахування від фонду оплати праці), загальновиробничі витрати. Зокрема, витрати на електроенергію при виробництві капсул (260,4 грн) зменшуються у 10 разів порівняно з 2822,0 грн. при використанні технології таблетування.

Таким чином, за результатами проведених розрахунків виробнича собівартість упаковки таблеток препарату з раувольфії екстрактом (що включає матеріальні, трудові витрати, загальновиробничі витрати) становить 38,30 грн, у той час як розрахункова вартість капсул – 24,15 грн (на 37% дешевше).

Повна собівартість ЛП, що додатково враховує адміністративні витрати, витрати на збут та інші витрати, може бути розрахована за різними підходами щодо розподілу накладних витрат. Це вплине на оптово-відпускну ціну виробника. За проведеними розрахунками відпускна ціна однієї упаковки таблеток з раувольфії екстрактом 2,0 мг №50 становитиме від 75,78 грн. до 89,00 грн. Для капсульованої форми препарату на основі раувольфії екстракту ціна може бути встановлена на рівні від 40,83 до 47,75 грн., що в середньому на 46% нижче, ніж таблетки з тим самим вмістом діючої речовини. Окрім визначеного економічного ефекту, капсульовані форми мають переваги перед таблетками з погляду технології

виробництва і застосування (щадні технологічні режими, збереження властивостей АФІ, герметичність, розчинність, біодоступність тощо).

Порівняльна характеристика основних технологічних та економічних показників при виробництві таблеток і капсул наведені на рис. 3.12.

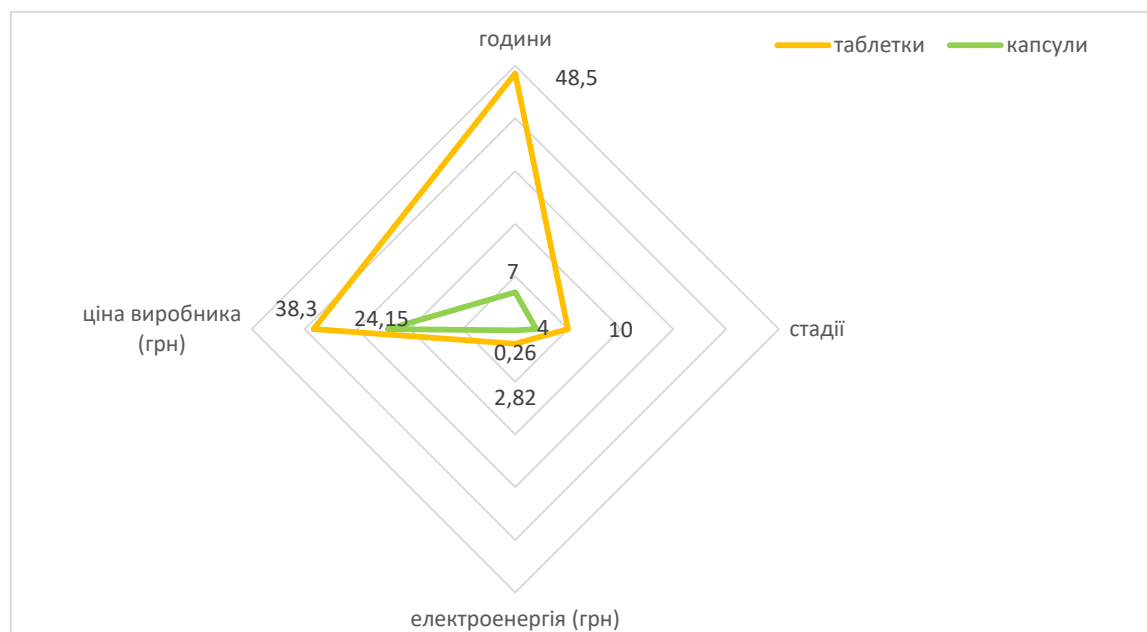


Рис. 3.12 Порівняльна характеристика основних технологічних та економічних показників при виробництві таблеток і капсул

В результаті дослідження встановлено (рис. 3.12), що при застосуванні розробленої технології ЛЗ на основі раувольфії екстракту в капсулах скорочуються години на 86 %, кількість стадій на 60 %, електроенергія на 91 %, що дозволяє знизити ціну виробника на 37 %.

Впровадження методу прямого інкапсулювання дозволить не лише модернізувати вітчизняне промислове виробництво, але й отримувати якісні та доступні ЛП для населення.

Висновки до розділу 3

1. За результатами маркетингового аналізу групи препаратів на основі раувольфії екстракту встановлено, що усі ЛЗ описаної групи представлені тільки у формі таблеток з перевагою іноземного виробництва. Також на фармацевтичному ринку присутні спеціальні харчові продукти із вмістом раувольфії екстракту, з них 90 % – у твердих ЛФ та 10% – рідкі, де провідні позиції посідають ЛЗ виробництва Німеччини (а саме 86,5% досліджуваного ринку).

2. Досліджено вплив різних допоміжних речовин на фармакотехнологічні властивості мас для капсулювання та готових капсул. Покращення основних технологічних параметрів було досягнуто при використанні комбінованої допоміжної речовини PROSOLV® SMCC HD 90. Експериментально доведено, що описана речовина скорочує також час розпадання як розпушувач, тому що за рахунок силікатування волога легко проникає до МКЦ, утворюються гідрофільні містки, підвищується змочуваність і відбувається набухання маси.

3. Багатофункціональність допоміжної речовин PROSOLV® SMCC HD 90 «три в одному», яка має властивості наповнювача, розпушувача та ковзної речовини, дозволяє легко застосовувати технологію прямого капсулювання, замінити та скоротити кількість допоміжних речовин і таким чином підвищити ефективність виробництва. У результаті проведених експериментальних досліджень по вибору допоміжних речовин для капсул, обґрунтовано використання наступних допоміжних речовин: Prosolv SMCC HD 90 (наповнювач, розпушувач та ковзна речовина), кальцію стеарат (змащувальна речовина).

4. Розроблено специфікацію і МКЯ з валідацією аналітичних методик для капсул раувольфії екстракту. Запропоновано ідентифікацію діючої речовини - раувольфії екстракту проводити методом тонкошарової хроматографії та за характерною реакцією на алкалоїди.

5. Визначення кількісного вмісту алкалоїдів групи резерпін-ресцинаміну, у

препараті, запропоновано проводити методом абсорбційної спектрофотометрії в видимій ділянці спектру за довжини хвилі 390 нм. Показано, що методика кількісного визначення алкалоїдів групи резерпін-ресцинаміну методом абсорбційної спектрофотометрії в видимій ділянці спектру є коректною і відповідає критеріям прийнятності, що пред'являються до валідаційних характеристик: специфічність, правильність, збіжність (прецизійність), лінійність, діапазон застосування.

6. На підставі результатів порівняльного аналізу калькуляції собівартості виробництва таблеток та капсул з раувольфії екстрактом було встановлено, що застосування технології прямого інкапсулювання зменшує кількість години на 86 %, кількість стадій на 60 %, електроенергію на 91 %, та дозволяє знизити собівартість виробництва препарату на 37 %, а оптово-відпускну ціну виробника в середньому на 46 %.

Результати експериментальних досліджень розділу наведено в таких публікаціях:

1. Zlahoda V., Bobrytska L., Nazarova O., Tarasenko V., Shpychak O., Nazarkina V., Hrytsenko V. Application of the direct encapsulation method in the technology of medicine with dry rauwolfia extract (*Rauvolfia serpentina* Benth.). *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2023. № 5(45). P. 75-80 DOI: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2023.290104> (Scopus).

2. Злагода В.С., Бобрицька Л.О. Дослідження економічних та технологічних аспектів при розробці лікарського препарату з екстракту раувольфії. *Анали Мечниковського Інституту*. 2024. №1. С. 46-53 DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.10838599>

3. Злагода В.С., Германюк Т.А., Бобрицька Л.О., Шпичак О.С. Контроль якості в технології фармацевтичних капсул. *Перспективи розвитку біології*,

медицини і фармації: матеріали VIII Міжнародної наукової конференції молодих вчених та студентів. Вісник ПКМА. Південно-Казахстанська медична академія. (м. Шимкент, 9-10 грудня 2021 р.) – Шимкент. Південно-Казахстанська медична академія., 2021. С. 43-44

4. Злагода В.С., Бобрицька Л.О., Халілова С.Н. Застосування технології капсулювання при розробці нових лікарських засобів. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології*: матеріали X Міжнародної науково-практичної конференції (м.Харків, 10-11 листопада 2022 р.). Харків. НФаУ., 2022. С. 125-126

5. Злагода В.С., Бобрицька Л.О. Багатофункціональність Prosolv® smcc в технології прямого капсулювання. *Актуальні питання медико-біологічних і фармацевтичних наук*: матеріали III Всеукраїнська студентська науково-практична конференція з міжнародною участю (м.Житомир 23-24 березня 2023 р.). Житомир. Житомирський базовий фармацевтичний фаховий коледж., 2023. С. 61-63

6. Шпичак О.С., Бобрицька Л.О., Злагода В.С., Мусозода С.М. Вплив допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості маси для капсулювання з екстрактом раувольфії. *Фармацевтичний ринок Таджикистану: проблеми та перспективи*: матеріали міжнародної науково-практичної конференції (м. Душанбе 17 жовтня 2023 р.). Душанбе. Таджицький національний університет., 2023. С. 136-138

7. Злагода В.С., Бобрицька Л.О., Шаліна Я.Д. Застосування технології прямого капсулювання в розробці нових лікарських препаратів. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології*: матеріали III Міжнародної науково-практичної конференції, присвяченої 100-річчю з Дня народження Д. П. Сала (м. Харків 24 листопада 2023 р.). Харків. НФаУ., 2023. С. 297-298

8. Zlahoda V., Bobrytska L. Research of the pharmaceutical market of rauwolfia extract abroad. *Modern research in science and education*: the 5th International scientific

and practical conference. (Chicago, 11-13 January 2024). Chicago, USA. 2024. Pp. 180-182.

9. Злагода В.С., Бобрицька Л.О. Дослідження економічних та технологічних аспектів при розробці лікарського препарату з екстракту раувольфії: авт.пр.№ 126310 від 08 травня 2024р. (Особистий внесок: участь у написанні наукового твору та оформлення авторського права на твір)

РОЗДІЛ 4
МАРКЕТИНГОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ
ТРИМЕТАЗИДИНУ ДИГІДРОХЛОРИДУ.
РОЗРОБКА СКЛАДУ, ТЕХНОЛОГІЇ, СТАНДАРТИЗАЦІЯ ТА ТЕХНІКО-
ЕКОНОМІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ВИРОБНИЦТВА КАПСУЛ З
ТРИМЕТАЗИДИНУ ДИГІДРОХЛОРИДОМ

4.1 Дослідження фармацевтичного ринку лікарських засобів з
триметазидину дигідрохлоридом

Ішемічна хвороба серця (ІХС) – найпоширеніша форма ССЗ серед чоловіків і жінок усіх вікових категорій в Україні. Для забезпечення належного рівня надання медичної допомоги необхідно чітко дотримуватися вимог Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги "Стабільна ішемічна хвороба серця" (УКПМД). При розробці УКПМД, як і відповідної клінічної настанови, були враховані сучасні положення доказової медицини, що увійшли в оновлені рекомендації Європейського товариства кардіологів "Настанови з діагностики та лікування хронічних коронарних синдромів" (2019) та рекомендації Всеукраїнської асоціації кардіологів "Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування" (2020).

Рекомендації щодо немедикаментозної терапії пацієнтів із стабільною ІХС базується на засадах здорового способу життя. Медикаментозна терапія включає антиангінальні препарати, які поліпшують постачання міокарда кров'ю та киснем, зменшують потребу його в кисні, а також регулюють обмін речовин у кардіоміоцитах [95]. До антиангінальних засобів належать: препарати метаболічної, антигіпоксантної, антиоксидантної дії, які призначають у складі комплексної фармакотерапії [95]. Відповідно до АТС-класифікації, до препаратів, що

підвищують стійкість міокарда до гіпоксії та ішемії відносять триметазидин дигідрохлорид, натрію аденозинтрифосфат, мельдоній [73]. Серед препаратів цієї групи в клінічній практиці найбільш часто застосовується триметазидин дигідрохлорид [96]. Перевагами триметазидину дигідрохлориду є добра переносимість, низька частота побічних ефектів, майже відсутність протипоказань, стійкий антиангінальний і кардіопротекторний ефект.

У 2013 р. триметазидин дигідрохлорид внесено до рекомендацій Європейського товариства кардіологів (ESC) з лікування стабільної ішемічної хвороби серця як додатковий препарат першої та другої лінії терапії (ІІb В) як такий, що має антиангінальну та антиішемічну активність [97]. У 2015 р. проведено консенсус експертів, на якому було визнано, що триметазидин дигідрохлорид – це ЛЗ, який прямо впливає на синтез АТФ при ішемії [98]. У 2016 р. препарат внесено до рекомендацій ESC з діагностики та лікування гострої та хронічної серцевої недостатності [99].

Триметазидин дигідрохлорид включений до Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги при стабілізації ІХС [100] та може закуповуватися за кошти бюджету.

На сучасному фармацевтичному ринку триметазидин дигідрохлорид широко представлений у багатьох країнах світу, переважно випускається у таблетках та широко відомий під різними назвами (Vastarel®, Neotazin®, Trimetazidine Stella, Carvidon, Dinemic, Cytogard, Trimetazidine HCL Tablets (TricloCare™), Trivedon) [101].

Проведено структурний аналіз АТС-класифікації препаратів групи «Інші кардіологічні препарати» та їх присутності на вітчизняному фармацевтичному ринку [102]. Відповідно до АТС-класифікаційної триметазидин дигідрохлорид відноситься до таких класифікаційних груп:

С Засоби, що впливають на ССС,

C01 Кардіологічні препарати

C01E Інші кардіологічні препарати

C01EB Інші кардіологічні препарати

C01EB Інші кардіологічні препарати,

C01EB15 Триметазидин.

Встановлено, що згідно з даними Державного реєстру України станом на 2024 р. препарати за МНН Триметазидин (C01E B15) представлені у вигляді таблеток – 10 ТН та 2 ТН у формі капсул, серед яких 58,3% ЛЗ – вітчизняного виробництва, 41,7% - іноземного (табл. 4.1) [19]. Серед препаратів аналізованої групи 83,3% (n = 10) у формі таблеток, вкритих оболонкою, 16,7% - у формі капсул твердих (n = 2). При цьому вміст триметазидину дигідрохлориду може бути у таблетках 20 мг та 35 мг (пролонгованої дії), у капсулах – відповідно 40 мг або 80 мг. Узагальнені результати аналізу представлені в таблиці 4.1 [103].

Таблиця 4.1

Лікарські засоби з МНН триметазидин на фармацевтичному ринку України

Назва/форма випуску (лікарська форма, дозування, упаковка)	Склад діючих речовин	Виробник
1	2	3
Вітчизняного виробництва		
КАРДУКТАЛ таблетки, вкриті оболонкою, по 20 мг; по 10 таблеток у блістері; по 3 або 6 блістерів у пачці з картону	1 таблетка містить триметазидину дигідрохлориду 20 мг	ПрАТ "Технолог", Україна
КАРДАЗИН-ЗДОРОВ'Я таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг по 30 таблеток у блістері; по 1 або 2 блістери у картонній коробці; по 10 таблеток у блістері; по 3 блістери у картонній коробці	1 таблетка містить триметазидину дигідрохлориду 20 мг	Товариство з обмеженою відповідальністю "Фармацевтична компанія "Здоров'я" (всі стадії виробництва, контроль якості, випуск серії), Україна Товариство з обмеженою відповідальністю "ФАРМЕКС ГРУП" (всі стадії виробництва, контроль якості, випуск серії), Україна

Продовж. табл. 4.1

1	2	3
ТРИМЕТАЗИДИН-АСТРАФАРМ таблетки, вкриті оболонкою, по 20 мг по 30 таблеток у блістері; по 1 або 2 блістери в коробці з картону	1 таблетка містить триметазидину дигідрохлориду 20 мг	ТОВ "АСТРАФАРМ", Україна
ТРИКАРД таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг; по 10 таблеток у блістері; по 3 блістери у пачці	1 таблетка містить триметазидину дигідрохлориду 20 мг	АТ "КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД", Україна
ТРИДУКТАН МВ таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з модифікованим вивільненням, по 35 мг; по 10 таблеток у блістері; по 3 або 6 блістерів у картонній пачці; по 20 таблеток у блістері; по 1, 3 або 4 блістери у картонній пачці	1 таблетка містить триметазидину дигідрохлориду 35 мг	ТОВ "Фарма Старт", Україна
ТРИМЕТАЗИДИН-ДАРНИЦЯ таблетки, вкриті оболонкою, по 20 мг, по 10 таблеток у контурній чарунковій упаковці; по 6 контурних чарункових упаковок у пачці	1 таблетка містить триметазидину дигідрохлориду 20 мг	ПрАТ "Фармацевтична фірма "Дарниця", Україна
ТРИДУКТАН таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг; по 10 таблеток у блістері; по 3 або 6 блістерів в картонній пачці; по 30 таблеток у блістері; по 1, 2 або 3 блістери в картонній пачці	1 таблетка містить триметазидину дигідрохлориду 20 мг	ТОВ "Фарма Старт", Україна
Іноземного виробництва		
ПРЕДИЗИН® таблетки пролонгованої дії, вкриті плівковою оболонкою, по 35 мг по 10 таблеток у блістері; по 6 блістерів у картонній коробці	1 таблетка містить триметазидину 35 мг	ТОВ "Гедеон Ріхтер Польща" (контроль якості, дозвіл на випуск серії; виробництво нерозфасованого продукту, первинна упаковка, вторинна упаковка), Польща Гедеон Ріхтер Румунія А.Т. (контроль якості, дозвіл на випуск серії; виробництво нерозфасованого продукту, первинна упаковка, вторинна упаковка), Румунія ВАТ "Гедеон Ріхтер" (випуск серії), Угорщина

Продовж. табл. 4.1

1	2	3
ПРЕДУКТАЛ® ОД 80 МГ капсули пролонгованої дії тверді, по 80 мг; по 10 твердих капсул у блістері; по 3 або 9 блістерів у коробці з картону	1 капсула пролонгованої дії тверда містить 80 мг триметазидину дигідрохлориду	ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС (виробництво та контроль якості, пакування та випуск серії), Угорщина
ПРЕДУКТАЛ® ОД 40 МГ капсули пролонгованої дії тверді, по 40 мг; по 10 твердих капсул у блістері; по 3 або 9 блістерів у коробці з картону	1 капсула пролонгованої дії тверда містить 40 мг триметазидину дигідрохлориду	ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС (виробництво та контроль якості, пакування та випуск серії), Угорщина
ПРЕДУКТАЛ® MR таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з модифікованим вивільненням по 35 мг по 30 таблеток у блістері; по 2 блістери у коробці з картону	1 таблетка містить: триметазидину дигідрохлориду 35 мг	Лабораторії Серв'є Індастрі, Франція АНФАРМ Підприємство Фармацевтичне АТ, Польща
КАРМЕТАДИН таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з модифікованим вивільненням по 35 мг; по 30 таблеток у блістері; по 2 блістери в картонній коробці	1 таблетка містить триметазидину дигідрохлориду 35 мг	УОРЛД МЕДИЦИН ІЛАЧ САН. ВЕ ТІДЖ. А.Ш., Туреччина

Встановлено, що препарати триметазидину дигідрохлориду випускають сім вітчизняних виробників, а саме: ПрАТ «ФФ «Дарниця», ТОВ «ФК «Здоров'я», ТОВ «Фармекс Груп», ПрАТ «Технолог», ТОВ «Фарма Старт», АТ «Київський вітамінний завод», ТОВ «Астрафарм». Серед закордонних виробників – ТОВ «Гедеон Ріхтер» (Польща, Угорщина), Уорлд Медицин Ілач Сан. Ве Тідж. А.Ш. (Туреччина), ЗАТ Фармзавод ЕГІС (Угорщина), Лабораторії Серв'є Індастрі, (Франція), АНФАРМ (Польща). Результати розподілу ЛЗ, зареєстрованих на ринку України, за виробниками, наведено на рис. 4.1.

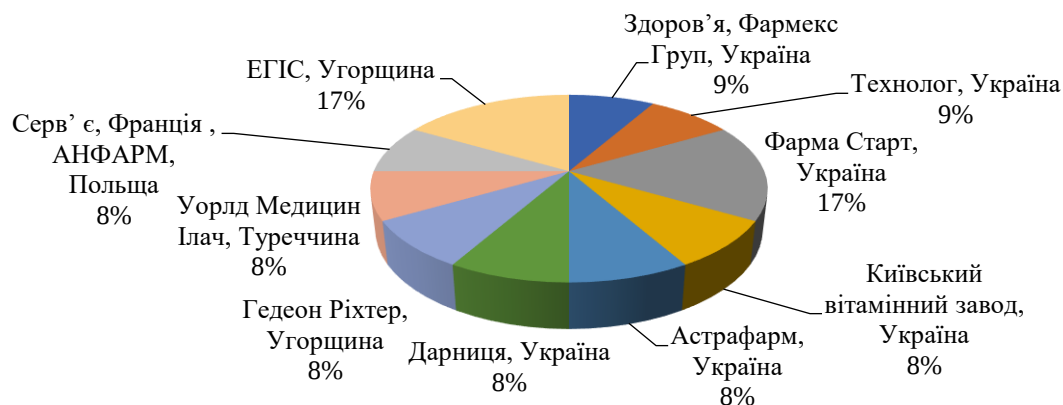


Рис. 4.1 Аналіз ринку препаратів триметазидину дигідрохлориду за виробниками

Варто зауважити, що у роздрібній аптечній мережі присутні не всі ЛЗ, які зареєстровані в державному реєстрі ЛЗ та лише препарати у вигляді капсул пролонгованої дії ПРЕДУКТАЛ® капс. тв. 40 мг та 80 мг (виробник – ЗАТ Фармзавод ЕГІС, Угорщина) представлені на ринку обмежено – термін дії реєстраційного посвідчення вказаного ЛЗ закінчується у серпні 2024 р.

4.2 Розробка складу та технології капсул з триметазидину дигідрохлоридом

При застосуванні у виробництві методу прямого інкапсулювання доцільно враховувати фармакотехнологічні властивості лікарських речовин, які можна змінювати при раціональному використанні допоміжних речовин [104].

Результати досліджень технологічних властивостей субстанції триметазидину дигідрохлориду (табл. 4.2) показали, що порошок субстанції має дуже низьке значення плинності. Цей показник підтверджується високим значенням кута природного укусу, а також дрібнодисперсністю (основна фракція має розмір 5-7 мкм) і неправильною формою часток порошку у вигляді пластин. Різниця в значеннях насипної густини і густини після усадки вказує на здатність

порошку до грудкування. Значення показників Hausner Index і Carr Index підтверджують низьке значення плинності.

Таблиця 4.2

**Фармакотехнологічні властивості порошку субстанції триметазидину
дигідрохлориду**

№ п/п	Параметри	Одиниці вимірювання	Значення
1	Насипна густина V_0	г/см ³	0,43±0,01
2	Густина після усадки V_{1250}	г/см ³	0,61±0,02
3	Плинність	с / 100 г зразку	97,20±2,4
4	Кут природного укосу	град	67±1,6
6	Carr Index	%	31±1,0
7	Hausner Index	-	1,44±0,04

Примітка: n=5, P=95%.

З метою поліпшення фармакотехнологічних показників субстанції триметазидину дигідрохлориду на першому етапі експериментальних досліджень, враховуючи невелику дозу субстанції триметазидину дигідрохлориду 20 мг [20], було проведено вибір наповнювача.

Одним із найпоширеніших є лактоза та комбіновані продукти на її основі [82]. Це зумовлено її високою стабільністю, незначною гігроскопічністю, відносно низькою вартістю та широкою функціональністю [82].

Враховуючи дрібнодисперсність порошку субстанції триметазидину дигідрохлориду, для досліджень обрали наповнювач лактозу моногідрат 200/25 (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Фармакотехнологічні властивості лактози моногідрата 200/25

Назва речовини	Насипна густина, г/см ³	Густина після усадки, г/см ³	Плинність с/100 г зразка	Розподіл частинок за розмірами	Кут природного укусу, град	Hausner Index	Carr Index, %
Лактоза моногідрат 200/25 «Alpavit Kaserei Champignon Hofmeister», Німеччина	0,51±0,02	0,77±0,02	85,30±2,4	<38 μm <=58 % < 53 μm: ≤ 43 % < 75 μm: ≥ 25 % < 106 μm: ≥ 12 % < 125 μm ≥ 10 %	38±1,0	1,51±0,04	33,7±1,2

Примітка: n=5, P=95%.

Спочатку були отримані модельні суміші, які містили 20 мг триметазидину дигідрохлориду та лактози моногідрат 200/25 у кількості 1:1, 1:1,5 та 1:2 (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

Фармакотехнологічні властивості суміші триметазидину дигідрохлориду та лактози моногідрату 200/25

Параметри	Співвідношення маси		
	1:1	1:1,5	1:2
Опис	однорідна	однорідна	однорідна з грудочками та агрегатами
Насипна густина V_0	0,42±0,01	0,45±0,01	0,52±0,01
Густина після усадки V_{1250}	0,61±0,02	0,63±0,01	0,73±0,02
Однорідність маси	не відповідає +12,5	відповідає +7,5	відповідає +7,5
Плинність	86,2±1,8	88,3±2,2	93,4±2,4

Як видно з даних додавання до триметазидину дигідрохлориду лактози моногідрату 200/25 покращило технологічні параметри, за описом зразки мас однорідні, незначно покращилась плинність, але за рахунок збільшення кількості наповнювача однорідність маси відповідала вимогам ДФУ.

Для подальших досліджень, з урахуванням раціональної кількості допоміжної речовини та для обрання меншого розміру капсули обрали модельну суміш маси триметазидину дигідрохлориду до лактози моногідрат 200/25 у співвідношенні 1:1,5.

Для застосування в технології прямого інкапсулювання основною вимогою до властивостей капсульної маси є добра плинність. Для поліпшення цього показника використовували наповнювачі [78, 105].

Таблиця 4.5

Фармакотехнологічні властивості наповнювачів

Назва речовини	Розчинність	Насипна густина, г/см ³	Густина після усадки, г/см ³	Плинність с/100 г зразка	Кут природного укусу, град	Carra Index, %	Hausner Index
1	2	3	4	5	6	7	8
МКЦ 102 «Mingtai Chemical» Тайвань	Практично не розчинна у воді	0,33±0,01	0,45±0,01	30,2±0,8	45±1,5	26,7±0,8	1,36±0,03
Ди-кальцію фосфат 9214 «Budenheim» Німеччина	Не розчинний у воді	0,53±0,01	0,71±0,02	9,3±0,2	37±1,2	25,3±0,5	1,34±0,02
Маніт PARTECK M 200 «Meerck» Німеччина	Розчинний у воді	0,43±0,01	0,57±0,01	27,3±0,7	42±1,5	24,6±0,6	1,32±0,01
Сахароза марки В «Südzucker» Німеччина	Розчинна у воді	0,65±0,02	0,72±0,02	2,8±0,4	28±1,2	9,7±0,2	1,11±0,02

Примітка: n=5, P=95%.

Для визначення оптимального наповнювача були отримані маси триметазидину дигідрохлориду з лактозою моногідратом з наведеними речовинами (табл. 4.5) у співвідношенні 1: 0,25 і визначена плинність кожної маси. Результати наведені на рис. 4.2.

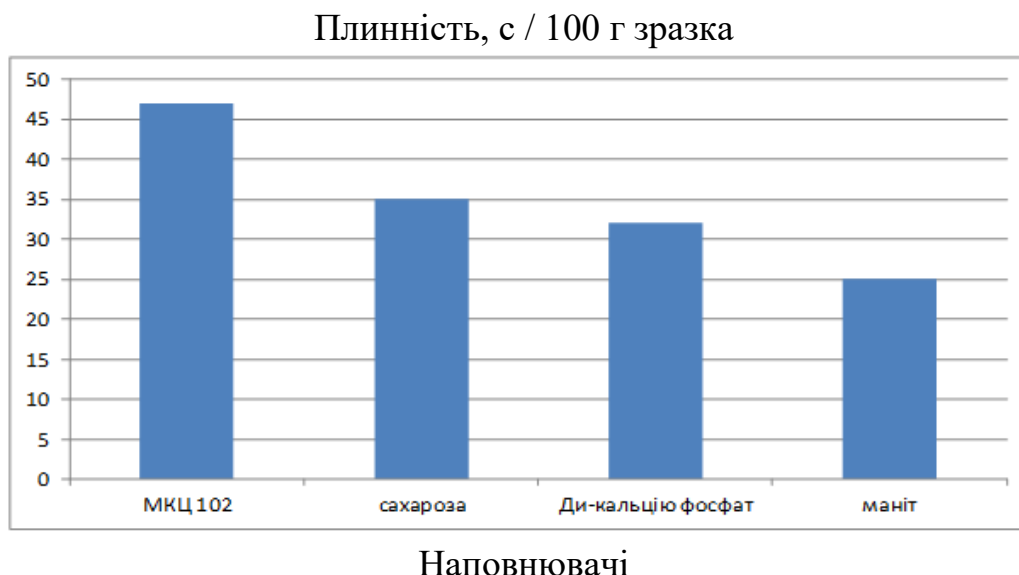


Рис. 4.2 Порівняльна діаграма плинності з різними наповнювачами

Допоміжні речовини сприяють утворенню однорідної маси і суттєво покращують значення плинності. Як видно з рис. 4.2, для кожного наповнювача ці значення різні і залежать від фармакотехнологічних властивостей кожної речовини, які наведені в табл. 4.4. Порівняно добрі результати отримані для капсульної маси триметазидину дигідрохлориду з лактозою моногідратом та манітом PARTECK M 200 (25 с / 100 г зразка), для ди-кальцію фосфату 9214 (32 с / 100 г зразка) і сахарозою марки В (35 с / 100 г зразка).

На наступному етапі дослідження вивчали вплив різної кількості обраних наповнювачів на фармакотехнологічні властивості капсульних мас.

Для досягнення технологічності маси для інкапсулювання значення плинності має бути 10-25 с / 100 г зразка [104].

Були виготовлені модельні зразки капсульних мас субстанції триметазидину дигідрохлориду з лактозою моногідратом та сахарозою марки В, ди-кальцію фосфатом 9214 і манітом PARTECK M 200 і визначена плинність кожної капсульної маси. Отримані результати наведені на рис. 4.3.

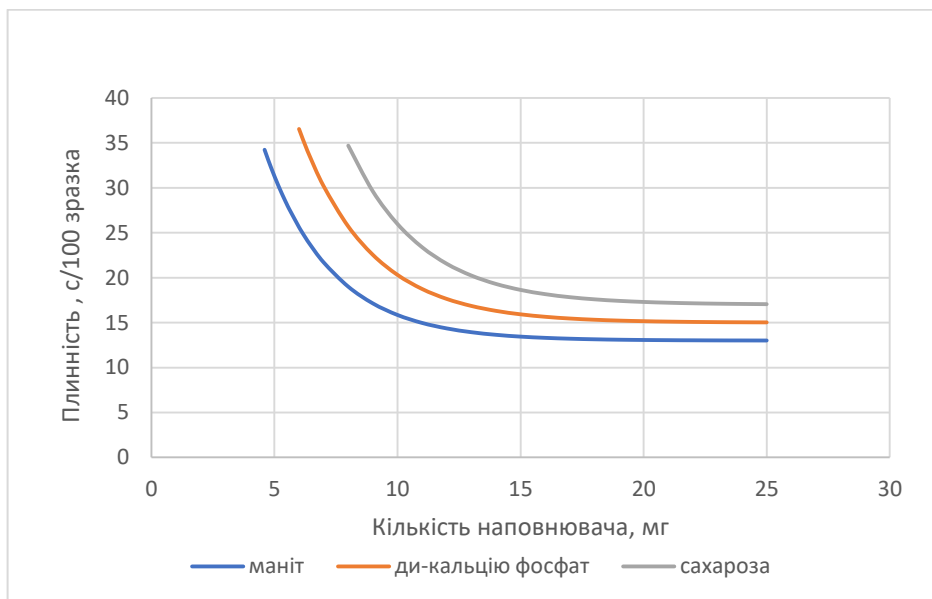


Рис. 4.3 Вплив кількості наповнювачів на значення плинності

Із рис. 4.3 видно, що збільшення кількості наповнювачів впливає на значення плинності. При додаванні до субстанції триметазидину дигідрохлориду з лактозою моногідратом маніту PARTECK M 200 у кількості 10 мг, плинність має добре значення і становить 15 с / 100 г зразка. При подальшому збільшенні кількості маніту в масі значення плинності практично не змінюється.

Поверхнева морфологія частинок наповнювача маніту PARTECK M 200 забезпечує ефективну адсорбцію дрібнодисперсних частинок триметазидину дигідрохлориду на своїй поверхні. Ця властивість дозволяє поліпшити плинність, однорідність та гомогенність маси, скоротити кількість допоміжних речовин та зменшити розмір капсули. Це забезпечить суттєвий економічний ефект при виробництві капсульованих ЛФ.

При тій самій кількості речовин значення плинності для порошку триметазидину дигідрохлориду з лактозою моногідратом та ди-кальцію фосфатом 9214 становить 20 с / 100 г зразка, а для сахарози марки В є 25 с / 100 г зразка.

На підставі отриманих результатів значень плинності, доцільно використовувати для порошку триметазидину дигідрохлориду з лактозою моногідратом як наповнювач маніт PARTECK M 200.

Для забезпечення розпадання капсул традиційно використовуються як допоміжні речовини розпушувачі. Однак при наповненні капсул на автоматах часто утворюються «стовпчики», які впливають на значення показника з тесту розпадання та розчинення.

Для подальших експериментальних досліджень було проведено пошук і обрано комбіновану допоміжну речовину CompactCel[®]MAV [62].

Для запобігання утворення «стовпчиків» при інкапсулюванні, використовується допоміжна речовина, яка містить комплекс різних речовин (суміш розпушувача, вологорегулятора та ковзної речовини), що надає масі однорідності та усуває явище грудкування при наповненні. Як приклад, тонкодисперсна суміш порошків кремнію діоксиду, кальцію карбонату, мікрокристалічної целюлози і тальку під назвою CompactCel[®]MAV (виробник Biogrand). Ця речовина дозволяє уникнути грудкоутворення капсульованої маси, забезпечує її однорідність, гомогенність та технологічність у виробництві. Нами були виготовлені капсульні зразки мас для визначення кількості суміші CompactCel[®]MAV. Отримані результати наведені на рис. 4.4.

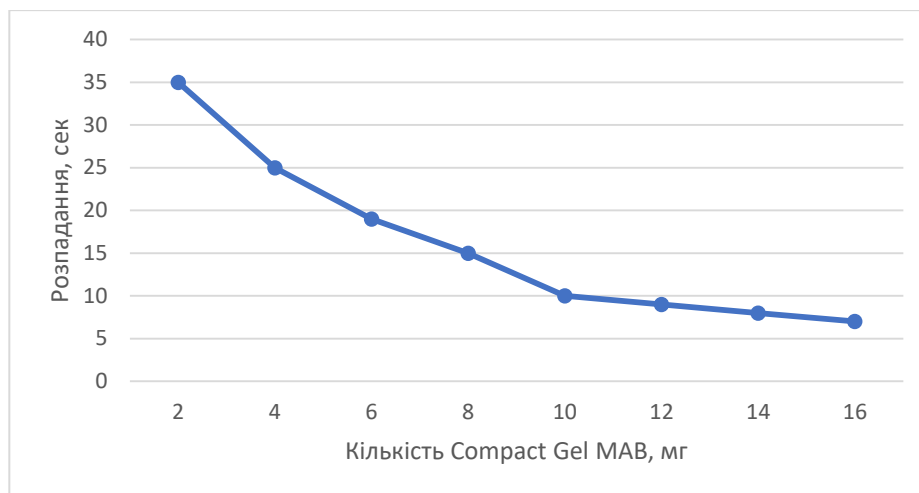


Рис.4.4 Вплив CompactGelMAB на розпадання капсул

Із рис.4.4 видно, що збільшення кількості суміші CompactCel[®]MAB поліпшує значення розпадання. Проведені результати дозволили обрати кількість суміші CompactCel[®]MAB 10 мг, яка має добрі результати з тесту «розпадання» і становить 10 хв.

За фізико-хімічними властивостями активна речовина триметазидину дигідрохлорид має «високу розчинність» і «високу проникність» (біодоступність складає 90 %), тобто відноситься до I класу розчинності за біофармацевтичною класифікаційною системою. Експериментально обрані допоміжні речовини лактоза моногідрат 200/25 та маніт PARTECK M 200 за рахунок гарної розчинності також сприяють розпаданню капсул з триметазидину дигідрохлоридом.

Фармакотехнологічні властивості маси для капсул обраного складу наведені в табл. 4.6

Таблиця 4.6

**Фармакотехнологічні властивості маси для капсул з триметазидину
дигідрохлоридом**

Показники	Одиниці виміру	Значення
1. Опис		Порошок білого кольору
2. Насипна густина V_0	г/мл	0,33±0,01
3. Густина після усадки V_{1250}	г/мл	0,35±0,01
4. Плинність	с / 100 г зразку	15,10±0,4
5. Кут природного укусу	град	25±0,6
6. Carr Index	%	5,7±0,1
7. Hausner Index	-	1,06±0,03

Примітка. n=5, P=95%.

Експериментальні дані табл. 4.6 показали, що фармакотехнологічні властивості капсульної маси мають добрі значення.

На підставі проведених досліджень нами обрано тверді желатинові капсули № 4 з корпусом з корпусом білого та кришкою червоного кольору із середньою місткістю 0,20 мл, типу Snap-Fit, виробництва фірми «Capsugel».

У результаті проведених досліджень по вибору допоміжних речовин для капсул з триметазидину дигідрохлоридом обґрунтовано використання наступних допоміжних речовин: наповнювач лактоза моногідрат 200/25, наповнювач маніт PARTECK M 200 та CompactCel®МАВ суміш розпушувача, вологорегулятора та ковзної речовини (табл. 4.7)

Склад діючих та допоміжних речовин наведено в табл. 4.7 та технологічна схема виготовлення капсул наведена на рис. 4.5 [105].

Таблиця 4.7

Склад капсул з триметазидину дигідрохлоридом

Склад	мг	%
Триметазидин дигідрохлорид (у перерахунку на 100 % речовину)	20,0	28,6
Лактоза моногідрат 200/25	30,0	43,0
Маніт PARTECK M 200	10,0	14,2
Суміш CompactCel MAB	10,0	14,2
Всього	70,0	100

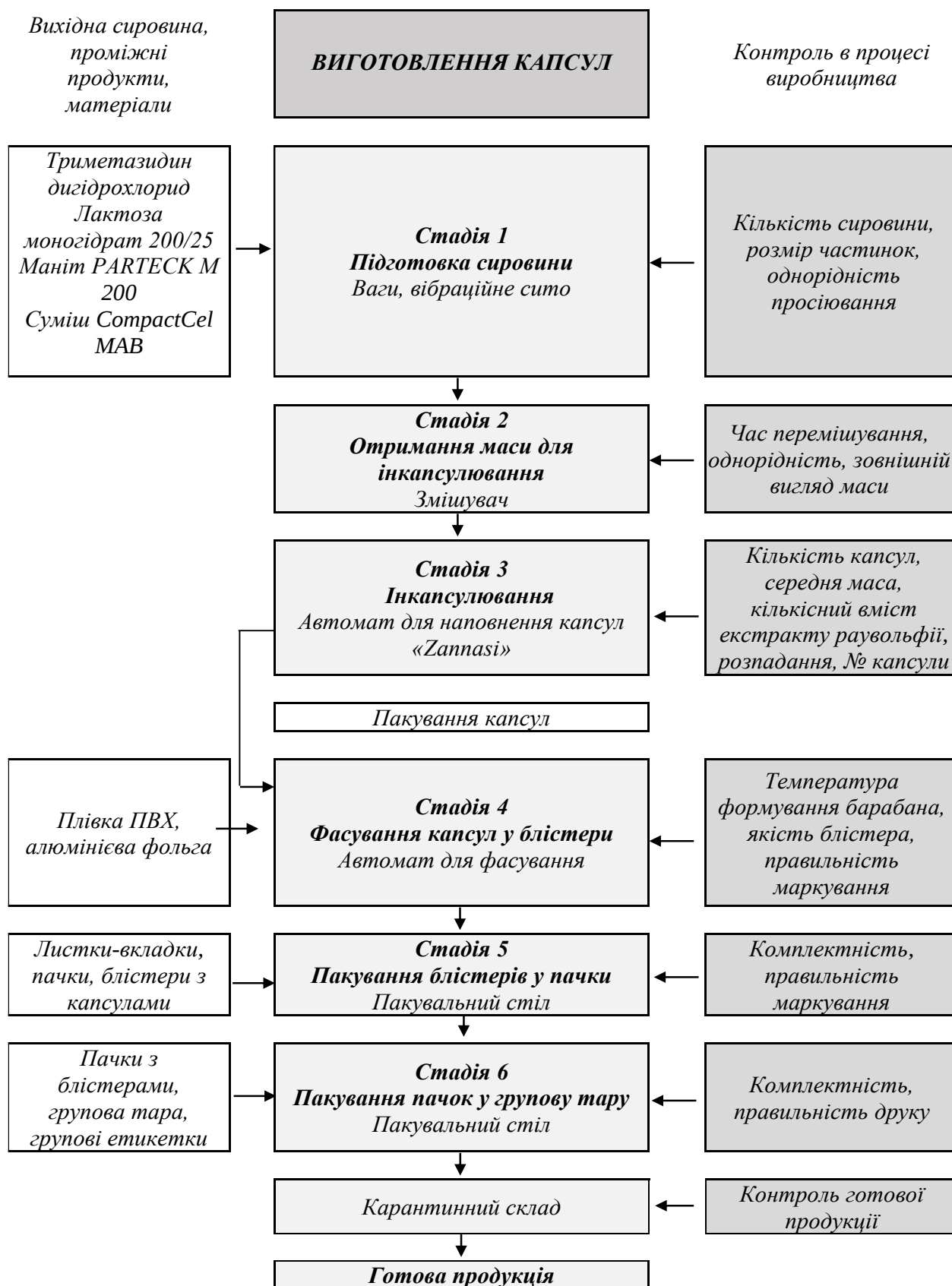


Рис. 4.5 Технологічна схема виготовлення капсул з триметазидину дигідрохлоридом

4.3 Стандартизація капсул з триметазидину дигідрохлоридом

Цільовий профіль якості препарату (quality target product profile - QTPP) – це перелік основних показників зі стандартизації лікарського засобу, який досягається для забезпечення необхідної якості з урахуванням його безпеки та ефективності. Він формує основу для планування розробки ЛЗ, для глибокого розуміння препарату, а також процесу його виробництва. Згідно рекомендацій Настанови СТН МОЗУ 42-3.0:2011. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8) з урахуванням особливостей ЛФ – капсули, охоплюються аспекти, як передбачуване застосування у клінічних умовах, безпечність та ефективність з урахуванням шляху введення, ЛФ, біодоступності (характеристики вивільнення діючої речовини), сили дії, критеріїв якості та стабільності [106, 107].

QTPP (табл. 4.8) продукту розроблено на підставі огляду літератури, аналізу подібних препаратів та попередніх власних експериментальних досліджень. Визначення критичних показників якості продукту (CQA) (табл. 4.9) проводили шляхом аналізу ризиків для всіх показників якості, наведених в QTPP.

Таблиця 4.8

Цільовий профіль якості капсул з триметазидину дигідрохлоридом

Визначення мети за якістю профілю Продукту	Мета	Обґрунтування
1	2	3
<i>Лікарська форма</i>	Капсули	Обрана лікарська форма капсули має ряд переваг перед таблетками, а саме більш швидку розчинність, що забезпечує кращу біодоступність препарату — негайне вивільнення та розчинення діючої речовини та потрапляння її в кров; при капсулюванні застосовуються більш щадні технологічні режими виробництва; активні компоненти піддаються мінімальній обробці, зберігаючи вихідні властивості; гладка та ковзна капсульна оболонка сприяє більш легкому проковтуванню

Продовж. табл. 4.8

1	2	3
Спосіб вивільнення	Капсули негайного вивільнення	Вимоги фармацевтичної еквівалентності: той же спосіб вивільнення
Склад допоміжних речовин	Лактоза моногідрат 200/25 (наповнювач), маніт PARTECK M 200 (наповнювач), суміш CompactCel MAB (стабілізує вологість капсульної маси і містить антифрикційні речовини, тобто суміш веде себе як антигрудкоутворювальне сухе сполучне)	Допоміжні речовини, що входять до складу препарату, виконують своє функціональне призначення і широко використовуються в аналогічних лікарських засобах в формі капсул, зареєстрованих в Україні
Спосіб застосування	Для перорального застосування	Той же спосіб застосування, що і у аналогічних лікарських засобів, зареєстрованих в Україні
Сила дії	Триметазидин дигідрохлорид - 20 мг/капсула	Те ж дозування, що і у аналогічних лікарських засобів в формі таблеток з негайним вивільненням, зареєстрованих в Україні (КАРДАЗИН-ЗДОРОВ'Я табл. в/о, 20 мг ТОВ «ФК «Здоров'я», Україна)
Система контейнер/закупорювальний засіб	По 10 капсул у блістері	Необхідність для виконання належного зберігання (безпека та якість), комерційних вимог
Характеристики якості	Опис	Відповідність вимогам одних і тих же або порівняних стандартів, що і для аналогічних лікарських засобів, зареєстрованих в Україні, у формі таблеток з урахуванням вимог загальної статті ДФУ «Капсули»
	Ідентифікація	
	Кількісне визначення	
	Середня маса вмісту капсули	
	Однорідність маси	
	Однорідність дозованих одиниць	
	Розпадання	
	Супровідні домішки	
	Розчинення	
Біодоступність (характеристика вивільнення діючої речовини)	Мікробіологічна чистота	Дослідження профілів вивільнення використовується для підтвердження еквівалентності препаратів <i>in vitro</i>
	Профіль розчинення (вивільнення діючої речовини <i>in vitro</i>) повинен бути подібним до профілю розчинення препаратів з триметазидину дигідрохлоридом в дозі 20 мг/капсулу	

Продовж. табл. 4.8

1	2	3
Умови зберігання	Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.	Забезпечення якості препарату протягом терміну придатності
Стабільність	2 роки	Забезпечення якості препарату, необхідність для комерційних цілей

Таблиця 4.9

Опис критичних показників якості капсул з триметазидину дигідрохлоридом

Показники якості лікарського препарату	Мета	Критичність	Обґрунтування
1	2	3	4
Опис	Тверді желатинові капсули №4 з корпусом білого та кришкою червоного кольору, наповнені білим порошком.	Так	Колір вмісту капсул визначається кольором речовин, що входять до їх складу. Зміна показника впливає на безпечність використання препарату
Ідентифікація Триметазидину дигідрохлорид	На хроматограмі випробовуваного розчину, одержаній у розділі «Кількісне визначення», час утримування піка триметазидину дигідрохлориду має відповідати часу утримування піка триметазидину дигідрохлориду на хроматограмі розчину порівняння	Так	Значний вплив на ефективність та безпечність препарату
Триметазидину дигідрохлорид	Ультрафіолетовий спектр поглинання випробовуваного розчину, в області від 220 нм до 350 нм, повинен мати максимуми поглинання за довжиною хвиль (231±2) нм та (269±2) нм	Так	

Продовж. табл. 4.9

1	2	3	4
Хлориди	Характерна реакція (а) на хлориди	Так	
Кількісне визначення	Триметазидин дигідрохлорид ($C_{14}H_{24}Cl_2N_2O_3$) в 1 капсулі у перерахунку на середню масу капсули: $\pm 5\%$ від номінального значення (на момент випуску) і $\pm 10\%$ від номінального значення (протягом терміну придатності)	Так	Варіабельність кількісного вмісту впливає на безпеку та ефективність для пацієнта. Тому даний показник визначений як критичний
Середня маса вмісту капсули	70,0 мг $\pm 5\%$ (від 66,5 мг до 73,5 мг)	Так	Відповідність встановленому значенню дає можливість отримати препарат у рамках специфікації. Порухення негативно позначиться на такій функціональній характеристиці, як доза, що доставляється
Однорідність маси	Відхилення в масі окремих капсул допускається в межах $\pm 7,5\%$ від середньої маси вмісту капсул. Тільки дві маси з 20 можуть мати відхилення від середньої маси вмісту капсул більше 7,5%, але не більше ніж удвічі	Так	
Однорідність дозованих одиниць	Має відповідати вимогам ДФУ, 2.9.40	Так	Даний показник прямо впливає на терапевтичну ефективність препарату, тому був визначений як критичний
Розпадання	Не більше 30 хв	Так	Показник побічно може давати можливість оцінки розчинення препарату
Супровідні домішки	Нормування згідно з вимогами настанови ІСН Q3В	Так	Межа продуктів розкладання діючої речовини має вирішальне значення для безпеки лікарського препарату. Нормування продуктів деградації відповідає настанові ІСН Q3В
Розчинення	Не менше 75 % (Q) за 45 хв	Так	Характеризує профіль вивільнення АФІ і безпосередньо впливає на біодоступність препарату

Продовж. табл. 4.9

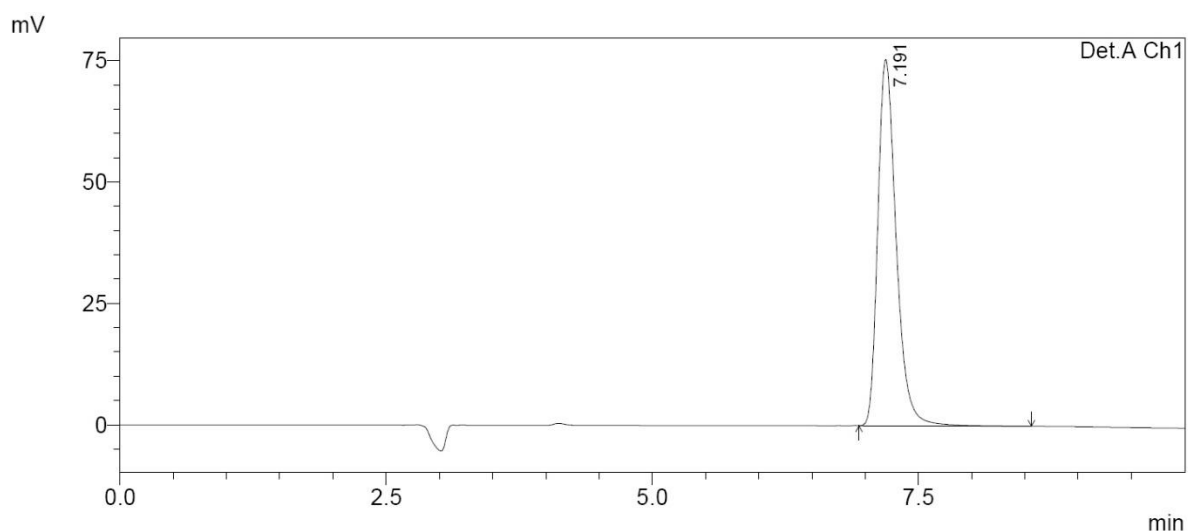
1	2	3	4
Мікробіологічна чистота	Загальна кількість аеробних мікроорганізмів (ТАМС) – критерій прийнятності: $\leq 10^3$ КУО/г. Загальна кількість дріжджових та пліснявих грибів (ТУМС) - критерій прийнятності: $\leq 10^2$ КУО/г. Escherichia coli: відсутність в 1 г.	Так	Даний показник напряму впливає на безпеку препарату

Відповідно до фармакопейних вимог до специфікації на препарат триметазидин дигідрохлорид капсули включені наступні розділи: «Опис», «Ідентифікація» (тести по ідентифікації триметазидину дигідрохлориду методом ВЕРХ і методом СФ, тест по ідентифікації хлоридів), «Середня маса вмісту капсули», «Однорідність маси», «Однорідність дозованих одиниць», «Розпадання», «Супровідні домішки», «Розчинення», «Мікробіологічна чистота», «Кількісне визначення». До аналітичних методик також включені розділи, які регламентують вимоги до упаковки, умов зберігання та терміну придатності препарату.

1. Опис. В даному розділі регламентовані вимоги до зовнішнього вигляду препарату. Препарат являє собою тверді желатинові капсули №4 з корпусом білого та кришкою червоного кольору, наповнені білим порошком.

2. Ідентифікація. Пропонується ідентифікувати діючу речовину – триметазидин дигідрохлорид методом рідинної хроматографії (ДФУ, 2.2.29), методом адсорбційної спектрофотометрії (ДФУ, 2.2.25) та за характерною реакцією на хлориди.

2.1 Методом ВЕРХ діючу речовину ідентифікують одночасно з визначенням кількісного вмісту триметазидину дигідрохлориду у ЛФ. При цьому на хроматограмі випробовуваного розчину, одержаній у розділі «Кількісне визначення», час утримування піка триметазидину дигідрохлориду має відповідати часу утримування піка триметазидину дигідрохлориду на хроматограмі розчину порівняння (ДФУ, 2.2.29, 2.2.46). На рис. 4.6 і 4.7 наведено типову хроматограму розчину порівняння і випробовуваного розчину плацебо, отриману при проведенні кількісного визначення триметазидину дигідрохлориду.



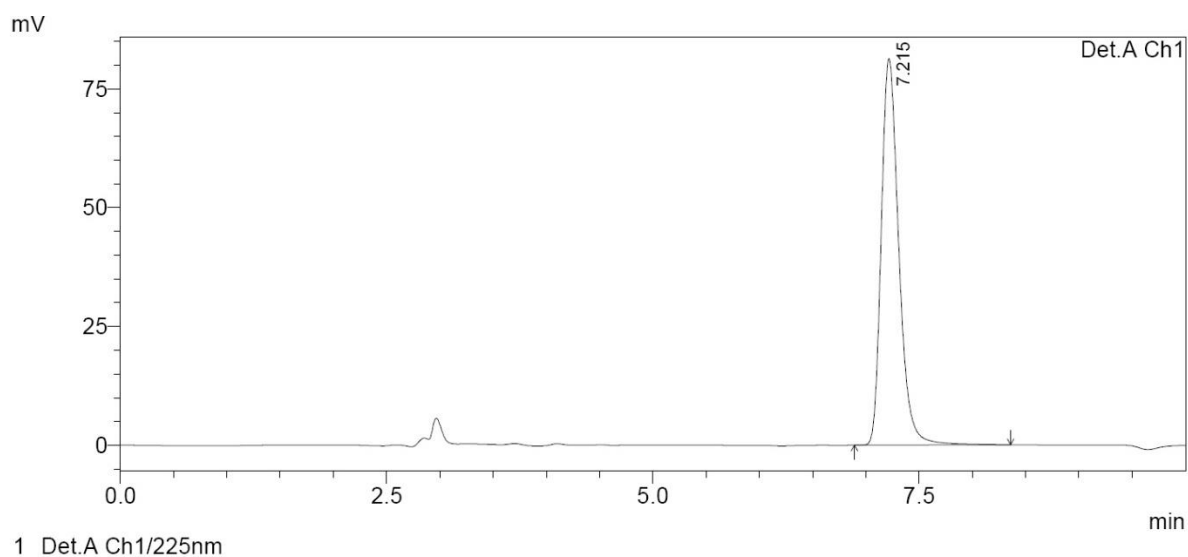
1 Det.A Ch1/225nm

PeakTable

Detector A Ch1 225nm

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Tailing Factor	Theoretical Plate#
1	7.191	908716	75418	1.348	8719.813
Total		908716	75418		

Рис. 4.6 Хроматограма розчину порівняння (СЗ триметазидину дигідрохлориду)



1 Det.A Ch1/225nm

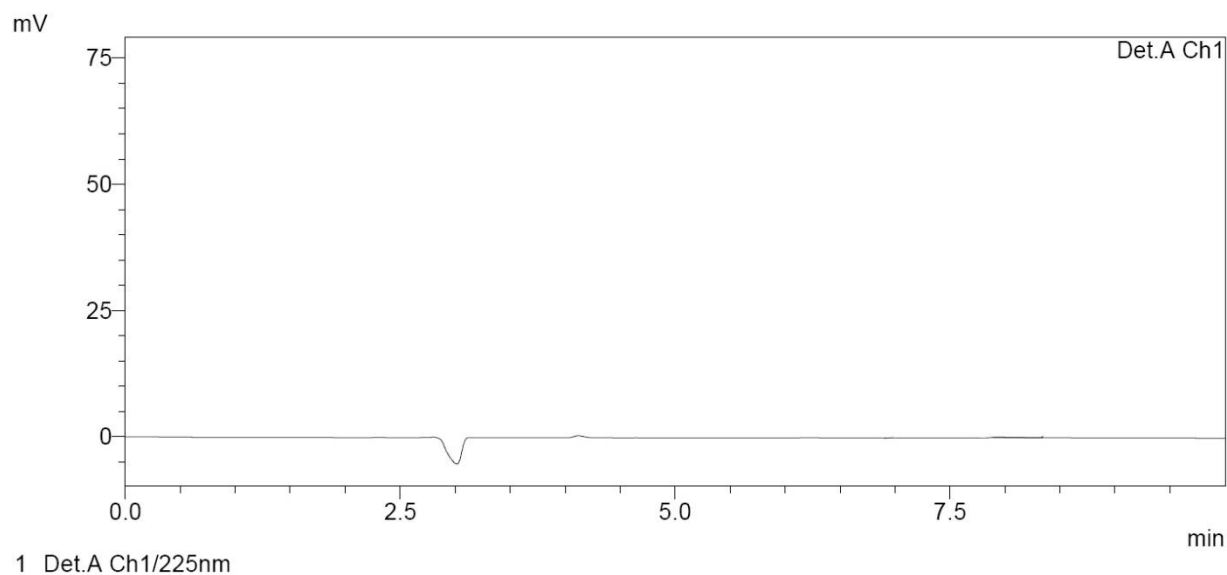
PeakTable

Detector A Ch1 225nm

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Tailing Factor	Theoretical Plate#
1	7.215	930925	81317	1.312	9669.065
Total		930925	81317		

Рис. 4.7 Хроматограма випробовуваного розчину препарату

На рис. 4.8 і 4.9 наведено типову хроматограму розчину розчинника і розчину плацебо отриману при проведенні кількісного визначення триметазидину дигідрохлориду. Допоміжні речовини, що входять до складу ЛФ (плацебо), проведенню тесту не заважають.



1 Det.A Ch1/225nm

Рис. 4.8 Хроматограма розчинника

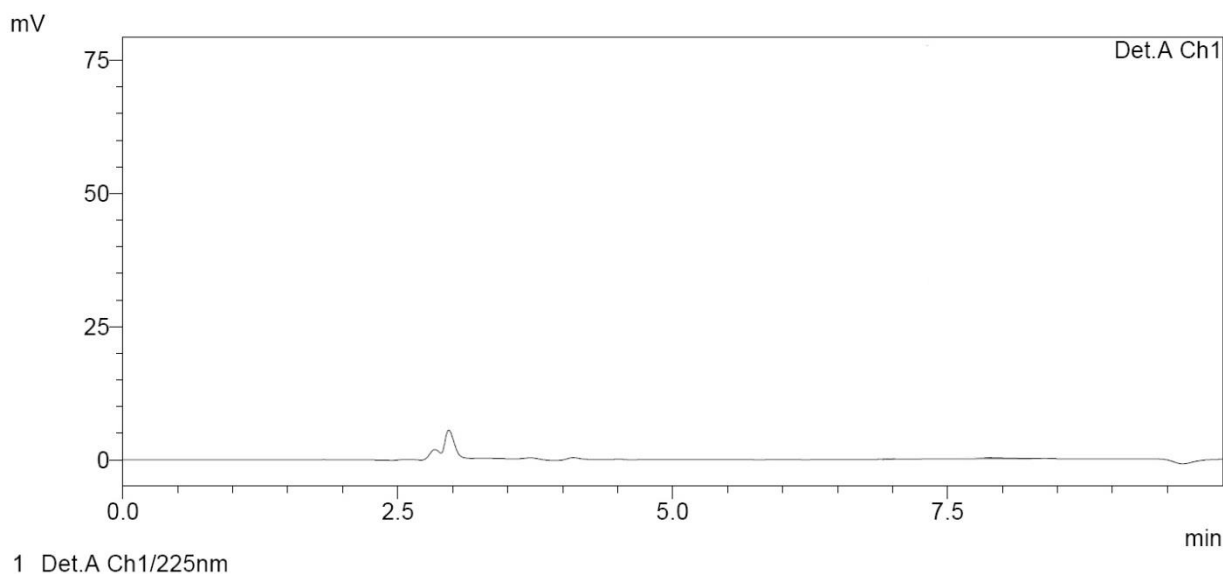


Рис. 4.9 Хроматограма розчину плацебо

2.2 Крім хроматографічного методу у проєкті МКЯ передбачена ідентифікація триметазидину дигідрохлориду за спектром поглинання в УФ-області.

Триметазидин дигідрохлорид має характерні смуги поглинання в УФ-області спектру, а саме, два максимуми при довжинах хвиль (231 ± 2) нм і (269 ± 2) нм.

Для проведення випробування використовують водний розчин триметазидину дигідрохлориду (отриманий у розділі «Кількісне визначення»), підкислений 2 М розчином хлористоводневої кислоти Р. Допоміжні речовини, що входять до складу лікарської форми (плацебо), проведенню тесту не заважають.

УФ-спектри наведено на рис. 4.10.

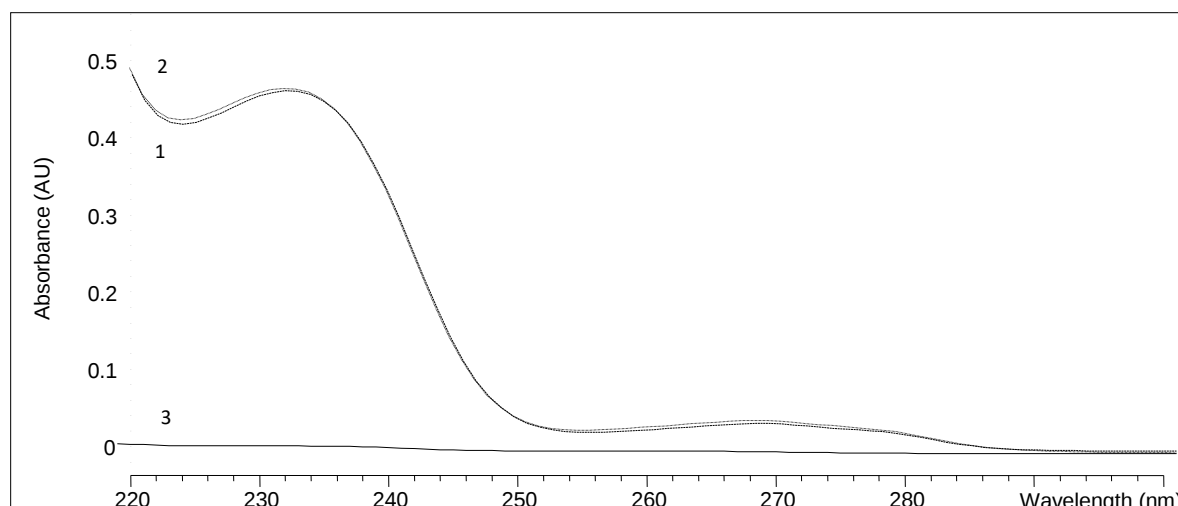


Рис. 4.10 УФ-спектри поглинання розчинів: 1- розчин СЗ триметазидину дигідрохлориду; 2 - випробовуваний розчин; 3 – розчин плацебо.

2.3 Ідентифікацію препарату за хлоридами проводять реакцією (2) відповідно до ДФУ, 2.3.1.

3. Середня маса вмісту капсули. Середня маса вмісту капсул має витримувати вимоги ДФУ, 2.9.5: допустиме відхилення середньої маси вмісту капсули від маси капсули, зазначеної в розділі «Склад», не повинно перевищувати ($\pm 5\%$). Виходячи з цього, маса кожної капсули повинна знаходитися в межах від 66,5 мг до 73,5 мг ($70,0 \text{ мг} \pm 5\%$).

4. Однорідність маси. Випробування на однорідність маси проводять відповідно до вимог ДФУ, 2.9.5. Маса капсули, зазначена у розділі «Склад», становить 70 мг, виходячи з цього (ДФУ, 2.9.5) допустиме відхилення від середньої маси для розробленої ЛФ має становити $\pm 7,5\%$. З 20 випробуваних капсул допускається наявність не більше 2 капсул, що мають відхилення від середньої маси на величину більше $\pm 7,5\%$, і не повинно бути жодної капсули, що має відхилення від середньої маси на величину понад $\pm 15\%$. Досліджувана ЛФ витримує ці вимоги.

5. Однорідність дозованих одиниць. Однорідність дозованих одиниць, що оцінюється за однорідністю вмісту діючої речовини в препараті триметазидину дигідрохлориду капсули, визначають згідно з вимогами ДФУ, 2.9.40,

використовуючи метод прямого визначення.

Визначення триметазидину дигідрохлориду в капсулі (одиниці дозованого лікарського засобу) проводять методом ВЕРХ після відповідної пробопідготовки за методикою.

Для досліджуваних дослідних серій препарату виконувались вимоги тесту «Однорідність дозованих одиниць».

6. Розпадання. Препарат з триметазидину дигідрохлоридом капсули за розпаданням має витримувати вимоги ДФУ, 2.9.1. Час розпадання капсул має бути не більше 30 хв.

7. Супровідні домішки

Визначення проводять методом рідинної хроматографії (ДФУ 2.2.29).

ЛФ триметазидину дигідрохлориду в зарубіжних фармакопеях не описані. У зв'язку з цим необхідно було розробити методику визначення домішок у препараті триметазидину дигідрохлориду капсули.

Згідно з монографією на субстанцію триметазидину дигідрохлориду в Європейській фармакопеї визначення супровідних домішок проводять методом ВЕРХ.

Для хроматографічного розділення використовують колонку розміром 4,6x150 мм, заповнену октадецилсилікагелем для хроматографії. Випробування проводять за умов градієнта рухомої фази. В якості рухомої фази А використовують суміш з 357 об'ємів *метанолу Р* і 643 об'ємів розчину 2,87 г/л натрію гептасульфону, рН якої (при необхідності) доводять до 3,0 *фосфорної кислотою розведеної Р*, а в якості рухомої фази В застосовують *метанол Р*. Детектування проводять при 240 нм.

Для оцінки придатності хроматографічної системи використовують стандарт – Trimetazidine for system suitability CRS, що містить близько 0,2 % 1-(2,4,5-триметоксибензил) піперазину дигідрохлориду (домішка Е), що за вимогами монографії на субстанцію триметазидину дигідрохлориду в Європейській

Фармакопеї відповідає граничному вмісту суми домішок у субстанції.

Оцінку здатності до розділення хроматографічної системи проводять, як для речовин, що не повністю розділилися: по відношенню висоти додаткового піку домішки до висоти найнижчої точки кривої, що з'єднує додатковий пік домішки і пік основної речовини. При цьому ідентифікацію домішок (специфічних та неспецифічних) проводять за відносним часом утримування, розрахованим щодо триметазидину дигідрохлориду, а для нормування їх вмісту застосовують розрахункові коефіцієнти.

Сумарно кількість домішок у субстанції триметазидину дигідрохлориду не повинна перевищувати 0,2 %.

Крім монографії у Європейській фармакопеї дані про використання методу ВЕРХ для кількісного визначення триметазидину дигідрохлориду є і в літературі. Описано різні методики оберненофазної хроматографії із застосуванням колонок, заповнених октадецилсилікагелем або октилсилікагелем. Як рухомі фази запропоновані різні суміші метанолу або ацетонітрилу з кислими буферними розчинами (рН 3 – рН 4). У деяких випадках для підвищення ефективності хроматографічної системи до складу рухомої фази рекомендується додавати натрію перхлорат або триетиламін.

В результаті проведених досліджень була розроблена та включена методика з використанням методу ВЕРХ на основі методики описаної в Європейській фармакопеї.

У розробленій методиці хроматографування проводили за таких умов:

- колонка розміром 150x4,6 мм, заповнена *силікагелем октадецилсилільним для хроматографії Р*, з розміром часток 5 мкм (Xterra RP C₁₈, WatersCorp.) або аналогічна, для якої виконуються вимоги придатності хроматографічної системи;

- рухома фаза А: 357 мл метанолу *P* змішують з 643 мл розчину 2,87 г/л натрію гептансульфонату *P*, встановлюють рН 3 за допомогою кислоти фосфорної розведеної *P*, дегазують будь-яким зручним способом;
- рухома фаза В: метанол *P*, дегазований будь-яким зручним способом;
- швидкість рухомої фази 1,2 мл/хв;
- об'єм проби, що вводиться, 10 мкл.
- детектування за довжини хвилі 240 нм;
- температура колонки 30°C.

Допоміжні речовини, що входять до складу капсул (в умовах методики), не заважають визначенню вмісту триметазидину дигідрохлориду та його домішок.

Граничний вміст домішок у ЛФ визначають шляхом порівняння суми площ додаткових піків на хроматограмі випробуваного розчину з піком на хроматограмі розчину порівняння, що відповідає вмісту триметазидину дигідрохлориду - 0,2 % по відношенню до значення, зазначеного в розділі «Склад».

Вивчення стабільності дослідних серій препарату триметазидину дигідрохлориду капсули (протягом 2 років і 3 міс) показало, що за досліджуваний період вміст домішок у них не перевищив допустиму межу.

8. Розчинення. Випробування проводять відповідно до вимог ДФУ, 2.9.3, використовуючи прилад 1 (із кошиком).

Середовище розчинення – 0,01 М розчин кислоти хлористоводневої, дегазований будь-яким зручним способом, об'єм середовища розчинення – 1000 мл; швидкість обертання кошика – 100 об/хв; час розчинення – 45 хв; температура середовища розчинення – $(37 \pm 0,5)^\circ\text{C}$.

Визначення вмісту триметазидину дигідрохлориду, що перейшов у середовище розчинення через відповідний час, проводять спектрофотометричним методом.

Підставою для застосування спектрофотометричного методу визначення є наявність у молекулі триметазидину дигідрохлориду (у водному розчині,

підкисленому розчині 2 М хлористоводневої кислоти Р) двох смуг поглинання в УФ-області спектру з максимумами при 231 нм і 269 нм). Визначення кількісного вмісту триметазидину дигідрохлориду при проведенні тесту проводять в області інтенсивнішого поглинання – при довжині хвилі 231 нм.

Залежність оптичної густини від концентрації для триметазидину дигідрохлориду дотримується в інтервалі 1-30 мкг/мл. Допоміжні речовини, що входять до складу капсул (в умовах розробленої методики), в області аналітичної довжини хвилі не поглинають та не заважають проведенню визначення.

Розраховують ступінь розчинення триметазидину дигідрохлориду (ДФУ, 2.9.3), приймаючи Q за 75%. Кількість триметазидину дигідрохлориду, що перейшла у розчин через 45 хв, має відповідати вимогам ДФУ, 2.9.3.

9. Мікробіологічна чистота. Випробування проводять відповідно до вимог ДФУ, 2.6.12, 2.6.13. Категорія 3А (5.1.4).

Загальна кількість аеробних мікроорганізмів (ТАМС) – критерій прийнятності: $\leq 10^3$ КУО/г.

Загальна кількість дріжджових та пліснявих грибів (ТУМС) - критерій прийнятності: $\leq 10^2$ КУО/г.

Escherichiacoli: відсутність в 1 г.

10. Кількісне визначення.

Визначення кількісного вмісту діючої речовини – триметазидин дигідрохлорид, у препараті триметазидину дигідрохлориду капсули проводять методом ВЕРХ (ДФУ, 2.2.29, 2.2.46). Використовували наступні умови хроматографування: хроматографічна колонка розміром 150x4,6 мм, заповнена силікагелем октадецилсилільним для хроматографії Р, з розміром часток 5 мкм (Xterra RP C₁₈, WatersCorp.) або аналогічна, для якої виконуються вимоги придатності хроматографічної системи.

В якості рухомої фази використовують суміш *метанолу Р* – рухома фаза *А*, приготована в розділі «Супровідні домішки», (30:70). Швидкість потоку - 1,2 мл/хв, температура колонки 30 °С. Детектування за довжини хвилі 240 нм.

Придатність хроматографічної системи визначають за ефективністю хроматографічної колонки, симетрії піків і відтворюваності площ піків триметазидину дигідрохлориду на хроматограмах розчинів порівняння. З урахуванням отриманих даних і фармакопейних вимог були встановлені вимоги до придатності хроматографічної системи. Хроматографічну систему вважають придатною, якщо при аналізі хроматограм розчину порівняння виконуються наступні умови:

- число теоретичних тарілок, розраховане за піком триметазидину дигідрохлориду, має бути не менше 2000;
- коефіцієнт симетрії піка, розрахований за піком триметазидину дигідрохлориду, має бути від 0,8 до 1,5.

Допоміжні речовини, що входять до складу капсул (за умов методики), не заважають визначенню вмісту триметазидину дигідрохлориду.

Відповідно до вимог ДФУ відхилення у вмісті діючої речовини для ЛФ триметазидину дигідрохлориду капсули має становити:

на момент випуску: від 19,0 мг до 21,0 мг, у перерахунку на середню масу капсули;
протягом терміну придатності: від 18,0 мг до 22,0 мг, у перерахунку на середню масу капсули.

Усі дослідні серії капсул відповідають зазначеним вимогам: 20,5 мг, 20,7 мг, 20,2 мг в одній капсулі.

Були проведені дослідження з валідації методики кількісного визначення триметазидину дигідрохлориду відповідно до документу CPMP/ICH/381/95 (ICH Topic Q 2 (R1)) «Note for Guidance on Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology» і загального тексту «Валідація аналітичних методик та випробувань» ДФУ. Показано, що методика кількісного визначення триметазидину

дигідрохлориду методом ВЕРХ є коректною і відповідає критеріям прийнятності, що пред'являються до валідаційних характеристик: специфічність, правильність, збіжність (прецизійність), лінійність, діапазон застосування. Крім того, була розрахована повна невизначеність методики кількісного визначення триметазидину дигідрохлориду.

На підставі розрахунку прогнозованої повної невизначеності результатів аналізу підтверджена коректність результатів для тесту «Кількісне визначення» для допусків вмісту $\pm 5\%$ ($\Delta A_s \leq 1,6\%$) в препараті триметазидину дигідрохлориду капсули методом ВЕРХ. Отримане значення повної прогнозованої невизначеності результатів $\Delta_{AS, \%} = 0,67\%$ для тесту «Кількісне визначення» не перевищує критичне значення $\Delta_{Asmax} = 1,6\%$ ($B = 5\%$). На підставі розрахунку повної невизначеності методики кількісного визначення триметазидину дигідрохлориду показано, що методика буде давати коректні результати в інших лабораторіях.

Валідаційні характеристики для триметазидину дигідрохлориду.

Методика характеризується достатньою збіжністю, так як знайдене значення відносного довірчого інтервалу величини для триметазидину дигідрохлориду (0,15 %) менше критичного значення для збіжності результатів (1,6 %) (табл. 4.10).

Методика характеризується достатньою точністю, так як виконується критерій практичної незначущості систематичної помилки методики. Систематична похибка методики становить 0,13 % для триметазидину дигідрохлориду, що відповідає критерію практичної незначущості систематичної похибки методики:

Для триметазидину дигідрохлориду:

- 1) статистична незначимість: $0,15\% : 3 = 0,05\% < 0,13\%$;
- 2) практична незначимість: $0,32 \times 1,6\% = 0,51\% > 0,13\%$.

Високі значення коефіцієнтів кореляції ($r = 0,99966$) задовольняють вимогам критерію прийнятності ($r = 0,99872$) і підтверджують лінійність залежності між

взятими і знайденими кількостями триметазидину дигідрохлориду в області від 80% до 120% щодо його номінального вмісту у випробуваному розчині (табл. 4.11).

Виконуються вимоги до параметрів лінійної залежності, а для триметазидину дигідрохлориду по 1-му критерію: $a = |0,504756| \leq 1,8946$ х $S_a = |1,3530|$ (Виконується) (табл. 4.11). Виконуються вимоги до RSD_0/b : для триметазидину дигідрохлориду $RSD_0/b = 0,2684 \leq |1,69|$ (табл. 4.11). Вимоги до параметрів лінійної залежності методики визначення діючої речовини виконуються у всьому діапазоні концентрацій від 80% до 120% від номінального значення (рис. 4.11).

Таблиця 4.10

Результати аналізу модельних розчинів триметазидину дигідрохлориду і їх статистична обробка

№	Введено в % від номінального вмісту ($X_{i, \text{факт.}}$, %)	Знайдено в % від номінального вмісту (Y_i , %)	Знайдено в % від введенного $Z_i = 100 \times (Y_i/X_i)$
1	80,46	80,33	100,16
2	85,80	85,64	100,19
3	91,14	91,01	100,14
4	96,48	96,43	100,05
5	100,82	100,57	100,25
6	105,17	105,13	100,04
7	110,51	110,11	100,36
8	115,85	115,46	100,34
9	120,19	120,66	99,61
Середнє, Z_{cp} , % =			100,13
Відносне стандартне відхилення, s_z , % =			0,08
Відносний довірчий інтервал Δ , % = $t(95\%, 8) \times s_z = 1,8595 \times s_z =$			0,15
Критичне значення для збіжності результатів Δ % =			3,2
Систематична похибка $\delta = Z_{cp} - 100 =$			0,13
Критерій незначимості систематичної похибки 1) $\delta \leq \Delta / 3 = 0,1471 / 3 = 0,0490 < 0,13$			не виконується
2) якщо не виконується 1), то $\delta \leq 0,51 > 0,13$			виконується
Загальний висновок про методику			Коректна

Таблиця 4.11

**Метрологічні характеристики лінійної залежності знайденої концентрації
триметазидину дигідрохлориду від його введеної концентрації**

Параметри	Значення	Вимоги 1	Вимоги 2	Висновок
b	1,00382			
S_b	0,00703			
a	-0,50475	$\leq 1,8946 \times S_a =$ $ 1,3530 $	$\leq 1,28 $	відповідає за 1-им критерієм
S_a	0,71415			
RSD_0	0,26939			
RSD_0/b	0,2684	$\leq 1,69 $		відповідає
r	0,99966	$\geq 0,99872 $		відповідає

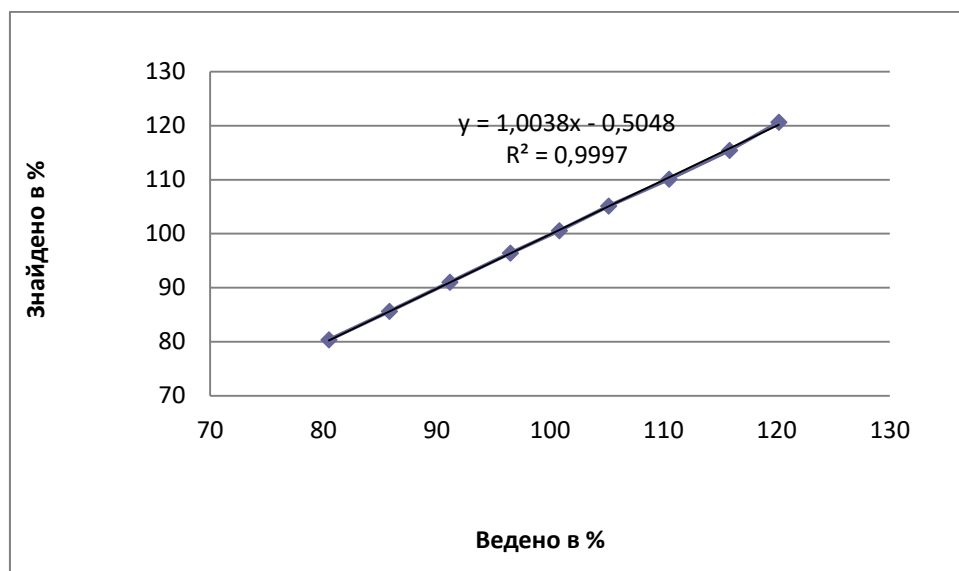


Рис. 4.11 Лінійна залежність оптичної густини в нормалізованих координатах

Таким чином, методика кількісного визначення триметазидину дигідрохлориду при проведенні тесту «Кількісне визначення» в препараті триметазидину дигідрохлориду капсули методом ВЕРХ в діапазоні застосування відповідає критеріям прийнятності для валідаційних характеристик: специфічність, правильність, прецизійність (збіжність) і лінійність. Повна прогнозована невизначеність результатів аналізу триметазидину дигідрохлориду не перевищують критичне значення.

Упаковка. Препарат запропоновано випускати по 10 капсул у блістері з фольги з поліаміду-алюмінію-ПВХ та фольги алюмінієвої; по 1 блістеру у коробці з

картону.

Зберігання. Препарат слід зберігати в оригінальній упаковці за температури не вище 25 °С.

Термін придатності. За результатами попередніх довгострокових випробувань стабільності встановлено, що при зберіганні при температурі не вище 25 °С препарат триметазидину дигідрохлориду капсули стабільний в зазначеній упаковці протягом 2 років (табл. 4.12).

Таблиця 4.12

Довгострокове вивчення стабільності лікарського засобу капсул триметазидину дигідрохлориду при температурі (25±2°C) та відносній вологості (60±5) %

Показник	Вимоги НД	Контрольні точки							
		№ серії	0	3	6	9	12	18	24
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Опис	Тверді желатинові капсули №4 з корпусом білого та кришкою червоного кольору, наповнені білим порошком	ДПС 01 ДПС 02 ДПС 03	Тверді желатинові капсули №4 з корпусом білого та кришкою червоного кольору, наповнені білим порошком	Тверді желатинові капсули №4 з корпусом білого та кришкою червоного кольору, наповнені білим порошком	Тверді желатинові капсули №4 з корпусом білого та кришкою червоного кольору, наповнені білим порошком	Тверді желатинові капсули №4 з корпусом білого та кришкою червоного кольору, наповнені білим порошком	Тверді желатинові капсули №4 з корпусом білого та кришкою червоного кольору, наповнені білим порошком	Тверді желатинові капсули №4 з корпусом білого та кришкою червоного кольору, наповнені білим порошком	Тверді желатинові капсули №4 з корпусом білого та кришкою червоного кольору, наповнені білим порошком
Ідентифікація Триметазидину дигідрохлорид	На хроматограмі випробовуваного розчину, одержаній у розділі «Кількісне визначення», час утримування піка триметазидину дигідрохлориду має відповідати часу утримування піка триметазидину дигідрохлориду на хроматограмі розчину порівняння	ДПС 01 ДПС 02 ДПС 03	На хроматограмі випробовуваного розчину, одержаній у розділі «Кількісне визначення», час утримування піка триметазидину дигідрохлориду відповідає часу утримування піка триметазидину дигідрохлориду на хроматограмі розчину порівняння	-	-	-	-	-	-
	Ультрафіолетовий спектр поглинання випробовуваного розчину, в області від 220 нм до 350 нм, повинен мати максимуми поглинання за довжиною хвиль (231±2) нм та (269±2) нм		Ультрафіолетовий спектр поглинання випробовуваного розчину, в області від 220 нм до 350 нм, має максимуми поглинання за довжиною хвиль 231 нм та 269 нм	-	-	-	-	-	-

Продовж. табл. 4.12

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Супровідні домішки	Не більше 0,2 % будь-якої домішки Не більше 0,5 % суми домішок	ДПС 01 ДПС 02 ДПС 03	Не більше 0,2 % будь-якої домішки Не більше 0,5 % суми домішок	Не більше 0,2 % будь-якої домішки Не більше 0,5 % суми домішок	Не більше 0,2 % будь-якої домішки Не більше 0,5 % суми домішок	Не більше 0,2 % будь-якої домішки Не більше 0,5 % суми домішок	Не більше 0,2 % будь-якої домішки Не більше 0,5 % суми домішок	Не більше 0,2 % будь-якої домішки Не більше 0,5 % суми домішок	Не більше 0,2 % будь-якої домішки Не більше 0,5 % суми домішок
Розчинення	Не менше 75 % (Q) за 45 хв.	ДПС 01 ДПС 02 ДПС 03	Не менше 75 % (Q) за 45 хв	Не менше 75 % (Q) за 45 хв	Не менше 75 % (Q) за 45 хв	Не менше 75 % (Q) за 45 хв	Не менше 75 % (Q) за 45 хв	Не менше 75 % (Q) за 45 хв	Не менше 75 % (Q) за 45 хв
Мікробіологічна чистота	Загальна кількість аеробних мікроорганізмів (ТАМС) – критерій прийнятності: $\leq 10^3$ КУО/г. Загальна кількість дріжджових та пліснявих грибів (ТУМС) - критерій прийнятності: $\leq 10^2$ КУО/г. Escherichia coli: відсутність в 1 г.	ДПС 01 ДПС 02 ДПС 03	ТАМС $\leq 10^3$ КУО/г. ТУМС: $\leq 10^2$ КУО/г. Escherichia coli: відсутні в 1 г.	-	ТАМС $\leq 10^3$ КУО/г. ТУМС: $\leq 10^2$ КУО/г. Escherichia coli: відсутні в 1 г.	-	ТАМС $\leq 10^3$ КУО/г. ТУМС: $\leq 10^2$ КУО/г. Escherichia coli: відсутні в 1 г.	-	ТАМС $\leq 10^3$ КУО/г. ТУМС: $\leq 10^2$ КУО/г. Escherichia coli: відсутні в 1 г.
Кількісне визначення $C_{14}H_{24}Cl_2N_2O_3$ (триметазидин дигідрохлорид)	В 1 капсулі: на момент випуску: від 19,0 мг до 21,0 мг, у перерахунку на середню масу капсули	ДПС 01 ДПС 02 ДПС 03	20,1 мг 20,3 мг 20,2 мг	-	-	-	-	-	-
	протягом терміну придатності: від 18,0 мг до 22,0 мг, у перерахунку на середню масу капсули	ДПС 01 ДПС 02 ДПС 03	-	20,1 мг 20,3 мг 20,2 мг	20,0 мг 20,4 мг 20,2 мг	20,0 мг 20,3 мг 20,1 мг	20,1 мг 20,3 мг 20,1 мг	20,0 мг 20,2 мг 20,1 мг	20,0 мг 20,1 мг 20,0 мг

За результатами проведених досліджень складено специфікацію для контролю якості капсул триметазидину дигідрохлориду, яка представлена в табл. 4.13.

Таблиця 4.13

Специфікація капсул триметазидину дигідрохлориду

Показники якості	Допустимі межі	Методи контролю
1	2	3
Опис	Тверді желатинові капсули №4 з корпусом білого та кришкою червоного кольору, наповнені білим порошком.	За п. 1 Візуальний метод
Ідентифікація		
Триметазидин дигідрохлорид	На хроматограмі випробовуваного розчину, одержаній у розділі «Кількісне визначення», час утримування піка триметазидину дигідрохлориду має відповідати часу утримування піка триметазидину дигідрохлориду на хроматограмі розчину порівняння	За п.2.1 ДФУ, 2.2.29
	Ультрафіолетовий спектр поглинання випробовуваного розчину, в області від 220 нм до 350 нм, повинен мати максимуми поглинання за довжиною хвиль (231 ± 2) нм та (269 ± 2) нм	За п. 2.2, ДФУ, 2.2.25
Хлориди	Характерна реакція (а) на хлориди	За п. 2.3, ДФУ, 2.3.1
Середня маса вмісту капсули	$70,0 \text{ мг} \pm 5 \%$ (від 66,5 мг до 73,5 мг)	За п.3 ДФУ, 2.9.5
Однорідність маси	Відхилення в масі окремих капсул допускається в межах $\pm 7,5\%$ від середньої маси вмісту капсул. Тільки дві маси з 20 можуть мати відхилення від середньої маси вмісту капсул більше 7,5%, але не більше ніж удвічі	За п. 4 ДФУ, 2.9.5
Однорідність дозованих одиниць	Має відповідати вимогам ДФУ, 2.9.40. Вимоги вважаються виконаними, якщо приймальне число для 10 капсул менше або дорівнює 15, або кінцеве приймальне число, розраховане для 30 капсул, менше або дорівнює 15 і кожен індивідуальний вміст капсули становить не менше $(1-0,25) \times M$ і не більше $(1+0,25) \times M$	За п. 5 ДФУ, 2.9.40, 2.2.29
Розпадання	Не більше 30 хв.	За п. 6 ДФУ, 2.9.1 (з дисками)

Продовж. табл. 4.13

1	2	3
Супровідні домішки	Не більше 0,2 % будь-якої домішки Не більше 0,5 % суми домішок	За п. 7 ДФУ, 2.2.29
Розчинення	Не менше 75 % (Q) за 45 хв.	За п. 8 ДФУ, 2.9.3, 2.2.25
Мікробіологічна чистота	Загальна кількість аеробних мікроорганізмів (ТАМС) – критерій прийнятності: $\leq 10^3$ КУО/г. Загальна кількість дріжджових та пліснявих грибів (ТУМС) - критерій прийнятності: $\leq 10^2$ КУО/г. Escherichiacoli: відсутність в 1 г.	За п. 9, ДФУ, 2.6.12; 2.6.13, 5.1.4
Кількісне визначення $C_{14}H_{24}Cl_2N_2O_3$ (триметазидин дигідрохлорид)	В 1 капсулі: на момент випуску: від 19,0 мг до 21,0 мг, у перерахунку на середню масу капсули протягом терміну придатності: від 18,0 мг до 22,0 мг, у перерахунку на середню масу капсули	За п. 10, ДФУ, 2.2.29, 2.2.46

4.3.1 Вивчення кінетики розчинення капсул з триметазидину дигідрохлоридом

Вивчення кінетики вивільнення АФІ є ключовим у виборі та оцінці складу препарату в процесі розробки. Кінетика або профілі вивільнення - це залежність концентрації АФІ, що перейшла в розчин, від часу вивільнення. Дослідження профілів вивільнення використовуються для підтвердження еквівалентності генериків *in vitro*, а також вони можуть бути використані при розробці ГЛЗ в іншій ЛФ, такої як капсули в порівнянні з існуючою на фармацевтичному ринку формою (таблетки), а також при внесенні змін до реєстраційного досьє (введення альтернативної субстанції, зміни технології, складу та форми препарату, введення нової дози тощо) [108 - 110].

Об'єктами дослідження є препарат триметазидину дигідрохлориду, капсули по 20 мг і референтний препарат «Продуктал» таблетки, п/о по 20 мг («Les

Laboratories Servier», Франція). Ці препарати відносяться до пероральних препаратів з негайним вивільненням, містять однакову кількість активної речовини триметазидину дигідрату - 20 мг, але мають різні допоміжні речовини і різну лікарську форму: капсули та таблетки.

Відповідно до властивостей активної речовини триметазидину дигідрохлорид має «високу розчинність» і «високу проникність» (біодоступність складає 90 %), тобто відноситься до I класу розчинності за БКС [111, 112].

За допомогою порівняльної кінетики вивільнення АФІ є можливість передбачити, як поведе себе в організмі досліджуваний препарат [113]. Тому розробка методики для дослідження кінетики розчинення є ключовою при створенні нового препарату [114]. Кількісне визначення триметазидину дигідрохлориду проводили методом абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій області спектру (ДФУ, 2.2.25). Вивчення кінетики вивільнення *in vitro* проводили на апараті «Erweka», використовуючи прилад з кошиком, відповідно до вимог ДФУ 2.9.3, використовуючи наступні умови: в трьох стандартних середовищах організму: при рН 1,2 (середовище шлунку), рН 4,5 (середовище дванадцятипалої кишки) і рН 6,8 (середовище кишечника); об'єм середовища розчинення – 900 мл; швидкість обертання кошика – 100 об/хв; час розчинення – 45 хв; температура середовища розчинення – $(37 \pm 0,5)^{\circ}\text{C}$. Відбір проб проводили через 15, 30 і 45 хв. Отримані проби фільтрували через бумажний фільтр «синя стрічка». Відібраний об'єм компенсували відповідним середовищем розчинення. Для отримання статистично достовірних результатів дослідження проводили на 12 зразках кожного з об'єктів. Для кожного інтервалу часу проводили розрахунок стандартного відхилення середнього значення (SD), яке повинно витримувати наступні вимоги: повинно бути менше 10%, починаючи з другого і до останніх точок контролю; менше 20% для першої часової точки.

Еквівалентність кінетики розчинення ЛП в різних лікарських формах оцінюють за значенням фактору подібності (f_2) [115].

$$f_2 = 50 \times \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right)_{t=1}^n (R_{(t)} - T_{(t)})^2 \right]^{0,5} \times 100 \right\}, \quad (4.1)$$

де:

- n – кількість точок контролю;
- $R_{(t)}$ – середнє значення кількісного визначення активної субстанції, яке перейшло в розчин в кожній вказаній точці відбору, при дослідженні референтного препарату (у відсотках);
- $T_{(t)}$ – середнє значення кількісного визначення активної субстанції, яке перейшло в розчин в кожній вказаній точці відбору, при дослідженні препарату (у відсотках).

Якщо за 15 хв вивільнення більше 85 % діючої речовини з препарату, то кінетику розчинення вважають еквівалентною без математичної оцінки.

Кінетичні криві розчинення триметазидину дигідрохлориду для препарату триметазидину дигідрохлориду, капсули по 20 мг і референтного препарату «Предуктал» таблетки по 20 мг в трьох середовищах розчинення наведені на рис. 4.12 - 4.14.

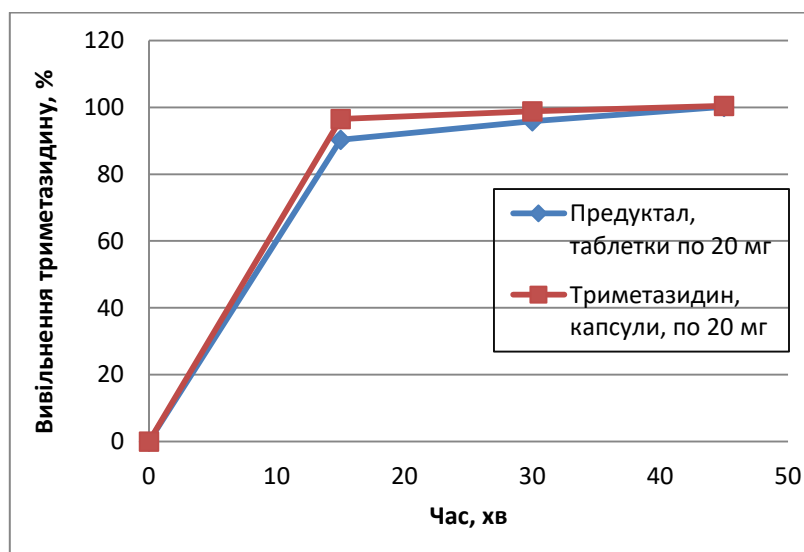


Рис. 4.12 Профілі кінетики розчинення препаратів триметазидину дигідрохлориду, капсули по 20 мг і «Предуктал», таблетки по 20 мг в середовищі з хлористоводневою кислотою pH 1.2 ($n = 12$)

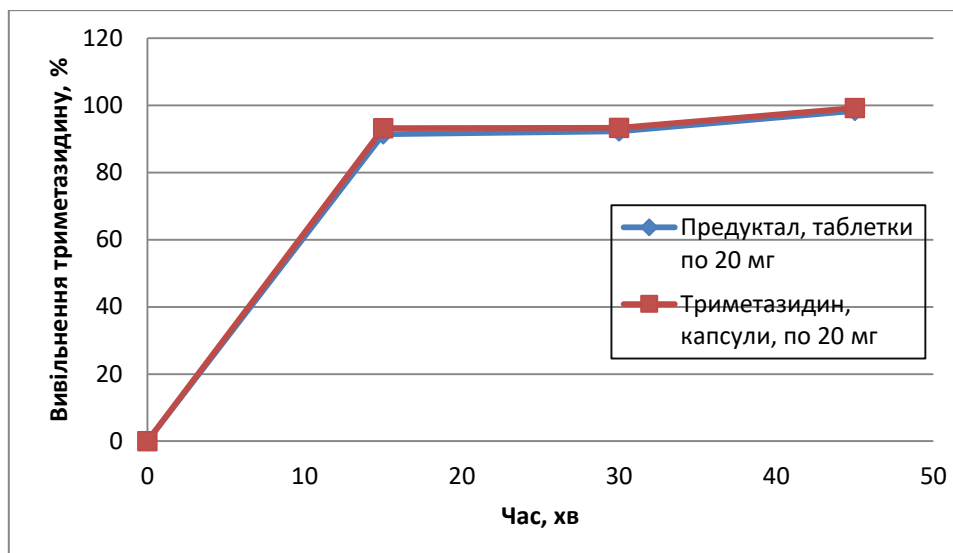


Рис. 4.13 Профілі кінетики розчинення препаратів триметазидину дигідрохлориду, капсули по 20 мг і «Предуктал», таблетки по 20 мг в середовищі ацетатного буферного розчину pH 4.5 (n = 12)

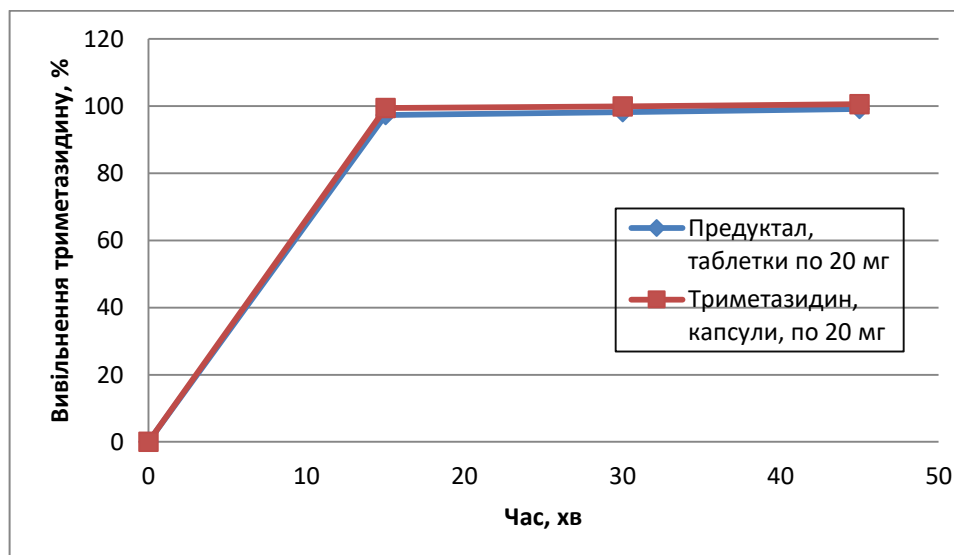


Рис. 4.14 Профілі кінетики розчинення препаратів триметазидину дигідрохлориду, капсули по 20 мг і «Предуктал», таблетки по 20 мг в середовищі фосфатного буферного розчину pH 6.8 (n = 12)

На підставі отриманих даних встановлено, що для досліджуваних препаратів спостерігається еквівалентність профілів розчинення для всіх досліджуваних середовищ розчинення (рН 1.2, 4.5 і 6.8). В середовищі з хлористоводневою кислотою рН 1.2, в середовищі ацетатного буферного розчину з рН 4.5 і в середовищі фосфатного буферного розчину з рН 6.8 за 15 хв більше 85 % діючої речовини переходить у розчин, отже, профілі розчинення (кінетичні криві розчинення) даних препаратів в цих середовищах подібні, а препарати в них є «дуже швидко розчинними». Величина стандартного відхилення (*SD*) для всіх результатів не перевищує 10 %, що відповідає вимогам та пред'являється до даної величини відповідно до ДФУ 1.2.

Таким чином, порівняльна кінетика вивільнення, статистична обробка та значення фактору подібності доводять еквівалентність профілів вивільнення створеного препарату та референтного препарату в середовищах з рН 1.2, 4.5 і 6.8.

4.4 Техніко-економічне обґрунтування виробництва капсул з триметазидину дигідрохлоридом

На вітчизняному ринку представлено 9 торгових найменувань за МНН Триметазидин вітчизняного й іноземного виробництва [116]. Встановлено, що такі ЛЗ випускаються переважно у формі таблеток, вкритих оболонкою. Тільки один препарат Предуктал® виробництва «Egis» (Угорщина) представлений у формі капсул пролонгованої дії.

Варто зауважити, що у роздрібній аптечній мережі присутні не всі ЛЗ, які зареєстровані в державному реєстрі ЛЗ. Зокрема, йдеться про Кардуктал табл. в/о, 20 мг виробництва ПрАТ «Технолог» (Україна). У державному реєстрі оптово-відпускних цін на ЛЗ станом на 26.06.2024 р. зі змінами задекларовані ціни лише на 50% препаратів, зареєстрованих в Україні за МНН Триметазидин: «Кардазин-

Здоров'я», «Триметазидин-Астрафарм» і «Кардуктал» (Україна), а також «Карметадин» (Туреччина) [89]. Відповідно до чинного законодавства саме ці ЛЗ можуть закуповуватися за кошти бюджету [117]. Проведено аналіз цін і їх доступність за МНН Триметазидин, для чого були розраховані показники ліквідності й адекватності платоспроможності (табл. 4.14). Для розрахунків використані показники цін в аптеках та з реєстру задекларованих ОБЦ.

Згідно даних ВООЗ, АТС/DDD-індекс для триметазидину дигідрохлориду складає 40 мг (з негайним вивільненням) та 70 мг для пролонгованих форм (за рекомендацією виробника). Даний препарат рекомендовано відпускати за рецептом.

За результатами аналізу та розрахунків встановлено, що в цілому препарати даної групи є доступними для населення. Вказана МНН не входить до програми медичних гарантій («Доступні ліки»), тож пацієнти купують ці ЛЗ за власний кошт. Аналіз свідчить, що роздрібні ціни на препарати триметазидину дигідрохлориду вітчизняного виробництва коливаються у межах від 2,65 до 6,96 грн у розрахунку на визначену добову дозу (DDD). Іноземні препарати дещо дорожчі – від 3,25 до 8,42 грн [118].

Для оцінки рівня конкуренції на ринку й доступності ЛЗ груп для населення розраховувалися коефіцієнти ліквідності цін C_{liq} за формулою:

$$C_{liq} = \frac{P_{\max} - P_{\min}}{P_{\min}}, \quad (4.2)$$

де $P_{\max}$ – максимальна ціна ЛЗ за відповідний період часу;

$P_{\min}$ – мінімальна ціна ЛЗ за відповідний період часу.

Коефіцієнти адекватності платоспроможності ($C_{a.s.}$) визначали за формулою:

$$C_{a.s.} = \frac{Pr}{W_{a.w}} \times 100 \%, \quad (4.3)$$

де Pr – середня роздрібна ціна ЛЗ за певний період;

$W_{a.w.}$ – середня заробітна плата за певний період.

Так, вітчизняними виробниками виробляються препарати Триметазидину у формі таблеток, вкритих оболонкою і ці препарати є найбільш доступними – за ціною від 2,65 до 6,96 грн за визначену добову дозу. Таблетки з модифікованим вивільненням переважно іноземного виробництва, дещо дорожчі – від 3,25 до 8,42 грн за DDD. Відповідно, вищим є і показник адекватності платоспроможності, але не критично. Капсульна форма представлена препаратом Предуктал виробництва Угорщини, роздрібна ціна у розрахунку за DDD коливається в інтервалі від 8,83 до 12,28 грн. Показник адекватності платоспроможності для даного ЛЗ є найвищим з аналізованої групи препаратів та знаходиться в інтервалі від 1,84 до 5,12.

Таблиця 4.14

Аналіз цін на препарати за МНН Триметазидин за країнами походження та формами випуску

	Назва препарату, виробник/ країна	Кільк. в уп.	Задекл. ОВЦ, грн	Роздр. ціна за упак., грн		Ціна за DDD, грн		C _{liq}	C _{a.s}
				мін	макс	мін	макс		
таблетки, вкриті оболонкою	КАРДАЗИН-ЗДОРОВ'Я табл. в/о, 20 мг ТОВ «ФК «Здоров'я», ТОВ «Фармекс Груп», Україна	30x2	103,12	79,54	112,94	2,65	3,76	0,42	0,56
	ТРИМЕТАЗИДИН-АСТРАФАРМ табл. в/о, 20 мг ТОВ «Астрафарм», Україна	30x2	184,00	113,50	208,96	3,78	6,96	0,84	0,94
	КАРДУКТАЛ табл. в/о, 20 мг ПрАТ "Технолог", Україна	10x6	56,00	—	—	—	—	—	—
		10x3	29,40	—	—	—	—	—	—
таблетки, вкриті оболонкою, з модифікованим вивільненням	ТРИДУКТАН МВ табл. в/о з модиф. вивільн., 35 мг ТОВ «Фарма Старт», Україна	60	—	223,29	360,60	3,72	6,01	0,61	1,70
	КАРМЕТАДИН табл. в/о з модиф. вивільн., 35 мг Уорлд Медіцин Ілач Сан. Ве Тідж. А.Ш., Туреччина	30x2	193,13	195,01	294,00	3,25	4,90	0,51	1,42
	ПРЕДУКТАЛ® MR табл. в/о з модиф. вивільн., 35 мг Лабораторії Серв'є Індастрі, Франція, Анфарм, Польща	30x2	—	303,50	505,00	5,06	8,42	0,67	2,35
капсули	ПРЕДУКТАЛ® ОД 80 мг капсули пролонг. дії 80 мг ЗАТ Фарм. завод Егіс, Угорщина	10x3	—	265,00	368,28	4,42	6,14	0,39	1,84
		10x9	—	764,92	992,97	4,25	5,52	0,30	5,12

На наступному етапі з метою обґрунтування економічної доцільності виробництва препарату з триметазидину дигідрохлоридом у формі капсул було проведено компаративний (порівняльний) аналіз калькуляції собівартості вказаного ЛЗ у таблетованій та капсульованій формах.

Так, базова технологія виробництва таблеток передбачає шість стадій загальної тривалості 22 години, нова технологія капсул складає чотири стадії та відповідно триває 8 годин (на 14 годин менше) (рис. 4.15) [119].

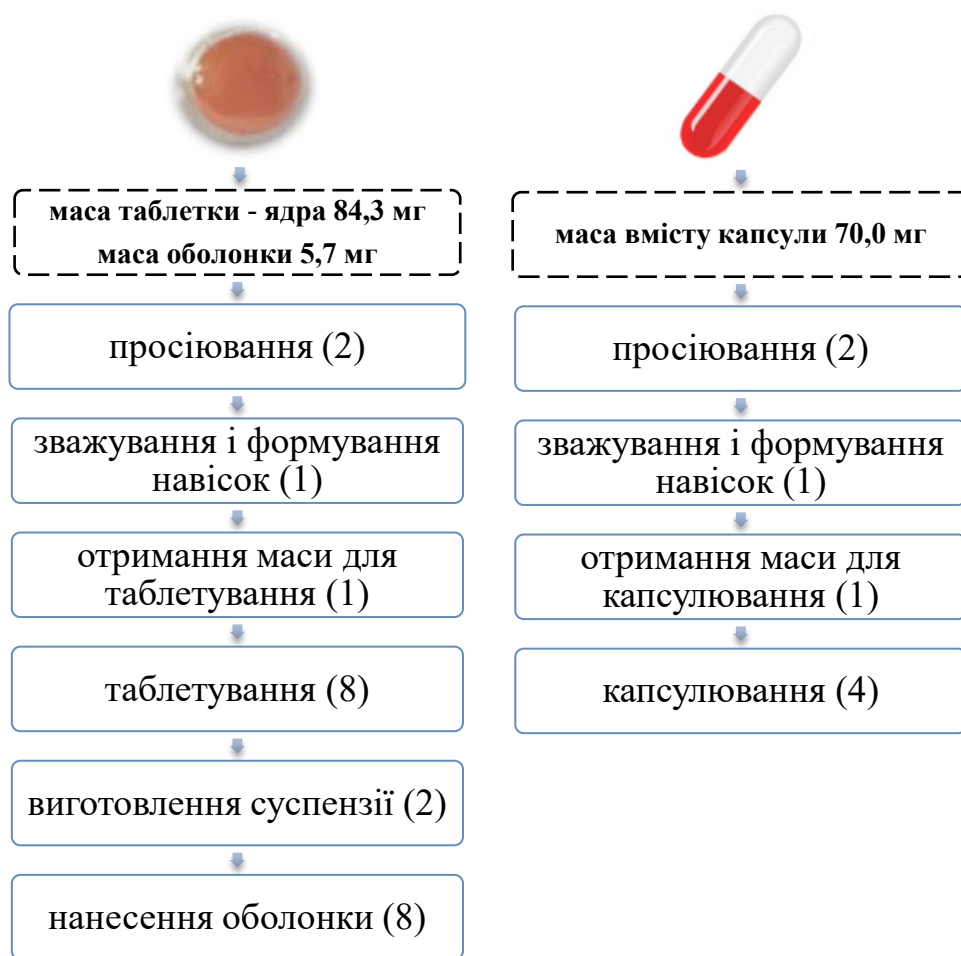


Рис. 4.15 Стадії виробництва з годинами таблеток і капсул з триметазидину дигідрохлоридом (20,0 мг)

Проведено розрахунки собівартості виробництва препаратів з триметазидину дигідрохлоридом у формі таблеток і капсул (табл.4.15 - 4.16).

Таблиця 4.15

Калькуляція вартості таблеток з триметазидину дигідрохлоридом

20 мг №30 «Кардазин-Здоров'я»

Калькуляційна одиниця – 1 тис. упак.

Склад таблетки, мг

Триметазидин дигідрохлорид – 20,0

Лактоза моногідрат – 49,3

Крохмаль кукурудзяний – 10,7

Пласдон К-25 – 2,3

Магнію стеарат – 0,9

Кремнію діоксид – 1,1

Склад оболонки

Гіпромелоза – 2,7

Титану діоксид – 2,0

Фарбник Сепісперс сухий червоний – 1,0

Найменування	Од. вимір.	Норма	Ціна, грн	Сума, грн
основні матеріали				
Триметазидин дигідрохлорид	кг	0,6	9600,00	5760,00
Лактоза моногідрат	кг	1,479	200,00	295,80
Крохмаль кукурудзяний	кг	0,321	43,50	14,00
Пласдон К-25	кг	0,069	1040,00	71,70
Магнію стеарат	кг	0,027	310,00	8,40
Кремнію діоксид	кг	0,033	200,00	6,60
Гіпромелоза	кг	0,081	311,00	25,20
Титану діоксид	кг	0,06	207,00	12,40
Фарбник Сепісперс сухий червоний	кг	0,03	3100,00	93,00
Всього				6287,10

Статті калькуляції	Сума, грн	
	1 спосіб*	2 спосіб**
1	2	3
Основні матеріали	6287,00	6287,00
Допоміжні матеріали	700,00	700,00
Транспортно-заготівельні витрати (1,5 % від суми основних і допоміжних матеріалів)	105,00	105,00

Продовж. табл. 4.15

1	2	3
Зарплата основна	3400,00	3400,00
Зарплата додаткова	2100,00	2100,00
Нарахування на заробітну плату (22 % ФЗП)	1210,00	1210,00
Загальновиробничі витрати (300 % основної заробітної плати)	10200,00	10200,00
Виробнича собівартість	24002,00	24002,00
Адміністративні витрати	3840,00	8840,00
Витрати на збут	2160,00	1360,00
Інші витрати	1680,00	2380,00
Повна собівартість	31682,00	36582,00
Прибуток (рентабельність 40%)	12673,00	14633,00
ПДВ 7%	3104,80	3585,00
Відпускна ціна заводу	47459,60	54785,00

*у розрахунках за першим способом адміністративні витрати, витрати на збут та інші витрати – співвідносяться з виробничою собівартістю (відповідно, 16%, 9 % та 7 %)

**другий спосіб передбачає, що адміністративні витрати, витрати на збут та інші витрати – визначаються виходячи з основної заробітної плати основних виробничих працівників (відповідно 260%, 40% та 70%)

Таблиця 4.16

Калькуляція вартості капсул з триметазидину дигідрохлоридом 20 мг №30

Калькуляційна одиниця – 1 тис. упак.

Склад, мг

Триметазидин дигідрохлорид	20,0
Лактоза моногідрат 200/25	30,0
Маніт PARTECK M 200	10,0
Суміш CompactCel MAB	10,0

Найменування	Од. вимір.	Норма	Ціна, грн	Сума, грн
1	2	3	4	5
основні матеріали				
Активний фармацевтичний інгредієнт	кг	0,6	9600,00	5760,00

Продовж. табл. 4.16

1	2	3	4	5
Лактоза моногідрат	кг	0,9	200,00	180,00
маніт PARTECK M 200	кг	0,3	214,00	64,20
CompaсtCel MAB	кг	0,3	380,00	114,00
Капсула желат. №4	1000 шт	-	80,00	2400,00
Всього				8518,20

Статті калькуляції	Сума, грн	
	1 спосіб*	2 спосіб**
Основні матеріали	8518,20	8518,20
Допоміжні матеріали	700,00	700,00
Транспортно-заготівельні витрати (1,5 % від суми основних і допоміжних матеріалів)	138,00	138,00
Зарплата основна	1900,00	1900,00
Зарплата додаткова	1200,00	1200,00
Нарахування на заробітну плату (22 % ФЗП)	682,00	682,00
Загальновиробничі витрати (300 % основної заробітної плати)	5700,00	5700,00
Виробнича собівартість	18838,00	18838,00
Адміністративні витрати	3012,00	4940,00
Витрати на збут	1695,00	760,00
Інші витрати	1318,00	1330,00
Повна собівартість	24853,00	25858,00
Прибуток (рентабельність 40%)	9941,00	10343,00
ПДВ 7%	2435,60	2534,00
Відпускна ціна заводу	37229,80	38735,00

*у розрахунках за першим способом адміністративні витрати, витрати на збут та інші витрати – співвідносяться з виробничою собівартістю (відповідно, 16 %, 9 % та 7 %)

**другий спосіб передбачає, що адміністративні витрати, витрати на збут та інші витрати – визначаються виходячи з основної заробітної плати основних виробничих працівників (відповідно 260%, 40% та 70%)

Вартість інгредієнтів при виробництві капсул є вищою на 35,5%, зокрема за рахунок вартості самих капсул. За рахунок скорочення стадій і, відповідно, тривалості виробництва партії (більш ніж вдвічі) можливо отримати суттєві економічні переваги [120].

Безперечно, це впливає на показники трудових витрат (основна і додаткова заробітна плата, відрахування від фонду оплати праці) та загальновиробничих витрат, зокрема, витрати на електроенергію при виробництві капсул становлять 484 грн замість 1276 грн при використанні технології таблетування.

Таким чином, за результатами проведених розрахунків виробнича собівартість упаковки таблеток препарату триметазидину дигідрохлориду (що включає матеріальні, трудові витрати, загальновиробничі витрати) становить 24,00 грн, у той час як розрахункова вартість капсул – 18,80 грн (на 28% дешевше).

Отже, за проведеними розрахунками оптово-відпускна ціна заводу-виробника (з ПДВ) за упаковку триметазидину дигідрохлориду табл. 20 мг №30 становитиме від 47,40 грн до 54,80 грн (середня ціна – 51,1 грн). Для капсульованої форми препарату з тим же АФІ оптово-відпускна ціна може бути встановлена у діапазоні 37,20–38,75 грн (у середньому 38,0 грн), що на 27,4–41,4% нижче, ніж таблетки з тим самим вмістом діючої речовини.

Нова технологія капсул з триметазидину дигідрохлоридом складається з 4 основних стадій (просіювання, зважування та формування наважок, отримання маси для капсулювання, інкапсулювання) процес виробництва триває 8 годин. Базова технологія таблеток включає 6 стадій (просіювання, зважування та формування наважок, отримання маси для таблетування, таблетування, приготування суспензії для оболонки, нанесення оболонки) та займає 22 години. На підставі проведених розрахунків встановлено, що при капсулюванні години скорочуються на 63%, кількість стадій на 33%, електроенергія – у 2,6 рази, а відпускна ціна виробника – у середньому на 35%. Перераховані фактори будуть позитивно впливати на доступність препарату (рис. 4.16).

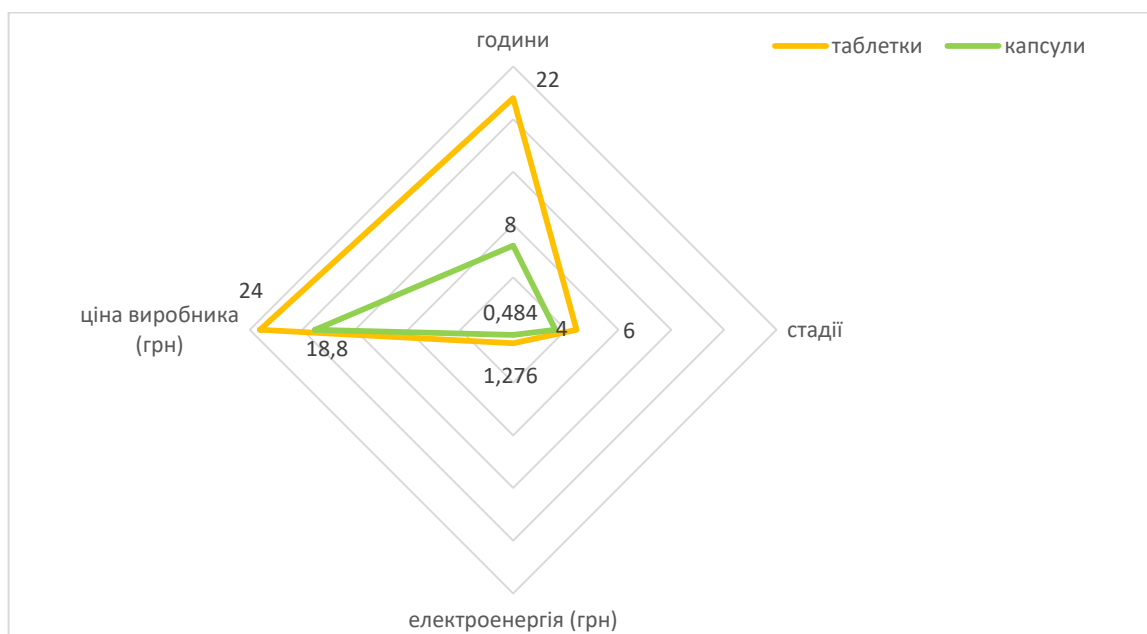


Рис. 4.16 Порівняльна характеристика основних технологічних та економічних показників при виробництві таблеток і капсул

Висновки до розділу 4

1. Проведено маркетинговий аналіз МНН триметазидин та встановлено, що на території України зареєстровано 12 ТН, з них 58,3% ЛЗ – вітчизняного виробництва. Серед препаратів аналізованої групи 83,3% - у формі таблеток, вкритих оболонкою та 16,7% - у формі капсул. Проведено аналіз асортименту, цін і показників доступності препаратів триметазидину дигідрохлориду на фармацевтичному ринку України.

2. Для поліпшення фармакотехнологічних властивостей субстанції триметазидину дигідрохлориду застосовували допоміжні речовини із групи наповнювачів: МКЦ 102, ди-кальцію фосфат 9214, маніт PARTECK M 200 і сахарозу марки В. Встановлено, що маніт PARTECK M 200 у кількості 10 мг покращує плинність, однорідність та гомогенність маси.

3. З метою уникнення грудкоутворення капсульованої маси, забезпечення її однорідності та гомогенності обрано комбіновану допоміжну речовину CompactCel®MAB. У результаті проведених досліджень по вибору допоміжних речовин для капсул обґрунтовано використані наступні допоміжні речовини: наповнювач лактоза моногідрат 200/25, наповнювач маніт PARTECK M 200 та CompactCel®MAB суміш розпушувача, вологорегулятора та ковзної речовини.

4. Розроблено та стандартизовано специфічні методики ідентифікації, кількісного визначення, супровідних домішок та тесту «Розчинення» для контролю якості препарату триметазидину дигідрохлориду у формі капсул з використанням методів рідинної хроматографії, адсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій області спектру та за характерною реакцією на хлориди.

5. Проведені валідаційні дослідження показали, що методика кількісного визначення триметазидину дигідрохлориду методом ВЕРХ є коректною і відповідає критеріям прийнятності, що пред'являються до валідаційних характеристик: специфічність, правильність, збіжність (прецизійність), лінійність, діапазон застосування. Також була розрахована повна невизначеність методики кількісного визначення триметазидину дигідрохлориду.

6. Здійснено порівняльні дослідження кінетики розчинення зразків препарату триметазидину дигідрохлориду, капсули по 20 мг з кінетикою розчинення референтного препарату «Предуктал» таблетки по 20 мг, на підставі яких встановлено еквівалентність профілів вивільнення в середовищах з рН 1.2, 4.5 і 6.8. Вивільнення більше 85 % триметазидину дигідрохлориду за 15 хв в усіх середовищах розчинення свідчить про подібність профілів розчинення та не потребує розрахунку фактору подібності f_2 .

7. Проведено порівняльний аналіз калькуляції собівартості виробництва препаратів у таблетках та капсулах з триметазидину дигідрохлоридом. Встановлено, що при капсулюванні години скорочуються на 63%, стадії на 33%,

електроенергія - у 2,6 рази, а вихідна ціна виробника на 28%. Перераховані фактори будуть позитивно впливати на доступність препарату.

Результати експериментальних досліджень розділу наведено в таких публікаціях:

1. Злагода В.С., Бобрицька Л.О. Аналіз кон'юнктури ринку триметазидину в Україні та Польщі для лікування серцево-судинних захворювань. *Анали Мечниковського Інституту*. 2023. №1. С. 90-96 DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.7721949>

2. Злагода В.С., Бобрицька Л.О. Вивчення впливу фармакотехнологічних та економічних чинників на фармацевтичну розробку капсул з триметазидином для лікування серцево-судинних захворювань. *Вісник фармації*. 2023. №2 (106). С.18-24 DOI: <https://doi.org/10.24959/nphj.23.114>

3. Злагода В.С., Германюк Т.А., Бобрицька Л.О., Шпичак О.С. Аналіз цільового фармацевтичного ринку кардіологічних препаратів. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії*: матеріали VI Міжнародної науково-практичної інтернет – конференції (м. Харків, 11-12 листопада 2021 р.). Харків. НФаУ., 2021. С. 333-335

4. Злагода В.С., Бобрицька Л.О. Маркетингові дослідження триметазидину на фармацевтичному ринку України. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології*: матеріали II Міжнародної науково-практичної конференції (м. Харків, 13 жовтня 2022 р.). Харків. НФаУ., 2022. С. 137-138

5. Злагода В.С., Бобрицька Л.О. Визначення тенденції стабільності для лікарського засобу триметазидин на фармацевтичному ринку України. *Формування Національної лікарської політики за умов впровадження медичного страхування: питання освіти, теорії та практики*: матеріали VI Всеукраїнської науково-освітньої internet конференції (м.Харків 14-15 березня 2023 р.). Харків. НФаУ.,

2023. С. 266-267

6. Злагода В.С., Бобрицька Л.О., Назарова О.С. Вивчення кінетики вивільнення капсул з триметазидину дигідрохлоридом. *Сучасна фармація: реалії сьогодення та перспективи розвитку*: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю (м. Одеса 9-12 квітня 2024 р.). Одеса, Одеський національний університет імені І. І. Мечникова., 2024. С. 226-229

7. Злагода В.С., Бобрицька Л.О., Назаркіна В.М. Аналіз доступності препаратів триметазидину на Вітчизняному фармацевтичному ринку. *Індустрія 4.0: сучасні напрями розвитку фармацевтичної галузі*: матеріали I Міжнародної науково-практичної конференції з нагоди 95-річчя І.М. Перцева (м. Харків 16 травня 2024 р.). Харків. НФаУ., 2024 р. С. 238- 244

8. Злагода В.С., Бобрицька Л.О. Вивчення впливу фармакотехнологічних та економічних чинників на фармацевтичну розробку капсул з триметазидином для лікування серцево-судинних захворювань: авт.пр.№119372 від 29 травня 2023р. (Особистий внесок: участь у написанні наукового твору та оформлення авторського права на твір

ВИСНОВКИ

Теоретично й експериментально обґрунтовано склад, технологію, методи контролю якості та економічна оцінка виробництва капсул з раувольфії екстрактом та триметазидину дигідрохлоридом для лікування ССЗ.

1. Проаналізовано та узагальнено сучасні матеріали літературних джерел щодо ССЗ, реалізації програми реімбурсації «Доступні ліки», асортименту ЛЗ для лікування ССЗ, стану ринку капсул у світі та Україні, тенденції їх розвитку. Описано новітні формоутворюючі матеріали для капсульних оболонок, які надають їм багато переваг, поліпшуючи біодоступність, розчинність, стабільність. Систематизовано вплив новітніх технологій капсулювання на біодоступність АФІ.

2. У результаті проведених експериментальних досліджень обґрунтовано доцільність застосування методу прямого інкапсулювання в технології ЛП з триметазидину дигідрохлоридом та раувольфії екстрактом для лікування ССЗ. Впровадження цього методу дозволить розширити асортимент нових ЛП, удосконалити існуючі технології і отримати ефективні та доступні вітчизняні ліки для споживача на фармацевтичному ринку України.

3. Для поліпшення технологічних властивостей порошку субстанції раувольфії екстракту застосовували допоміжні речовини із групи наповнювачів: Маніт PARTECK M 200, МКЦ 102, Ди-кальцію фосфат 9214 та PROSOLV®SMCC HD 90. Експериментально доведено, що багатофункціональність допоміжної речовини PROSOLV® SMCC HD 90 покращує плинність, гомогенність та однорідність маси порошку субстанції раувольфії екстракту та скорочує час розпадання капсул. На підставі проведених досліджень капсул з раувольфії екстрактом експериментально обґрунтовано використання наступних допоміжних речовин: Prosolv SMCC HD 90 (наповнювач, розпушувач та ковзна речовина), кальцію стеарат (змащувальна речовина) для отримання капсул.

4. При плануванні фармацевтичної розробки визначено цільовий профіль

якості капсул з раувольфії екстрактом, оцінено їх критичні показники, розроблено методи контролю якості з валідацією аналітичних методик. Запропоновано ідентифікацію діючої речовини проводити методом тонкошарової хроматографії та за характерною реакцією на алкалоїди. Визначення кількісного вмісту алкалоїдів групи резерпін-ресцинаміну, запропоновано проводити методом абсорбційної спектрофотометрії в видимій ділянці спектру за довжини хвилі 390 нм. Показано, що розроблена методика є коректною і відповідає критеріям прийнятності, що пред'являються до валідаційних характеристик. За результатами проведених досліджень складено специфікацію для контролю якості капсул раувольфії екстракту.

5. При проведенні порівняльного аналізу калькуляції собівартості виробництва таблеток та капсул з раувольфії екстрактом методом «витрати плюс» встановлено, що застосування технології прямого інкапсулювання скорочує години на 86 %, кількість стадій на 60 %, електроенергію на 91 %, та дозволяє знизити собівартість виробництва препарату на 37 %.

6. Для поліпшення технологічних властивостей субстанції триметазидину дигідрохлориду застосовували допоміжні речовини із групи наповнювачів: МКЦ 102, ди-кальцію фосфат 9214, маніт PARTECK M 200 і сахарозу марки В. Встановлено, що маніт PARTECK M 200 у кількості 10 мг покращує плинність, однорідність та гомогенність капсульної маси за рахунок поверхневої морфології частинок наповнювача маніту PARTECK M 200, яка забезпечує ефективну адсорбцію дрібнодисперсних частинок триметазидину дигідрохлориду на своїй поверхні.

7. З метою уникнення грудкоутворення капсульованої маси, забезпечення її однорідності та гомогенності обрано комбіновану допоміжну речовину CompactCel®МАВ: тонкодисперсна суміш порошків кремнію діоксиду, кальцію карбонату, мікрокристалічної целюлози і тальку. У результаті проведених

досліджень по вибору допоміжних речовин для капсул обґрунтовано використані наступні допоміжні речовини: наповнювач лактоза моногідрат 200/25, наповнювач маніт PARTECK M 200 та CompactCel®MAB суміш розпушувача, вологорегулятора та ковзної речовини.

8. Визначено цільовий профіль якості капсул та оцінено їх критичні показники для фармацевтичної розробки з триметазидину дигідрохлоридом. Розроблено та стандартизовано специфічні методики ідентифікації, кількісного визначення, супровідних домішок та тесту «Розчинення» для контролю якості капсул. Встановлено, що методика кількісного визначення триметазидину дигідрохлориду методом ВЕРХ є коректною і відповідає критеріям прийнятності, що пред'являються до валідаційних характеристик: специфічність, правильність, збіжність (прецизійність), лінійність, діапазон застосування. Складено специфікацію для контролю якості капсул з триметазидину дигідрохлориду.

9. При проведенні порівняльного аналізу калькуляції собівартості виробництва таблеток та капсул з триметазидину дигідрохлоридом встановлено, що при технології прямого інкапсулювання години технологічного циклу скорочуються на 63 %, кількість стадій на 33 %, електроенергія - у 2,6 рази, собівартість виробництва препарату на 28 %.

10. Фрагменти дисертаційного дослідження упроваджено у навчальний процес низки закладів вищої освіти України фармацевтичного (медичного) профілю, а також проведено апробацію технології та методи контролю якості розроблених капсул на базі ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я».

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. World Health Organization (WHO). Europe report warns of lethal levels of salt consumption and uncontrolled high blood pressure. URL: <https://www.who.int/europe/news/item/15-05-2024-cardiovascular-diseases-kill-10-000-people-in-the-who-european-region-every-day--with-men-dying-more-frequently-than-women> (Date of access: 01.09.2021).
2. World Head Federation. What is cardiovascular disease? URL: <https://world-heart-federation.org/what-is-cvd/> (Date of access: 11.08.2022).
3. Центр громадського здоров'я МОЗ України. Вбивця XXI століття: як вберегтися від серцево-судинних захворювань? URL: <https://phc.org.ua/news/vbivcyia-xxi-stolittya-yak-vberegtisya-vid-sercevo-sudinnikh-zakhvoryuvan> (дата звернення: 01.08.2024).
4. Сіренко Ю. М. Стан проблеми серцево-судинної захворюваності та смертності в Україні. *Ліки України*. 2022. Т. 258, вип. 2. С. 11-14. DOI: [10.37987/1997-9894.2022.2\(258\).264084](https://doi.org/10.37987/1997-9894.2022.2(258).264084).
5. European Society of Cardiology. URL: <https://www.escardio.org/> (Date of access: 01.09.2021).
6. Відповіді на поширені питання про міжнародні закупівлі. URL: <https://moz.gov.ua/article/news/vidpovidi-na-poshireni-pitannja-pro-mizhnarodni-zakupivli> (дата звернення: 20.05.2022).
7. МОЗ України. Закупівлі ліків. URL: <https://moz.gov.ua/zakupivli-likiv> (дата звернення: 15.05.2022).
8. Немченко А. С., Назаркіна В. М., Куриленко Ю. Є. Державні закупівлі в системі охорони здоров'я : навч. посіб. для здобувачів вищої освіти за освітньою програмою «Оцінка технологій охорони здоров'я». Харків : НФаУ, 2020. 236 с.
9. Доліновський Ю. С. Особливості проведення публічних закупівель товарів, робіт і послуг у сфері охорони здоров'я. *Вісник національного*

університету «Львівська політехніка». 2016. Вип. 860. С. 500-506 URL: http://science2016.lp.edu.ua/sites/default/files/Full_text_of_%20papers/vnulpurn_2016_850_75.pdf. (дата звернення: 01.08.2024).

10. Панфілова Г. Л., Богдан Н. С., Матушак М. Р. Дослідження проблем в організації проведення державних закупівель ліків за участю міжнародних організацій в Україні. *Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи* : матеріали IV міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 24-25 квіт. 2018 р. Харків, 2018. С. 134-136.

11. Медичні закупівлі України. URL: <https://mpu.gov.ua/uk> (дата звернення: 03.07.2022).

12. Публічний модуль аналітики BI ProZorro. URL: <https://bi.prozorro.org> (дата звернення: 01.08.2024).

13. Програма реімбурсації лікарських засобів і медвиробів. URL: <https://contracting.nszu.gov.ua/ogoloshennya-pro-ukladennya-dogovoriv/dostupni-liky> (дата звернення: 01.08.2024).

14. Національна служба здоров'я України. URL: <https://nszu.gov.ua/> (дата звернення: 01.09.2024).

15. Злагода В. С., Германюк Т. А., Бобрицька Л. О., Шпичак О. С., Назаркіна В. М. Аналіз централізованих публічних закупівель ліків в Україні зі залученням міжнародних організацій. *Фармацевтичний журнал*. 2022. Т. 77, вип. 2. С. 48-60. DOI: 10.32352/0367-3057.2.22.05.

16. Національної служби здоров'я України. Аналітичні панелі (Дашборди). URL: <https://edata.e-health.gov.ua/e-data/dashboard> (дата звернення: 01.09.2024).

17. Національної служби здоров'я України. Електронні рецепти на лікарські засоби: виписування та відпуск. URL: <https://edata.e-health.gov.ua/e-data/dashboard/reimb-prescription-details> (дата звернення: 01.09.2024).

18. Перелік лікарських засобів, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення.

<https://contracting.nszu.gov.ua/storage/editor/files/doc11.pdf> (дата звернення: 01.09.2024).

19. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument> (дата звернення: 03.08.2024).

20. Компендіум. Лікарські препарати. URL: <https://compendium.com.ua/uk/>. (дата звернення: 03.08.2024).

21. Куриленко Ю. Є., Немченко А. С. Ретроспективний аналіз ринку лікарських засобів для лікування серцево-судинних захворювань в Україні. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2018. Т. 55, вип. 3. С. 57-63. DOI: [10.24959/uekj.18.24](https://doi.org/10.24959/uekj.18.24).

22. Немченко А. С., Куриленко Ю. Є. Маркетингові дослідження фармацевтичного ринку лікарських засобів для лікування серцево-судинних захворювань. *Фармацевтичний часопис*. 2018. Вип. 2. С. 77-81 DOI: 10.11603/2312-0967.2018.2.9086.

23. Злагода В. С., Бобрицька Л. О., Кужілко Д. В., Галицька Я. В., Тертишний О. Є. Маркетингові дослідження шприців з попередньо набраними в них препаратами в Україні. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* : матеріали VII Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 24-25 листоп. 2022 р. Харків : НФаУ, 2022. С. 380-381.

24. Злагода В. С., Бобрицька Л. О., Тертишний О. Є. Шприці попереднього наповнення як сучасна лікарська форма на фармацевтичному ринку. *Youth Pharmacy Science* : матеріали III Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 7-8 груд. 2022 р. Харків : НФаУ, 2022. С. 424-425.

25. Чуєшов В. І., Гладух Є. В., Сайко І. В., Ляпунова О. О., Січкара А. А., Крутських Т. В., Рубан О. А. Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студентів вищих фармац. навч. закладів і фармац. ф-тів вищих мед. навч. закладів. Харків : НФаУ, 2012. 694 с.

26. Drug Delivery: Fundamentals and Applications. Second Edition / Ed. By Anya Hillery, Kinam Park. London, 2017. 632 p. URL: <http://kinampark.com/T-DrugDel/files/3.%20Solid%20Dosage%20Forms%20-%20Capsules.pdf> (Date of access: 11.08.2022).
27. Drogozov S. M., Shtrygol S. Y, Shchekina E. G. Pharmacology to help the student, pharmacist and doctor : Textbook-directory. Kharkov, 2013. P. 444-452.
28. Тверді капсули: історія постійних змін та удосконалень. *Фармацевтична галузь*. 2013. № 2 (37). С. 27-31.
29. Могилюк В. Виробництво та тестування мультипартикулярних систем: сучасний стан. *Фармацевтична галузь*. 2021. № 3 (86). С. 42-47.
30. Сучасні досягнення в галузі виробництва твердих та м'яких капсул // *Фармацевтична галузь*. 2015. № 3 (50). С. 22-28.
31. Polaris Market Research. URL: <https://www.polarismarketresearch.com/> (Date of access: 22.04.2023).
32. Capsugel®. URL: <https://www.capsugel.com> (Date of access: 10.01.2024).
33. Майбутнє м'яких капсул: новий погляд на виробництво веганських харчових добавок. *Фармацевтична галузь*. 2024. № 1 (100). С. 36-37.
34. Злагода В. С., Бобрицька Л. О., Ковальов В. В. Вплив оболонки капсул на біодоступність ліків. *Індустрія 4.0: сучасні напрями розвитку фармацевтичної галузі з нагоди 95-річчя І. М. Перцева* : матеріали І Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 16 трав. 2024 р. Харків, 2024. С. 47–50.
35. Williams H. D., Trevaskis N. L., Charman S. A., Shanker R. M., Charman W. N., Pouton C. W. Strategies to address low drug solubility in discovery and development. *Pharmacol Rev.* 2013. № 65 (1). P. 315-499. DOI: 10.1124/pr.112.005660.
36. Successful oral delivery of poorly water-soluble drugs both depends on the intraluminal behavior of drugs and of appropriate advanced drug delivery systems / B. J. Boyd et al. *Eur J Pharm Sci.* 2019. № 137. P. 104967. DOI: 10.1016/j.ejps.2019.104967.

37. Злагода В. С., Бобрицька Л. О., Міщенко В. І., Іжжаї Фахд. Інновації та тенденції капсул, як лікарської форми на фармацевтичному ринку. *Формування Національної лікарської політики за умов впровадження медичного страхування: питання освіти, теорії та практики* : матеріали VII Всеукр. наук.-освітньої internet конф., м. Харків, 13-14 берез. 2024 р. Харків, 2024. С. 261-269.

38. Капсули: переваги, недоліки та вектор майбутнього розвитку. *Щотижневик аптека*. 2022. URL: <https://www.apteka.ua/article/646796> (дата звернення: 05.10.2022).

39. Кулицький С. Фармацевтична галузь і фармацевтичний ринок в Україні: стан і проблеми розвитку. *Україна: події, факти, коментарі*. 2019. Вип. 6. С. 41–53.

40. Ковінько О. М. Фармацевтичний ринок України як рушійний важіль розвитку економіки. Науковий вісник Ужгородського національного університету. Серія: Міжнародні економічні відносини та світове господарство. 2017. вип. 11. С. 56–59.

41. Про затвердження Положення про Державний реєстр лікарських засобів : Постанова Кабінету Міністрів України № 411 від 31.03.2004 р. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/411-2004-%D0%BF#Text> (дата звернення: 05.10.2022).

42. Злагода В. С., Бобрицька Л. О. Сегментація сучасних лікарських форм на фармацевтичному ринку України. *Вісник фармації*. 2022. № 2 (104). С.45-48. DOI:[10.24959/nphj.22.94](https://doi.org/10.24959/nphj.22.94).

43. Державна фармакопея України / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». 1-е вид. Харків : Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». 2004. 292 с.

44. Злагода В. С., Германюк Т. А., Шпичак О. С., Бобрицька Л. О. Аналіз твердих лікарських форм з модифікованим вивільненням на фармацевтичному ринку України. *Відкриваємо нове сторіччя: здобутки та перспективи* : матеріали

наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 100-річчю Національного фармацевтичного університету, м. Харків, 10 верес. 2021 р. Харків : НФаУ, 2021. С. 377-378.

45. Злагода В. С., Германюк Т. А., Бобрицька Л. О., Шпичак О. С. Аналіз асортименту капсул на фармацевтичному ринку України. Сучасні досягнення фармацевтичної технології : зб. наук. пр. Харків : НФаУ, 2021. Вип. 9. С. 212-2123.

46. Злагода В. С. Підшкірні капсули на фармацевтичному ринку України. *Actual problems of practice and science and methods of their solution* : Abstracts of IV International Scientific and Practical Conference, Milan, Italy, January 31 – February 02, 2022. Milan, 2022. P. 468-469.

47. Дроговоз С. М. Фармакологія на допомогу лікарю, провізору, студенту : підруч.-довід. Харків : НФаУ, 2017. 480 с.

48. Mohylyuk V., Patel K., Scott N., Richardson C., Murnane D., Liu F. Wurster Fluidised Bed Coating of Microparticles: Towards Scalable Production of Oral Sustained-Release Liquid Medicines for Patients with Swallowing Difficulties. *AAPS PharmSciTech*. 2019. Vol. 21, № 1. P. 3.

49. Передерій В. Г., Ткач С. М. Основи внутрішньої медицини : підруч. для студентів вищих мед. навч. закладів. Вінниця : Нова Книга, 2009. Т. 1. 640 с.

50. Legg T. J., Laurent A. L., Leyva R., Kellstein D. Ibuprofen Sodium Is Absorbed Faster than Standard Ibuprofen Tablets: Results of Two Open-Label, Randomized, Crossover Pharmacokinetic Studies. *Drugs in R&D*. 2014. Vol. 14, № 4. P. 283–290. DOI: [10.1007/s40268-014-0070-8](https://doi.org/10.1007/s40268-014-0070-8).

51. Нурофен®. URL: <https://www.nurofen.ua/> (дата звернення: 05.08.2024).

52. Current challenges and future perspectives in oral absorption research: An opinion of the UNGAP network / Z. Vinarov et al. *Adv Drug Deliv Rev*. 2021. Vol. 171. P. 289-331. DOI: 10.1016/j.addr.2021.02.001.

53. Злагода В. С., Бобрицька Л. О., Шпичак О. С. Капсули - лідер інновацій сьогодення. *Актуальні питання медико-біологічних і фармацевтичних наук* :

матеріали IV Всеукр. студентської наук.-практ. конф., м. Житомир, 30 берез. 2024 р. Житомир, 2024. С. 28–29.

54. Як наука про полімери змінює функціональну роль капсул // *Фармацевтична галузь*. 2018. Т. 71, № 6. С. 72-74.

55. Ковальова А. М. Раувольфія. *Фармацевтична енциклопедія*. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/8251/rauvolfiya> (дата звернення 20.08.2024).

56. European Pharmacopoeia. 10th edition. Strasbourg, 2008. 1741 p.

57. Манський О. А. Лактоза моногідрат. *Фармацевтична енциклопедія*. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/2031/laktoza> (дата звернення: 05.08.2024).

58. Маслій Ю. С. Целюлоза мікрокристалічна. *Фармацевтична енциклопедія*. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/97/celyuloza-mikrokristalichna> (дата звернення: 05.08.2024).

59. Рибачук В.Д. Кальцію фосфат двоосновний. *Фармацевтична енциклопедія*. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/3424/kalciyu-fosfat-dvoosnovnij>. (дата звернення: 05.08.2024).

60. Parateck® M Excipient. Keep your formulation safe. URL: <https://www.sigmaaldrich.com/deepweb/assets/sigmaaldrich/product/documents/203/037/parateck-m-excipient-fl4687en-mk.pdf> (дата звернення: 05.08.2024).

61. Сахароза для прямого пресування Comptri виробництва корпорації Südzucker (Германія). *Фармацевтична галузь*. 2014. № 5 (46). С. 28-29.

62. CompactCel®MAB. Less humidity in your tableting mass? Why not! URL: https://shop.biogrand.com/wp-content/uploads/2020/10/CompactCel-MAB.BIOGRUND.en_.pdf (Date of access: 05.08.2024).

63. Малиновська С. А. Натрію кроскармелоза. *Фармацевтична енциклопедія*. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/1196/natrij-kroskarmeloza> (дата звернення: 05.08.2024).

64. Рибачук В. Д., Сліпченко Г. Д. Кальцію стеарат. *Фармацевтична енциклопедія*. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/3422/kalciyu-stearat> (дата звернення: 05.08.2024).

65. PROSOLV® SMCC (виробник «JRS PHARMA», Німеччина). URL: <https://www.jrs.cn/pharma-wAssets/docs/brochures/br-prosolv-smcc-1809.pdf> (дата звернення: 05.08.2024).

66. Перцев І. М. Тальк. *Фармацевтична енциклопедія*. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/2131/talk> (дата звернення: 05.08.2024).

67. Перцев І. М. Аеросил. *Фармацевтична енциклопедія*. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/2648/aerosil> (дата звернення: 05.08.2024).

68. Державна фармакопея України / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». 1-е вид. Харків : Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2001. 556 с.

69. Назаркіна В. М., Немченко А. С., Косяченко К. Л., Бабенко М. М. Методологія ціноутворення на лікарські засоби в системі охорони здоров'я : монографія. Київ : «Фармацевт Практик», 2022. 288с.

70. Немченко А. С., Назаркіна В. М. Обґрунтування методичних підходів до управління собівартістю виробництва ЛЗ. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2015. Т. 41, № 3. С. 38–43.

71. Настанова 00069. Гіпертензія: обстеження та стартове лікування. URL: <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/2988> (дата звернення: 16.11.2023).

72. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Профілактика серцево-судинних захворювань : Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 13.06.2016 № 564. URL: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016_564_ykpmd_pssz.pdf (дата звернення: 05.05.2023).

73. Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. URL: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=C02AA&showdescription=no (Date of access: 05.05.2023).
74. Інструкція для медичного застосування Раунатину (raunatinum). URL: <https://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=7524> (дата звернення: 05.08.2024).
75. ShopApotheke. URL: <https://www.shop-apotheke.com/> (Date of access: 12.03.2023).
76. Zlahoda V., Bobrytska L. Research of the pharmaceutical market of rauwolphia extract abroad. *Modern research in science and education* : Proceedings of V International Scientific and Practical Conference, Chicago, USA, 11-13 January 2024. Chicago, 2024. P. 180-182.
77. Germanyuk T., Bobrytska L., Ivko T., Fares R. Diaplant: development of technology and pharmacoeconomic evidence of therapy: Monograph. LAR : Lambert Academic Publishing, 2019. 60 p.
78. Fares R., Bobrytska L., Germanyuk T., Kryvoviaz O., Ivko T., Toziuk O., Balicka O., Bobrowska O. Diaplant: Manufacturing technology and rationalization of costs of acute intestinal infection pharmacotherapy. *International Journal of Green Pharmacy*. 2017. Vol. 11, № 3. P. 584-589.
79. Злагода В. С., Бобрицька Л. О., Халілова С. Н. Застосування технології капсулювання при розробці нових лікарських засобів. *Сучасні досягнення фармацевтичної справи* : зб. наук. пр. X Міжнар. наук.-практ. конф., 10-11 листоп. 2022 р. Харків : НФаУ, 2022. Вип. 1. С. 125-126.
80. Злагода В. С., Бобрицька Л. О., Шаліна Я. Д. Застосування технології прямого капсулювання в розробці нових лікарських препаратів. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології* : матеріали III Міжнар. наук.-практ. конф., присвяч. 100-річчю з Дня народж. Д. П. Сала, м. Харків, 24 листоп. 2023 р. Харків, 2023. С. 297-298.
81. Державна фармакопея України / ДП «Науково-експертний

фармакопейний центр». 2-е вид. Харків : Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». 2015. 573 с.

82. Демчук М. Б., Грошовий Т. А., Леськів О. М., Маланчук Н. В. Порівняльні дослідження деяких марок лактози як наповнювачів для прямого пресування таблеток. *Фармацевтичний часопис*. 2021. № 2. С. 5-13 DOI: 10.11603/2312-0967.2021.2.12056.

83. Рубан О. А., Перцев І. М., Куценко С. А., Маслій Ю. С. Допоміжні речовини у виробництві ліків. Харків : Золоті сторінки, 2016. 720 с.

84. Злагода В. С., Бобрицька Л. О. Багатофункціональність Prosolv® SMCC в технології прямого капсулювання. *Актуальні питання медико-біологічних і фармацевтичних наук* : матеріали III Всеукр. студентської наук.-практ. конф. м. Житомир, 30 берез. 2023 р. Житомир, 2023. С. 61-62.

85. Шпичак О. С., Бобрицька Л. О., Злагода В. С., Мусозода С. М. Вплив допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості маси для капсулювання з екстрактом раувольфії. *Фармацевтичний ринок Таджикистану: проблеми та перспективи* : матеріали міжнарод. науч.-практ. конф. Душанбе, 2023. С. 136-138.

86. Злагода В. С., Бобрицька Л. О. Дослідження економічних та технологічних аспектів при розробці лікарського препарату з екстракту раувольфії : авторське право на твір № 126310 від 08 травня 2024р.

87. Злагода В. С., Германюк Т. А., Бобрицькая Л. О., Шпичак О. С. Контроль якості в технології фармацевтичних капсул. *Перспективи розвитку біології, медицини і фармації* : матеріали VIII Міжнар. наук. конф. молодих вчених та студентів / Південно-Казахстанська медична академія. Шимкент, 2021. С. 43-44.

88. Раунатин-Здоров'я. URL: <https://compendium.com.ua/dec/270330/> (дата звернення: 05.08.2024).

89. Реєстр оптово-відпускних цін станом на 26.06.2024р. URL: <https://moz.gov.ua/uk/reestr-optovo-vidpusknihi-cin-na-likarski-zasobi> (дата звернення: 05.08.2024).

90. Злагода В. С., Бобрицька Л. О. Дослідження економічних та технологічних аспектів при розробці лікарського препарату з екстракту раувольфії. *Annals of Mechnikov Institute*. 2024. № 1. С. 46-53 DOI: 10.5281/zenodo.10838599.

91. Zlahoda V., Bobrytska L., Nazarova O., Tarasenko V., Shpychak O., Nazarkina V., Hrytsenko V. Application of the direct encapsulation method in the technology of medicine with dry rauwolfia extract (*Rauvolfia serpentina* Benth.). *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2023. № 5 (45). С. 75-80. DOI: 10.15587/2519-4852.2023.290104.

92. Про затвердження Національного положення (стандарту) бухгалтерського обліку : Наказ Міністерства фінансів України від 31.12.1999р. № 318. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0027-00#Text> (дата звернення: 25.07.2023).

93. Немченко А. С., Міщенко В. І., Немченко О. А. Аналіз асортименту лікарських засобів та парафармацевтиків на основі поліненасичених жирних кислот в Україні. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2019. № 2 (58). С. 38-45. DOI: 10.24959/uekj.19.13.

94. Про затвердження Методичних рекомендацій з формування собівартості продукції (робіт, послуг) у промисловості : Наказ Міністерства промислової політики України від 09.07.2007 р. № 373. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0373581-07#Text> (дата звернення: 08.09.2023).

95. ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice / F. L. J. Visseren et al. *Eur Heart J*. 2021. Vol. 42, № 34. P. 3227-3337. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab484.

96. Frank Yu, Bianca McLean, Mitesh Badiwala, Filio Billia. Heart Failure and Drug Therapies: A Metabolic Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. № 6. P.1-18. DOI: 10.3390/ijms23062960.

97. Trimetazidine in cardiovascular medicine / M. Marzilli et al. *International Journal of Cardiology*. 2019. Vol. 293. P. 39-44. DOI: 10.1016/j.ijcard.2019.05.063.

98. Dézsi C. A. Trimetazidine in Practice: Review of the Clinical and Experimental Evidence. *American Journal of Therapeutics*. 2016. Vol. 23, № 3. P. 871-879. DOI: 10.1097/MJT.0000000000000180.

99. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes / J. Knuti et al. *Eur Heart J*. 2020. Vol. 41 № 3. P. 407-477. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425.

100. Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця : Наказ Міністерство охорони здоров'я України № 2857 від 23.12.2021р. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v2857282-21#Text> (дата звернення: 22.10.2021).

101. Kinga Borowicz-Reutt, Monika Banach. Trimetazidine, an Anti-Ischemic Drug, Reduces the Antielectroshock Effects of Certain First-Generation Antiepileptic Drugs. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. Vol. 19, № 23. P. 1-12. DOI: 10.3390/ijms231911328.

102. Злагода В. С., Германюк Т. А., Бобрицька Л. О., Шпичак О. С. Аналіз цільового фармацевтичного ринку кардіологічних препаратів. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії* : матеріали VI Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 11-12 листоп. 2021 р. Харків : НФаУ, 2021. С. 333-335.

103. Злагода В. С., Бобрицька Л. О. Маркетингові дослідження триметазидину на фармацевтичному ринку України. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології* : матеріали II Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 13 жовт. 2022 р. Харків : НФаУ, 2022. С. 137-138.

104. Промислова технологія лікарських засобів : базовий підруч. для студентів фармацевт. ВНЗ (фармацевт. ф-тів) IV рівня акредитації / Є. В. Гладух та ін. Вид. 2-ге, випр. та доп. Харків : НФаУ ; Львів : Новий Світ-2000, 2018. 526 с.

105. Злагода В. С., Бобрицька Л. О. Вивчення впливу фармакотехнологічних

та економічних чинників на фармацевтичну розробку капсул з триметазидином для лікування серцево-судинних захворювань : авторське право на твір №119372 від 29 травня 2023р.

106. Технологічні та фармакоекономічні аспекти розробки препарату для комплексної терапії гострих кишкових інфекцій / Р. Фарес та ін. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2020. № 3 (63). С. 17-26.

107. Настанова СТ–Н МОЗУ 42-3.0:2011. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8) / МОЗ України. Київ, 2011. 42 с.

108. Shajeeya A., Viswanath A., Srinivasa R. Quality by Design – Novelty in Pharmaceuticals. *World J Pharma Res.* 2013. Vol. 2, № 5. P. 1409–1422.

109. Guidance for Industry. Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms. Rocville, 1997. 17p. URL: <https://www.gmp-compliance.org/files/guidemgr/1713bp1.pdf> (Date of access: 12.06.2024).

110. Guidance for Industry. Modified Release Solid Oral Dosage Forms. Rocville, 1997. 52p. URL: <https://www.fda.gov/media/70956/download> (Date of access: 12.06.2024).

111. European Pharmacopoeia. URL: <https://patentimages.storage.googleapis.com/06/cb/b9/8c7e8c333aa99b/WO2016042566A1.pdf>. (Date of access: 12.06.2024).

112. The impact of dissolution media on the similarity of release profiles of trimetazidine dihydrochloride from immediate release tablets / Ali Mourad et al. *Farmacia*. 2013. № 61. P. 558-565. URL: <https://farmaciajournal.com/wp-content/uploads/2013-03-art.14.mourad-558-565.pdf>. (Date of access: 12.06.2024).

113. Проведення порівняльних досліджень in vitro для підтвердження еквівалентності лікарських засобів у твердій дозованій формі системної дії : метод. рек. / В. Т. Чумак та ін. Київ : Моріон, 2007. С. 41.

114. Злагода В. С., Бобрицька Л. О., Назарова О. С. Вивчення кінетики вивільнення капсул з триметазидину дигідрохлоридом. *Сучасна фармація: реалії*

сьогодення та перспективи розвитку : тези допов. всеукр. наук.-практич. конф. з міжнарод. участю, м. Одеса, 9–12 квіт. 2024 р. Одеса : Одес. нац. ун-т ім. І. І. Мечникова, 2024. С. 226-229.

115. Expert Committee On Specifications For Pharmaceutical Preparations (ECSPP). URL: <https://www.who.int/teams/health-product-policy-and-standards/standards-and-specifications/norms-and-standards-for-pharmaceuticals/expert-committee-on-specifications-for-pharmaceutical-preparations>. (Date of access: 12.06.2024).

116. Злагода В. С., Бобрицька Л. О. Аналіз кон'юнктури ринку триметазидину в Україні та Польщі для лікування серцево-судинних захворювань. *Annals of Mechnikov Institute*. 2023. № 1. С. 90-96. DOI: 10.5281/zenodo.7721949.

117. Злагода В. С., Бобрицька Л. О., Назаркіна В. М. Аналіз доступності препаратів триметазидину на Вітчизняному фармацевтичному ринку. *Індустрія 4.0: сучасні напрями розвитку фармацевтичної галузі з нагоди 95-річчя І. М. Перцева* : матеріали І Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 16 трав. 2024 р. Харків, 2024. С. 238-244.

118. Злагода В. С., Бобрицька Л. О. Визначення тенденції стабільності для лікарського засобу триметазидин на фармацевтичному ринку України. *Формування Національної лікарської політики за умов впровадження медичного страхування: питання освіти, теорії та практики* : матеріали VI Всеукр. наук.-освітньої internet конф., м. Харків, 14-15 берез. 2023 р. Харків, 2023. С. 266-267.

119. Злагода В. С., Бобрицька Л. О. Вивчення впливу фармакотехнологічних та економічних чинників на фармацевтичну розробку капсул з триметазидином для лікування серцево-судинних захворювань. *Вісник фармації*. 2023. № 2(106) С. 18-24. DOI: 10.24959/nphj.23.114.

120. Фарес Р., Бобрицька Л. О., Шпичак О. С., Зборовська Т. В., Германюк Т. А., Івко Т. І., Оксенюк О. Є. Технологічні та фармакоекономічні аспекти розробки препарату для комплексної терапії гострих кишкових інфекцій.

Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. 2020. № 3 (63). С. 17-26.

DOI: 10.24959/uekj.20.27.

ДОДАТКИ

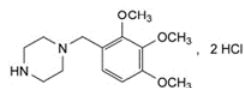
Додаток А

EUROPEAN PHARMACOPOEIA 11.1

Trimetazidine dihydrochloride

01/2008:1741
corrected 11.1TRIMETAZIDINE
DIHYDROCHLORIDE

Trimetazidini dihydrochloridum

C₁₄H₂₄Cl₂N₂O₃
[13171-25-0]M_r 339.3

DEFINITION

1-(2,3,4-Trimethoxybenzyl)piperazine dihydrochloride.

Content: 98.5 per cent to 101.5 per cent (dried substance).

CHARACTERS

Appearance: white or almost white, crystalline powder, slightly hygroscopic.*Solubility*: freely soluble in water, sparingly soluble in ethanol (96 per cent).

IDENTIFICATION

A. Infrared absorption spectrophotometry (2.2.24).

Comparison: Ph. Eur. reference spectrum of trimetazidine dihydrochloride.

B. Dissolve 25 mg in 5 mL of water R. 2 mL of the solution gives reaction (a) of chlorides (2.3.1).

Monographs
Q-Z

Продовж. дод. А

Trimetazidine dihydrochloride

EUROPEAN PHARMACOPOEIA 11.1

TESTS

Appearance of solution. The solution is clear (2.2.1) and not more intensely coloured than reference solution BY₆ (2.2.2, Method II).

Dissolve 1.0 g in water R and dilute to 10 mL with the same solvent.

Related substances. Liquid chromatography (2.2.29).

Test solution. Dissolve 0.200 g of the substance to be examined in water R and dilute to 50.0 mL with the same solvent.

Reference solution (a). Dissolve 20.0 mg of trimetazidine for system suitability CRS in water R and dilute to 5.0 mL with the same solvent.

Reference solution (b). Dilute 2.0 mL of the test solution to 100.0 mL with water R. Dilute 5.0 mL of this solution to 100.0 mL with water R.

Reference solution (c). Dilute 25.0 mL of reference solution (b) to 50.0 mL with water R.

Column:

- size: $l = 0.15$ m, $\varnothing = 4.6$ mm;
- stationary phase: end-capped octadecylsilyl silica gel for chromatography R (5 μ m);
- temperature: 30 °C.

Mobile phase:

- mobile phase A: mix 357 volumes of methanol R and 643 volumes of a 2.87 g/L solution of sodium heptanesulfonate R adjusted to pH 3.0 with dilute phosphoric acid R;
- mobile phase B: methanol R;

Time (min)	Mobile phase A (per cent V/V)	Mobile phase B (per cent V/V)
0 - 50	95 → 75	5 → 25
50 - 52	75 → 95	25 → 5

Flow rate: 1.2 mL/min.

Detection: spectrophotometer at 240 nm.

Equilibration: for at least 1 h with the mobile phase at the initial composition.

Injection: 10 μ L.

Relative retention with reference to trimetazidine (retention time = about 25 min): impurity D = about 0.2; impurity C = about 0.4; impurity H = about 0.6; impurities A and I = about 0.9; impurity E = about 0.95; impurity F = about 1.4; impurity B = about 1.8.

System suitability:

- peak-to-valley ratio: minimum 3, where H_p = height above the baseline of the peak due to impurity E and H_v = height above the baseline of the lowest point of the curve separating this peak from the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (a);
- signal-to-noise ratio: minimum 10 for the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (c).

Limits:

- correction factors: for the calculation of contents, multiply the peak areas of the following impurities by the corresponding correction factor: impurity B = 0.55; impurity C = 0.37; impurity F = 0.71;
- impurities A, B, C, D, E, F, H, I: for each impurity, not more than the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (b) (0.1 per cent);
- any other impurity: for each impurity, not more than the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (b) (0.1 per cent);
- total: not more than twice the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (b) (0.2 per cent);

- disregard limit: area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (c) (0.05 per cent).

Impurity G. Thin-layer chromatography (2.2.27).

Test solution. Dissolve 0.10 g of the substance to be examined in methanol R and dilute to 10 mL with the same solvent.

Reference solution. Dissolve 22.6 mg of piperazine hydrate R in methanol R and dilute to 100 mL with the same solvent. Dilute 10 mL of the solution to 100 mL with methanol R.

Plate: TLC silica gel plate R.

Mobile phase: concentrated ammonia R, alcohol R (20:80 V/V).

Application: 10 μ L.

Development: over 2/3 of the plate.

Drying: at 100–105 °C for 30 min.

Detection: spray with iodoplatinate reagent R.

Limit:

- impurity G: any spot due to impurity G is not more intense than the spot in the chromatogram obtained with the reference solution (0.1 per cent, expressed as anhydrous piperazine).

Loss on drying (2.2.32): maximum 2.5 per cent, determined on 1.000 g by drying *in vacuo* at 105 °C at a pressure not exceeding 15 kPa.

Sulfated ash (2.4.14): maximum 0.1 per cent, determined on 1.0 g.

ASSAY

Dissolve 0.120 g in 50.0 mL of water R. Add 1 mL of nitric acid R and titrate with 0.1 M silver nitrate, determining the end-point potentiometrically (2.2.20).

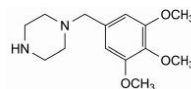
1 mL of 0.1 M silver nitrate is equivalent to 16.96 mg of C₁₄H₂₄Cl₂N₂O₃.

STORAGE

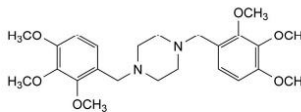
In an airtight container.

IMPURITIES

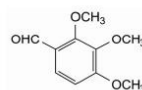
Specified impurities: A, B, C, D, E, F, G, H, I.



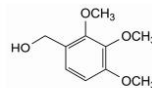
A. 1-(3,4,5-trimethoxybenzyl)piperazine,



B. 1,4-bis(2,3,4-trimethoxybenzyl)piperazine,



C. 2,3,4-trimethoxybenzaldehyde,

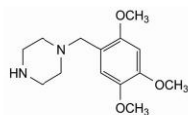


D. (2,3,4-trimethoxyphenyl)methanol,

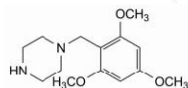
Продовж. дод. А

EUROPEAN PHARMACOPOEIA 11.1

Trimetazidine dihydrochloride



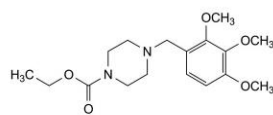
E. 1-(2,4,5-trimethoxybenzyl)piperazine,



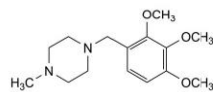
F. 1-(2,4,6-trimethoxybenzyl)piperazine,



G. piperazine,



H. ethyl 4-(2,3,4-trimethoxybenzyl)piperazine-1-carboxylate,

I. 1-methyl-4-(2,3,4-trimethoxybenzyl)piperazine
(*N*-methyltrimetazidine).

Додаток Б

Список публікацій здобувача

1. Злагода В.С., Германюк Т.А., Бобрицька Л.О., Шпичак О.С., Назаркіна В.М. Аналіз централізованих публічних закупівель ліків в Україні зі залученням міжнародних організацій. *Фармацевтичний журнал*. 2022. №2 (77). С. 48-60 DOI:10.32352/0367-3057.2.22.05 (Особистий внесок здобувача - збір літературних даних, обробка одержаних даних, написання статті; Германюк Т.А. - формулювання цілей та задач дослідження; Бобрицька Л.О. - формулювання висновків; Шпичак О.С. - формулювання висновків; Назаркіна В.М. – аналіз результатів).
2. Злагода В.С., Бобрицька Л.О. Сегментація сучасних лікарських форм на фармацевтичному ринку України. *Вісник фармації*. 2022. №2 (104). С.45-48. DOI:[10.24959/nphj.22.94](https://doi.org/10.24959/nphj.22.94) (Особистий внесок здобувача - збір літературних даних, обробка одержаних даних, написання статті; Бобрицька Л.О. - формулювання висновків).
3. Злагода В.С., Бобрицька Л.О. Аналіз кон'юнктури ринку триметазидину в Україні та Польщі для лікування серцево-судинних захворювань. *Анали Мечниковського Інституту*. 2023. №1. С. 90-96 DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.7721949> (Особистий внесок здобувача - збір літературних даних, обробка одержаних даних, написання статті; Бобрицька Л.О. - формулювання висновків).

Продовж. дод. Б

4. Zlahoda V., Bobrytska L., Nazarova O., Tarasenko V., Shpychak O., Nazarkina V., Hrytsenko V. Application of the direct encapsulation method in the technology of medicine with dry rauwolphia extract (*Rauvolfia serpentina* Benth.). *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2023. № 5(45). P. 75-80 DOI: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2023.290104> (Scopus). (Особистий внесок здобувача - участь у проведенні дослідження, обробка одержаних даних, написання статті).
5. Злагода В.С., Бобрицька Л.О. Вивчення впливу фармакотехнологічних та економічних чинників на фармацевтичну розробку капсул з триметазидином для лікування серцево-судинних захворювань. *Вісник фармації*. 2023. №2 (106). С.18-24 DOI: <https://doi.org/10.24959/nphj.23.114> (Особистий внесок здобувача - участь у проведенні дослідження, обробка одержаних даних, написання статті; Бобрицька Л.О. - формулювання висновків).
6. Злагода В.С., Бобрицька Л.О. Дослідження економічних та технологічних аспектів при розробці лікарського препарату з екстракту раувольфії. *Анали Мечниковського Інституту*. 2024. №1. С. 46-53 DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.10838599> (Особистий внесок здобувача - збір літературних даних, обробка одержаних даних, написання статті; Бобрицька Л.О. - формулювання висновків).
7. Злагода В.С., Бобрицька Л.О. Вивчення впливу фармакотехнологічних та економічних чинників на фармацевтичну розробку капсул з триметазидином для лікування серцево-судинних захворювань: авт.пр.№119372 від 29 травня 2023р. (Особистий внесок здобувача - участь у написанні наукового твору та оформлення авторського права на твір)

Продовж. дод. Б

8. Злагода В.С., Германюк Т.А., Шпичак О.С., Бобрицька Л.О. Аналіз твердих лікарських форм з модифікованим вивільненням на фармацевтичному ринку України. *Відкриваємо нове сторіччя: здобутки та перспективи*: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 100-річчю Національного фармацевтичного університету (м.Харків, 10 вересня 2021 р.). Харків. НФаУ., 2021. С.377-378

9. Злагода В.С., Германюк Т.А., Бобрицька Л.О., Шпичак О.С. Аналіз асортименту капсул на фармацевтичному ринку України. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології*: матеріали IX Міжнародної науково-практичної Internet-конференції (м.Харків, 05 листопада 2021 р.). Харків. НФаУ., 2021. С. 212-213

10. Злагода В.С., Германюк Т.А., Бобрицька Л.О., Шпичак О.С. Аналіз цільового фармацевтичного ринку кардіологічних препаратів. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії*: матеріали VI Міжнародної науково-практичної інтернет – конференції (м. Харків, 11-12 листопада 2021 р.). Харків. НФаУ., 2021. С. 333-335

11. Злагода В.С., Германюк Т.А., Бобрицька Л.О., Шпичак О.С. Контроль якості в технології фармацевтичних капсул. *Перспективи розвитку біології, медицини і фармації*: матеріали VIII Міжнародної наукової конференції молодих вчених та студентів. Вісник ПКМА. Південно-Казахстанська медична академія. (м. Шимкент, 9-10 грудня 2021 р.) – Шимкент. Південно-Казахстанська медична академія., 2021. С. 43-44

12. Злагода В.С. Підшкірні капсули на фармацевтичному ринку. *Actual problems of practice and science and methods of their solution: the IV International Scientific and Practical Conference*. (Milan, January 31 – February 02). Milan, Italy 2022. Pp. 468-469

Продовж. дод. Б

13. Злагода В.С., Бобрицька Л.О. Маркетингові дослідження триметазидину на фармацевтичному ринку України. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології*: матеріали II Міжнародної науково-практичної конференції (м. Харків, 13 жовтня 2022 р.). Харків. НФаУ., 2022. С. 137-138

14. Злагода В.С., Бобрицька Л.О., Халілова С.Н. Застосування технології капсулювання при розробці нових лікарських засобів. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології*: матеріали X Міжнародної науково-практичної конференції (м.Харків, 10-11 листопада 2022 р.). Харків. НФаУ., 2022. С. 125-126

15. Злагода В.С., Бобрицька Л.О., Кужілко Д.В., Галицька Я.В., Тертишний О.Є. Маркетингові дослідження шприців з попередньо набраними в них препаратами в Україні. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії*: матеріали VII Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції (м.Харків 24-25 листопада 2022 р.). Харків. НФаУ., 2022. С. 380-381

16. Злагода В.С., Бобрицька Л.О., Тертишний О.Є. Шприці попереднього наповнення як сучасна лікарська форма на фармацевтичному ринку. *Youth pharmacy science*: матеріали III всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю (м.Харків 7-8 грудня 2022 р.). Харків. НФаУ., 2022. С. 424-425

17. Злагода В.С., Бобрицька Л.О. Визначення тенденції стабільності для лікарського засобу триметазидин на фармацевтичному ринку України. *Формування Національної лікарської політики за умов впровадження медичного страхування: питання освіти, теорії та практики*: матеріали VI Всеукраїнської науково-освітньої internet конференції (м.Харків 14-15 березня 2023 р.). Харків. НФаУ., 2023. С. 266-267

Продовж. дод. Б

18. Злагода В.С., Бобрицька Л.О. Багатофункціональність Prosolv® smcc в технології прямого капсулювання. *Актуальні питання медико-біологічних і фармацевтичних наук*: матеріали III Всеукраїнська студентська науково-практична конференція з міжнародною участю (м.Житомир 23-24 березня 2023 р.). Житомир. Житомирський базовий фармацевтичний фаховий коледж., 2023. С. 61-63

19. Шпичак О.С., Бобрицька Л.О., Злагода В.С., Мусозода С.М. Вплив допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості маси для капсулювання з екстрактом раувольфії. *Фармацевтичний ринок Таджикистану: проблеми та перспективи*: матеріали міжнародної науково-практичної конференції (м. Душанбе 17 жовтня 2023 р.). Душанбе. Таджикиський національний університет., 2023. С. 136-138

20. Злагода В.С., Бобрицька Л.О., Шаліна Я.Д. Застосування технології прямого капсулювання в розробці нових лікарських препаратів. *Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології*: матеріали III Міжнародної науково-практичної конференції, присвяченої 100-річчю з Дня народження Д. П. Сала (м. Харків 24 листопада 2023 р.). Харків. НФаУ., 2023. С. 297-298

21. Zlahoda V., Bobrytska L. Research of the pharmaceutical market of rauwolphia extract abroad. *Modern research in science and education: the 5th International scientific and practical conference*. (Chicago, 11-13 January 2024). Chicago, USA. 2024. Pp. 180-182.

22. Злагода В. С., Бобрицька Л.О., Міщенко В.І., Іжжаї Фахд. Інновації та тенденції капсул, як лікарської форми на фармацевтичному ринку. *Формування Національної лікарської політики за умов впровадження медичного страхування: питання освіти, теорії та практики*: матеріали VII Всеукраїнської науково - практичної конференції (м. Харків 13-14 березня 2024 р.). Харків. НФаУ., 2024. С. 261-269

Продовж. дод. Б

23. Злагода В.С., Бобрицька Л.О., Шпичак О.С. Капсули - лідер інновацій сьогодення. *Актуальні питання медико-біологічних і фармацевтичних наук: матеріали IV Всеукраїнської студентської науково-практичної конференції* (м. Житомир 30 березня 2024 р.). Житомир. Житомирський базовий фармацевтичний фаховий коледж., 2024. С. 28 - 29

24. Злагода В.С., Бобрицька Л.О., Назарова О.С. Вивчення кінетики вивільнення капсул з триметазидину дигідрохлоридом. *Сучасна фармація: реалії сьогодення та перспективи розвитку: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю* (м. Одеса 9-12 квітня 2024 р.). Одеса, Одеський національний університет імені І. І. Мечникова., 2024. С. 226-229

25. Злагода В.С., Бобрицька Л.О., Ковальов В.В. Вплив оболонок капсул на біодоступність ліків. *Індустрія 4.0: сучасні напрями розвитку фармацевтичної галузі: матеріали I Міжнародної науково-практичної конференції з нагоди 95-річчя І.М. Перцева* (м. Харків 16 травня 2024 р.). Харків. НФаУ., 2024 р. С. 47- 50

26. Злагода В.С., Бобрицька Л.О., Назаркіна В.М. Аналіз доступності препаратів триметазидину на Вітчизняному фармацевтичному ринку. *Індустрія 4.0: сучасні напрями розвитку фармацевтичної галузі: матеріали I Міжнародної науково-практичної конференції з нагоди 95-річчя І.М. Перцева* (м. Харків 16 травня 2024 р.). Харків. НФаУ., 2024 р. С. 238- 244

27. Злагода В.С., Бобрицька Л.О. Дослідження економічних та технологічних аспектів при розробці лікарського препарату з екстракту раувольфії: авт.пр.№ 126310 від 08 травня 2024р. (Особистий внесок здобувача - участь у написанні наукового твору та оформлення авторського права на твір)

Додаток В

Апробація результатів дисертації

1. Науково-практична конференція з міжнародною участю, присвяченої 100-річчю Національного фармацевтичного університету: Відкриваємо нове сторіччя: здобутки та перспективи (м.Харків, 10 вересня 2021 р., форма участі – публікація тез).
2. IX Міжнародна науково-практична Internet-конференція: Сучасні досягнення фармацевтичної технології (м.Харків, 05 листопада 2021 р., форма участі – публікація тез).
3. VI Міжнародна науково-практична інтернет – конференція: Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії (м. Харків, 11-12 листопада 2021 р., форма участі – публікація тез).
4. VIII Міжнародна наукова конференція молодих вчених та студентів. Вісник ПКМА. Південно-Казахстанська медична академія: Перспективи розвитку біології, медицини і фармації (м. Шимкент, 9-10 грудня 2021 р., форма участі – публікація тез)
5. The IV International Scientific and Practical Conference: Actual problems of practice and science and methods of their solution (Milan, January 31 – February 02,2022., форма участі – публікація тез).
6. II Міжнародна науково-практична конференція: Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології (м. Харків, 13 жовтня 2022 р., форма участі – публікація тез)
7. X Міжнародна науково-практична конференція: Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології (м.Харків, 10-11 листопада 2022 р., форма участі – публікація тез)

Продовж. дод. В

8. VII Міжнародна науково-практична інтернет-конференція: Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії (м.Харків 24-25 листопада 2022 р., форма участі – публікація тез).
9. III Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю: Youth pharmacy science (м.Харків 7-8 грудня 2022 р., форма участі – публікація тез).
10. VI Всеукраїнська науково - освітня internet конференція: Формування Національної лікарської політики за умов впровадження медичного страхування: питання освіти, теорії та практики (м.Харків 14-15 березня 2023 р., форма участі – публікація тез).
11. III Всеукраїнська студентська науково-практична конференція з міжнародною участю: Актуальні питання медико-біологічних і фармацевтичних наук (м.Житомир 23-24 березня 2023 р., форма участі – публікація тез).
12. Міжнародна науково-практична конференція: Фармацевтичний ринок Таджикистану: проблеми і перспективи (м. Душанбе 17 жовтня 2023 р., форма участі – публікація тез).
13. III Міжнародна науково-практична конференція, присвячена 100-річчю з Дня народження Д. П. Сала: Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології (м. Харків 24 листопада 2023 р., форма участі – публікація тез).
14. The 5th International scientific and practical conference: Modern research in science and education (Chicago, 11-13 January 2024, форма участі – публікація тез).
15. VII Всеукраїнська науково - практична конференція: Формування Національної лікарської політики за умов впровадження медичного страхування: питання освіти, теорії та практики (м. Харків 13-14 березня 2024 р., форма участі – публікація тез).

Продовж. дод. В

16. IV Всеукраїнська студентська науково-практична конференція: Актуальні питання медико-біологічних і фармацевтичних наук (м. Житомир 30 березня 2024 р., форма участі – публікація тез).

17. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю: Сучасна фармація: реалії сьогодення та перспективи розвитку (м. Одеса 9-12 квітня 2024 р., форма участі – публікація тез).

18. I Міжнародна науково-практична конференції з нагоди 95-річчя І.М. Перцева: Індустрія 4.0: сучасні напрями розвитку фармацевтичної галузі (м. Харків 16 травня 2024 р., форма участі – публікація тез).

19. I Міжнародна науково-практична конференції з нагоди 95-річчя І.М. Перцева: Індустрія 4.0: сучасні напрями розвитку фармацевтичної галузі (м. Харків 16 травня 2024 р., форма участі – усна доповідь).

Додаток Г



Додаток Д

УКРАЇНА



СВІДОЦТВО

про реєстрацію авторського права на твір

№ 126310

Наукова стаття «Дослідження економічних та технологічних аспектів при розробці лікарського препарату з екстракту раувольфії»

(вид, назва твору)

Автор (співавтори) Злагода Вікторія Сергіївна, Бобрицька Лариса Олександрівна

(прізвище, ім'я, по батькові (за наявності), псевдонім (за наявності))

Твір оприлюднено: **Опублікування: Злагода В. С., Бобрицька Л. О. Дослідження економічних та технологічних аспектів при розробці лікарського препарату з екстракту раувольфії // Annals of Mechnikov's Institute. - 2024. - № 1. - С. 46-53.**

(відомості про факт і дату оприлюднення твору (за наявності))

Авторські майнові права належать спільно **Злагода Вікторія Сергіївна, вул. Миколи Амосова, 21, кв. 10, м. Вінниця, 21036; Бобрицька Лариса Олександрівна, вул. Олександрівський проспект, 71, кв. 49, м. Харків, 61115**

(прізвище, ім'я, по батькові (за наявності) фізичної особи / найменування юридичної особи, адреса)

Дата реєстрації 8 травня 2024 р.

Директор Державної організації
«Український національний
офіс інтелектуальної власності
та інновацій»


Олена ОРЛЮК



Додаток Е

115 років досвіду! www.zt.com.ua **Здоров'я – якість Твого життя!**

Здоров'я
фармацевтична компанія

ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ
«ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПАНІЯ «ЗДОРОВ'Я»

Україна 61013 Харківська обл.,
м. Харків, вул. Шевченка, буд.22
Тел.: (057) 700-97-30; e-mail: kancelariya@zt.com.ua
Тел.: (057) 700-9-777; e-mail: office@zt.com.ua
IBAN: UA23322540000026004101086592
АТ «КОМІНБАНК»; МФО 322540; м. Київ
ЄДРПОУ 31437750; ІПН 355878620319

«31» 04 2023 р. № 3438/21 На №

АКТ АПРОБАЦІЇ

В результаті виконання дисертаційної роботи аспірантом кафедри заводської технології ліків В.С. Злагодою було розроблено склад та технологію двох лікарських засобів у формі капсул: з сухим екстрактом раувольфії для лікування гіпертонічної хвороби та триметазидином для серцево-судинних захворювань.

До складу капсул входять сучасні допоміжні речовини лактоза моногідрат 200/25, маніт PARTECK M 200, CompactCel®MAB, Prosolv-SMCCND 90 та застосовується технологія прямого капсулювання, яка дозволяє значно скоротити час технологічного циклу за рахунок стадії нанесення оболонки, виключити використання кількох позицій обладнання, зменшити виробничі площі, знизити енерго- та трудовитрати.

На базі фармацевтичної компанії «Здоров'я» було проведено апробацію технології та методів контролю якості отриманих капсул. В результаті проведеного дослідження встановлено, що напрацьовані зразки відповідають вимогам ДФУ.

Директор з якості та сертифікації
фармацевтичної компанії «Здоров'я»



О.А. Броніна

Додаток Ж

ПРОГРАМА КОНФЕРЕНЦІЇ

24 листопада 2022 р.

Вступне слово: проф., д. фарм. н., зав. кафедри ТЛ Тетяна ЯРНИХ
проф., д. фарм. н., зав. кафедри ЗТЛ Олена РУБАН

1. Секційне засідання:

1. 9.10 – 9.20 «Aspects of the development antimicrobial gels with tinctures»
Наталія ГУДЗЬ, професор ЗВО кафедри технології ліків і біофармації
ЛНМУ імені Данила Галицького University of Opole, Poland
2. 9.20 – 9.30 «Substantiation of gel composition for the treatment of bacterial skin infections» – **Mona MALIK**, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine; Graduate School of Life Science, Faculties of Chemistry and Pharmacy, Wurzburg university, Germany
3. 9.30 – 9.40 «Дослідження фізико-хімічних властивостей АФІ та визначення можливості їх введення до складу ректальних супозиторіїв»
– асп. **Єлизавета БОРКО** доц. ЗВО кафедри заводської технології ліків
Інна КОВАЛЕВСЬКА
4. 9.50 – 10.00 Дослідження in vivo субхронічної токсичності розроблювальних таблеток «Глюкопар» – асп. **Igor ЗУПАНЕЦЬ**, зав. кафедри заводської технології ліків, проф. **Олена РУБАН**
5. 10.00 – 10.10 «Raman spectroscopy: basics and principles» – ас. ЗВО кафедри заводської технології ліків **Марина ХАЛАВКА**
6. 10.10 – 10.20 «Викладання освітньої компоненти «Моделювання наукових досліджень» на кафедрі технології ліків» – доц. ЗВО кафедри технології ліків **Володимир КОВАЛЬОВ**
7. 11.20 – 11.30 «Проведення біофармацевтичних досліджень в рамках розробки самоемульгуючих систем доставки ліків» – асп. **Любов БОДНАР**, проф. ЗВО кафедри аптечної технології ліків **Наталя ПОЛОВКО**

Продовж. дод. Ж

8. 11.30 – 11.40 «Розробка комбінованої устілки для взуття адсорбуючої та протигрибкової дії для військовослужбовців» – здобувач вищої освіти освітньої програми «Фармація» **Іван КАПРІОР**, здобувачка вищої освіти освітньої програми «Фармація» **Аміра Алаа Дж. АВАД**
9. 11.40 – 11.50 «Сучасні етіопатогенетичні аспекти герпесної інфекції та біофармацевтичні вимоги до препаратів протигерпетичної дії» – співробітник хімічного аналізу сектору приймання сировини ПрАТ «Вайтерра Колос» **Людмила КІЄНКО**, проф. ЗВО кафедри заводської технології ліків **Віта ГРИЦЕНКО**
10. 11.50 – 12.00 «Капсули як лікарська форма на фармацевтичному ринку України» – асп. **Вікторія ЗЛАГОДА**, проф. ЗВО кафедри заводської технології ліків **Лариса БОБРИЦЬКА**
11. 12.00 – 12.10 «Pharmaceutical research methods in FDM 3D printing coupled with hot melt extrusion» - **Tetiana KOLISNYK**, Assistant Professor National University of Pharmacy, Visiting Scholar, Group of Pharmaceutical Engineering, School of Pharmacy, Queen's University Belfast
12. 12.10 – 12.20 Обговорення результатів
13. 12.20 – Заключне слово:

проф., д. фарм. н., зав. кафедри ТЛ **Тетяна ЯРНИХ**
 проф., д. фарм. н., зав. кафедри ЗТЛ **Олена РУБАН**

Додаток К



ТЕХНОЛОГІЇ ІНДУСТРІЇ 4.0 У ФАРМАЦЕВТИЧНІЙ РОЗРОБЦІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

ДО 100-РІЧЧЯ Д.П. САЛА

Організатори:

Кафедра аптечної технології
Кафедра заводської технології ліків

Відповідальні секретарі

д.фарм.н., доц. Семченко К. В.
д.фарм.н., проф. Ковалевська І. В.
Контактна інформація: тел. 0977088257

Дата 5 травня 2023 р.

Час 12.00

Посилання

<https://us04web.zoom.us/j/72456090705?pwd=rN0UEjO49gbfvQO2G2n8WGGWIPYxn3.1>

Ідентифікатор конференції: 724 5609 0705

Код доступу: 123

I. Вступне слово

проф. Вишневська Л. І., проф. Рубан О. А.

II. Сучасний стан використання розчинних мікроглобок, як однієї з інноваційних технологій трансдермальних систем доставки лікарських препаратів

асп. Поліна Паливода, д.фарм. н., проф. Вишневська Л. І.

III. Економічні та технологічні аспекти створення капсул з триметазидином для лікування серцево-судинних захворювань

асп. Вікторія Злагода, д.фарм.н., проф. Бобрицька Л. О.

IV. Наукова дискусія



Додаток М



І міжнародна науково-практична конференція
«ІНДУСТРІЯ 4.0 :СУЧАСНІ НАПРЯМИ РОЗВИТКУ
ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ГАЛУЗІ»

Дата: 16 травня 2024 р.

Час: 9.00

І МІЖНАРОДНА НАУКОВО-ПРАКТИЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ «ІНДУСТРІЯ 4.0: СУЧАСНІ НАПРЯМИ РОЗВИТКУ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ГАЛУЗІ»

з нагоди 95-річчя І. М. Перцева

Дата проведення: 16 травня 2024 р.

Початок: 9.00

Посилання

<https://www.google.com/url?q=https://us02web.zoom.us/j/87980097379?pwd%3DZEppK3YwUU5UN2JYVnNmWGMYSXcwZz09&sa=D&source=calendar&ust=1715526830381100&usq=AOvVaw1EyDP5YxepTtkh9XwqgCe8>

Ідентифікатор конференції: 879 8009 7379

Код доступу: 777

Організатори: Національний фармацевтичний університет,
кафедра заводської технології ліків, кафедра аптечної технології ліків,
(вул. Валентинівська, 4, м. Харків, Україна).

1st International scientific and practical conference "INDUSTRY 4.0: MODERN DIRECTIONS OF THE DEVELOPMENT OF THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY"

dedicated to the 95th anniversary of I. M. Pertsev

Date: May 16, 2024

Starting time: 9.00 (Kyiv time)

Login: 879 8009 7379

Password: 777

Organizers: National University of Pharmacy, Department of Industrial Technology of Drugs,
Department of Pharmaceutical Technology of Drugs (4, Valentynivska str., Kharkiv, Ukraine).

Продовж. дод. М



I міжнародна науково-практична конференція
«ІНДУСТРІЯ 4.0 :СУЧАСНІ НАПРЯМИ РОЗВИТКУ
ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ГАЛУЗІ»

📅 Дата: 16 травня 2024 р.

🕒 Час: 9.00

Програма / Program

9.00-9.15
Вступне слово
Introductory
speech

Інна Владимірова, проф., д. фарм. н., проректор з науково-педагогічної роботи, Національний фармацевтичний університет

Inna Vladymyrovna, Professor, Doctor of Pharmacy, Vice-Rector for scientific and pedagogical work, National University of Pharmacy

Олена Рубан, проф., д. фарм. н., зав. кафедри заводської технології ліків, Національний фармацевтичний університет

Olena Ruban, Professor, Doctor of Pharmacy, Head of the Department of Industrial Technology of Drugs, National University of Pharmacy

Лілія Вишнеvsька, проф., д. фарм. н., зав. кафедри аптечної технології ліків, Національний фармацевтичний університет

Liliia Vyshnevskya, Professor, Doctor of Pharmacy, Head of the Department of Pharmaceutical Technology of Drugs, National University of Pharmacy

Секційне засідання / Section meeting

Час	Тема доповіді	Доповідач
9.15-9.30	Перцев І. М. - видатний технолог та надзвичайна особистість	<u>Олена Рубан</u> , проф., д. фарм. н., зав. кафедри заводської технології ліків, <u>Лілія Вишнеvsька</u> , проф., д.фарм.н, зав.каф. аптечної технології ліків, <u>Марина Халавка</u> , ас. кафедри заводської технології ліків, Національний фармацевтичний університет,
9.30-9.45	Analysis of liposomes in liposomal vitamin C food supplements	<u>Lauryna Pudžiuvėlytė</u> , Department of Drug Technology and Social Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Institute of Pharmaceutical Technologies, Lithuania
9.45-10.00	The effect of propolis on viability of respiratory tract cells in pathological conditions	<u>Majiene D., Kutakh O., Maslii Y., Ramanauskienė K.</u> , Lithuanian University of Health Sciences, Lithuania, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine
10.00-10.15	Актуальність розробки дентального гелю комбінованого складу	<u>Юлія Маслій</u> , к.фарм.н., доцент кафедри заводської технології ліків, Національний фармацевтичний університет, Lithuanian University of Health Sciences, Lithuania, <u>Олена Рубан</u> , проф., д. фарм. н., зав. кафедри заводської технології ліків, Національний фармацевтичний університет
10.15-10.30	Технології 3-D друку лікарських засобів: огляд, проблеми та перспективи	<u>Тетяна Колісник</u> , к.фарм.н., ас. кафедри заводської технології ліків, Visiting Scholar in Pharmaceutical

Продовж. дод. М



**I міжнародна науково-практична конференція
«ІНДУСТРІЯ 4.0 :СУЧАСНІ НАПРЯМИ РОЗВИТКУ
ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ГАЛУЗІ»**



Дата: 16 травня 2024 р.

Час: 9.00

		Engineering Group, School of Pharmacy, Queen's University Belfast, the UK, Олена Рубан , проф., д. фарм. н., зав. кафедри заводської технології ліків, Національний фармацевтичний університет
10.30-10.45	Розробка складу та технологічного процесу виробництва таблеток з екстрактом листя айру звичайного	Олексій Андрюшаєв , асп. кафедри заводської технології ліків, Олена Рубан , проф., д. фарм. н., зав. кафедри заводської технології ліків, Національний фармацевтичний університет
10.45-11.00	Сучасні методи аналізу смаку при розробці складу лікарських препаратів	Ірина Давидова , асп. кафедри заводської технології ліків, Олена Рубан , проф., д. фарм. н., зав. кафедри заводської технології ліків, Національний фармацевтичний університет
11.00-11.15	Новітні формуютьовуючі матеріали у технології капсульованих препаратів	Вікторія Злагода , асп. кафедри заводської технології ліків, Лариса Бобрицька , д. фарм. н., проф. кафедри заводської технології ліків, Національний фармацевтичний університет
11.15-11.30	Аналіз ринку України антигістамінних засобів	Сергієнко Тетяна , здобувачка вищої освіти 3 курсу ОП "Фармація", Ріта Сагайдак-Нікітюк , д.фарм.н., проф., зав. кафедри фармацевтичної технології, стандартизації та сертифікації ліків, Національний фармацевтичний університет
11.30-11.45	Теоретичне та експериментальне обґрунтування складу твердих желатинових капсул «Полімет»»	Олександр Шмалько , доцент кафедри фармації, фармакології, медичної, біоорганічної та біологічної хімії Медичного інституту Чорноморського Національного університету імені Петра Могили
11.45-12.00	Експериментальні дослідження з розроблення складу та технології виготовлення твердого мила для лікування та профілактики загострення псоріазу	Гончаров Іван , аспірант кафедри аптечної технології ліків, Лілія Вишневецька , проф., д.фарм.н, зав.каф. аптечної технології ліків, Національний фармацевтичний університет
12.00-12.15	Роботизація аптек : вивчення досвіду аптек Німеччини та перспективи України	Наталія Штучна , ас., В. Чинчін , студ. 5 курсу, Віктор Хоменко , д. фарм. н., проф., Донецький національний медичний університет
12.15-12.30	The Vital role of team building in pharmacy	Ірина Бондарєва , к.фарм.н, доц. кафедри фармацевтичного менеджменту та маркетингу, Володимир Малій , д.фарм.н., проф, зав кафедри фармацевтичного менеджменту та маркетингу, Ганна Бабічева , к.фарм.н, доц. кафедри фармацевтичного менеджменту та маркетингу, Національний фармацевтичний університет
12.30-12.45	Наукова дискусія	Учасники конференції

Додаток Н



ФУНДАМЕНТАЛЬНІ ТА ПРИКЛАДНІ ДОСЛІДЖЕННЯ У ГАЛУЗІ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ

IV МІЖНАРОДНА НАУКОВО-ПРАКТИЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ

Zoom link:

<https://us02web.zoom.us/j/88436135380?pwd=67HZEjBvkUkM7bifYLhEJBoU1ittVn.1>

Ідентифікатор конференції (Identifier): 884 3613 5380

Код доступу (Password): 111

Дата проведення: 25 жовтня 2024 р.

Початок: 10.00

Організатори: Національний фармацевтичний університет, кафедра аптечної технології ліків, кафедра промислової технології ліків та косметичних засобів (вул. Валентинівська, 4, м. Харків, Україна).

FUNDAMENTAL AND APPLIED RESEARCH IN THE FIELD OF PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY

IV International Scientific and Practical Conference

Date: October 25, 2024

Starting time: 10.00 (Kyiv time)

Organizers: National University of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Technology of Drugs, Department of Industrial Technology of Medicines and Cosmetics (4, Valentynivska str., Kharkiv, Ukraine).

Продовж. дод. Н



Програма *Program*

10.00-10.15	ВЛАДИМИРОВА Інна, проф., д. фарм. н., проректор з науково-педагогічної роботи, Національний фармацевтичний університет
Вступне слово	<i>VLADYMYROVA Inna, Professor, Doctor of Pharmacy, Vice-Rector for scientific and pedagogical work, National University of Pharmacy</i>
Introductory speech	РУБАН Олена, проф., д. фарм. н., зав. кафедри промислової технології ліків та косметичних засобів, Національний фармацевтичний університет
	<i>RUBAN Olena, Professor, Doctor of Pharmacy, Head of the Department of Industrial Technology of Medicines and Cosmetics, National University of Pharmacy</i>
	ВИШНЕВСЬКА Лілія, проф., д. фарм. н., зав. кафедри аптечної технології ліків, Національний фармацевтичний університет
	<i>VYSHNEVSKA Liliia, Professor, Doctor of Pharmacy, Head of the Department of Pharmaceutical Technology of Drugs, National University of Pharmacy</i>

Секційне засідання *Section meeting*

Час	Тема доповіді	Доповідач
10.15-10.30	Сучасний стан та перспективи екстемпорального виготовлення ліків на основі медичного канабісу	<u>ЗУЙКІНА Світлана</u> , проф., д. фарм. н., проф. кафедри АТЛ НФаУ <u>ВИШНЕВСЬКА Лілія</u> , проф., д. фарм. н., зав. кафедри АТЛ НФаУ
10.30-10.45	Комплексний ензимний препарат мікробного походження з протеолітичною дією для терапії опіків і гнійно-септичних ран	<u>ГУДЗЕНКО Олена</u> , канд. біол. н., старший дослідник, старший науковий співробітник відділу біохімії мікроорганізмів Інституту мікробіології і вірусології ім. Д.К. Заболотного НАНУ
10.45-11.00	Полімерні матеріали для 3D-друку у медицині та фармації	<u>МІСАН Богдан</u> асп. кафедри комп'ютерно-інтегрованих технологій, автоматизації та робототехніки, ХНУРЕ <u>НЕВЛЮДОВ Ігор</u> , д. техн. н., проф., зав. кафедри комп'ютерно-інтегрованих технологій, автоматизації та робототехніки, ХНУРЕ <u>РУБАН Олена</u> , проф., д.фарм.н., зав. кафедри промислової технології ліків та косметичних засобів НФаУ
11.00-11.15	Перспектива розробки складу гідрогелевих пов'язок для ран	<u>МИРОНЧУК Тетяна</u> , асп. кафедри аптечної та промислової технології ліків, НМУ ім. О.О. Богомольця

Продовж. дод. Н



		ПОЛОВА Жанна , проф., д.фарм.н., зав. кафедри аптечної та промислової технології ліків, НМУ ім. О.О. Богомольця
11.15-11.30	Комплексна переробка ефірооїльної лікарської рослинної сировини <i>Rhododendron tomentosum</i> : хімічний аналіз отриманих екстрактів	КУХТЕНКО Галина , доц., к. фарм.н., доц. ЗВО кафедри промислової технології ліків та косметичних засобів НФаУ, PhD student of University of Opole, Institute of Chemistry and Pharmacy, Department of Pharmacy and Ecological Chemistry, Opole, Poland
11.30-11.45	Розробка складу та технології капсул для лікування захворювань серцево-судинної системи	ЗЛАГОДА Вікторія , асп. кафедри промислової технології ліків та косметичних засобів НФаУ БОБРИЦЬКА Лариса , д.фарм.н., проф. ЗВО кафедри промислової технології ліків та косметичних засобів НФаУ
11.45-12.00	The scientific talks of manifestation of outcomes of chemicals andarmacological agents on the natural resource management and life quality	SULASHVILI Nodar , PhD, Doctor of Theoretical Medicine in Pharmaceutical and Pharmacological Sciences, Invited Lecturer (Professor) of Scientific Research-Skills Center at Tbilisi State Medical University, Tbilisi, Georgia, Researcher of Department of Pharmaceutical Management of Yerevan State Medical University after Mkhitar Heratsi, Yerevan, Armenia. GORGASLIDZE Nana , Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor of Tbilisi State Medical University, Head of The Department of Social and Clinical Pharmacy, Tbilisi, Georgia
12.00-12.15	Autologous serum artificial tears for the treatment of dry eye syndrome	GRADZIUK Małgorzata , Regional Centre for Blood Donation and Blood Treatment named after John Paul II in Słupsk, Słupsk, Poland; TKACZENKO Halina , Institute of Biology, Pomeranian University in Słupsk, Słupsk, Poland KURHALUK Natalia , Institute of Biology, Pomeranian University in Słupsk, Słupsk, Poland
12.15-12.30	Методологічні підходи до розробки лікарських форм для вагінального застосування	РУДЕНКО Андрій , асп. кафедри аптечної та промислової технології ліків, НМУ ім. О.О. Богомольця ПОЛОВА Жанна , проф., д.фарм.н., зав. кафедри аптечної та промислової технології ліків, НМУ ім. О.О. Богомольця
12.30-12.45	Визначення оптимальних умов екстракції для одержання комплексної настойки з використанням методів	КУТОВА Ольга , доц., к. техн.н., доц. ЗВО кафедри промислової технології ліків та косметичних засобів НФаУ

Додаток П



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Розробка складу та технології капсул для лікування захворювань серцево-судинної системи

2. Установа, її адреса, виконавці: Національний фармацевтичний університет, кафедра промислової технології ліків та косметичних засобів, 61002, м. Харків, вул. Григорія Сковороди, 53.; асп. Злагода В.С., д.фарм.н., проф. Бобрицька Л.О.

3. Джерела інформації:

1) Zlahoda V., Bobrytska L., Nazarova O., Tarasenko V., Shpychak O., Nazarkina V., Hrytsenko V. Application of the direct encapsulation method in the technology of medicine with dry rauwolfia extract (*Rauwolfia serpentina* Benth.). ScienceRise: Pharmaceutical Science. 2023. № 5(45). P. 75-80 DOI: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2023.290104> (Scopus).

2) Злагода В.С., Германюк Т.А., Бобрицька Л.О., Шпичак О.С., Назаркіна В.М. Аналіз централізованих публічних закупівель ліків в Україні зі залученням міжнародних організацій. Фармацевтичний журнал. 2022. №2 (77). С. 48-60 DOI:10.32352/0367-3057.2.22.05

3) Злагода В.С., Бобрицька Л.О. Вивчення впливу фармакотехнологічних та економічних чинників на фармацевтичну розробку капсул з триметазидином для лікування серцево-судинних захворювань. Вісник фармації. 2023. №2 (106). С.18-24 DOI: <https://doi.org/10.24959/nphj.23.114>

4. Ким і коли впроваджено:

Кафедра промислової технології ліків та косметичних засобів Національного фармацевтичного університету, м. Харків; з 02 вересня 2024р.

5. Форма впровадження:

У навчальний процес кафедри промислової технології ліків та косметичних засобів Національного фармацевтичного університету, м. Харків (лекційний курс, кваліфікаційні роботи). При вивченні теми з технології ліків промислового виробництва: «Промислове виробництво твердих і м'яких капсул та контроль їх якості згідно ДФУ».

6. Ефективність впровадження:

Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації. Результати наукових досліджень використовуються здобувачами вищої освіти при вивченні освітньої компоненти «Технологія ліків промислового виробництва».

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри промислової технології ліків та косметичних засобів НФаУ

Протокол №1 від 30.08.2024 р.

Завідувач кафедри промислової технології ліків
та косметичних засобів НФаУ

д.фарм.н., професор

Олена РУБАН

Додаток Р

ЗАТВЕРДЖУЮ

Начальник Української військово-медичної академії

доктор медичних наук, професор

Валерій САВИЦЬКИЙ

«14» березня 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Розробка технології капсул з триметазидину дигідрохлориду для лікування серцево-судинної системи.

2. Установа, її адреса, виконавці: Національний фармацевтичний університет, кафедра Заводської технології ліків, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.; асп. Злагода В.С., д. фарм. н., проф. Бобрицька Л.О.

3. Джерела інформації:

1) Злагода В.С., Бобрицька Л.О. Вивчення впливу фармакотехнологічних та економічних чинників на фармацевтичну розробку капсул з триметазидином для лікування серцево-судинних захворювань. *Вісник фармації*. 2023. №2 (106). С.18-24 DOI: <https://doi.org/10.24959/nphj.23.114>.

2) Злагода В.С., Бобрицька Л.О. Сегментація сучасних лікарських форм на фармацевтичному ринку України. *Вісник фармації*. 2022. №2 (104). С.45-48. DOI: <https://doi.org/10.24959/nphj.22.94>.

3) Злагода В.С., Бобрицька Л.О. Аналіз кон'юнктури ринку триметазидину в Україні та Польщі для лікування серцево-судинних захворювань. *Аналіз Мечниковського Інституту*. 2023. №1. С. 90-96 DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.7721949>

4. Ким і коли впроваджено:

Кафедра військової фармації Української військово-медичної академії; з вересня 2024 р.

5. Форма впровадження:

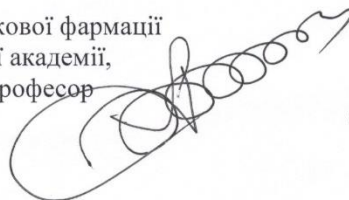
У навчальний процес кафедри військової фармації Української військово-медичної академії (лекційний курс). При вивчені теми з технології ліків: «Тверді лікарські форми. Капсули».

6. Ефективність впровадження:

Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації. Результати наукових досліджень використовуються здобувачами вищої освіти при виконанні курсових робіт.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри військової фармації Української військово-медичної академії (протокол № 10 від 13.09.2024 р.).

ТВО начальника кафедри військової фармації
Української військово-медичної академії,
доктор фармацевтичних наук, професор



Олександр ШМАТЕНКО

Додаток С

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор закладу вищої освіти
з науково-педагогічної роботи
Національного фармацевтичного
університету, професор
Інна ВЛАДИМИРОВА
« 09 » 2024 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Розробка технології капсул з раувольфії екстракту для лікування серцево-судинної системи.

2. Установа, її адреса, виконавці: Національний фармацевтичний університет, кафедра промислової технології ліків та косметичних засобів, 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.; асп. Злагода В. С., д.фарм.н., проф. Бобрицька Л. О.

3. Джерела інформації:

1) Zlahoda V., Bobrytska L., Nazarova O., Tarasenko V., Shpychak O., Nazarkina V., Hrytsenko V. Application of the direct encapsulation method in the technology of medicine with dry rauwolfia extract (*Rauvolfia serpentina* Benth.). *Science Rise: Pharmaceutical Science*. 2023. № 5(45). P. 75-80 D

2) Злагода В. С., Бобрицька Л. О. Дослідження економічних та технологічних аспектів при розробці лікарського препарату з екстракту раувольфії. *Анали Мечниковського Інституту*. 2024. № 1. С. 46-53

3) Злагода В. С., Бобрицька Л. О. Сегментація сучасних лікарських форм на фармацевтичному ринку України. *Вісник фармації*. 2022. № 2 (104). С. 45-48. <https://doi.org/10.24959/nphj.22.94>

4. Ким і коли впроваджено:

Кафедра фармацевтичної технології, стандартизації та сертифікації ліків Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету, м. Харків; з 23 вересня 2024 р.

5. Форма впровадження:

У освітній процес кафедри фармацевтичної технології, стандартизації та сертифікації ліків Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету, м. Харків (лекційний курс, практичні та семінарські заняття).

6. Ефективність впровадження:

Використання розробки показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, наведеним у джерелах інформації.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри фармацевтичної технології, стандартизації та сертифікації ліків Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету.

Протокол № 10 від 19.09.2024 р.

Завідувач кафедри фармацевтичної технології,
стандартизації та сертифікації ліків ІПКСФ НФаУ
д.фарм.н., професор

Ріта САГАЙДАК-НІКІТЮК