

РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ НОВОГО КОМБІНОВАНОГО ПРЕПАРАТУ ІЗ ГІПОТЕНЗИВНОЮ ДІЄЮ

О.П.Стрілець

Національний фармацевтичний університет (Харків)

Вступ

У структурі загальної смертності населення України на долю захворювань серцево-судинної системи припадає більше 60%. Відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів і Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії (АГ) в Україні, першою ціллю лікування пацієнтів з підвищеним артеріальним тиском (АТ) є досягнення максимального зниження ризику серцево-судинної захворюваності, цільового рівня артеріального тиску і смертності [4, 5].

Відомо, що монотерапія ефективна лише у 30-50% пацієнтів навіть з АГ 1-2 ступеню за класифікацією ВООЗ. У великих клінічних дослідженнях досягти цільового зниження АТ у хворих на АГ вдавалось лише при використанні у багатьох із них комбінації двох і більше антигіпертензивних препаратів (АП). Виходячи із вищевказаного, зростає роль комбінованої антигіпертензивної терапії, тобто комбінацій низьких або середніх доз АП із різних класів [5, 9]. Проблема підбору антигіпертензивної терапії втілює із багатофакторності даного захворювання. Існує різноманіття механізмів підвищення і підтримки підвищеного АТ: активація нейрогуморальних систем, дисфункція ендотелію, підвищене споживання або підвищена чутливість до повареної солі, нефросклероз, хронічний стрес, генетичні фактори і т.і. При цьому у більшості хворих одночасно є декілька механізмів підйому АТ з можливим домінуванням якого-небудь із них. Даний факт також обумовлює переваги комбінованої терапії, оскільки вона дозволяє блокувати декілька механізмів підвищення АТ і забезпечити більш виражений гіпотензивний ефект. Ще в 1988 р. М. Epstein і J. Oster сформулювали і обґрунтували потенціальні переваги широкого використан-

Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології

ня комбінованих АП. До переваг фіксованих комбінованих лікарських форм (ЛФ) відносяться: простота призначення і процесу титрування дози, що підвищує приверженість пацієнтів до лікування; потенціювання антигіпертензивного ефекта препаратів, що входять до даної комбінованої ЛФ; збільшення відсотка "відповідачів" на призначення ЛФ за рахунок різнонаправленості антигіпертензивного ефекта компонентів, що входять до неї; зменшення частоти побічних ефектів, як за рахунок того, що дози, які входять до складу таблетки препаратів, є невеличкими, так і за рахунок їх взаємної нейтралізації; зменшення вартості лікування; фіксовані комбінації завжди доступніші, ніж два компонента в тих же дозах окремо [4, 5, 8, 9]. У зв'язку з актуальністю розробки вітчизняних комбінованих АП на кафедрі біотехнології Національного фармацевтичного університету спільно с ВАТ ХФЗ "Червона зірка" проведені дослідження із розробки складу нового комбінованого лікарського засобу у формі таблеток під умовною назвою "Амлопамід". У попередніх дослідженнях було запропоновано включити до складу препарату наступні діючі речовини різних фармакологічних груп - амлодипіна безілат (антагоніст кальцію), лізиноприла дигідрат (інгібітор АПФ) та індапамід (тіазидоподібний діуретик) [3,6,7]. За допомогою методу математичного моделювання розроблено оптимальний склад допоміжних речовин, який складається із лактози моногідрату, крохмалю картопляного, МКЦ, кальцію стеарату.

Мета - визначення показників якості багатокомпонентного препарату для лікування АГ в формі таблеток, розробка методів ідентифікації й кількісного визначення лікарських субстанцій при їх сумісній сукупності та розробка нормативної документації.

Матеріали і методи дослідження

Об'єктом дослідження були комбіновані таблетки, отримані методом прямого пресування. Таблеткові маси одержували просіюванням і змішуванням інгредієнтів. З одержаної таблеткової маси пресували таблетки "Амлопамід" середньої маси 0,14 г, діаметром 7 мм на таблетковому пресі НТТМ-2. Критерії контролю якості для розробленого препарату "Амлопамід" визначені ДФУ у статті "Таблетки". Таблеткові лікарські форми контролюють за такими показниками: зовнішній вигляд, середня маса таблетки, розчинення, однорідність дозованих одиниць, розпадання, мікробіологічна чистота, ідентифікація, кількісний

Актуальні проблеми фармації та фармакотерапії

вміст діючих речовин [1, 2]. При визначенні даних показників використовували як загальноприйняті методи органолептичних та фізико-хімічних досліджень, так і розроблені методики визначення, які дозволяють об'єктивно оцінити якість комбінованого лікарського засобу. Експериментальним дослідженням підлягали три серії свіжовиготовлених комбінованих таблеток.

Отримані результати та їх обговорення

Результати визначення показників якості досліджуваних зразків таблеток "Амлопамід" наведено у таблиці 1.

Таблиця 1

Показники якості комбінованих таблеток "Амлопамід"

Найменування показників	Номер серії таблеток «Амлопамід»		
	010810	020810	030810
Зовнішній вигляд	Таблетки білого кольору, круглої форми, двоопуклі		
Ідентифікація діючих речовин			
Амлодипіна безілат	відповідає	відповідає	відповідає
Лізиноприла дигідрат	відповідає	відповідає	відповідає
Індапамід	відповідає	відповідає	відповідає
Середня маса	1,45±3,57	1,42±1,43	1,39±0,71
Однорідність дозованих одиниць	відповідає	відповідає	відповідає
Розчинення	відповідає	відповідає	відповідає
Мікробіологічна чистота	відповідає	відповідає	відповідає
Кількісний вміст в таблетці			
Амлодипіна безілат	0,0048±0,0002	0,0050±0,0001	0,0049±0,0002
Лізиноприла дигідрат	0,0050±0,0001	0,0051±0,0001	0,0050±0,0001
Індапамід	0,00249±0,0001	0,00252±0,0001	0,00251±0,0001

Примітка: n = 5; P = 95%.

За зовнішнім виглядом таблетки "Амлопамід" - це таблетки від білого до білого з жовтим відтінком кольору, круглої форми, двоопуклі. Середню масу таблетки визначали за методикою, наведеною в ДФУ [1, 2]. Дослідження показали, що середня маса таблеток складає від 1,295 до 1,505 г, відхилення від середньої маси таблеток не перевищує $\pm 7,5\%$, що відповідає вимогам ДФУ.

Розчинення таблеток проводили згідно вимог ДФУ [1,2]. Для випробування використовували прилад з лопаттю. За допомогою метода рідинної хроматографії отримали дані досліджень, які

свідчать, що вивільнення діючих речовин таблеток "Амлопамід" відбувається у межах 91-96% протягом 45 хвилин, що відповідає вимогам ДФУ. Однорідність дозованих одиниць досліджували методом прямого визначення за методикою ДФУ [1, 2]. Методом вискоэффективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) визначали у складі комбінованих таблеток заявлені кількості діючих речовин: амлодипіна безілат (у перерахуванні на амлодипін), лізиноприла дигідрата (у перерахуванні на лізиноприл) і індапаміда. Приймальне число для перших 10 дозованих одиниць має бути не більше 15. Отримані експериментальні дані показали, що дана лікарська форма за вмістом діючих речовин втримує тест на "Однорідність дозованих речовин". Ідентифікацію діючих речовин проводили методом ВЕРХ. На хроматограмі випробуваного розчину, отриманого в умовах кількісного визначення, час утримання піків лізиноприла, амлодипіна та індапаміду збігався з часом утримання піків лізиноприла, амлодипіна та індапаміду на хроматограмах розчину порівняння з точністю $\pm 3\%$.

Кількісне визначення діючих речовин проводили методом ВЕРХ. Хроматографічний аналіз проводили на рідинному хроматографі Agilent 1100 з УФ-детектором. Для приготування рухомих фаз, а також для розчинення стандартних і досліджуваних зразків препарату використовували суміш ацетонітрила Р, 0,1М розчин кислоти хлористоводневої Р і води для хроматографії Р. Визначення лізиноприла дигідрата (у перерахуванні на лізиноприл) проводили при наступних умовах: температура колонки - 45°C; рухома фаза, ізократична: лінія А (буферний розчин рН 7,0) - 20%; лінія В (ацетонітрил Р) - 15%; лінія Д (вода для хроматографії Р) - 65%; швидкість рухомих фаз - 1,5 мл/хв; детектування за довжиною хвилі 220 нм.

Визначення амлодипіна безілат (у перерахуванні на амлодипін) і індапаміда проводили при наступних умовах: температура колонки - 45°C; рухома фаза, ізократична: лінія А (буферний розчин рН 7,0) - 20%; лінія В (ацетонітрил Р) - 28%; лінія Д (вода для хроматографії Р) - 52%; швидкість рухомих фаз - 1,5 мл/хв; детектування за довжиною хвилі 220 нм.

Вміст лізиноприла і амлодипіна в одній таблетці повинно бути від 4,5 - 5,5 мг, індапаміда від 2,75 - 2,25 мг враховуючи норми допустимих відхилень $\pm 10\%$. Мікробіологічну чистоту

досліджували за методикою ДФУ як для лікарського засобу категорії ЗА [1, 2]. Випробування показали відсутність бактерій родини Enterobacteriaceae, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa. Кількість життєздатних аеробних мікроорганізмів бактерій і грибів відповідає вимогам ДФУ.

На підставі комплексу попередньо проведених біофармацевтичних, техніологічних досліджень розроблено склад, технологію і складено технологічну схему виробництва комбінованих таблеток "Амлопамід" за методом прямого пресування (див.рис.1) [6, 7].

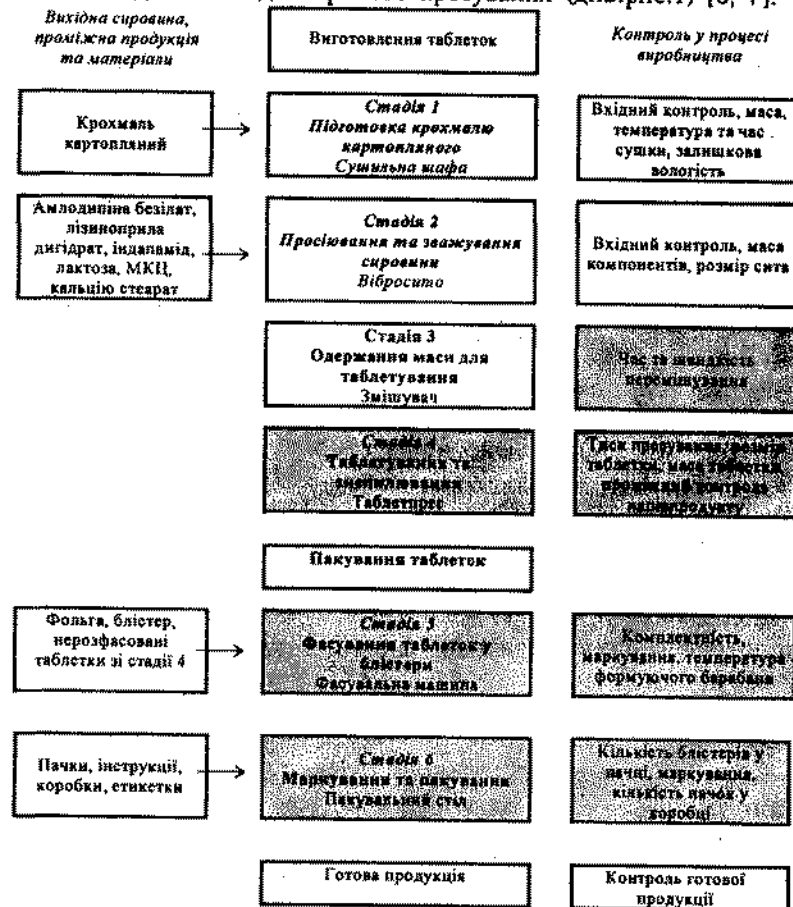


Рис. 1. Технологічна схема виробництва таблеток "Амлопамід".

Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології

Висновки

1. Проведено дослідження фізико-хімічних, техніологічних властивостей нових комбінованих таблеток під умовною назвою "Амлопамід", що свідчить про якість лікарського засобу.

2. Встановлено, що за показниками зовнішнього вигляду, середньої маси, розчинення таблеток, одиорідності дозованих одиниць, ідентифікації та кількісного вмісту діючих речовин, а саме лізінопролу дигідрату, амлодипіну безілату, індапаміду, а також за мікробіологічною чистотою розроблений препарат відповідає вимогам ДФУ.

3. На підставі отриманих експериментальних даних розроблено методики якісного та кількісного визначення діючих речовин комбінованих таблеток "Амлопамід", які включено до проекту МКЯ на лікарський засіб.

4. За результатами комплексу досліджень розроблено технологію і складено технологічну схему отримання за методом прямого пресування комбінованих таблеток "Амлопамід" для лікування АГ.

Література

1. Державна фармакопея України. Доповнення 2 / ДП "Науково-експертний фармакопейний центр". - [1-е вид.]. - Харків: ДП "Науково-експертний фармакопейний центр", 2008. - 620 с.
2. Державна фармакопея України. Доповнення 3 / ДП "Науково-експертний фармакопейний центр". - [1-е вид.]. - Харків: ДП "Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів", 2009. - 280 с.
3. Компендиум 2009 - лекарственные препараты / под ред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторова. - Киев: Морин, 2009. - 2270 с.
4. Маколкин В.И. Совершенствование комбинированной терапии - путь к улучшению результатов лечения артериальной гипертензии / В.И. Маколкин // Рус. мед. журн. - 2007. - № 15 (16). - С.1-3.
5. Современные аспекты комбинированной антигипертензивной терапии / В.В. Скворцов, А.В. Тумаренко, О.В. Орлов, В.В. Одинов, Е.М. Скворцова // Терапевт. - 2009. - № 7. - С. 41-47.
6. Стрилец О.П. Разработка таблетированной формы нового комбинированного антигипертензивного препарата / О.П.Стрилец, Л.С.Стрельников, И.В.Трутаев // Український

Актуальні проблеми фармації та фармакотерапії

журнал клінічної і лабораторної медицини. - 2009. - Том 4, № 3. - С. 29 - 31.

7. Стрилець О.П. *Биофармацевтические исследования нового комбинированного антигипертензивного препарата / О.П.Стрилець, Ю.Л.Стрельникова // Український біофармацевтичний журнал. - 2010. - № 6 (11). - С. 4 - 7.*

8. Mancia G. *Guidelines for the management of arterial hypertension / G. Mancia, G. De Backer // European Heart Journal. - 2007. - № 28. - P. 1462-1536.*

9. Wald D.S. *Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: metaanalysis on 11,000 participants from 42 trials / D.S.Wald, M.Law, J.K. Morris // Am. J. Med. - 2009. - Vol. 122. - P. 290 - 300.*

Резюме

Стрилець О.П. *Розробка технології та дослідження нового комбінованого препарату із гіпотензивною дією.*

Розроблена технологія та досліджені показники якості нового комбінованого препарату з антигіпертензивною дією у формі таблеток. Встановлено, що за показниками зовнішнього вигляду, середньої маси таблеток, розпадання, розчинення, мікробіологічної чистоти, ідентифікації та кількісним вмістом діючих речовин препарат відповідає вимогам нормативної документації.

Ключові слова: фізико-хімічні властивості, технологія, комбіновані таблетки.

Резюме

Стрилець О.П. *Разработка технологии и исследование нового комбинированного препарата с гипотензивным действием.*

Разработана технология и исследованы показатели качества нового комбинированного препарата с антигипертензивным действием в форме таблеток. Установлено, что по показателям внешнего вида, средней массы таблеток, распадаемости, растворения, микробиологической чистоты, идентификации и количественному содержанию действующих веществ препарат соответствует требованиям нормативной документации.

Ключевые слова: физико-химические свойства, технология, комбинированные таблетки.

Summary

Strilets O.P. *Development of a new technology and research combined preparation with hypertensive effect.*

Technology has been developed, and tested quality of the new combination product with antihypertensive action in the form of tablets. It is established that the rate of appearance, the average weight of tablets, disintegration, dissolution, microbiological purity, quality and quantity of the reaction content of active substances the drug meets the requirements of regulatory documents.

Key words: physicochemical properties, technology, combined tablets.

Рецензент: д.фарм.н., проф. Т.Й. Трескач

ЕКОЛОГІЧНІ ПРОБЛЕМИ ЕКСПЕРИМЕН- ТАЛЬНОЇ ТА КЛІНІЧНОЇ МЕДИЦИНИ