

Разработка таблетированной формы нового комбинированного антигипертензивного препарата

О.П.Стрилец, Л.С.Стрельников, И.В.Трутаев

Национальный фармацевтический университет, кафедра биотехнологии
Харьков, Украина

Представлены результаты подбора вспомогательных веществ и технологии получения нового таблетированного комбинированного препарата для лечения артериальной гипертензии. Описаны исследования качества таблеток разного состава, полученных методом прямого прессования. По результатам проведенных исследований выбран оптимальный состав таблеток.

Ключевые слова: гипертензия, комбинированный препарат, бисопролол, лизиноприл, индапамид, прямое прессование, таблетки.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время артериальная гипертензия (АГ) в экономически развитых странах относится к числу наиболее распространенных хронических неинфекционных заболеваний среди взрослого населения с высоким риском поражения органов-мишеней: мозговые инсульты, инфаркт миокарда и др.

В последние годы для лечения гипертонической болезни за рубежом все более широко используются комбинированные антигипертензивные препараты, содержащие в своем составе две, реже три лекарственных субстанции с разными механизмами действия. Применение данных комбинаций увеличивает эффективность контроля за уровнем артериального давления (АД) и улучшает переносимость, связанную с дозозависимыми нежелательными явлениями. Наряду с контролем за уровнем АД, защита органов-мишеней — одна из важнейших целей антигипертензивной терапии [3, 5, 8].

Анализ украинского рынка комбинированных антигипертензивных средств свидетельствует о его чрезвычайной ограниченности [2, 6]. Поэтому разработка новых отечественных комбинированных антигипертензивных препаратов

является актуальной для фармации и медицины Украины. Для решения вопроса разработки и производства перспективных комбинированных препаратов был проведен детальный анализ комбинированной терапии АГ. В качестве действующих антигипертензивных субстанций была выбрана комбинация из трех препаратов разных фармакологических групп: бисопролола фумарата, лизиноприла дигидрата и индапамида [4, 5].

Бисопролола фумарат — белый кристаллический порошок. Хорошо растворим в воде, метаноле и этаноле. Является селективным бета-адреноблокатором, обладает избирательностью действия на β -1-адренергические рецепторы («кардиоселективность») без внутренней симпатомиметической активности и мембраностабилизирующих свойств. В зависимости от тонуса симпатической системы уменьшает частоту и силу сердечных сокращений, замедляет атриоventрикулярную проводимость, снижает выделение ренина почками. Тормозит активность β -2-адренергических рецепторов и незначительно уменьшает тонус гладкой мускулатуры.

Лизиноприла дигидрат — кристаллический порошок белого цвета, без запаха, растворим в воде, трудно растворим в метаноле и практически не растворим в этаноле. Относится к группе ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. Блокирует образование ангиотензина II, что снижает его сосудосуживающее действие, а также стимулирующее влияние на продукцию альдостерона в надпочечниках. На фоне действия лизиноприла снижается артериальное давление, уменьшается общее периферическое сопротивление сосудов, постнагрузка на миокард, давление в легочных капиллярах. Повышает сердечный выброс и толерантность миокарда к нагрузке у больных с сердечной недостаточностью.

Индапамид — белый кристаллический порошок, растворимый в водных растворах сильных щелочей. Тиазидоподобный диуретик. Обладает двойным действием, за счет чего имеет кратковременный и долгосрочный антигипертензивный эффект. Краткосрочное действие

связано с влиянием индапамида на проксимальный отдел дистальных канальцев нефрона и представляет собой натрийуретический эффект, характерный для представителей класса диуретиков в целом. Что касается долгосрочного антигипертензивного эффекта, то он уникален именно для индапамида и возникает благодаря прямому вазодилатирующему действию на гладкомышечные клетки сосудистой стенки.

Все вышесказанное обусловило необходимость создания оптимальной твердой пероральной таблетированной лекарственной формы предложенной комбинации лекарственных веществ.

Целью данной работы явилось проведение исследований по изучению показателей качества разрабатываемой методом прямого прессования комбинированной твердой лекарственной формы в виде таблеток с антигипертензивным действием.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В качестве объектов исследования использовали лекарственные субстанции бисопролола фумарата, лизиноприла дигидрата и индапамида, которые впервые предлагаются для созда-

ния комбинированной таблетированной формы для лечения артериальной гипертензии [4].

Как вспомогательные вещества использовали лактозу М-80, лактозу М-200, микрокристаллическую целлюлозу (МКЦ), крахмал картофельный и кальция стеарат.

Таблетки получали методом прямого прессования. Смешивание действующих и вспомогательных веществ проводили в лабораторном смесителе. Таблетирование осуществляли на однопуансонном таблеточном прессе. Таблетки получали диаметром 7 мм и средней массой 0,14 г.

Качество полученных таблеток оценивали по внешнему виду, распадаемости, истираемости и прочности по общепринятым методикам [1].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В предыдущих работах были проведены исследования по изучению физико-химических и технологических свойств действующих и вспомогательных веществ. Полученные результаты показали, что субстанции бисопролола фумарата, лизиноприла дигидрата и индапамида являются полидисперсными кристаллическими

ТАБЛИЦА 1

Составы и показатели качества таблеток, полученных методом прямого прессования

Состав массы	Количество, г	Внешний вид	Стойкость к раздавливанию, Н	Распадаемость, с	Истираемость, %
1. Действующие вещества Лактоза М-80 Лактоза М-200 МКЦ Крахмал Кальция стеарат	0,0125 0,0673 0,0168 0,014 0,028 <u>0,0014</u> 0,14	Таблетки белого цвета с цельными краями	115,2±0,03	57,2±0,03	0,89±0,0001
2. Действующие вещества Лактоза М-80 Лактоза М-200 МКЦ Кальция стеарат	0,0125 0,0673 0,0168 0,042 <u>0,0014</u> 0,14	Таблетки белого цвета с цельными краями	121,2±0,02	257,6±0,05	3,22±0,0031
3. Действующие вещества Лактоза М-80 Лактоза М-200 МКЦ Крахмал Кальция стеарат	0,0125 0,0673 0,0168 0,021 0,021 <u>0,0014</u> 0,14	Таблетки белого цвета с цельными краями	110,2±0,02	70,2±0,02	1,0±0,0019
4. Действующие вещества МКЦ Крахмал Кальция стеарат	0,0125 0,0661 0,06 <u>0,0014</u> 0,14	Таблетки белого цвета с цельными краями	95,4±0,01	45,0±0,02	5,46±0,0025
5. Действующие вещества Лактоза М-80 Лактоза М-200 Крахмал Кальция стеарат	0,0125 0,0673 0,0168 0,042 <u>0,0014</u> 0,14	Таблетки белого цвета с цельными краями	60,2±0,04	65,2±0,02	1,54±0,0032

порошками с частицами анизодиаметрической формы, являются слаботекучими порошками и обладают разной прессуемостью, что практически не дает возможности использовать метод прямого прессования для получения таблеток. Однако последующие исследования по изучению вспомогательных веществ позволили подобрать и выбрать те вещества, которые обладали необходимыми структурно-механическими и технологическими свойствами [7, 8].

Для разработки состава комбинированных гипотензивных таблеток нами были апробированы 15 составов с различными композициями вспомогательных веществ и их соотношениями. В табл. 1 приведены результаты исследования пяти наиболее близких по составу таблеток, отличающихся соотношением действующих субстанций и вспомогательных веществ.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что из пяти представленных составов все соответствуют требованиям Государственной фармакопеи Украины по стойкости к раздавливанию, распадаемости и только два состава (состав №1 и состав №3) — по истираемости таблеток. Следует отметить, что состав №3 имеет предельно допустимое значение истираемости — 1%, и в процессе хранения данный показатель может ухудшиться. Оптимальным является состав №1, который имеет наилучшие показатели стойкости к раздавливанию (115 Н), распадаемости (58 с) и истираемости (0,89%).

Таким образом, исходя из полученных экспериментальных данных, было установлено, что таблетки состава: действующие вещества (бисопролола фумарат, лизиноприла дигидрат, индапамид) — 0,0125 г; лактоза М-80 — 0,0673 г; лактоза М-200 — 0,0168 г; МКЦ — 0,014 г; крахмал картофельный — 0,028 г; кальция стеарат — 0,0014 г (средняя масса таблетки 0,14 г), полученные методом прямого прессования, отвечают требованиям ГФУ.

ВЫВОДЫ

1. В результате исследований, проведенных с учетом физико-химических и технологических характеристик субстанций, был подобран оптимальный состав и технология нового комбинированного антигипертензивного препарата.

2. Изучены показатели качества таблеток: распадаемость, стойкость к раздавливанию и истираемость.

ЛИТЕРАТУРА

1. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. Доповнення 2. — Харків: Держав-

не підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. — 620 с.

2. Кармалита Е.Е., Юрьев К.Л. Потребление лекарственных средств для лечения артериальной гипертензии // Укр. мед. часопис. — №5(61). — 2007. — С.63-72.
3. Карпов Ю.А. Комбинированная терапия как важный элемент достижения целевого уровня АД у больных АГ // Трудный пациент. — 2008. — №4. — С.19-23.
4. Машковский М.Д. Лекарственные средства. — 15-е изд., перераб., испр. и доп. — М.: ООО «Издательство Новая Волна», 2005. — 1200 с.
5. Подзолков В.И., Осадчий К.К. Новые горизонты комбинированной терапии артериальной гипертензии // Лечащий врач. — №6. — 2008. — С.38-46.
6. Сиренко Ю.Н., Шальнова С.А. Контроль АГ в Украине и России: нам есть чему учиться друг у друга // Здоров'я України. — №11-1. — 2008. — С.5-9.
7. Тригубчак О.В., Грошовий Т.А. Порівняльна технологічна оцінка нових допоміжних речовин при отриманні таблеток методом прямого пресування. Фармацевтична технологія. Історія розвитку та погляд у майбутнє: Матер. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 85-річчю з дня народж. ректора Харківського фармацевтичного інституту (1971-1980 рр.) д-ра фармац. наук, проф. Сала Д.П. — Х.: Вид-во НФаУ, 2008. — С.278-283.
8. Фофанова Т.В., Агеев Ф.Т. Применение моно- и комбинированной терапии в кардиологической практике // Трудный пациент. — 2006. — №11. — С.15-19.
9. Augsburger L., Hoag S.W. Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets. — Informa Health Care, 2008. — 568 p.

О.П.Стрілець, Л.С.Стрельников. Розробка таблетованої форми нового комбінованого антигіпертензивного препарату. Харків, Україна.

Ключові слова: гіпертензія, комбінований препарат, бисопролол, лизиноприл, індапамід, пряме пресування, таблетки.

Представлені результати підбору допоміжних речовин та технології виробництва нового таблетованого комбінованого препарату для лікування артеріальної гіпертензії. Описані дослідження якості таблеток різного складу, які були отримані методом прямого пресування. За результатами проведених досліджень був обраний оптимальний склад таблеток.

O.P.Strilets, L.S.Strelnikov, I.V.Trutaeu. Development of new combined hypotensio preparation in the form of tablets. Kharkiv, Ukraine.

Key words: arterial hypertension, multifunction preparation, bisoprolol, lisinopril, indapamid, direct pressing method, tablets.

Results of selection of auxiliary substances and technology of reception new the combined preparation in the form of tablets for treatment of arterial hypertension are given. Researches of quality of tablets of the different structure received by direct pressing method are described. The optimal structure of tablets is chosen.

Надійшла до редакції 9.08.2009 р.