

УДК 615.453.6:615.014.21

**РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ ТА
ФАРМАКО-ТЕХНОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ
НОВИХ КОМБІНОВАНИХ
АНТИГІПЕРТЕНЗИВНИХ ТАБЛЕТОК
«БІСОПАМІД»**

Стрілець О.П., Трутаєв І.В.*, Стрельников Л.С.

*** ПАТ ХФЗ «Червона зірка»
Національний фармацевтичний університет
(61002, м. Харків, вул.Пушкінська53,
E-mail: biotech_ukrfa@mail.ru)**

Артеріальна гіпертензія (АГ) це багатофакторне захворювання і є комплексом взаємопов'язаних гемодинамічних, метаболічних і нейрогуморальних порушень. Основна мета лікування АГ - досягнення нормального рівня артеріального тиску. За даними епідеміологічних досліджень, у світі її поширеність в даний час досягає 26%. Слід зазначити, що відзначається тенденція до зростання поширеності АГ, і до 2025 р. згідно із прогнозами, третина всього населення світу буде страждати від цієї недуги. АГ справедливо вважається однією з основних причин смертності та інвалідизації населення працездатного віку. В Україні смертність від АГ становить близько 30% [1, 2, 3]. В даний час очевидно, що незалежно від використовуваного препарату, монотерапія дозволяє домагатися цільового артеріального тиску лише у обмеженого числа пацієнтів з АГ і більшості хворих необхідна комбінована терапія [4, 5].

Застосування комбінованої терапії помітно зросло протягом останніх років, що знайшло відображення в Європейських рекомендаціях ЕОК-ЕОГ [2]. Комбінована антигіпертензивна терапія внесена в алгоритм лікування пацієнтів з АГ І ступеня, а при II ступені рекомендується в більшості випадків. Комбінована терапія має багато переваг: посилення антигіпертензивного ефекту за рахунок різноспрямованої дії препаратів, зменшення частоти виникнення побічних ефектів, забезпечення найбільш ефективної органопротекції, збільшення зручності лікування і прихильності до терапії [6, 7, 8].

Перспективним напрямком розробки нових ефективних антигіпертензивних препаратів є створення комбінованих лікарських форм, що мають багатофакторну гіпотензивну дію за рахунок об'єднання діючих субстанцій різних фармакологічних груп [2, 6]. Серед лікарських форм для лікування АГ найбільше значення мають лікарські засоби у формі таблеток. Однією із економічних технологій отримання таблетованих лікарських форм є метод прямого пресування, який дозволяє значно скоротити виробничий процес, підвищити якість і стабільність готової продукції [9]. У зв'язку з актуальністю розробки вітчизняних комбінованих препаратів для ліку-

вання АГ, особливо в рамках виконання державної програми імпортозаміщення, на кафедрі біотехнології Національного фармацевтичного університету сумісно з ПАТ ХФЗ «Червона зірка» (Харків) проводяться дослідження з розробки складу і технології нового лікарського засобу у формі таблеток під умовною назвою «Бісопамід».

Метою даної роботи є розробка технології і вивчення фармако-технологічних властивостей нового оригінального комбінованого препарату «Бісопамід» в формі таблеток для лікування АГ.

Матеріали і методи дослідження

Об'єктом досліджень стали таблетки під умовною назвою «Бісопамід», отримані методом прямого пресування. У попередніх дослідженнях, проведених з використанням методу математичного моделювання, запропоновано склад комбінованого твердого лікарського препарату у вигляді таблеток «Бісопамід» для лікування АГ [10, 11, 12]. З урахуванням багатофакторності артеріальної гіпертензії і наявності супутніх патологій у даної групи хворих, у якості діючих речовин обрали антигіпертензивні субстанції різних фармакологічних груп, а саме: бісопрололу фумарат (бета-адреноблокатор), лізіноприлу дигідрат (інгібітор АПФ) і індапамід (тіазидоподібний діуретик) [13, 14]. Як допоміжні речовини застосовували целюлозу мікрокристалічну, лактози моногідрат, крохмаль картопляний, кальцію стеарат [11, 12]. Таблеткову масу одержували просіюванням і змішуванням інгредієнтів. На таблетковому пресі НТТМ-2 пресували таблетки «Бісопамід» середньої маси 0,14 г, діаметром 7 мм.

Лікарську форму «Бісопамід» у вигляді таблеток контролювали за наступними показниками: зовнішній вигляд, середня маса таблетки, відхилення в масі окремих таблеток, втрата в масі при висушуванні, стираність, час розпадання, однорідність дозованих одиниць. При визначенні даних показників використовували як загальноприйняті методи досліджень, так і розроблені методики визначення, які дозволяють об'єктивно оцінити якість комбінованого лікарського засобу «Бісопамід» [15, 16, 17].

Результати та обговорення

Лікарський засіб «Бісопамід» - це таблетки від білого до білого з жовтим відтінком кольору, круглої форми, з фаскою та рискою. Переглянувши 20 таблеток слід зазначити, що їх зовнішній вигляд – форма, колір, наявність фаски та риси повністю відповідають вимогам, дефекти поверхні відсутні.

Середню масу таблеток визначали, ваговим методом, наведеним в ДФУ, зважуючи 20 таблеток. За вимогами ДФУ відхилення від середньої маси кожної із 20 індивідуальних мас зважених окремо таблеток не повинно перевищувати $\pm 7,5\%$, тільки 2 індивідуальні маси можуть вийти за ці межі, але відхилення не повинно перевищувати $\pm 15,0\%$. Результати вивчення середніх мас таблеток «Бісопамід» рі-

зних серій і відхилення від середньої маси наведені у таблиці 1.

Таблиця 1. Вивчення середньої маси та аналіз відхилення від середньої маси таблеток

Зразок таблеток	Номер серії зразків таблеток	Середня маса серії таблеток, г	Відхилення від середньої маси, %
«Бісопамід»	010810	1,41	±0,71
	020810	1,43	±2,14
	030810	1,44	±2,86

Отримані результати (табл. 1) показали, що середня маса таблеток «Бісопамід» трьох різних серій відповідає межі середньої маси, заявленої в МКЯ (від 1,295 г до 1,505 г), відхилення від середньої маси даних таблеток не перевищує ±7,5 %, що відповідає ДФУ.

Визначення міцності на стираність проводили на приладі для визначення стираності таблеток при швидкості (25±1) обертів за хвилину. В зв'язку з тим, що маса однієї таблетки 140 мг, для випробування брали кількість таблеток відповідної маси макси-

мально близької до маси 6,5 г. Проводили 100 обертів барабана.

Розпадання таблеток проводили з наважки 0,5 г згідно статті "Таблетки" ДФУ з використанням сітки з розміром отворів 0,5 мм.

Вологовміст таблеток визначали як втрати в масі (виражені в %) при висушуванні у вологомірі на основі торсійних терезів типу ВТ-12-500.

Результати основних фармако-технологічних досліджень розроблених таблеток «Бісопамід» наведено у табл. 2.

Таблиця 2. Основні фармако-технологічні дослідження таблеток «Бісопамід»

Показники	Одиниця вимірювання	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	X ₅	X _{ср.}
Стираність	%	0,82	0,88	0,86	0,84	0,86	0,852
Час розпадання	с	140	136	142	138	140	139,2
Вологовміст	%	2,3	2,2	2,4	2,4	2,2	2,30

Отримані дані, наведені у табл. 2, свідчать про те, що стираність таблеток у межах до 1,0 %, час розпадання складає - 139 сек, втрата в масі при висушуванні становить 2,30 %.

Таким чином, фармако-технологічні показники розроблених методом прямого пресування комбінованих таблеток «Бісопамід» відповідають вимогам ДФУ за показниками середньої маси, стираності, часу розпадання, вологовмісту.

Для проведення тесту «Однорідність дозованих одиниць» (ОДО) згідно вимогам ДФУ використовували метод прямого визначення. Методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) проводили визначення у складі комбінованих табле-

ток «Бісопамід» кількісного вмісту бісопрололу фумарату (у перерахуванні на бісопролол), лізиноприлу дигідрату (у перерахуванні на лізиноприл) і індапаміду в одній таблетці. Хроматографічний аналіз проводили на рідинному хроматографі Agilent 1100 з УФ-детектором. Для приготування рухомих фаз, а також для розчинення стандартних і досліджених зразків препарату використовували суміш буферного розчину рН 7,0, ацетонітрилу Р і води для хроматографії Р (15:30:55). Результати наведені у табл. 3.

Вимоги ОДО вважаються виконаними, якщо приймальне число для перших 10 одиниць лікарського засобу менше або дорівнює L1.

Таблиця 3. Метрологічні характеристики випробування однорідності дозованих одиниць у таблетках «Бісопамід»

Діюча речовина	\bar{X} , %	n	k	s, %	RSD	M (T≤101,5)	AV	L1/L2
Бісопрололу фумарат (у перерахунку на бісопролол)	100,54	10	2,4	6,25	6,22	M = X	15,0	15,0/25,0
Лізиноприлу дигідрат (у перерахунку на лізиноприл)	101,02	10	2,4	6,25	6,19	M = X	15,0	15,0/25,0
Індапамід	100,64	10	2,4	6,25	6,21	M = X	15,0	15,0/25,0

Примітки: \bar{X} – середній результат одиничного визначення, виражений у відсотках від номінального значення; n – об'єм виборки; k – константа прийнятності (якщо n = 10, то k = 2,4); s – вибіркове стандартне відхилення; RSD – відносне стандартне відхилення (RSD = 100 s/ X); M – опорне значення для випадку 1 за табл. 2.9.40. – 2 ДФУ, 2008, доп. 2; якщо 98,5% ≤ X ≤ 101,5%, то M = X; AV – приймальне число; для випадку 98,5% ≤ X ≤ 101,5%, то M = X та AV = ks; L1- максимально допустиме приймальне число (L1 = 15,0); L2 – максимально допустима межа відхилення для кожної випробуваної дозованої одиниці від розрахованого числа M (L2 = 25,0).

При розрахунках кількісного визначення бісопролола $98,5\% \leq X = 100,54\% \leq 101,5\%$, $M = X$, $AV = ks$, $modi s = 15/2,4 = 6,25\%$.
 $RSD = 100 \cdot 6,25 / 100,54 = 6,22\%$.

При розрахунках кількісного визначення лізиноприлу $98,5\% \leq X = 101,02\% \leq 101,5\%$, $M = X$, $AV = ks$, $modi s = 15/2,4 = 6,25\%$.
 $RSD = 100 \cdot 6,25 / 101,02 = 6,19\%$.

При розрахунках кількісного визначення індапаміда $98,5\% \leq X = 100,64\% \leq 101,5\%$, $M = X$, $AV = ks$, $modi s = 15/2,4 = 6,25\%$.
 $RSD = 100 \cdot 6,25 / 100,64 = 6,21\%$.

Отримані експериментальні дані з вивчення однорідності дозованих одиниць таблеток «Бісопамід», наведені у табл. 3, свідчать про те, що дана лікарська форма за вмістом діючих речовин, а саме бісопрололу фумарата (у перерахуванні на бісопролол), лізиноприлу дигідрата (у перерахуванні на лізиноприл) і індапаміда витримує тест «Однорідність дозованих одиниць» і відповідає вимогам ДФУ.

Висновки

1. Отримано методом прямого пресування багатокомпонентні антигіпертензивні таблетки під умовною назвою «Бісопамід» і проведено дослідження основних фармако-технологічних характеристик, які свідчать про якість таблеток.
2. Встановлено, що за показниками зовнішнього вигляду, середньої маси, відхилення від середньої маси, часом розпадання, стираністю, вологовмістом розроблений препарат відповідає вимогам ДФУ.
3. Вивчення тесту «Однорідність дозованих одиниць» показало, що лікарська форма таблетки «Бісопамід» за вмістом діючих речовин витримує даний тест і відповідає вимогам ДФУ.
4. Лабораторна технологія отримання комбінованих антигіпертензивних таблеток під умовною назвою «Бісопамід» методом прямого пресування пройшла апробацію в цехових умовах ПАТ ХФЗ «Червона зірка».

References

1. Svischenko, E. P. Detection and treatment of hypertension in Ukraine: Reality and Prospects [Text] / E. P. Svischenko // Ukrainian Journal of Cardiology. – 2010. – № 1. – P. 13-15.
2. Mancia, G. Guidelines for the management of arterial hypertension [Text] / G. Mancia, G. De Backer // European Heart Journal. – 2007. – № 28. – P. 1462-1536.
3. Wald, D. S. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: metaanalysis on 11,000 participants from 42 trials [Text] / D. S. Wald, M. Law, J. K. Morris // Am. J. Med. – 2009. – Vol. 122, № 3. – P. 290-300.
4. Zhitnikova, L. M. Combination therapy of hypertension: effective and convenient [Text] / L. M. Zhitnikova // Russian Medical Journal. – 2011. – Т. 19, № 2. – P. 1-6.
5. Gradman, A. H. Combination therapy in hypertension. ASH Position Article [Text] / A. H. Gradman, J. N. Basile, B. L. Carter // J. Am. Soc. Hypertens. – 2010. – Vol. 4, № 1. – P. 42-50.
6. Karpov, Y.A. Combined antihypertensive therapy - a priority in the treatment of hypertension [Text] / Y. A. Karpov // Medications Ukraine. – 2012. – № 4. – P. 59-64.

7. Bangalore, S. Fixeddose combinations improve medication compliance: a meta-analysis [Text] / S. Bangalore, G. Kamalakkannan, S. Parkar // Am. J. Med. – 2007. – Vol. 120, № 8. – P. 713-719.

8. Arutyunov, G. P. Pharmacotherapy of hypertension: a place of fixed combinations of drugs [Text] / G. P. Arutyunov, V. Rozanov // Hypertension. – 2003. – Vol.9, № 6. – P. 218-221.

9. Augsburg, L. L., Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets [Text] / L. L. Augsburg, S. W. Hoag. – Informa Health Care, 2008. – 568 p.

10. Strilets, O. P. Development tablet form of antihypertensive medication. The study of some physicochemical and technological characteristics of the active ingredients [Text] / O. P. Strilets, L. S. Strelnikov // Ukrainsky klinichnoi i laboratornoi Journal of Medicine. – 2009. – Vol. 4, № 2. – P. 38-41.

11. Strilets, O. P. Development of a new tablet formulation of combined antihypertensive drug [Text] / O. P. Strilets, L. S. Strelnikov, I. V. Trutaev // Ukrainsky klinichnoi i laboratornoi Journal of Medicine. – 2009. – Vol.4, № 3. – P. 29-31.

12. Strilets, O. P. Creating a combined pill for the treatment of hypertension. The choice of excipients [Text] / O. P. Strilets, O. S. Kalyuzhnaya, L. S. Strelnikov // Problems of ecological and medical genetics and clinical immunology: collection of scientific papers – 2012. – Issue. 2 (110). – P. 424-430.

13. Ukraine Patent 47531, MPK (2009) A 61 K 31/138, A 61 K 31/7042, A 61 K 31/18, A 61 R 9/02, A 61 R 9/12, and 61 P 7/10. The pharmaceutical composition of the hypotensive action [Text] / Trutayev I.V., Strilets O.P. – № u 200908577, announced 14.08.2009, publ. 10.02.2010, Bull. № 3. – 4 p.

14. Compendium 2009 - drugs / ed. V. N. Kovalenko, A. P. Viktorova. – K.: Morion, 2009. – 2270 p.

15. State Pharmacopoeia of Ukraine / State Enterprise "Scientific and Expert Pharmacopoeial Centre" - 1st ed. - Kharkov: Publishing House "RIREH", 2001. - 532 p.

16. State Pharmacopoeia of Ukraine / State Enterprise "Scientific and Expert Pharmacopoeial Centre" - 1st ed. Appendix 2. - Kharkov: State Enterprise "Scientific and Expert Pharmacopoeial Centre", 2008. - 620 p.

17. State Pharmacopoeia of Ukraine / State Enterprise "Scientific and Expert Pharmacopoeial Centre" - 1st ed. Appendix 3. - Kharkov: State Enterprise "Ukrainian Scientific Centre Pharmacopoeial quality of drugs," 2009. - 280 p.

УДК 615.453.6:615.014.21

РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ ТА ФАРМАКО-ТЕХНОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ НОВИХ КОМБІНОВАНИХ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНИХ ТАБЛЕТОК «БІСОПАМІД»

Стрілець О. П., Трутаєв І. В., Стрельников Л. С.
Для лікування артеріальної гіпертензії запропоновано новий оригінальний лікарський засіб під умовною назвою «Бісопамід» у вигляді таблеток. У якості діючих речовин до складу таблеток входять антигіпертензивні субстанції різних фармакологічних груп, а саме бісопрололу фумарат (бета-адреноблокатор), лізиноприлу дигідрат (інгібітор АПФ) і індапамід (тіазидоподібний діуретик). Таблетки «Бісопамід» з використанням допоміжних речовин (лактози моногідрат, крохмаль картопляний, МКЦ, кальція стеарат) отримували методом прямого пресування. Проведено дослідження основних фармако-технологічних характеристик розроблених таблеток «Бісопамід», встановлено, що усі досліджувані технологічні показники відповідають вимогам ДФУ.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, комбіновані таблетки, бісопролол, лізиноприл, індапамід, фармако-технологічні властивості .

УДК 615.453.6:615.014.21

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ И ФАРМАКО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ НОВЫХ КОМБИНИРОВАННЫХ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ТАБЛЕТОК «БИСОПАМИД»

Стрілець О. П., Трутаєв І. В., Стрельников Л. С.
Для лечения артериальной гипертонии предложено новое оригинальное лекарственное средство под условным названием «Бисопамид» в виде таблеток. В качестве действующих веществ в состав таблеток входят антигипертензивные субстанции разных фармакологических групп, а именно бисопролола фумарат (бета-адреноблокатор), лизиноприла дигидрат (ингибитор АПФ) и индапамид (тиазидоподобный диуретик). Таблетки «Бисопамид» с использованием

вспомогательных веществ (лактозы моногидрат, крахмал картофельный, МКЦ, кальция стеарат) получали методом прямого прессования. Проведены исследования основных фармако-технологических характеристик разработанных таблеток «Бисопамид», установлено, что все исследованные технологические показатели соответствуют требованиям ГФУ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, комбинированные таблетки, бисопролол, лизиноприл, индапамид, фармако-технологические свойства.

UDC 615.453.6:615.014.21

DEVELOPMENT OF TECHNOLOGIES AND PHARMACO-TECHNOLOGICAL RESEARCH COMBINED ANTIHYPERTENSIVE NEW TABLETS "BISOPAMID"

Strilets O. P., Trutaev I. V., Strelnikov L. S.

The new original drug, code-named "Bisopamid" in the form of tablets, are proposed for the treatment of hypertension. As active ingredients of the tablets are antihypertensive substances from different pharmacological groups, namely bisoprolol fumarate (beta-blocker), lisinopril dihydrate (ACE inhibitor), and indapamide (thiazide diuretic). Tablets "Bisopamid" using excipients (lactose monohydrate, potato starch, MCC, calcium stearate) were obtained by direct compression. The main pharmaco-technological characteristics of the developed tablets "Bisopamid" were conducted and there were found that all the investigated technological characteristics meet the requirements of HFCs.

Key words: hypertension, combined pill, bisoprolol, lisinopril, indapamide, pharmaco-technological properties.