

ДОСЛІДЖЕННЯ ЕКОНОМІЧНИХ ТА ТЕХНОЛОГІЧНИХ АСПЕКТІВ ПРИ РОЗРОБЦІ ЛІКАРСЬКОГО ПРЕПАРАТУ З ЕКСТРАКТУ РАУВОЛЬФІЇ

Вікторія Злагода¹, Лариса Бобрицька²

¹Вінницький національний медичний
університет імені М.І. Пирогова, Україна

²Національний фармацевтичний університет
Міністерства охорони здоров'я України

Вступ. Серцево-судинні захворювання є одним із основних факторів ризику таких захворювань як артеріальна гіпертензія (АГ).

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 тиск і спостерігати за власним станом [1]. Обмеження вживання солі, збільшення вживання овочів, фруктів, клітковини, нормалізація ваги, помірне вживання алкоголю, регулярні фізичні вправи допомагають знизити підвищений АТ [2].

Для лікування АГ використовують антигіпертензивні препарати І та 2 ряду, такі як алкалоїди раувольфії [3,4]. Разом з медикаментозною терапією з метою корекції способу життя, додають до раціону спеціальні харчові продукти. Тому актуальним є розроблення новітніх технологій отримання лікарських форм із лікарської рослинної сировини, адже така рослинна сировина, як наперстянка, гінкго білоба, строфантин, глід, конвалія, раувольфія зміїна позитивно впливає на серцево-судинну систему та широко використовується у промисловому виробництві [5].

Раувольфія зміїна набула широкого застосування не тільки в Україні, а й за кордоном, 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, незначно посилює коронарний кровотік, володіє помірно адренолітичною дією; аймаліцин, раувольфін, серпагін - надають адренолітичний ефект.

Згідно АТС-класифікації, до гіпотензивних засобів, що вміщують рослинні екстракти є засоби на

основі алкалоїдів раувольфії (C02A A04) [6]. Перевагами препаратів із вмістом раувольфії є те, що артеріальний тиск знижується поступово і максимальний ефект спостерігається через декілька днів, позитивно впливає на ліпідний і білковий обмін у хворих з коронарним атеросклерозом, їх застосовують для профілактики та лікування. [7].

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

Метою роботи є дослідження економічних та технологічних аспектів при розробці лікарського препарату з екстрактом раувольфії.

Завдання дослідження: провести частотний аналіз препаратів із діючою речовиною раувольфія зміїна, країнами-виробниками на фармацевтичному ринку, розробити технологічну схему виготовлення капсул і провести порівняльний аналіз основних економічних показників виробництва таблеток та капсул.

Матеріали та методи

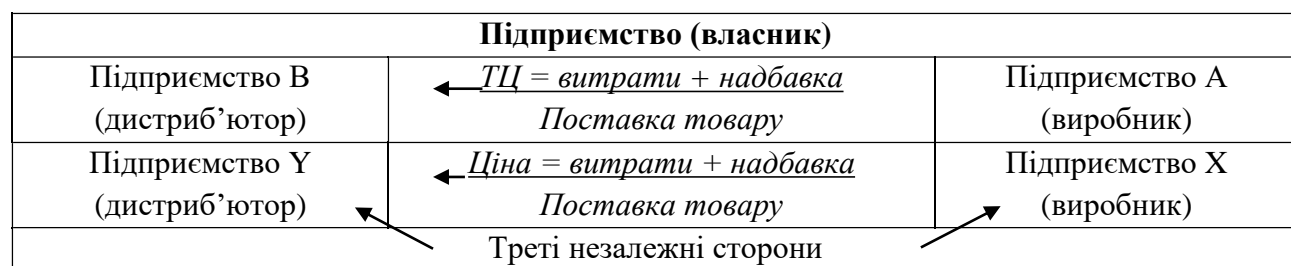
Матеріалом дослідження стали дані Державного реєстру лікарських засобів України 2023р. [8], уніфіковані клінічні протоколи лікування серцево-судинних захворювань [3,4], онлайн система «ShopApotheke».[9]

Методи дослідження: частотний, маркетинговий, аналітичний, порівняльний аналіз та узагальнення інформації [10].

Для проведення статистичного аналізу використовувалася програма Microsoft Office Excel 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.

Порівняльний аналіз калькуляції собівартості виробництва таблеток та капсул з сухим екстрактом раувольфії проводили методом «витрати плюс».

Метод «витрати плюс» (Cost Plus Method – СРМ) – витратний метод ціноутворення, використовується для формування ціни на нову продукцію, виходячи з витрат та бажаного рівня рентабельності, прибутку. 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. Метод «витрати плюс» використовує витрати як основу якої додається націнка (надбавка) щоб одержати необхідної ціни. [11]



Результати та обговорення

В результаті проведеного структурного аналізу АТС-класифікації лікарських засобів (ЛЗ) та їх присутності на фармацевтичному ринку України встановлено наявність груп C02A A04– сума алкалоїдів із коріння раувольфії [5,6]. Було

встановлено, що згідно Державного реєстру України станом на 2023р. ЛЗ із екстрактом діючої речовини раувольфії зміїна представлені у вигляді таблеток –3 торговельних назв (ТН). (Таблиця 1).

Таблиця 1. ЛЗ з екстрактом діючої речовини раувольфії зміїна на фармацевтичному ринку України

| Назва/лікарська форма/виробник | Склад діючих речовин | Фармакологічні властивості |
|--|---|--|
| РАУНАТИН-ЗДОРОВ'Я таблетки (ТОВ «ФК«Здоров'я», Україна) | 1 таблетка містить: раувольфії екстракту (суми алкалоїдів раувольфії) (раувольфії бльовотної кореня (<i>Rauwolfia vomitoria</i> root) екстракту сухого (31-33:1) (екстрагент: метанол)) 2 мг | Гіпотензивний ефект, антиаритмічна дія та заспокійливий вплив на ЦНС |
| ХОМВІОТЕНЗИН® таблетки (Мауерманн – Арцнайміттель КГ, Німеччина) | 1 таблетка містить: Reserpin D3 (Резерпіну D3) 32 мг, Rauwolfia D3 (Раувольфії D3) 32 мг, Viscumalbum D2 (Омелибілої D2) 32 мг, Crataegus D2 (Глоду D2) 64 мг | Гіпотензивна дія, антиаритмічний, антиатеросклеротичний, мембраностабілізуючий ефекти, м'яка седативна дія |
| НОРМАТЕНС таблетки (Ай-Сі-ЕнПольфа Жешув АТ, Польща) | 1 таблетка містить клопаміду 5 мг, дигідроергокрестину 0,5 мг (у вигляді дигідроергокрестину мезилату– 0,58 мг), резерпіну 0,1 мг | нейролептична, гіпотензивна та діуретична дії |

Виявлено, що на фармацевтичному ринку присутні 3 ЛЗ у вигляді таблеток, з яких 1 ЛЗ вітчизняного виробництва та 2 ЛЗ - іноземного виробництва (33% Німеччина та 33% Польща).

Також на фармацевтичному ринку України з діючою речовиною екстракт раувольфії зміїна присутні спеціальні харчові продукти (аюрведичні, гомеопатичні, дієтичні добавки, функціональні харчові продукти), які здобули широку популярність у всьому світі. (Рис.1)



Рис.1 Препарати з діючою речовиною раувольфія зміїна на фармацевтичному ринку України

Встановлено, що на фармацевтичному ринку переважають препарати іноземного виробництва, а саме країна (7ЛФ) – Індія (склало 70%), де 50% - таблетки та 20% - капсули, Німеччина – 1 розчин для

ін'єкцій (10%) та вітчизняного виробника - 20 % капсули.(Рис.2)

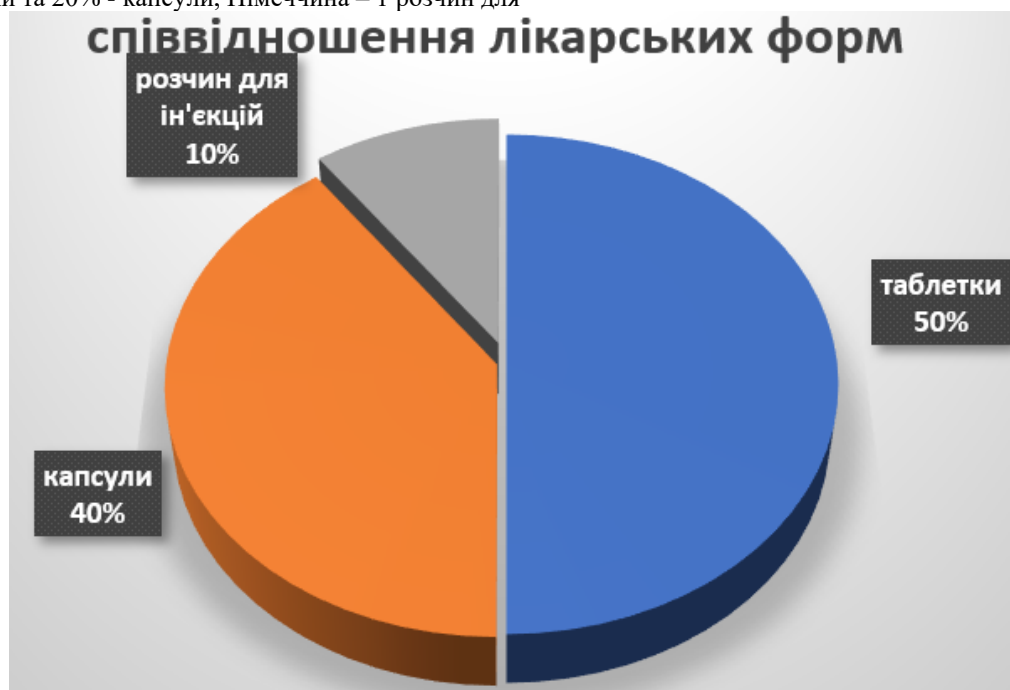


Рис.2 Співвідношення ЛФ з діючою речовиною раувольфія зміїна на фармацевтичному ринку України

Встановлено, що на фармацевтичному ринку України присутні спеціальні харчові продукти, які представлені 90% твердими ЛФ серед яких 50% - таблетки та 40% - капсули, а також 10% рідкі ЛФ представлені розчином для ін'єкцій. Серед країн-

виробників переважає іноземне виробництво, що складає 80 % (70% - Індія та 10% - Німеччина) та 20% - вітчизняного виробництва.

Також препарати з коренів раувольфії випускають за кордоном в різних ЛФ (Рис.3)

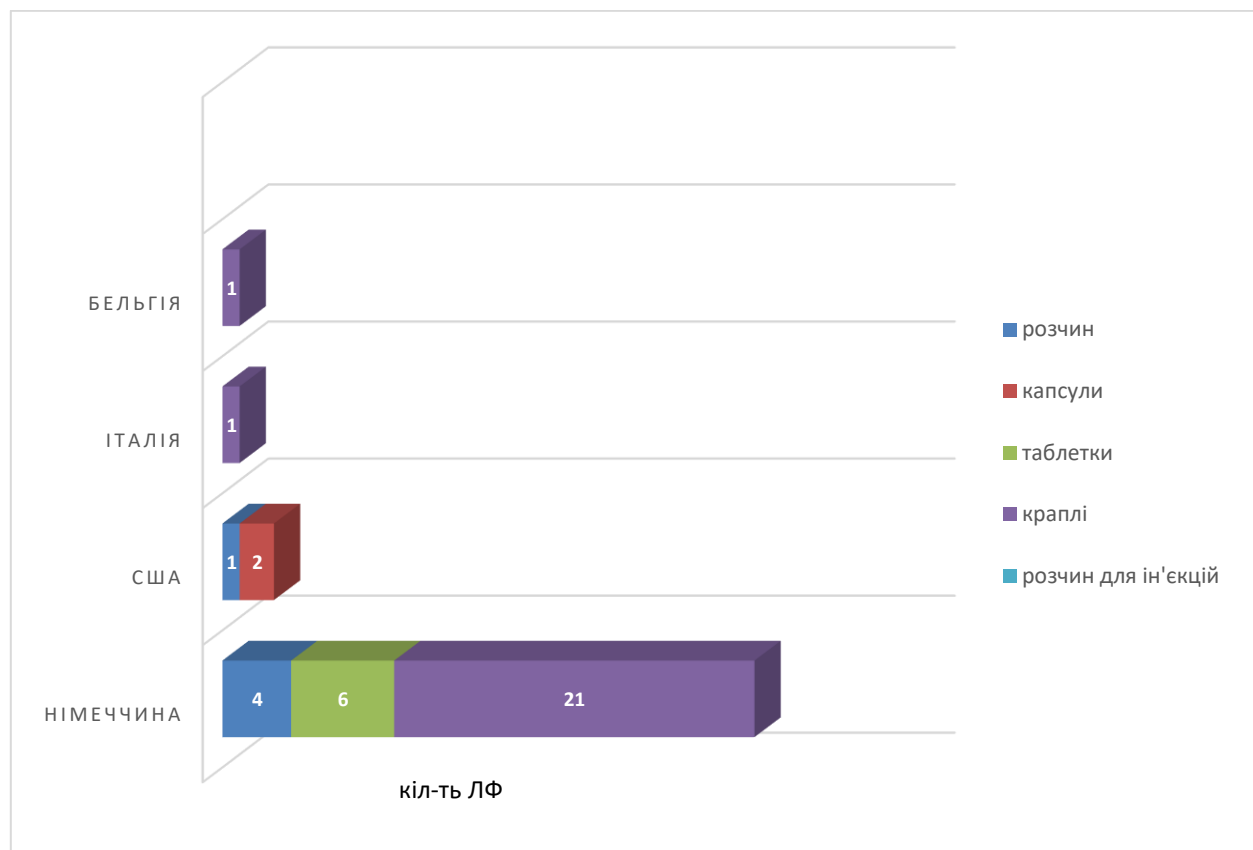


Рис.3 Препарати з коренів раувольфії за кордоном

Встановлено, що за кордоном присутні спеціальні харчові продукти, які представлені 78% рідкими ЛФ серед яких 62%- краплі та 13%- розчини та 3%- розчин для ін'єкцій, а також 22% тверді ЛФ представлені таблетками –16,5% та 5,5%-капсули. Серед країн-виробників переважає Німеччина, що складає 86,5 % та 13,5% - інші країни.

Розширення асортименту вітчизняних лікарських препаратів за рахунок удосконалення технологій, зокрема на основі рослинної сировини, є актуальним завданням промислової фармації.

Сучасні тенденції до якості лікарських препаратів спонукають до оновлення складу та технології вже відомих лікарських препаратів. [12,13,14].

З метою удосконалення існуючої технології таблеток (маса таблетки 145,1 мг) з сухим екстрактом раувольфії, розроблено склад та технологію методом прямого капсулювання з наведеною діючою речовиною, де маса вмісту Таблица 2

капсули 55 мг, адже капсула, як лікарська форма, постійно удосконалюється і є зручною для розробки нових та модернізації вже існуючих лікарських засобів та їх технологій [15, 16]. Технологічна схема виготовлення капсул наведена на рис. 4.

Терапевтична доза для капсул складає 2,0 мг сухого екстракту раувольфії як і для таблеток, спосіб застосування також не змінювався. В умовах *in vitro* було проведено тест розчинення для капсул і таблеток та аналіз їх кінетичних кривих. На підставі отриманих даних було встановлено, що для досліджуваних препаратів спостерігається еквівалентність профілів розчинення. Отримані результати досліджень дозволяють підтвердити біоеквівалентність препаратів та не проводити фармакологічні дослідження *in vivo*.

Стандартизацію капсул було проведено згідно з вимогами загальних статей ДФУ [17]. У результаті проведених досліджень складено специфікацію для капсул (Таблиця 2).

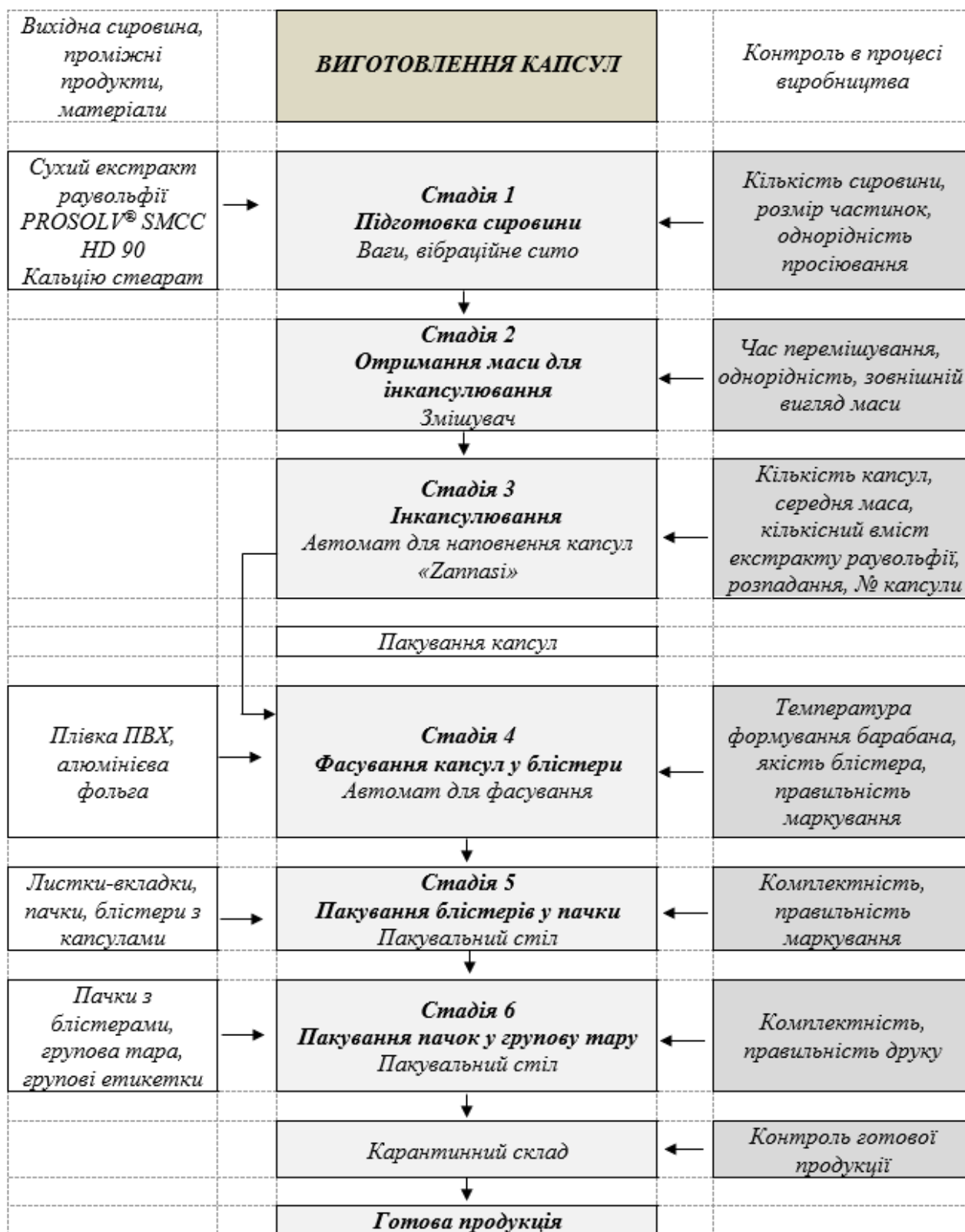


Рис. 4 Технологічна схема виробництва капсул з сухим екстрактом раувольфії

Таблиця 2. СПЕЦИФІКАЦІЯ

| Показники якості | Допустимі межі | Методи контролю |
|---------------------------------------|---|---|
| Опис | Тверді желатинові капсули №4 з корпусом білого та кришкою світло-зеленого кольору типу Snap-Fit, виробництва фірми «Capsugel», 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 На хроматограмі випробовуваного розчину має виявлятися у вигляді плями білого кольору резерпін з величиною Rf близько 0,37 на рівні плями розчину порівняння резерпін та плями рожевого кольору аймалін на рівні плями розчину порівняння аймаліну з величиною Rf близько 0,40 | За п.2.1 За п. 2.2, ДФУ 2.2.27 |
| Середня маса вмісту капсули | 55,0 мг ± 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 ± 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 |
| 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: алкалоїдів групи резерпін-ресцинамін: 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 |

Порівняльна характеристика основних технологічних та економічних показників при виробництві таблеток і капсул були проведені за

наступними показниками: стадії виробництва, години виробництва, витрати на електроенергію та виробнича собівартість пакування наведені на рис. 5.

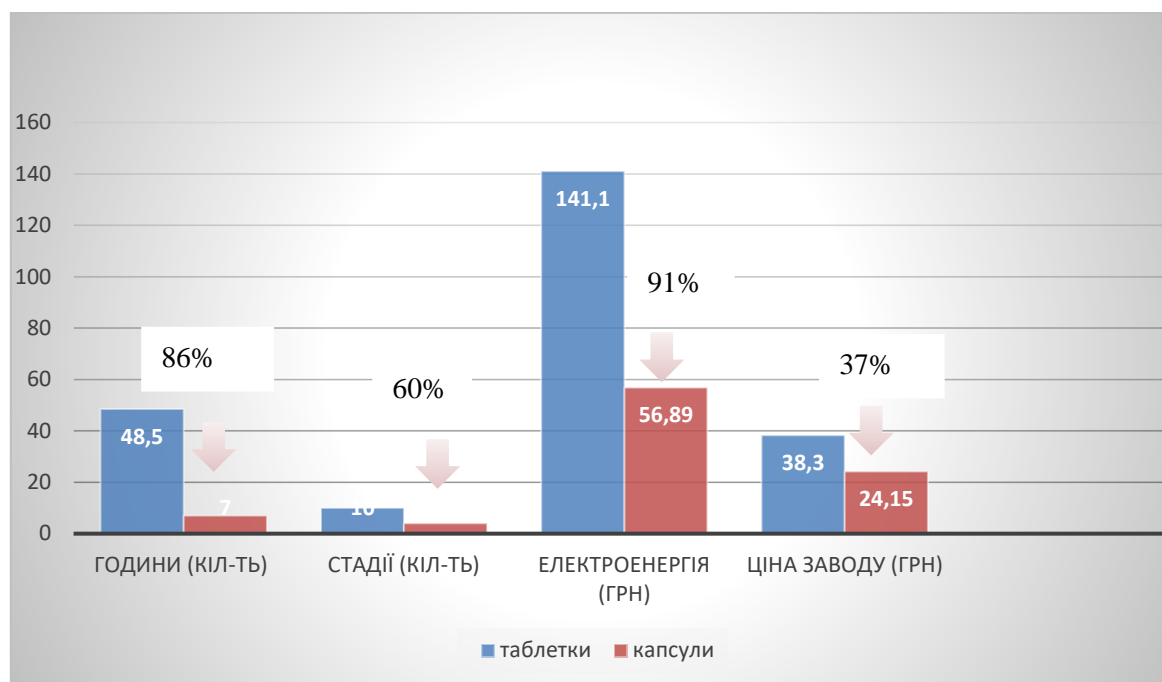


Рис. 5 Порівняльна характеристика основних технологічних та економічних показників при виробництві таблеток і капсул

Застосування технології прямого капсулювання, дозволяє значно скоротити час технологічного процесу на 86 %, кількість стадій на 60 % (за рахунок стадії нанесення оболонки), знизити енерговитрати на 91 %. Модернізація технології впливає на економічні показники, зокрема собівартість препарату зменшується на 37 % (рис. 5).

Висновки

1. У результаті проведеного частотного аналізу виявлено присутність на фармацевтичному ринку засобів з екстрактом раувольфії зміїної вітчизняного та іноземного виробництва у співвідношенні 2:1. Усі ЛЗ були представлені таблетками.
2. На ринку України присутні спеціальні харчові продукти із вмістом раувольфії зміїної у твердих ЛФ -90% та 10%- рідкі.
3. При аналізі країн виробників за кордоном було встановлено, що найбільше ЛФ було представлено Німеччиною, що склало 86,5% досліджуваного ринку.
4. Розроблено склад та технологію методом прямого капсулювання з наведеною діючою речовиною, де маса вмісту капсули 55 мг, застосування методу прямого капсулювання дозволяє знизити собівартість препарату на 37 % та має технологічну та економічну ефективність. Впровадження цього методу є сучасним підходом з модернізації для промислової фармації, тому що надасть можливість отримати якісний, зручний та доступний препарат вітчизняного виробництва та розширить асортимент нових лікарських препаратів.

Study of economic and technological aspects in the development of medicine from Rauwolfia extract Victoria Zlagoda, Larysa Bobrytska

An increase in blood pressure increases the risk of cardiovascular disease (CVD). **The purpose** of the study is to study economic and technological aspects in the development of a medicinal preparation with Rauwolfia extract. **Research materials and methods.** Research materials: the data of the State Register of Medicinal Products of Ukraine 2023, unified clinical protocols for the treatment of cardiovascular diseases, online system "ShopApotheke". Research methods: frequency, marketing, analytical, comparative analysis and generalization of information. A comparative analysis of the cost calculation of the production of tablets and capsules with dry rauwolfia extract was carried out by the "cost plus" method. **Results and discussion.** As a result of the structural analysis of the ATS classification of drugs and their presence on the pharmaceutical market of Ukraine, the presence of groups C02A A04 - the sum of alkaloids from the roots of Rauwolfia was established. It was established that according to the State Register of Ukraine as of 2023 Medicines with an extract of the active ingredient Rauwolfia are presented in the form of tablets - 3 trade names (TN). It has been established that there are special food products on the pharmaceutical market of Ukraine, which are represented by 90% solid medicinal forms (MF), among which 50% are tablets and 40% - capsules, and 10% are liquid MF represented by a solution for injections. Among the producing countries, foreign production prevails, which is 80% (70% - India and 10% - Germany) and 20% - national production. **Conclusions.** As a result of the marketing analysis, 3 drugs with an extract of the active substance Rauwolfia were established, which are registered on the territory of

Ukraine, of which tablets are 100% of the pharmaceutical market of Ukraine. On the market of Ukraine there are special food products with the content of Rauwolfia snake in solid MF - 90% and 10% - liquid. Application of the direct encapsulation method has technological and economic efficiency.

Keywords: cardiovascular diseases; arterial hypertension; Rauwolfia extract; pharmaceutical market of Ukraine; technology; capsules

References

1. Public Health Center URL:<https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/neinfekciyni-zakhvoryuvannya/sercevo-sudinni-zakhvoryuvannya/arterialna-gipertenziya>
2. Guideline 00069. Hypertension: examination and initial treatment
URL:<https://guidelines.moz.gov.ua/documents/2988>
3. Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 12.23.2021 № 2857 "On approval of the Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care "Stable coronary heart disease"". URL:<https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v2857282-21#Text>
4. Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 13.06.2016 № 564 "Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care prevention of cardiovascular diseases". URL:https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016_564_ykpm_d_pssz.pdf
5. Compendium OnLine. URL:
<https://compendium.com.ua/uk/atc/c/>
6. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology
URL:https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=C02AA&showdescription=no
7. Instructions for the medical use of Raunatinum (raunatinum) URL:
<https://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=7524>
8. State Register of Medicinal Products of Ukraine. URL:
<http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument>
9. Online system «ShopApotheke»
URL:<https://www.shop-apotheke.com/>
10. Nemchenko, A. S. Analysis of the range of medicinal products and parapharmaceuticals based on polyunsaturated fatty acids in Ukraine / A. S. Nemchenko, V. I. Mishchenko, O. A. Nemchenko // Management, economics and safety in pharmacy. 2019. N. 2 (58). P. 38-45. DOI: 10.24959/uekj.19.13
11. Nazarkina V. M., Nemchenko A. S., Kosyachenko K. L., Babenko M. M. (2022). Methodology of drug pricing in the healthcare system: monograph. Kyiv: Pharmacist Praktik, 288.
12. Zlahoda V.S., Bobrytska L.O. (2023). The study of the influence of pharmacotechnological and economic factors on the pharmaceutical development of capsules with trimetazidine for the treatment of cardiovascular diseases. News of pharmacy, 2 (106), 18-24. <https://doi.org/10.24959/nphj.23.114>
13. Diaplant: development of technology and pharmacoeconomic evidence of therapy: Monograph Germanyuk T., Bobrytska L., Ivko T., Fares R. Edited by Germanyuk T.: Lambert Academic Publishing of International Book Market Service Ltd., 2019. P. 60 ISBN 978-620-0-47182-6
14. 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. № 11 (3). P. 584-589.
15. Zlahoda V.S., Bobrytska L.O. (2022). Segmentation of modern dosage forms at the pharmaceutical market of Ukraine. News of pharmacy, 2 (104), 45-48. <https://doi.org/10.24959/nphj.22.94>
16. Zlahoda, V., Bobrytska, L., Nazarova, O., Tarasenko, V., Shpychak, O., Nazarkina, V., Hrytsenko, V. (2023). Application of the direct encapsulation method in the technology of medicine with dry rauwolfia extract (Rauwolfia serpentina Benth.) ScienceRise: Pharmaceutical Science, 5 (45), 75–80. <http://doi.org/10.15587/2706-5448.2023.290104>
17. The State Pharmacopoeia of Ukraine: in 3 volumes / State Enterprise Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines. —2nd edition. — Kharkiv: State Enterprise 'Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines,' 2015.—Vol. 1. —96, 573 p. ISBN 978-966-97390-0-1. In Ukraine