

**ВИВЧЕННЯ КІНЕТИКИ ВИВІЛЬНЕННЯ ДІЮЧИХ РЕЧОВИН ІЗ КОМБІНОВАНИХ ТАБЛЕТОК АМЛОПАМІД**

**Ключові слова:** кінетика вивільнення, тест «Розчинення», комбіновані таблетки

Під артеріальною гіпертензією (АГ) розуміють хронічне захворювання, основним виявом якого є стійке підвищення артеріального тиску. АГ – найпоширеніше серцево-судинне захворювання, небезпечне, насамперед своїми ускладненнями – ішемічною хворобою серця, мозковими інсультами, серцевою та нирковою недостатністю. Боротьба з АГ є складним багатокомпонентним процесом, основним етапом якого є первинна профілактика, рання діагностика та адекватне лікування. На сьогодні можливе використання двох стратегій терапії АГ для досягнення цільового АГ – монотерапії та комбінованого лікування [1, 2]. Відповідно до існуючої статистики, монотерапія може забезпечити достатнє зниження артеріального тиску тільки у 25–30% хворих АГ, близько третини пацієнтів можуть досягти успіху у разі застосування двухкомпонентної терапії, і ще для 30–35% буде потрібно три препарати і більше [3]. Основним принципом комбінованої антигіпертензивної терапії є поєднання препаратів з різними механізмами дії для досягнення додаткової антигіпертензивної активності та зменшення частоти розвитку побічних ефектів. З 2009 р. в європейських рекомендаціях із АГ прописані і рекомендовані раціональні комбінації з трьох антигіпертензивних препаратів [4, 5, 6]. Тому створення і впровадження у виробництво вітчизняних комбінованих лікарських засобів для лікування АГ є актуальним для фармацевтичної науки і одним з першочергових завдань у рамках програми імпортозаміщення.

У Національному фармацевтичному університеті на кафедрі біотехнології сумісно зі співробітниками ПАТ ХФЗ «Червона зірка» (м. Харків) розроблено склад і технологію трикомпонентного лікарського засобу у формі таблеток для лікування АГ під умовною назвою «Амлопамід» [7, 8].

З біофармацевтичної позиції важливим показником сучасних лікарських форм є тест «Розчинення», який дає змогу визначити швидкість розчинення препарату в організмі, теоретично припустити, через який час почне виявлятися його терапевтична дія.

**Метою** досліджень було вивчення кінетики вивільнення АФІ з комбінованих таблеток Амлопамід як відразу після їх виготовлення, так і після 12 і 27 міс зберігання за температури  $20 \pm 5$  °С.

**Матеріали та методи дослідження**

Як об'єкт досліджень використовували розроблені комбіновані таблетки Амлопамід для лікування АГ, до складу яких входять АФІ: амлодипіну безилат (блокатор кальцієвих каналів), лізиноприлу дигідрат (інгібітор АПФ), індапамід (тіазидоподібний діуретик) [7]. Як допоміжні речовини використовували лактози моногідрат, крохмаль картопляний, мікрокристалічну целюлозу, кальцію стеарат. Технологічний процес виготовлення комбінованих антигіпертензивних таблеток методом прямого пресування складається з таких стадій: просіювання сировини, одержання маси для таблетування, таблетування та знепилювання, фасування таблеток [8]. Для дослідження вивільнення активної діючої речовини з таблеток Амлопамід застосовували

тест «Розчинення» для твердих лікарських форм, використовуючи прилад з лопаттю Erweka (Німеччина) [9, 10]. Випробування здійснювали у таких умовах: середовище розчинення – вода Р; об'єм середовища розчинення – 500 мл; швидкість обертання лопаті – 100 об/хв; час розчинення – 45 хв; температура розчинення –  $37 \pm 0,5$  °С.

На розчинення досліджували таблетки Амлопамід, які були одержані безпосередньо перед зберіганням, через 12 міс і 27 міс зберігання за температури  $20 \pm 5$  °С. Для кожної таблетки розраховували кількість амлодипіну безилату (у перерахунку на амлодипін), лізиноприлу дигідрату (у перерахунку на лізиноприл) і індапаміду, які перейшли у розчин, як середнє для 5 таблеток. У прилад для розчинення вміщували одну таблетку, через кожні 10 хв відбирали 25 мл із центру ємності приладу для розчинення, фільтрували крізь паперовий фільтр «синя стрічка», відкидаючи перші 5 мл фільтрату (випробувальний розчин). Розчин використовували свіжовиготовленим. Ступінь розчинення АФІ таблеток визначали за допомогою методу високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) згідно з вимогами ДФУ 1.2, п. 2.9.3 [9].

У результаті попередніх робіт було розроблено методику кількісного визначення діючих речовин комбінованих таблеток Амлопамід методом ВЕРХ [11]. Розроблений метод дає змогу визначити кількісний вміст кожного компонента за їх сумісної присутності в лікарській формі. Для хроматографічного аналізу використовували рідинний хроматограф Agilent 1100 (США) з УФ-детектором, колонку з нержавіючої сталі розміром 250x4,6 мм, заповнену октадецилсилільним сорбентом С18 з розміром частинок 5 мкм. Термостатування проводили за 45 °С.

Для приготування рухомих фаз, а також для розчинення стандартних і досліджуваних зразків препаратів використовували суміш ацетонітрилу Р, 0,1 М розчин кислоти хлористоводневої і води для хроматографії Р. Стандарти досліджуваних лікарських речовин – фармацевтичні субстанції, що відповідають усім вимогам нормативної документації. Всі інші використані реактиви мали кваліфікацію «ч. д. а» [11].

### **Результати дослідження та обговорення**

Ступінь розчинення лізиноприлу дигідрату (у перерахуванні на лізиноприл)  $Q_{л}$ , у відсотках, розраховували за узагальненою формулою:

$$Q_{л} = \frac{S \cdot m_0 \cdot P \cdot 405,5}{S_0 \cdot 50 \cdot 441,5} \quad (1)$$

де  $S$  – середнє значення площі піка лізиноприлу, обчислене за хроматограмами випробуваного розчину;

$S_0$  – середнє значення площі піка лізиноприлу, обчислене за хроматограмами розчину порівняння;

$m_0$  – маса наважки СЗ лізиноприлу дигідрату, мг;

$P$  – вміст лізиноприлу дигідрату в СЗ лізиноприлу дигідрату, %.

Кожні 60 хв з початку аналізу лізиноприлу дигідрату колонку промивали не менше ніж 30 хв, використовуючи рухому фазу для визначення амлодипіну безилату та індапаміду.

Ступінь розчинення амлодипіну безилату (у перерахуванні на амлодипін) ( $Q_a$ ) у відсотках, обчислювали за узагальненою формулою:

$$Q_a = \frac{S \cdot m_0 \cdot P \cdot 408,9}{S_0 \cdot 50 \cdot 567,1} \quad (2)$$

Ступінь розчинення індапаміду (у перерахуванні на 100% речовину) ( $Q_i$ ) у відсотках, обчислюють за узагальненою формулою:

$$Q_i = \frac{S \cdot m_0 \cdot P}{S_0 \cdot 25} \quad (3)$$

де  $S$  – середнє значення площі піка амлодипіну (індапаміду), обчислене за хроматограмами випробуваного розчину;

$S_0$  – середнє значення площі піка амлодипіну (індапаміду), обчислене за хроматограмами розчину порівняння;

$m_0$  – маса наважки СЗ амлодипіну безилату (індапаміду), мг;

$P$  – вміст амлодипіну безилату (індапаміду) в СЗ амлодипіну безилату (індапаміду) відповідно, %.

Ступінь розчинення лізиноприлу дигідрату (у перерахуванні на лізиноприл), амлодипіну безилату (у перерахуванні на амлодипін), індапаміду (у перерахуванні на 100% речовину) за 45 хв має бути не менше 75% від вмісту, зазначеного у проєкті МКЯ.

Графічне зображення процесу вивільнення АФІ з комбінованих таблеток подано на рис. 1–3.

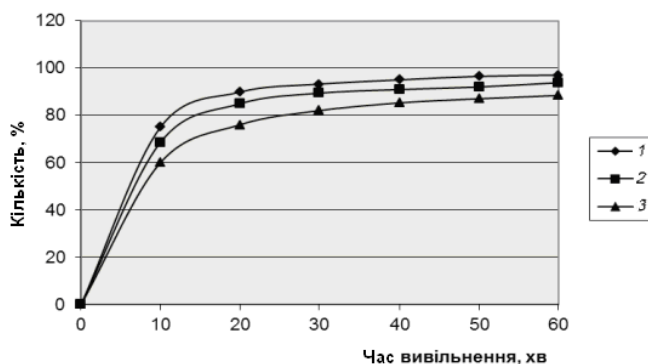


Рис. 1. Вивільнення лізиноприлу дигідрату з таблеток Амлопамід:

1 – свіжовиготовлені; 2 – термін зберігання 12 міс; 3 – термін зберігання 27 міс

Стосовно одержаних результатів (рис. 1) слід зазначити, що лізиноприлу дигідрат достатньо швидко переходить у розчин, вже через 10 хв вивільняється не менш ніж 75% діючої речовини із таблеток одразу після їх виготовлення і 60% – з таблеток, що зберігалися 27 міс. Протягом 60 хв кінетика вивільнення лізиноприлу дигідрату становить 97% – із таблеток одразу після виготовлення, 94% – із таблеток, що зберігалися 12 міс, і 88% – із таблеток з терміном зберігання 27 міс.

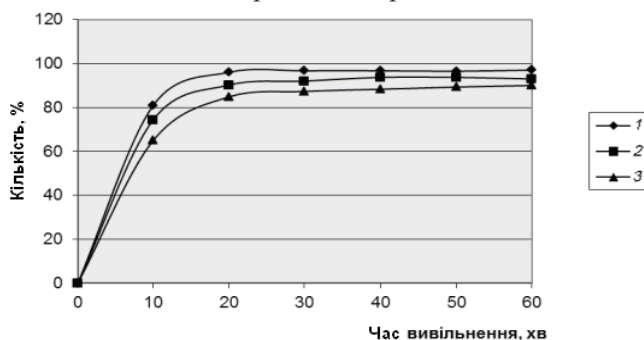


Рис. 2. Вивільнення амлодипіну безилату з таблеток Амлопамід:

1 – свіжовиготовлені; 2 – термін зберігання 12 міс; 3 – термін зберігання 27 міс

Дані, наведені на рис. 2, демонструють, що профіль вивільнення амлодипіну безилату із комбінованих таблеток Амлопамід протягом усього терміну зберігання відповідає вимогам ДФУ, а саме: вже через 15 хв 78–90% речовини переходить до розчину і протягом 45 хв ступінь його розчинення становить 89–96%.

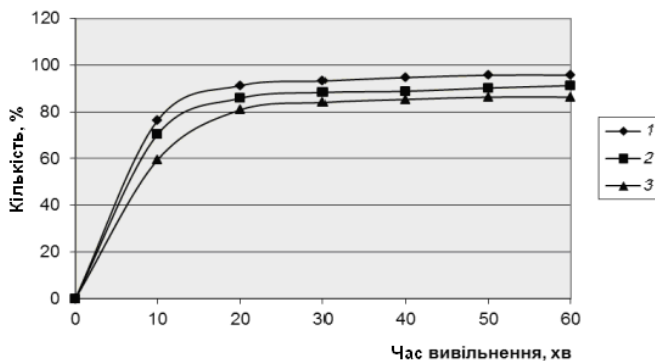


Рис. 3. Вивільнення індапаміду з таблеток «Амлопамід»:

1 – свіжовиготовлені; 2 – термін зберігання 12 міс; 3 – термін зберігання 27 міс

Результати кінетики вивільнення індапаміду (рис. 3) упродовж 45 хв показали, що до розчину перейшло 95% речовини із безпосередньо виготовлених таблеток Амлопамід, 90% – із таблеток, що зберігалися 12 міс і 85% – із таблеток із терміном зберігання 27 міс.

Таким чином, результати, які наведено на рис. 1–3 демонструють, що вивільнення всіх АФІ розроблених комбінованих таблеток відбувається протягом 45 хв у межах 85–95 %, що відповідає вимогам ДФУ.

### Висновки

1. Експериментально здійснено дослідження кінетики вивільнення активної речовини комбінованих таблеток «Амлопамід», а саме: амлодипіну безилату, лізиноприлу дигідрату і індапаміду.

2. Доведено, що вивільнення амлодипіну безилату, лізиноприлу дигідрату й індапаміду з таблеток відбувається у межах 85–95% упродовж 45 хв, що відповідає вимогам ДФУ.

3. Встановлено, що протягом 27 міс зберігання кінетика вивільнення АФІ з комбінованих таблеток Амлопамід змінюється незначно, відповідає вимогам ДФУ і підтверджує стабільність розроблених комбінованих таблеток у разі зберігання за температури  $20 \pm 5$  °С.

### ЛІТЕРАТУРА

1. *Gradman A. H., Basile J. N., Carter B. L. et al.* Combination therapy in hypertension. ASH Position Article // *J. Am. Soc. Hypertens.* – 2010. – V. 4, N 1. – P. 42–50.
2. *Андрієвська С. А.* Комбинированная терапия артериальной гипертензии – вызов будущему // *Ліки України.* – 2013. – № 7 (173). – С. 41–44.
3. *De la Sierra A., Barrios V.* Blood pressure control with angiotensin receptor blocker-based three-drug combinations: key trials // *Adv. Ther.* – 2012. – V. 29, N 5. – P. 401–415.
4. *Mancia G., Laurent S., Agabiti Rosei E. et al.* Пересмотр Европейских рекомендаций по ведению артериальной гипертензии: документ рабочей группы Европейского общества гипертензии // *Артериальная гипертензия.* – 2010. – № 1 (9). – С. 63–106.
5. *Paulis L., Steckelings U. M., Unger T.* Key advances in antihypertensive treatment // *Nat. Rev. Cardiol.* – 2012. – V. 9, N 5. – P. 276–285.
6. *Volpe M., Tocci G.* Rationale for triple fixed-dose combination therapy with an angiotensin II receptor blocker, a calcium channel blocker, and a thiazide diuretic // *Vasc. Health Risk Manag.* – 2012. – V. 8. – P. 371–880.
7. Пат. на корисну модель № 47531. Фармацевтична композиція з гіпотензивною дією / *Трутаєв І. В., Стрілець О. П.* – Заявл. 14. 08. 2009; Опубл. 10. 02. 2010, Бюл. № 3. – 4 с.

8. *Стрелець О. П.* Розробка технології та дослідження нового комбінованого препарату із гіпотензивною дією // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: зб. наук. пр. – 2012. – Вип. 1 (109). – С. 360–366.

9. Державна фармакопея України / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр», – 1-е вид., 2 допов. – Харків: ДП «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – 620 с.

10. European Pharmacopoeia. – 6 ed. – Strasbourg: Council of Europe, 2007. – 3308 p.

11. *Стрелець О. П., Трутаєв І. В., Стрельников Л. С.* Разработка методики количественного анализа многокомпонентного антигипертензивного препарата // Укр. журн. клін. та лаб. медицини. – 2011. – Т. 6, № 3. – С. 152–156.

Надійшла до редакції 20. 06. 2015.

*О. П. Стрелец*

*Национальный фармацевтический университет, г. Харьков*

#### ИЗУЧЕНИЕ КИНЕТИКИ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ДЕЙСТВУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ ИЗ КОМБИНИРОВАННЫХ ТАБЛЕТОК АМЛОПАМИД

**Ключевые слова:** кинетика высвобождения, тест «Растворение», комбинированные таблетки

#### АННОТАЦИЯ

Создание и внедрение в производство отечественных комбинированных лекарственных средств для лечения артериальной гипертензии является крайне актуальным и одной из первоочередных задач в рамках программы импортозамещения в Украине. Тест «Растворение» используется для оценки высвобождения активных фармацевтических ингредиентов из твердых лекарственных форм для перорального применения. Целью работы было экспериментальное изучение кинетики высвобождения действующих ингредиентов из комбинированных антигипертензивных таблеток Амлопамид как свежеприготовленных, так и хранившихся в течение 12 и 27 месяцев при температуре  $20 \pm 5$  °С.

Объектом исследований были образцы разработанных трехкомпонентных таблеток Амлопамид для лечения гипертензии. В состав таблеток как активные фармацевтические ингредиенты входят: амлодипина безилат, лизиноприла дигидрат, индапамид. Для исследования высвобождения активнодействующих веществ из таблеток проводили тест «Растворение» для твердых лекарственных форм, используя прибор с лопастью Egweka (Германия). Количественное определение действующих веществ комбинированных таблеток Амлопамид проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Полученные результаты показали, что высвобождение амлодипина безилата, лизиноприла дигидрата и индапамида из таблеток в течение 45 минут происходит в пределах 85–95%, что соответствует требованиям ГФУ. Установлено, что при хранении разработанных таблеток в течение 27 месяцев при температуре  $20 \pm 5$  °С кинетика высвобождения активнодействующих веществ находится в пределах требований ГФУ и подтверждает стабильность разработанных комбинированных таблеток по показателю «растворение».

STUDY OF RELEASE KINETICS OF THE ACTIVE INGREDIENTS FROM THE COMBINED TABLET  
AMLOPAMID

**Key words:** release kinetics, test «dissolution», combined tablets

ABSTRACT

The creation and introduction of domestic combined drugs for the treatment of hypertension is extremely important and a priority within the import substitution program in Ukraine. Test «dissolution» is used to evaluate the release of active pharmaceutical ingredients from solid dosage forms for oral administration. The goal was an experimental study of the release kinetics of active ingredients from the combined antihypertensive tablets Amlopamid both as freshly prepared drug, and tablets after 12 and 27 months of storage at a temperature of  $20 \pm 5$  °C.

The developed samples of tripartite preparation Amlopamid for the treatment of hypertension were subject of this research. Amlodipine besylate, lisinopril dihydrate, indapamide as active pharmaceutical ingredients are included of the composition of the tablets. Using a device with a vane «Erweka» (Germany) the test «dissolution» for solid dosage forms was conducted to investigate the release of active substances from tablets. Quantification of active ingredients of the combined tablets Amlopamid was performed by high performance liquid chromatography.

The results showed that the release of amlodipine besylate, lisinopril dehydrate and indapamide from the tablet during 45 minutes are about 85–95 %, they are corresponded SPU. It was founded the release kinetics of active substance are corresponded SPU during the developed tablets storage for 27 months at a temperature of  $20 \pm 5$  °C; the stability of the developed combined tablets in test «dissolution» are confirmed.

*Електронна адреса для листування з авторами: [biotech\\_ukrfa@mail.ru](mailto:biotech_ukrfa@mail.ru)*