

Термографічне дослідження нового комбінованого препарату із гіпотензивною дією

О.П.Стрілець

Національний фармацевтичний університет, кафедра біотехнології
Харків, Україна

Наведені результати термогравіметричного аналізу речовин, що входять до складу нового комбінованого антигіпертензивного препарату у формі таблеток. Встановлено, що до складу препарату входять різні за своїми фізико-хімічними властивостями речовини. Експериментально підтверджена відсутність взаємодії діючих речовин.

Ключові слова: термогравіметричний аналіз, технологія, комбіновані таблетки.

ВСТУП

Артеріальна гіпертензія (АГ) є одним із найбільш розповсюджених захворювань в усьому світі. Тепер біля 60% хворих на АГ отримують регулярну антигіпертензивну терапію, однак лише у 21,5% із них лікування можна вважати достатньо ефективним [2, 8]. Існує дві стратегії лікування АГ: монотерапія і комбінована терапія низькими дозами антигіпертензивних препаратів. Переваги комбінованої терапії полягають насамперед усього в тому, що в патогенезі АГ задіяно декілька механізмів: активність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, симпатичної нервової системи, об'єм-залежні механізми. Вплив на всі патогенетичні компоненти можливий тільки при призначенні препаратів декількох класів. Рациональна низькодозова комбінація гіпотензивних препаратів дозволяє звести число побічних ефектів до мінімуму. Недоліком комбінованої терапії АГ при прийомі декількох препаратів є те, що їх часто треба застосовувати в різні терміни, що знижує схильність пацієнтів до лікування, особливо пацієнтів похилого віку. Тому більшу актуальність набувають так звані фіксовані комбінації, що містять 2-3 компо-

ненти в одній таблетці [5, 9]. Рациональні фіксовані комбінації мають ряд переваг у порівнянні з вільними антигіпертензивними препаратами. Це перш за все простота призначення і зручність титрування. Крім того препарати, що входять до складу рациональних фіксованих комбінацій, потенціюють ефект один одного, при цьому частота побічних ефектів кожного знижується. Не останню роль відіграє фармакоекономічна перевага фіксованих комбінацій: вони завжди дешевші, ніж сумарна вартість препаратів, що входять до їх складу [7-9].

У зв'язку із цим на кафедрі біотехнології Національного фармацевтичного університету спільно с ВАТ ХФЗ «Червона зірка» здійснюється розробка складу і технології нового комбінованого лікарського засобу з антигіпертензивною дією у формі таблеток. У попередніх дослідженнях було запропоновано включити до складу препарату наступні діючі речовини різних фармакологічних груп: бісопрололу fumarat (β -адреноблокатор), лізиноприлу дигідрат (інгібітор АПФ) та індапамід (тіазидоподібний діуретик) [3, 4].

При розробці складу комбінованих лікарських препаратів існує небезпека хімічних та фізичних перетворень діючих і допоміжних речовин, що входять до їх складу. При нагріванні речовин до певної температури, як наслідок, можлива зміна хімічної структури аж до деструктування зразка з повним вигоранням. Слід зазначити, що характер перебігу перетворень залежить від хімічної будови речовини та умов її нагрівання. Використання термогравіметричного аналізу у фармацевтичній технології дозволяє дослідити можливість хімічних взаємодій компонентів лікарських форм у широкому діапазоні температур та обґрунтувати температурні режими виробництва і зберігання лікарського препарату [1, 6].

Метою дослідження було проведення термогравіметричного аналізу діючих речовин та нового комбінованого препарату у формі таблеток з антигіпертензивною активністю.

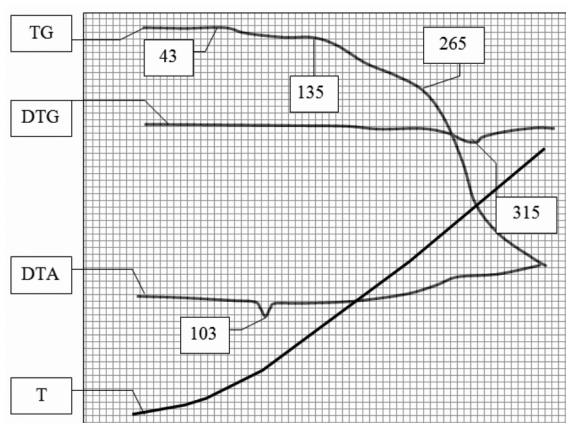


Рис. 1. Дериватограма бісорололу фумарату.

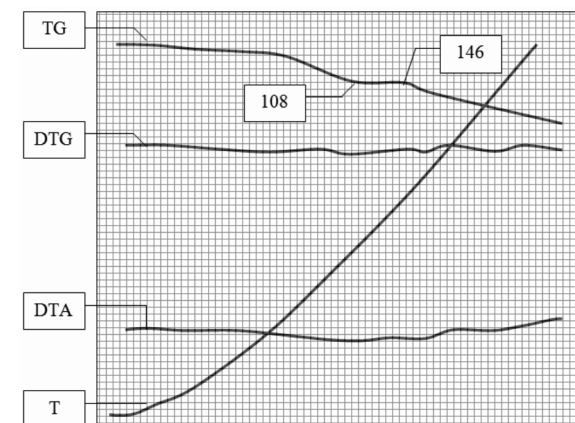


Рис. 2. Дериватограма лізиноприлу дигідрату.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Об'єктами дослідження були субстанції біспрололу фумарату, лізиноприлу дигідрату, індапаміду та зразок готової лікарської форми у вигляді таблеток.

Дериватографічне дослідження в динамічному режимі та повітряному середовищі проводили на дериватографі Q-1500D із самописцем фірми «МОМ» (Угорщина). Для отримання дериватограм було обрано наступні умови: середня маса наважки зразків складала 100 мг, температурний інтервал — від 24°C до 500°C, швидкість нагрівання — 2,5°C/хв. Чутливість дериватографа для кривої TG — 50 мг, для DTG — 2,5 мВ, DTA — 100 мкВ, швидкість руху паперу — 5 мм/хв. Записували криві T, TG, DTG, DTA. Крива T — зміна температури, TG — зміна маси, DTG — диференційована крива зміни маси, DTA — диференційована крива зміни теплових ефектів.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Отримані дані термічного аналізу зразка субстанції біспрололу (рис. 1) показують, що початок його руйнування характеризується температурою 43°C, про що свідчить крива зміни маси (TG). Далі починається термічне розкладання речовини з виділенням сорбційної води. Втрата маси на цьому етапі складає 2%. При температурі 103°C починається процес плавлення до температури 135°C, у цей час речовина стабільна. Процес розкладу біспрололу проходить у дві стадії з перекриттям. Перша стадія — в інтервалі температур 135-265°C з втратою до 14% маси. Друга стадія спостерігається в інтервалі температур 265-385°C із втратою до 44% маси. Найбільша втрата маси спостерігається при температурі 315°C.

У зразку субстанції лізиноприлу (рис. 2) втрата маси починається при температурі з початку нагрівання до температури 108°C і складає 10%. В інтервалі 108-146°C зміни маси не відбувається. Підвищення температури більше

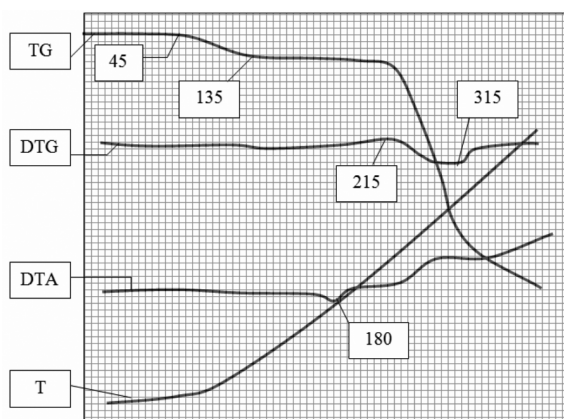


Рис. 3. Дериватограма індапаміду.

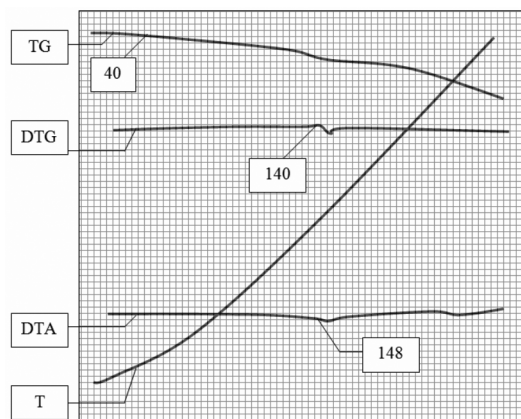


Рис. 4. Дериватограма таблеток.

146°C супроводжується слабо вираженою ендотермічною реакцією і подальшою втратою маси.

З дериватограми субстанції індапаміду (рис. 3) видно, що виділення 5% маси відбувається в інтервалі температур 45-135°C, що вказує на втрату сорбційної вологи, після чого починається процес плавлення при температурі 180°C. З температури 215°C починається процес розкладу речовини з максимальною швидкістю при 315°C.

У дослідженому зразку таблеток (рис. 4) процес розкладу починається з температури 40°C та інтенсивно проходить в інтервалі температур 140-148°C. Втрата маси до плавлення складає 4%, під час плавлення — 2%.

Отримані дериватографічні дані вказують на те, що термічні ефекти зразків субстанцій (бісопрололу, лізиноприлу, індапаміду) носять подібний характер як в індивідуальних речовинах, так і в таблетках. Загальний вигляд реєстрованих кривих свідчить про відсутність ймовірної небажаної взаємодії між діючими речовинами в процесі нагрівання і доводить, що таблетки є механічною сумішшю вихідних інгредієнтів лікарського засобу.

ВИСНОВКИ

1. Експериментально досліджено фізичні перетворення діючих речовин під впливом тепла, які входять до складу комбінованих антигіпертензивних таблеток.

2. Встановлено відсутність взаємодії між компонентами комбінованого лікарського засобу.

3. Доведено, що при температурі понад 40°C спостерігається втрата вологи у зразку препарату, яка може призвести до зміни його технологічних показників, що буде враховано при визначенні умов зберігання лікарського засобу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Королев Д.В. Определение физико-химических свойств компонентов и смесей дериватографическим методом / Д.В.Королев, К.А.Суворов. — СПб.: СПбГТИ (ТУ), 2003. — 33 с.
2. Маколкин В.И. Совершенствование комбинированной терапии — путь к улучшению результатов лечения артериальной гипертонии / В.И.Маколкин // Рус. мед. журн. — 2007. — 15 (16). — С. 1-3.

3. Машковский М.Д. Лекарственные средства. 15-е изд., перераб., испр. и доп. / М.Д.Машковский. — М.: Новая Волна, 2008. — 1206 с.
4. Стрилец О.П. Разработка таблетированной формы нового комбинированного антигипертензивного препарата / О.П.Стрилец, Л.С.Стрельников, И.В.Трутаев // Український журнал клінічної і лабораторної медицини. — 2009. — Т.4. — №3. — С. 29-31.
5. Современные аспекты комбинированной антигипертензивной терапии / В.В.Скворцов, А.В.Тумаренко, О.В.Орлов [и др.] // Терапевт. — 2009. — №7. — С. 41-47.
6. Тиманюк В.А. Биофизика: Учеб. для студ. вузов / В.А.Тиманюк, Е.Н.Животова. — Х.: Изд-во НФАУ, 2003. — 704 с.
7. Чазова И.Е. Комбинированная терапия артериальной гипертонии / И.Е.Чазова, Л.Г.Ратова // Серце. — 2005. — Т.4. — №3. — С. 120-126.
8. Guidelines for the management of arterial hypertension / G.Mancia, G.De Backer [et al.] // European Heart Journal. — 2007. — №28. — P. 1462-1536.
9. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: metaanalysis on 11,000 participants from 42 trials / D.S.Wald, M.Law, J.K.Morris [et al.] // Am. J. Med. — 2009. — №122. — P. 290-300.

О.П.Стрилец. Термографическое исследование нового комбинированного препарата с гипотензивным действием. Харьков, Украина.

Ключевые слова: термогравиметрический анализ, технология, комбинированные таблетки.

Представлены результаты термогравиметрического анализа веществ, входящих в состав нового комбинированного антигипертензивного препарата в форме таблеток. Установлено, что в состав препарата входят разные по своим физико-химическим свойствам вещества. Экспериментально подтверждено отсутствие взаимодействия действующих веществ.

O.P.Strilets. Thermographic study of a new combined drug with hypotensive action. Kharkiv, Ukraine.

Key words: thermogravimetric analysis, technology, the combined regimen.

The results of thermogravimetric analysis of substances that included to the new combination of antihypertensive drug in tablet form were presented. It was founded that the medicines contained different in their physical-chemical properties of matter. The lack of interaction of active substances was experimentally confirmed.

Надійшла до редакції 11.09.2010 р.