

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
фармацевтичний факультет
кафедра промислової технології ліків та косметичних засобів

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**на тему: «ОБГРУНТУВАННЯ ВИБОРУ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН У
СКЛАДІ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ З ТРИМЕТАЗИДИНУ
ДИГІДРОХЛОРИДОМ»**

Виконала: здобувачка вищої освіти групи

Фм 21(4,6з)-01а

спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньо-професійної програми Фармація

Влада ЗАНФІРАКІ

Керівник: професор закладу вищої освіти кафедри
заводської технології ліків, д.фарм.н., професор
Лариса БОБРИЦЬКА

Рецензент: доцент закладу вищої освіти кафедри
фармацевтичної технології, стандартизації та
сертифікації ліків ІПКСФ, к.фарм.н., доцент
Володимир КОВАЛЬОВ

Харків – 2026 рік

АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота містить 43 сторінках, 6 таблиць, 27 рисунків, список літератури з 30 найменувань.

Основними технологічними методами для отримання твердих лікарських форм пролонгованої дії є нанесення покриття або введення лікарських речовин у матриці. Теоретично та експериментально обґрунтовано фармацевтичну розробку у вигляді капсул з триметазидином.

Ключові слова: триметазидин, пролонгація, технологія.

ANNOTATION

Qualification work contains 43 pages, 6 tables, 27 figures, bibliography of 30 titles.

The main technological methods for obtaining solid dosage forms of prolonged action are the application of coating or the introduction of medicinal substances into the matrix. Theoretically and experimentally substantiated pharmaceutical development in the form of capsules with trimetazidine.

Key words: trimetazidine, prolongation, technology.

3MICT

ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	7
1.1 Характеристика методів пролонгації	7
1.2 Стан капсул на фармацевтичному ринку	10
РОЗДІЛ 2 ОБ’ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	16
2.1 Об’єкти досліджень.....	16
2.2 Методи досліджень	17
РОЗДІЛ 3 Розробка складу та технології капсул з триметазидином.....	19
3.1 Вивчення фармацевтичного ринку з триметазидином.. ...	19
3.2 Вибір допоміжних речовин.....	29
ВИСНОВКИ	43
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	44

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ДРЛЗ – Державний реєстр лікарських засобів

ДФУ – Державна фармакопея України

ЛП – лікарський препарат

ІХС – Ішемічна хвороба серця

ССЗ – серцево-судинні захворювання

ВСТУП

Актуальність теми. За сучасних умов реформування вітчизняної системи охорони здоров'я все більшої актуальності набуває надання хворим на соціально важливі патології доступної, якісної та ефективної як медичної, так й фармацевтичної допомоги.

Серцево-судинні захворювання є основною причиною захворюваності працездатного населення, в основному від ішемічної хвороби серця та гіпертонічної хвороби.

Підтримка здорового способу життя є немедикаментозною терапією людей із стабільною ішемічною хворобою серця.

Медикаментозна терапія передбачає застосування антиангінальних препаратів, що покращують постачання міокарда кров'ю та киснем.

За даними АТС-класифікації триметазидин це препарат, що має властивість підвищувати стійкість міокарда до гіпоксії та ішемії.

Перевагами обраної субстанції, а саме триметазидину є гарна переносимість.

Відсутність протипоказань та стійкий кардіопротекторний ефект добре відрізняє цей препарат серед інших.

На фармацевтичному ринку України лікарські препарати з триметазидином представлені в основному у формі таблеток, які посідають перше місце серед лікарських форм, але існує тенденція до зростання попиту препаратів у формі капсул.

Застосування та впровадження технологій інкапсулювання дозволить покращити конкурентоспроможність вітчизняних препаратів.

Мета та завдання дослідження. Метою роботи є розробка складу та технології капсул з триметазидином. Завдання роботи є проведення огляду літератури, комплексу фармакотехнологічних досліджень, вибір допоміжних речовин та розробка раціональної технології.

Об'єктом дослідження є субстанція триметазидину, допоміжні речовини, тверді капсули.

Предметом дослідження є розробка складу та технології засобу у формі твердих капсул для лікування ішемічної хвороби серця.

Методи дослідження. При вирішенні поставлених у роботі завдань були використані методи досліджень: технологічні, фізичні, фізико-хімічні.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Робота викладена на 43 сторінках друкованого тексту, складається зі вступу, огляду літератури, експериментальної частини, висновків і списку використаних джерел. Робота ілюстрована 6 таблицями та 27 рисунками. Список використаних джерел містить 30 найменувань.

РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Характеристика методів пролонгації

Основними технологічними методами для отримання твердих лікарських форм пролонгованої дії є нанесення покриття з різним складом допоміжних речовин та товщини або введення лікарських речовин у спеціальні носії чи матриці.

У матричних системах допоміжні речовини утворюють сітчасту структуру (матрицю), в якій лікарська речовина рівномірно розподілена (рис.1.1).



Рис. 1.1 Матрична система

Матриця може повільно розчинятися у шлунково-кишковому тракті або виводитися у незміненому вигляді у вигляді пористої маси, пори якої заповнені рідиною [1-3].

Матриця є бар'єром, що обмежує контакт лікарської речовини з

рідинами та контролює її вивільнення (рис. 1.2).

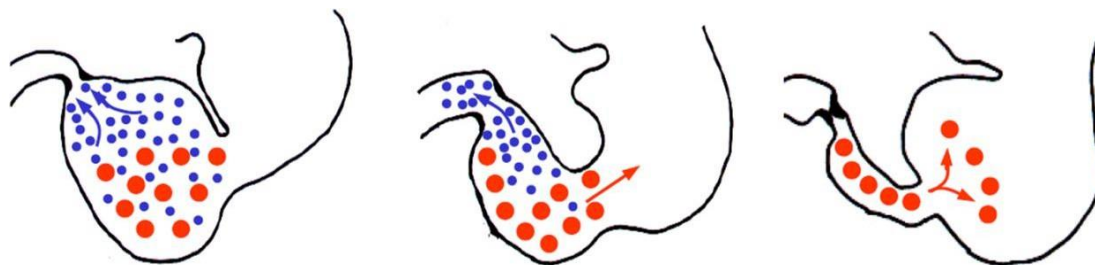


Рис. 1.2 Рух матричних таблеток у шлунку

Залежно від природи допоміжних речовин, матриці поділяються на гідрофільні, гідрофобні, інертні та неорганічні.

Для приготування гідрофільних матриць використовуються полімери, що набухають: похідні целюлози - гідроксипропілцелюлоза, гідроксиетилметилцелюлоза, альгінова кислота та альгінат натрію; полімер акрилової кислоти (торгова марка "Carbopol") та інші.

Гідрофільні носії виготовляються з речовин, що набухають у воді та утворюють гідрогелі, які завдяки своїй високій в'язкості перешкоджають дифузії розчинених лікарських речовин.

Гідрофобні (ліпідні) матриці отримують з природних восків, наприклад, з карнаубського воску, синтетичних моно-, ди- та тригліцеридних естерів міристинової, пальмітинової та стеаринової кислот, гідрогенізованих рослинних олій, вищих жирних спиртів.

Інертні матриці складаються з нерозчинних полімерів, таких як полівінілхлорид, поліетилен, сополімери вінілацетату та вінілхлориду, етилцелюлоза, мікрокристалічна целюлоза та інші.

Полімер (пластик) для виробництва матричних таблеток повинен бути абсолютно нейтральним, тобто не розчинятися в харчових соках та не

реагувати з лікарськими речовинами. Крім того, він повинен мати здатність утворювати «скелет» у процесі таблетування. Ця здатність повинна визначатися властивостями полімеру або допоміжних зв'язуючих речовин.

Для виготовлення матриці також використовуються нерозчинні неорганічні речовини, наприклад, сухий сульфат кальцію, безводний фосфат кальцію, колоїдний діоксид кремнію.

Неорганічні сполуки, відповідним чином подрібнені та змішані з лікарською речовиною, гранулюються класичними методами та таблетуються таким чином, щоб таблетки мали достатню міцність, що виключає їх розпад у травному тракті, оскільки пролонговане вивільнення в цьому випадку базується на дифузії з інтактною матриці.

Як матрицю обрано гідрофільну систему на основі гідроксипропілметилцелюлози (ГПМЦ) типу Methocel від Colorcon (США).

Метоцел – досить поширена речовина для отримання розчинної матриці таблеток [3-5].

ГПМЦ поєднується з великою кількістю допоміжних інгредієнтів.

Завдяки широкому діапазону молекулярних мас, ефективно контролює швидкість вивільнення лікарських речовин завдяки утворенню гелів з різним ступенем в'язкості.

Окрім природи та властивостей самого полімеру, на механізм формування гелевого шару та його стабільність можуть впливати властивості активної та допоміжних речовин (розмір частинок та розподіл за масою, технологічні та реологічні характеристики порошків), механічні властивості таблетки (її форма та розмір поверхні, міцність, розпадання) та обладнання, що використовується на всіх етапах приготування лікарської форми.

Розроблена таблетована форма повинна являти собою розчинну матрицю, яка забезпечує вивільнення активної речовини.

Матриця визначається як ретельно підібраний склад допоміжних інгредієнтів, в якому матрицеутворюючий полімер утворює сітчасту структуру з рівномірно розподіленими ЛВ.

Залежно від природи, матриці поділяються на гідрофільні, гідрофобні та інертні.

Матрична гідрофільна система являє собою міцну, високостійку композицію, в якій полімер проходить три послідовні стадії під час тесту на «розчинення» таблетки: гідратацію, набухання та власне розчинення.

Вода проникає всередину таблетки, яка набухає завдяки утворенню гелевого шару.

Водорозчинний ЛВ дифундує через гелевий шар, і швидкість вивільнення контролюється головним чином його в'язкістю.

Механізм вивільнення нерозчинного ЛВ полягає, перш за все, в ерозії поверхні таблетки [3-5].

1.2 Стан капсул на фармацевтичному ринку

Сучасні тенденції розвитку світового ринку капсул за результатами досліджень маркетингових компаній Polaris Market Research в період 2024 - 2034 (рис.1.3) показують та прогнозують, що сукупний річний темп зростання ринку капсул складе 9,8% [6-12].

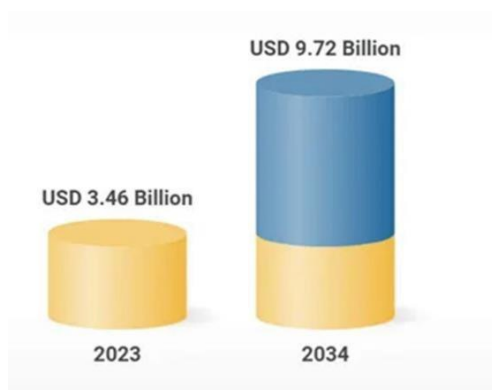


Рис.1.3 Перспективи розвитку капсул

Виробництво капсул відбувається на всіх материках.

На Північну Америку припадає найбільша частка ринку. Світові виробники як Capsugel, Qualicaps та інші постійно оновлюють асортимент капсул (рис. 1.4)

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



Рис.1.4 Топ компанії виробників капсул у світі

Найбільш поширеним формоутворюючим матеріалом для виробництва капсул вважався желатин.

Однак споживчий попит на продукти рослинного походження, їх кількість досягає 45 %, а також недоліки желатину (мікробна контамінація та нестабільність при зберіганні) обумовили використання інших допоміжних матеріалів для оболонки капсул:

- ГПМЦ
- Пулулан
- Полівінілацетат
- Крохмаль
- Карагенан
- Альгінат
- Пектин

На сьогодні виробники капсул широко використовують новітні матеріали для капсул (рис. 1.5, табл. 1.1):

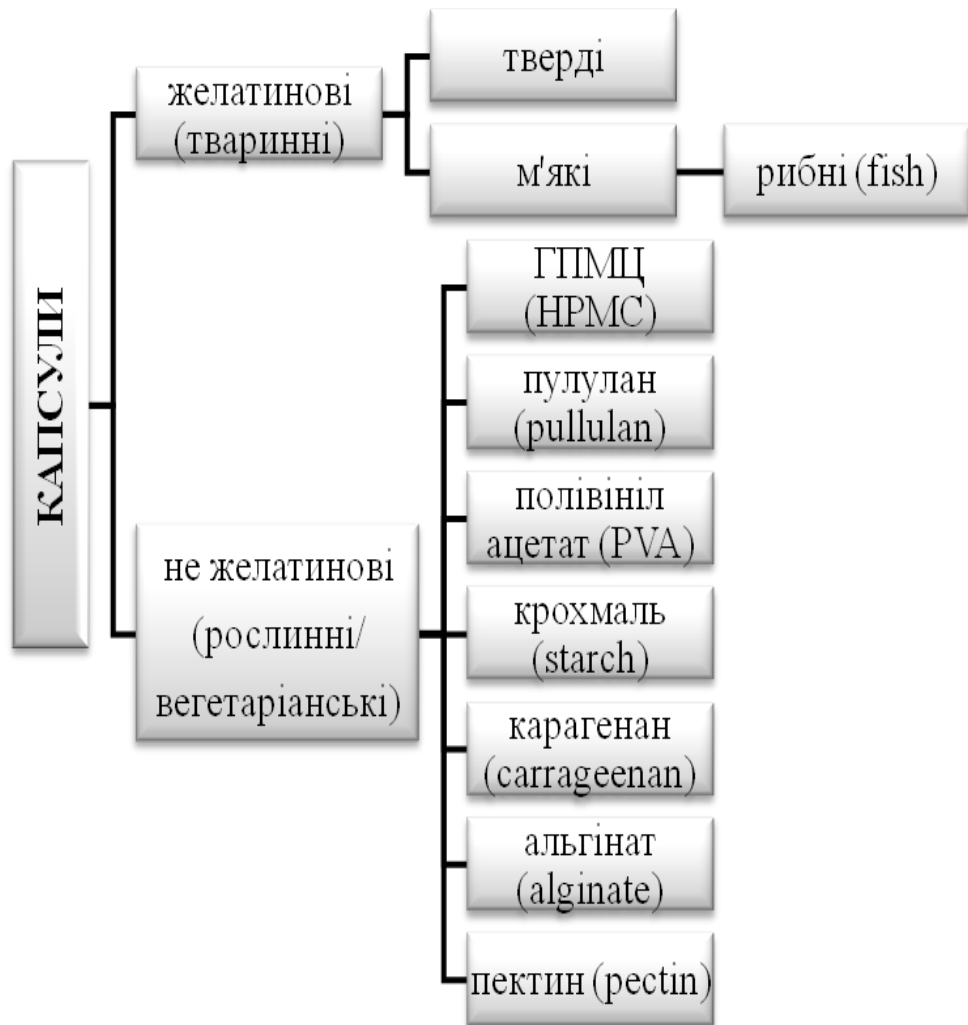


Рис. 1.5 Класифікація капсул (за видом оболонки)

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

Таблиця 1.1

Характеристика оболонок капсул

Рибні (Fish)	Виготовляються з риб'ячого желатину, використовуються для харчових добавок, таких як риб'ячий жир
ГПМЦ (HPMC)	Ці капсули в основному складаються з гідроксипропілметилцелюлози та очищеної води. ГПМЦ - різновид целюлози. Як правило, такі капсули стійкі для високоактивних молекул.
Пулулан (Pullulan)	Капсули Pullulan - полісахариди, отримані із крохмалю шляхом ферментації за допомогою гриба під назвою <i>Aureobasidium pullulans</i> . Капсули Pullulan вологостійкі та стабільні при різних рівнях рН.
Полівініл ацетат (PVA)	Капсули із синтетичного полімеру (PVA), розчиняються у воді або інших рідинах.
Крохмаль (Starch)	Капсули виготовляють з картопляного крохмалю. Ці капсули підходять для кишковорозчинного покриття.
Карагенан (Carrageenan)	Карагенан – це різновид 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)	Альгінатні капсули виготовлені з водного розчину альгінату, хітозану і бета-циклодекстрину. Такі капсули дозволяють контролювати вивільнення ліків з часом.
Желатин (Gelatin)	Желатин – це білок, який отримують з колагену тваринного походження.
Пектин (Pectin)	Пектин — це гелеутворювач, який має хороші адгезивні властивості та присутній у рослинах.

Прогноз витрат на виробництво капсул з інших матеріалів на майбутнє (вартість, млн доларів США) (рис. 1.6).



Рис. 1.6 Тенденція виробництва капсул

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1

1. Основними технологічними методами для отримання твердих лікарських форм пролонгованої дії є нанесення покриття або введення лікарських речовин у спеціальні носії чи матриці. Як матрицю обрано гідрофільну систему на основі гідроксипропілметилцелюлози (ГПМЦ) типу Methocel від Colorcon (США).

2. Сучасні тенденції розвитку світового ринку капсул за результатами досліджень маркетингових компаній Polaris Market Research в період 2024 - 2034 показують та прогнозують високий темп зростання ринку капсул. Наведено новітні матеріали для оболонок капсул.

РОЗДІЛ 2 ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1 Об'єкти досліджень

Триметазидину дигідрохлорид (Шарон Біо-Медісіне Лтд., Індія) являє собою кристалічний порошок білого або майже білого кольору без запаху. За фармакологічною дією підвищує стійкість міокарда до гіпоксії та ішемії.

Для лікарських форм пролонгованої дії звичайний тест "Розчинення" не використовується.

В USP XXIII (<724> с. 1793) застосовується тест "Вивільнення ліків" ("Drug release").

Для препаратів з модифікованим виділенням лікарської речовини користувались даними щодо інтервалу розчинення залежно від часу:

через 120 хвилин 22-42 % діючої речовини

через 240 хвилин 34-61 % діючої речовини

через 360 хвилин 44-74 % діючої речовини

через 480 хвилин 52-82 % діючої речовини.

Гіпромелоза (Methocel K100M Premium CR) передбачена для створення препаратів з модифікованим виділенням

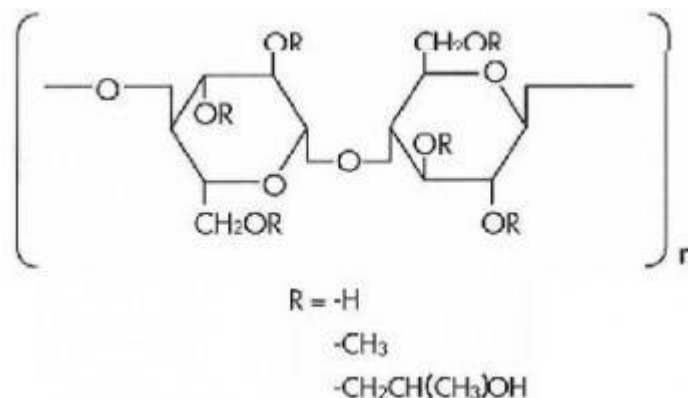


Рис. 2.1 Формула гіпромелози

Згідно з документацією Colorcon Гіпромелоза (Methocel K100M Premium CR) це волокнистий або гранульований порошок від білого до майже білого кольору.

Він має стандартний розмір частинок, який стандартизований та контролюється внутрішньою документацією виробника.

2.2 Методи дослідження

Фармакотехнологічні властивості мас для капсул, а саме плинність, кут природного укосу, насипний об'єм та насипну густину вивчали на приладах фірми «Pharma Test» (Німеччина). Для встановлення кристалографічних властивостей застосовували лабораторний мікроскоп Krüss MBL.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2

1. Представлено основні властивості діючої речовини триметазидину та основної допоміжної речовини для препаратів з модифікованим вивільненням гіпромелози.
2. Наведено методи фізико-хімічних та фармакотехнологічних досліджень.

РОЗДІЛ 3 РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ КАПСУЛ З ТРИМЕТАЗИДИНОМ

3.1 Вивчення фармацевтичного ринку з триметазидином

Виникнення серцево-судинних захворювань (ССЗ) впливає на тривалість та якість життя людей в сьогоденному сучасному світі [13- 19].

Відомі основні чинники та набуті фактори ризику, які є причиною до розвитку ССЗ (рис. 3.1).



Рис. 3.1 Причини розвитку ССЗ

Встановлено, що для забезпечення пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями було виписано близько 75200900 рецептів (рис.3.2).

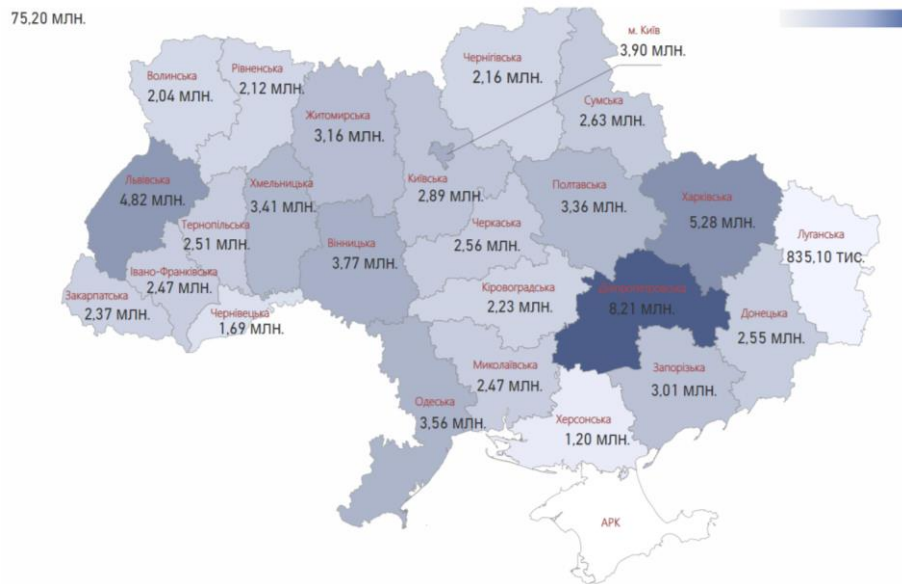


Рис 3.2 Розподіл еРецептів за регіонами

Аналіз динаміки виписування електронних рецептів показав, що найбільша їх частка припадає на наступні ліки (бісопролол, клопідогрель, еналаприл) (рис. 3.3).

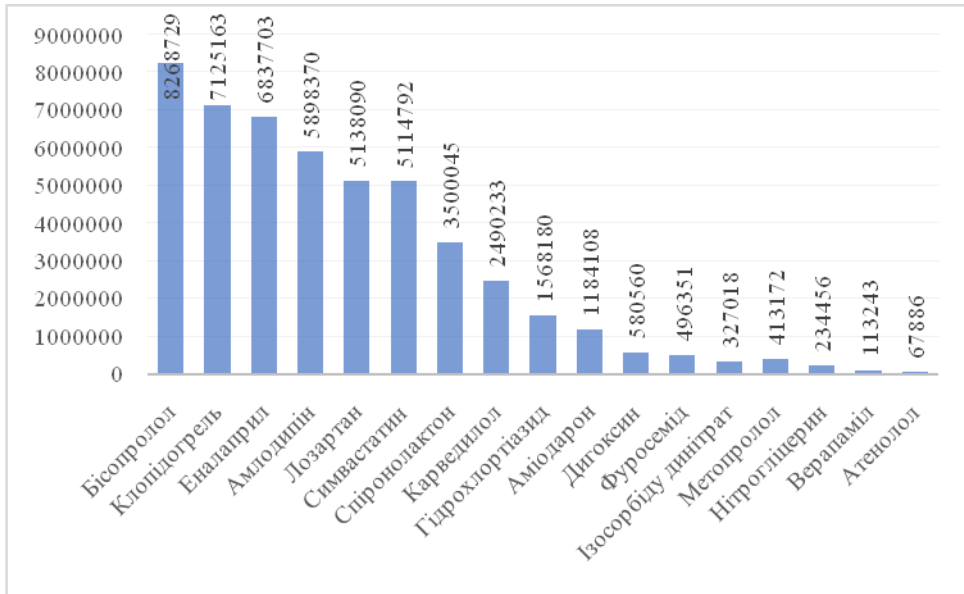


Рис. 3.3 Характеристика електронних рецептів

За даними АТС-класифікації встановлено співвідношення ЛЗ для лікування ССЗ за показниками Державного реєстру України (рис. 3.4).

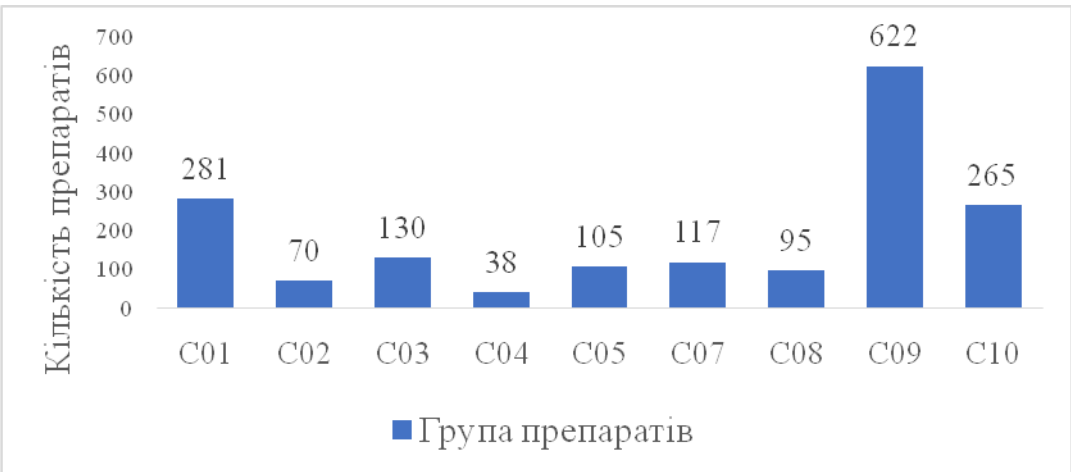


Рис. 3.4 Співвідношення ліків за даними АТС-класифікації

На фармацевтичному ринку України переважають ліки іноземного виробництва (рис. 3.5).



Рис.3.5 Аналіз виробників на фармацевтичному ринку

Серед іноземних виробників домінують ліки Індії та Німеччини (рис. 3.6).

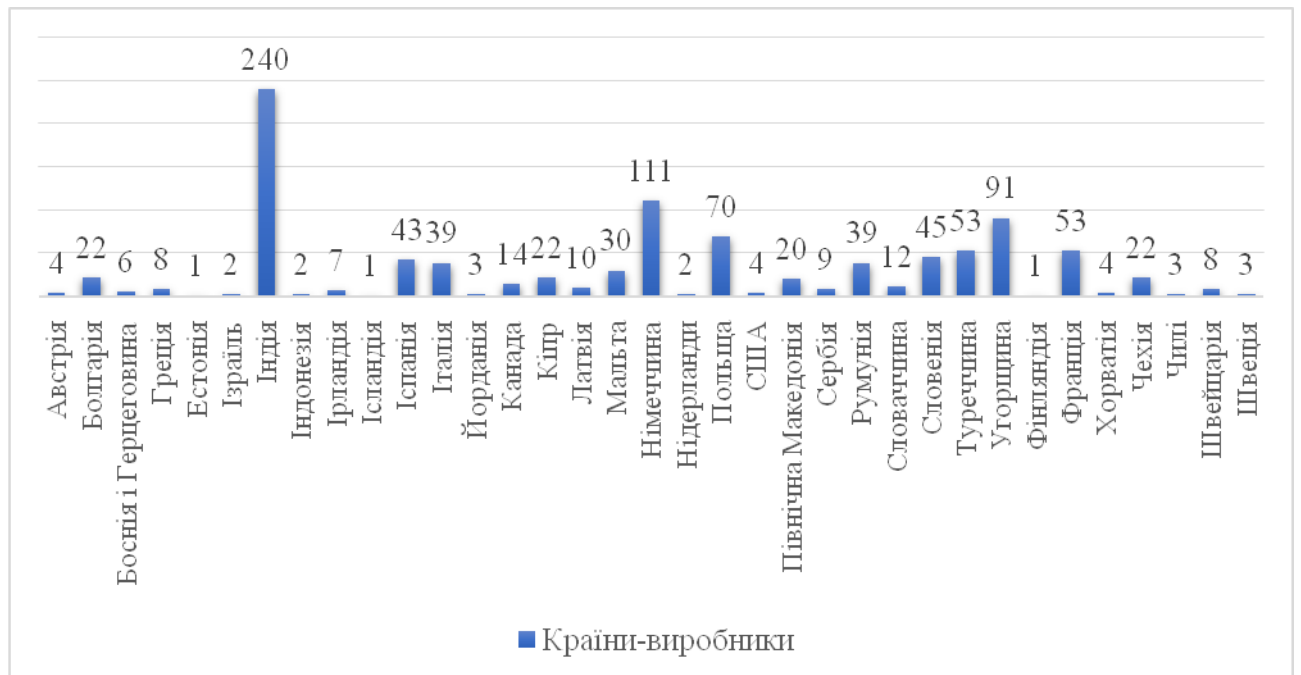


Рис. 3.6 Кількість ліків іноземного виробництва

Таблетки та капсули є лідерами серед лікарських форм для лікування ССЗ (рис. 3.7).

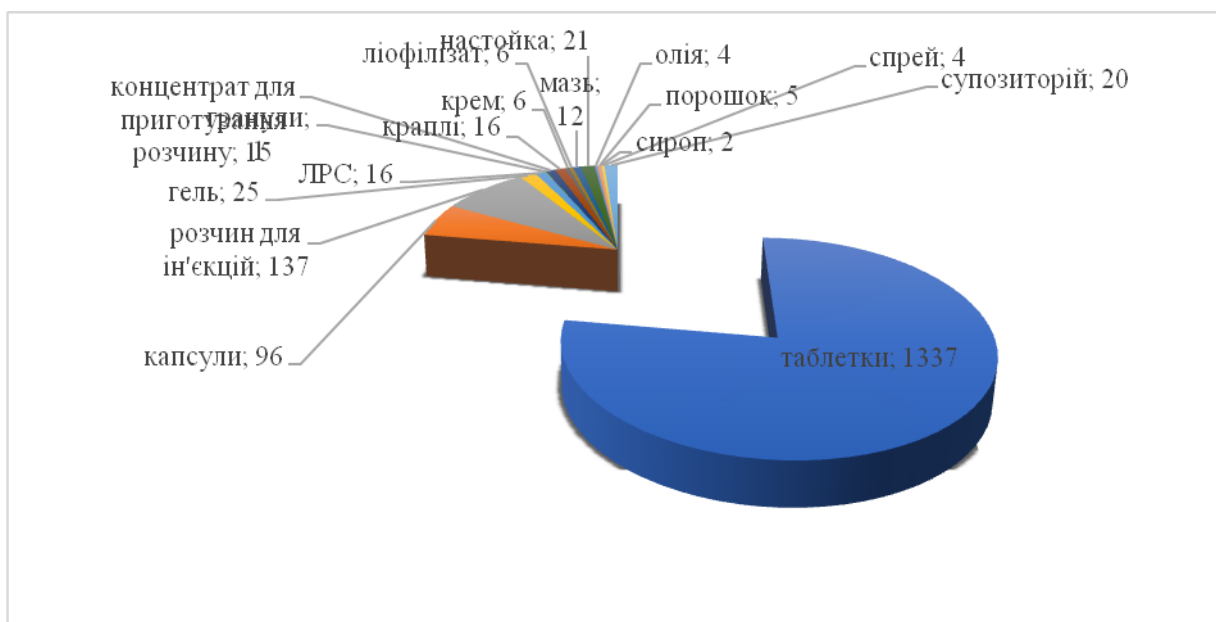


Рис. 3.7 Лікарські форми для лікування ССЗ

На фармацевтичному ринку також є вітчизняні виробники ліків (їх кількість 44), а лідерами є ФФ «Дарниця», НВФ «Мікрохім» та ФК «Здоров'я» (рис. 3.8).

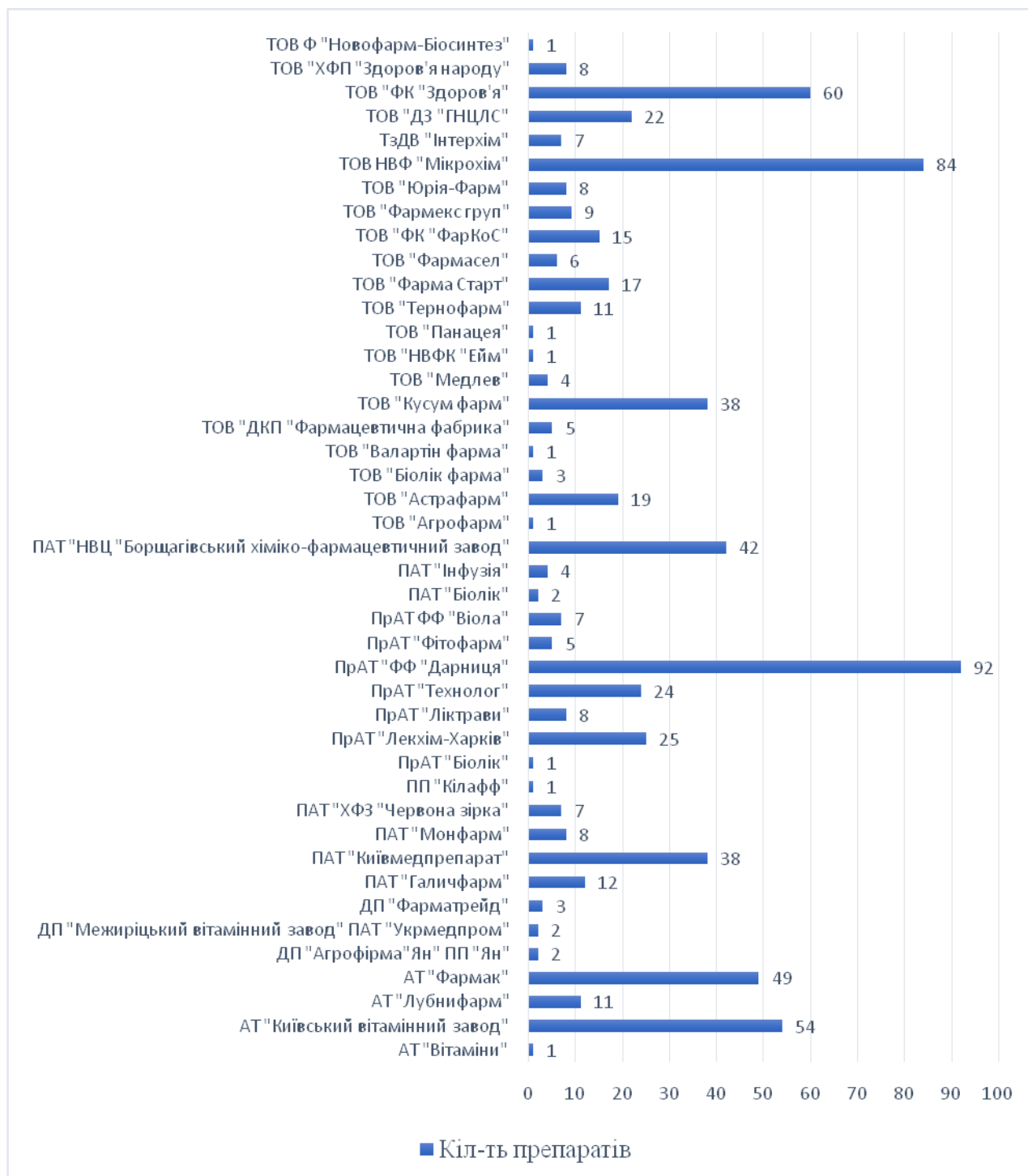


Рис. 3.8 Вітчизняні виробники

На сьогодні ішемічна хвороба серця (ІХС) вважається найбільш поширеною формою серед серцево-судинних захворювань [19-26].

Підтримка здорового способу життя є немедикаментозною терапією людей із стабільною ІХС.

Медикаментозна терапія передбачає застосування антиангінальних препаратів, що покращують постачання міокарда кров'ю та киснем.

За даними АТС-класифікації триметазидин це препарат, що має властивість підвищувати стійкість міокарда до гіпоксії та ішемії.

Перевагами обраної субстанції, а саме триметазидину є гарна переносимість.

Відсутність протипоказань та стійкий кардіопротекторний ефект добре відрізняє цей препарат серед інших.

Встановлено, що згідно з даними Державного реєстру України станом на 2025 р. препарати за МНН Триметазидин (C01E B15) представлені у вигляді таблеток – 13 торговельних найменувань (ТН).

Також 2 ТН у формі капсул, серед яких 66,7% ЛЗ – вітчизняного виробництва, 33,3% - іноземного.

Серед препаратів аналізованої групи 86,7% у формі таблеток, вкритих оболонкою, 13,3% - у формі капсул твердих.

При цьому вміст триметазидинудигідрохлориду може бути у таблетках 20 мг та 35 мг (MR, MB -модифікованого вивільнення), у капсулах – відповідно 40 мг або 80 мг (пролонгованої дії).

Узагальнені результати аналізу представлені в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Лікарські засоби з триметазидином на фармацевтичному ринку України

Лікарська форма	№ РП	Назва/форма випуску (лікарська форма, сила дії (дозування), упаковка
капсули	UA/17645/01/02	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
	UA/17645/01/01	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
таблетки	UA/14715/01/01	КАРМЕТАДИН таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з модифікованим вивільненням по 35 мг; по 30 таблеток у блістері; по 2 блістери в картонній коробці
	UA/3704/02/01	ПРЕДУКТАЛ® MR таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з модифікованим вивільненням по 35 мг по 30 таблеток у блістері; по 2 блістери у коробці з картону
	UA/5030/01/01	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
	UA/11298/01/01	ПРЕДИЗИН® таблетки пролонгованої дії, вкриті плівковою оболонкою, по 35 мг по 10 таблеток у блістері; по 6 блістерів у картонній коробці
	UA/5031/01/01	ТРИДУКТАН МВ таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з модифікованим вивільненням, по 35 мг; inbulk: по 7 кг таблеток у поліетиленових пакетах, які вкладають у контейнери

UA/4030/01/01	КАРДУКТАЛ таблетки, вкриті оболонкою, по 20 мг, по 10 таблеток у блістері, по 3 або 6 блістерів у пачці з картону
UA/7597/01/01	ТРИКАРД таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 20 мг; по 10 таблеток у блістері; по 3 блістери у пачці
UA/7855/01/01	ТРИМЕТАЗИДИН-АСТРАФАРМ таблетки, вкриті оболонкою, по 20 мг по 30 таблеток у блістері; по 1 або 2 блістери в коробці з картону
UA/2256/01/01	ТРИМЕТАЗИДИН-ДАРНИЦЯ таблетки, вкриті оболонкою, по 20 мг, по 10 таблеток у контурній чарунковій упаковці; по 6 контурних чарункових упаковок у пачці
UA/5030/02/01	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
UA/11248/01/01	КАРДУКТАЛ таблетки, вкриті оболонкою, по 20 мг inbulk: по 8000 таблеток у контейнерах пластмасових
UA/4030/01/01	КАРДУКТАЛ таблетки, вкриті оболонкою, по 20 мг; по 10 таблеток у блістері; по 3 або 6 блістерів у пачці з картону
UA/3048/01/01	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

Встановлено, що препарати триметазидину дигідрохлориду випускають шість вітчизняних виробників, а саме: ПрАТ «ФФ «Дарниця», ТОВ «ФК «Здоров'я», ПрАТ «Технолог», ТОВ «Фарма Старт», АТ «Київський вітамінний завод», ТОВ «Астрафарм».

Серед закордонних виробників – ТОВ «Гедеон Ріхтер» (Польща, Угорщина), Уорлд Медіцин Ілач Сан. ВеТідж. А.Ш. (Туреччина), ЗАТ Фармзавод ЕГІС (Угорщина), Лабораторії Серв'єІндастрі, (Франція), АНФАРМ (Польща).

Сегментація ліків з триметазидином за виробниками розрахована та описана на рис. 3.9.

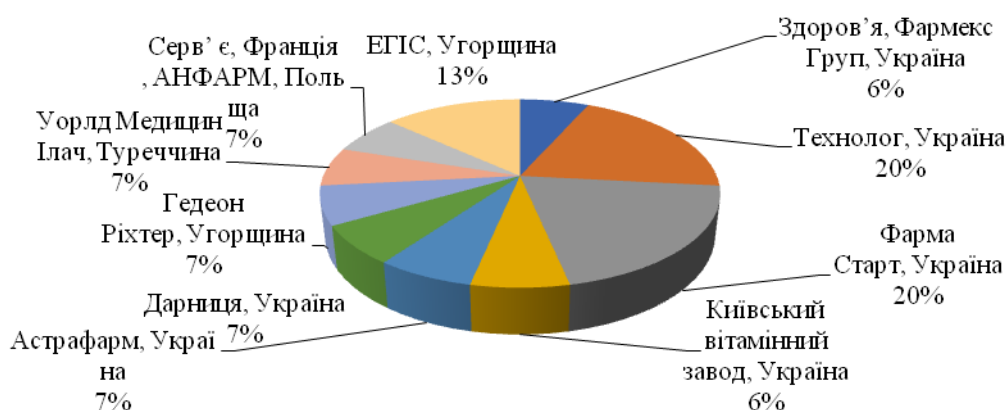


Рис. 3.9 Аналіз ринку препаратів триметазидину дигідрохлориду

3.2 Вибір допоміжних речовин

Ішемічна хвороба серця (ІХС) – поширене у світі захворювання, яке характеризується стенокардією, коли серцевому м'язу не вистачає кисню, що викликає біль, труднощі при ходьбі та фізичній активності.

У таких ситуаціях лікарі призначають препарат триметазидин для покращення метаболізму в серцевому м'язі.

Коли в серці нестача кисню (гіпоксія), відбувається окислення жирних кислот, для чого потрібно більше кисню.

Триметазидин блокує цей процес і перемикає метаболізм на окислення глюкози.

Така властивість допомагає клітинам серця (кардіоміоцитам) підтримувати функцію навіть в умовах зниженого кровообігу (ішемії).

Відомі три форми триметазидину:

таблетки в оболонці 20 мг,

таблетки з модифікованим вивільненням 35 мг,

капсули з пролонгованим вивільненням 70 мг або 80 мг.

Метою нашої роботи є розробка складу та технології капсул з модифікованим вивільненням 35 мг.

Головне значення у виробництві капсулювання мають фармакотехнологічні властивості лікарських та допоміжних речовин [27-30].

Порошок субстанції триметазидину дрібнодисперсний з неправильною формою часток порошку у вигляді пластин (рис. 3.10 та 3.11).

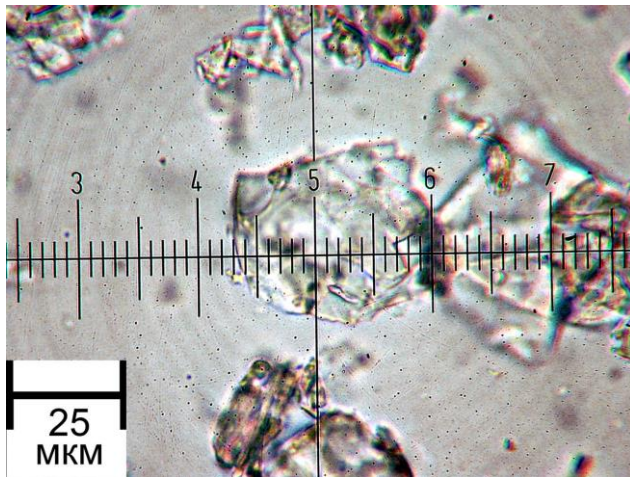


Рис. 3.10 Кристалографія субстанції триметазидину при збільшенні у 600 разів

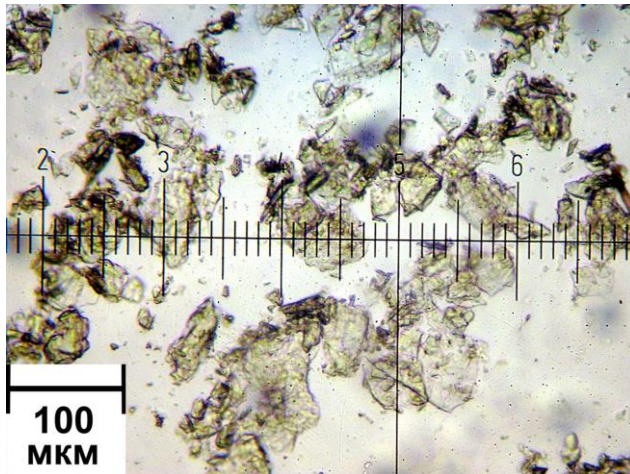


Рис. 3.11 Кристалографія субстанції триметазидину при збільшенні у 150 разів

Складність кристалічної структури часток триметазидину буде впливати на значення плинності.

За результатами досліджень властивостей субстанції триметазидину (табл. 3.2) встановлено, що порошок субстанції має дуже низьке значення плинності.

Фармакотехнологічні властивості порошку субстанції триметазидину

№ п/п	Показники	Значення
1	Насипна густина, г/мл	0,39±0,01
2	Густина після усадки, г/мл	0,57±0,01
3	Carra Index, %	32±1,0
4	Hausner Index	1,46±0,05
5	Плинність, с/ 100 г зразка	97,3±2,50
6	Пресуємість, Н	30±1,20

Примітка: n=5, P=95%.

Результати досліджень технологічних властивостей субстанції триметазидину дигідрохлориду (табл. 3.2) показали, що порошок субстанції має дуже низьке значення плинності.

Цей показник підтверджується високим значенням кута природного укосу, 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 Carra Index підтверджують низьке значення плинності.

Для застосування технології інкапсулювання основною вимогою до властивостей маси є добра плинність.

Для цього використовували різні наповнювачі (табл. 3.3).

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
МКЦ102 «Mingtai Chemical» Тайвань	Практично нерозчинна 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 фосфат9214 «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 PARTEC К М 200 «Мерск» 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

Для визначення наповнювача для маси з триметазидином були виготовлені зразки мас з наведеними речовинами (табл. 3.3) і визначена їх плинність (рис. 3.12).



Рис.3.12 Плинність мас з різними наповнювачами

Порівняно задовільні результати були отримані для капсульної маси з триметазидином та манітом PARTECK M 200 (25 с / 100 г зразка).

Для інших капсульних мас були отримані наступні результати: з ди-кальцію фосфатом 9214 (32 с / 100 г зразка), а з сахарозою марки В (35 с / 100 г зразка).

Капсульна маса з МКЦ (рис. 3.13) має значення плинності більше 45 с / 100 г зразка.

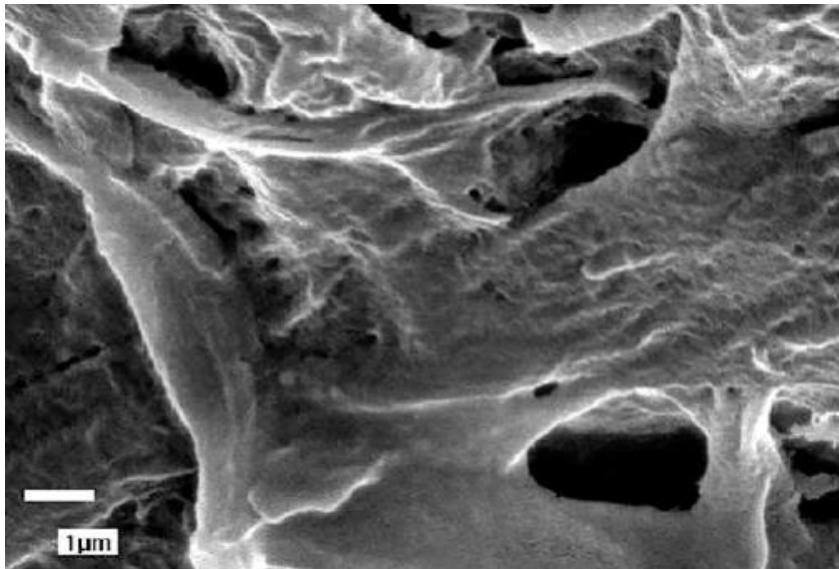


Рис. 3.13 Мікроскопія МКЦ

Гарні результати плинності суміші з манітом PARTECK M 200 пов'язані з морфологією частинок маніту (рис. 3.14 та 3.15).

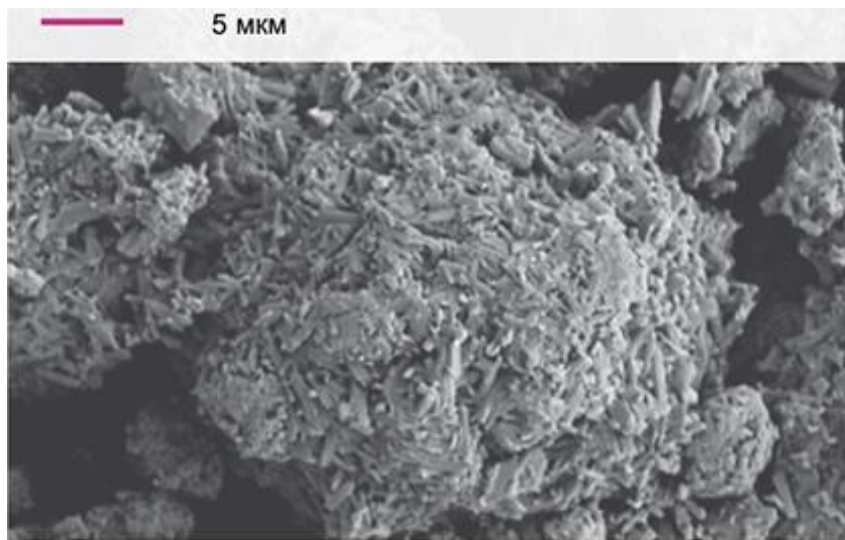


Рис. 3.14 Мікроскопія маніту

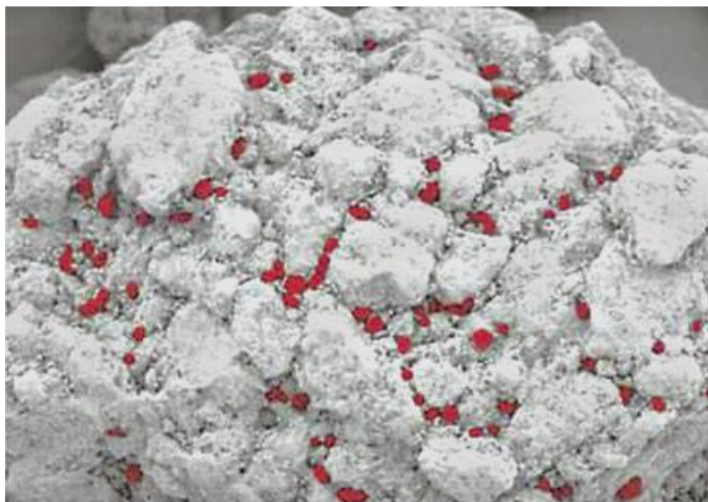


Рис. 3.15 Властивість адсорбції маніту

За рахунок ефективної адсорбції дрібнодисперсних частинок триметазидину дигідрохлориду на поверхні маніту покращується плинність, однорідність маси.

Для модифікованого вивільнення триметазидину з капсул нами обрана допоміжна речовина гіпромелоза (Methocel K100M Premium CR), а її кількість у складі капсул для початкових досліджень визначена на підставі джерел літератури.

Для цього ми досліджували кінетику вивільнення у середовище розчинення з капсул залежно від кількості гіпромелози (Methocel): 20 %, 25%, 30% та 34%.

Для обрання складу капсул з модифікованим вивільненням користувались даними щодо інтервалу розчинення залежно від часу:

через 120 хвилин 22-42 % діючої речовини

через 240 хвилин 34-61 % діючої речовини

через 360 хвилин 44-74 % діючої речовини

через 480 хвилин 52-82 % діючої речовини.

На підставі отриманих результатів дослідження обрано склад капсул з кількістю пролонгатора гіпромелози 34%.

На якість фармацевтичної розробки впливає не тільки склад допоміжних речовин, а також обладнання, що використовується.

Для отримання пролонгованих ліків широко розповсюджена технологія матричних таблеток покритих оболонкою.

Також поширена технологія з використанням грануляторів з псевдозрідженим шаром, де отримуються сфери (пелети) в оболонці. Потім сфери інкапсулюються. Така технологія потребує витрат та коштовного обладнання (рис. 3.17 та 3.18).

Таблетка або капсула містить тисячі дрібних пелет (сфер), кожна з яких вкрита полімерною оболонкою з різною товщиною або проникністю. Ці сфери забезпечують плавний і тривалий ефект. Класичний приклад препарат "Креон" (рис. 3.16). Така система також лежить в основі спансул (капсул, наповнених мікрогранулами).

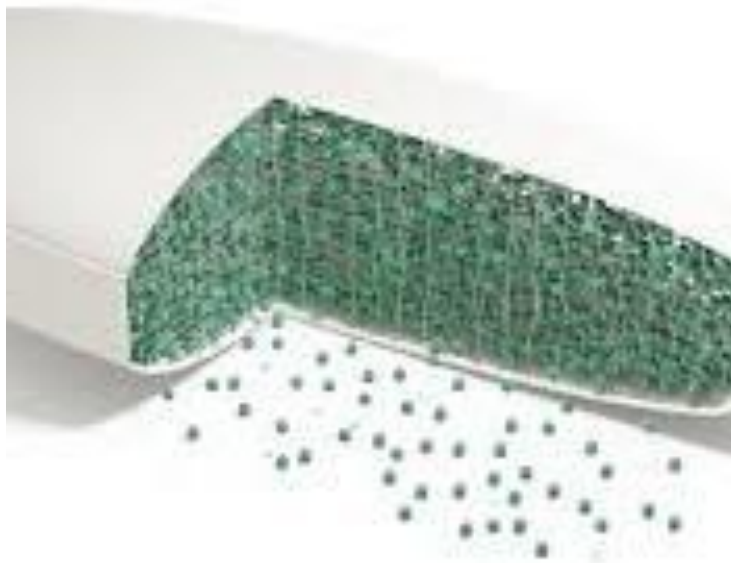


Рис. 3.16 Таблетка з пелетами

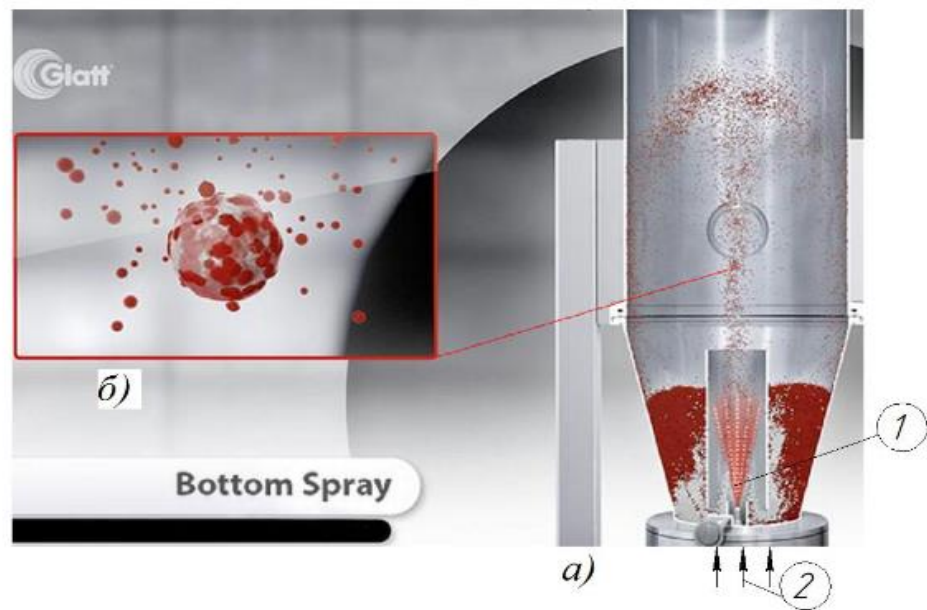


Рис. 3.17 Гранулятор з псевдозрідженим шаром з подачею розчину всередину шару знизу

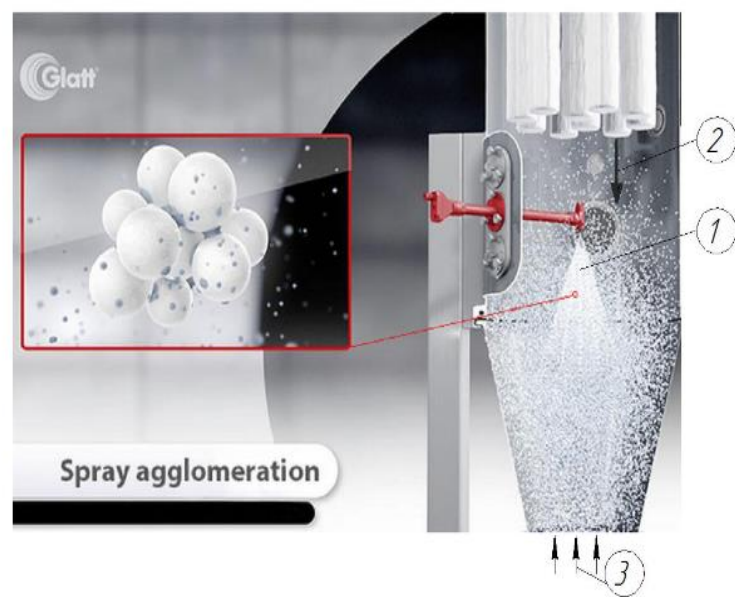


Рис. 3.18 Гранулятор з псевдозрідженим шаром із пневматичним розпилюванням розчину над шаром

Як альтернатива на сьогодні в технології для отримання гранул в капсулах з пролонгованим ефектом використовуються роликові компактори у фармацевтичній промисловості (рис. 3.19).

Принцип роботи роликового ущільнення та грануляції простий.

Тільки використання високорозвинених технологій дозволяє точно та економічно виготовляти високоякісну продукцію, ущільнену за допомогою роликів.

Грануляція з використанням роликового ущільнення загальновідома як сухе ущільнення.

Цей процес виключає використання сполучних речовин, необхідних для операцій мокрого гранулювання та сушіння.

Ущільнення матеріалів здійснюється за допомогою високої механічної сили стиснення, що забезпечує виробництво стиснутої стрічки.

Висока якість кінцевої продукції визначається процесом ущільнення та досягається завдяки трьом етапам:

1. Подача порошку через горизонтальну шнекову секцію до роликів у строгих дозах, безперервно та точно.
2. Ущільнення порошку між двома роликами в однорідну тверду пластину, насипна щільність якої значно вища за насипну щільність сипучого матеріалу.
3. Грануляція пластин, отриманих у процесі ущільнення, за допомогою відповідної одноступеневої або багатоступеневої системи грануляції.

Таким чином, створюються гранули необхідного розміру.



Рис. 3.19 Роликовий компактор

Для надання однорідності та гомогенності капсульної маси обрана суміш розпушувача, вологорегулятора та ковзної речовини під назвою CompactCel[®]МАВ (виробник Biogrand):

суміш порошків кремнію діоксиду, кальцію карбонату, мікрокристалічної целюлози і тальку (рис. 3.20).

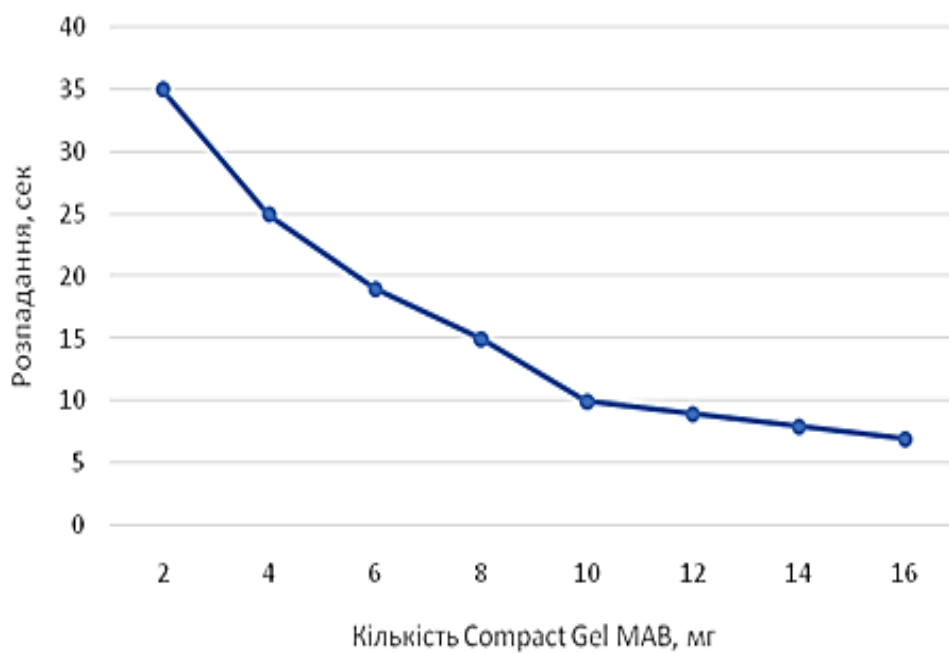


Рис. 3.20 Вплив CompactGelMAB на якість капсул

Кількість суміші CompactCel[®]MAB у складі капсул обрано 11 мг.

Перед наповненням в капсули були проаналізовані фармакотехнологічні властивості гранул (в табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Фармакотехнологічні властивості маси для капсул

Показники	Одиниці виміру	Значення
1. Опис		Порошок білого кольору
2. Насипна густина	г/мл	0,62+0,01
3. Густина після усадки	г/мл	0,65+0,01
4. Плинність	с / 100 гзразку	23,10+0,4
5. Кут природного укосу	град	25+0,6
6. Carr Index	%	5,0+0,1
7. Hausner Index	-	1,05+0,03

Таблиця 3.5

Склад капсул з триметазидином

Склад	мг	%
Триметазидин	35,0	20,0
Гіпромелоза	60,0	34,0
Маніт PARTECKM 200	71,0	40,0
Суміш Compact CelMAV	11,0	6,0
Всього	177,0	100

За розрахунком обрано тверді капсули № 1 з корпусом та кришкою червоного кольору виробництва фірми «Capsugel».

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3

1. Для поліпшення фармакотехнологічних властивостей субстанції триметазидину застосовували допоміжні речовини із групи наповнювачів: МКЦ 102, ди-кальцію фосфат 9214, маніт PARTECK M 200 і сахарозу марки В. Обраний маніт PARTECK M 200 у кількості 11 мг покращує плинність та однорідність маси для капсул.
2. Як альтернатива на сьогодні в технології для отримання гранул в капсулах з пролонгованим ефектом використовуються роликові компактори у фармацевтичній промисловості. Ущільнення матеріалів здійснюється за допомогою високої механічної сили стиснення.
3. Для надання однорідності та гомогенності капсульної маси обрана суміш розпушувача, вологорегулятора та ковзної речовини під назвою CompactCel[®]МАВ (виробник Biogrand): суміш порошків кремнію діоксиду, кальцію карбонату, мікрокристалічної целюлози і тальку.

ВИСНОВКИ

1. Основними технологічними методами для отримання твердих лікарських форм пролонгованої дії є нанесення покриття або введення лікарських речовин у спеціальні носії чи матриці. Як матрицю обрано гідрофільну систему на основі гідроксипропілметилцелюлози (ГПМЦ) типу Methocel від Colorcon (США).

2. Сучасні тенденції розвитку світового ринку капсул за результатами досліджень маркетингових компаній Polaris Market Research в період 2024 - 2034 показують та прогнозують високий темп зростання ринку капсул.

3. Для поліпшення фармакотехнологічних властивостей субстанції триметазидину застосовували допоміжні речовини із групи наповнювачів: МКЦ 102, ди-кальцію фосфат 9214, маніт PARTECK M 200 і сахарозу марки В. Обраний маніт PARTECK M 200 у кількості 11 мг покращує плинність та однорідність маси для капсул.

4. Як альтернатива на сьогодні в технології для отримання гранул в капсулах з пролонгованим ефектом використовуються роликові компактори у фармацевтичній промисловості. Ущільнення матеріалів здійснюється за допомогою високої механічної сили стиснення.

5. Для надання однорідності та гомогенності капсульної маси обрана суміш розпушувача, вологорегулятора та ковзної речовини під назвою CompactCel®МАВ (виробник Biogrand): суміш порошків кремнію діоксиду, кальцію карбонату, мікрокристалічної целюлози і тальку.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Аналіз твердих лікарських форм з модифікованим вивільненням на фармацевтичному ринку України / В. С. Злагода та ін. *Відкриваємо нове сторіччя: здобутки та перспективи* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 100-річчю НФаУ, м. Харків, 10 верес. 2021 р. Харків : НФаУ, 2021. С. 377–378.
2. Drogozov S. M., Shtrygol S. Y, Shchekina E. G. Pharmacology to help the student, pharmacist stand doctor : Textbook-directory. Kharkiv, 2013. P. 444–452.
3. Perederiy V. G., Tkach S. M. Principles of Internal Medicine : Textbook 1. Kiev, 2009. P. 359–371.
4. Фармацевтична опіка : посіб. для фармацевтів / за ред. І. А. Зупанця та ін. Харків : Фармацевт практик, 2018. 224 с.
5. Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студентів вищих фармацевт. навч. закл. і фармацевт. ф-тів вищих мед. навч. закл. / В. І. Чуєшов та ін. Харків : НФаУ, 2012. 694 с.
6. Сучасні досягнення в галузі виробництва твердих та м'яких капсул. *Фармацевтична галузь*. 2015. № 3(50). С. 22–28.
7. Polaris Market Research. URL: <https://www.polaris market research.com/> (Date of access: 22.04.2025).
8. Capsugel. URL: <https://www.capsugel.com> (Date of access: 10.01.2025).
9. Майбутнє м'яких капсул: новий погляд на виробництво веганських харчових добавок. *Фармацевтична галузь*. 2024. № 1(100). С. 36–37.
10. 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.
11. Капсули: переваги, недоліки та вектор майбутнього розвитку. URL: <https://www.apteka.ua/article/646796> (дата звернення: 05.10.2025).

12. Інновації та тенденції капсул, як лікарської форми на фармацевтичному ринку / В. С. Злагода та ін. *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.
13. 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: 10.5281/zenodo.7721949.
14. 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.
15. Як наука про полімери змінює функціональну роль капсул. *Фармацевтична галузь*. 2018. Т. 71, № 6. С. 72-74.
16. Аналіз цільового фармацевтичного ринку кардіологічних препаратів / В. С. Злагода та ін. *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.
17. Контроль якості в технології фармацевтичних капсул / В. С. Злагода та ін. *Перспективи розвитку біології, медицини і фармації* : матеріали VIII Міжнар. наук. конф. молодих вчених та студентів, м. Шимкент, 9-10 груд. 2021 р. Шимкент : Південно-Казахстанська медична академія, 2021. С. 43–44.
18. 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, 2022. P. 468–469.

19. 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.
20. 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.-освіт. internet конф., м. Харків, 14-15 берез. 2023 р. Харків : НФаУ, 2023. С. 266–267.
21. Злагода В. С., Бобрицька Л. О., Назарова О. С. Вивчення кінетики вивільнення капсул з триметазидину дигідрохлоридом. *Сучасна фармація: реалії сьогодення та перспективи розвитку* : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Одеса, 9-12 квіт. 2024 р. Одеса : Одеський нац. ун-т ім. І. І. Мечникова, 2024. С. 226–229.
22. 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 Міжнар. наук.-практ. конф. з нагоди 95-річчя І. М. Перцева, м. Харків, 16 трав. 2024 р. Харків : НФаУ, 2024 р. С. 238–244.
23. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument> (дата звернення: 03.08.2025).
24. Компендіум. Лікарські препарати України. URL: <https://compendium.com.ua/uk/> (дата звернення: 03.08.2025).
25. 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, № 3. С. 57–63. DOI: 10.24959/uekj.18.24.

26. 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.
27. Keep your formulation safe. URL: <https://www.sigmaaldrich.com/deepweb/assets/sigmaaldrich/product/documents/203/037/parteck-m-excipient-fl4687en-mk.pdf> (Date of access: 05.08.2025).
28. Less humidity in your tableting mass? Why not! URL: https://shop.biogrand.com/wp-content/uploads/2020/10/CompactCell-MAB.BIOGRUND.en_.pdf (Date of access: 05.08.2025).
29. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність / І. М. Перцев та ін. Харків : Золоті сторінки, 2010. 600 с.
30. Технологія ліків промислового виробництва : підруч. для студентів вищ. навч. закл. / В. І. Чуєшов та ін. Вінниця : Нова Книга, 2014. 696 с.