

(¹Национальный фармацевтический университет, Харьков, Украина,

²Казахский национальный медицинский университет им. С. Д. Асфендиярова,

Алматы, Республика Казахстан)

РАЗРАБОТКА НОВЫХ МНОГОКОМПОНЕНТНЫХ ТАБЛЕТОК ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Аннотация. В статье представлены результаты разработки составов комбинированных таблеток для лечения артериальной гипертензии. Изучены физико-химические и фармакотехнологические свойства табле-точных масс и таблеток, полученных методом прямого прессования. Установлено, что показатели качества предлагаемых новых многокомпонентных антигипертензивных таблеток соответствуют фармакопейным требованиям.

Ключевые слова: комбинированные таблетки, антигипертензивные, артериальная гипертензия, прямое прессирование.

Тірек сөздер: құрама таблеткалар, гипертенцияға қарсы, артериальдық гипертензия, тікелей сығымдау.

Keywords: combination pills, antihypertensive, arterial гипертенция, direct pressirovanie.

В Украине артериальная гипертензия (АГ) является самым распространенным сердечно-сосудистым заболеванием. Среди взрослого населения повышенное артериальное давление выяв-ляется у 35 %. Вклад АГ в смертность от сердечно-сосудистых заболеваний достаточно велик и составляет 30% [7]. В Казахстане, по данным ВОЗ, количество случаев нарушений работы сердечно-сосудистой системы занимает более половины от общего числа заболеваний. В прошлом году в Казахстане был зарегистрирован рекордный уровень заболеваемости артериальной гипертонией – 1035 случаев на 100 тысяч населения.

В настоящее время более 10 классов лекарственных средств используются для длительной терапии АГ. К препаратам первой линии относят диуретики, ингибиторы ангиотензинпревра-щающего фермента, блокаторы рецепторов к ангиотензину II, антагонисты кальция и блокаторы бета-адренорецепторов [6]. Результаты множества клинических испытаний антигипертензивной терапии показывают, что в подавляющем большинстве случаев невозможно достичь целевых значений артериального давления с помощью монотерапии. Назначение антигипертензивных сред-ств с различными механизмами действия (комбинированная терапия) позволяет, с одной стороны, добиваться целевого артериального давления, а с другой – минимизировать количество побочных эффектов [5, 14]. Наилучшей альтернативой комбинированной терапии является использование рациональных фиксированных комбинаций гипотензивных субстанций разных фармакологических групп в одном лекарственном средстве. При этом наблюдается повышение эффективности и безопасности терапии, снижение стоимости

лечения, а применение лекарственного препарата один раз в сутки увеличивает комплаенс, то есть приверженность больных к лечению [13].

В связи с вышесказанным актуальным является создание комбинированных антигипертензивных препаратов, ориентированных на рынок стран СНГ и дальнего зарубежья. На кафедре биотехнологии Национального фармацевтического университета совместно с ПАО ХФЗ «Красная звезда» (г. Харьков) проводятся исследования по разработке состава и технологии комбинированных лекарственных средств в форме таблеток.

Целью представленной работы является изучение физико-химических и фармакотехнологических свойств разработанных многокомпонентных таблеток «Амлопамид» и «Бисопамид», полученных методом прямого прессования для лечения АГ.

Материалы и методы. В качестве объектов исследования использовали таблеточные массы и таблетки под условными названиями «Амлопамид» и «Бисопамид». На основании комплекса проведенных предварительных исследований были теоретически обоснованы и экспериментально получены модельные смеси фиксированных трехкомпонентных препаратов для лечения АГ под условными названиями «Амлопамид» и «Бисопамид». В состав препарата «Бисопамид» были включены гипотензивные субстанции бисопролола фумарат (β -адреноблокатор), лизиноприла дигидрат (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента) и индапамид (тиазидоподобный диуретик). Препарат «Амлопамид» содержит амлодипина безилат (антагонист кальция), лизиноприла дигидрат (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента) и индапамид (тиазидоподобный диуретик) [6, 14]. Дальнейшие исследования с применением метода математического планирования эксперимента позволили подобрать вспомогательные вещества, которые при введении в состав таблетлируемой массы обеспечивают технологические характеристики необходимые для получения таблеток методом прямого прессования.

Физико-химические и фармакотехнологические свойства таблеточных масс и модельных таблеток изучали по общепринятым фармакопейным методикам [2-4].

Результаты и обсуждение. Прямое прессование является современной, экономичной технологией, которая позволяет повысить качество препаратов в форме таблеток за счет исключения стадии увлажнения таблеточной массы, сушки и сухой грануляции. Кроме экономических аспектов, при создании твердой лекарственной формы данная технология обеспечивает щадящий режим для субстанций, особенно для веществ, которые поддаются химической деструкции при контакте с водой, влиянию высоких температур, света [1, 11, 12]. Основным препятствием при использовании технологии прямого прессования является несоответствие технологических свойств порошковых масс, а именно, их низкая прессуемость и сыпучесть. Проведенные исследования показали, что сыпучесть смеси действующих веществ «Амлопамид» и «Бисопамид» первоначально составляла 1,74 и 1,98 г/с соответственно, а стойкость к раздавливанию для таблеток «Амлопамид» и «Бисопамид» составила 21 Н и 19 Н соответственно [8, 10]. Следовательно, полученные данные сыпучести и прессуемости являются неудовлетворительными для получения таблеток методом прямого прессования. Далее проводили изучение влияния разных

вспомогательных веществ на свойства таблеточных смесей действующих субстанций «Амлопамид» и «Бисопамид». В результате проведенных экспериментов установлено, что введение сухих вспомогательных веществ, таких как: МКЦ, лактозы моногидрата, крахмала картофельного и кальция стеарата значительно улучшают технологические свойства таблеточных смесей «Амлопамид» и «Бисопамид» [9].

Таблеточные массы получали просеиванием и смешиванием ингредиентов. Из полученных модельных смесей прессовали таблетки «Амлопамид» и «Бисопамид» средней массой 0,14 г, диаметром 7 мм на таблеточном прессе НТТМ-2.

Технологические свойства таблеточных масс приведены в таблице 1.

Таблица 1 – Технологические характеристики таблеточных масс «Амлопамид» и «Бисопамид»

Параметры	Единицы измерения	Значения характеристик таблеточных масс	
		«Амлопамид»	«Бисопамид»
Сыпучесть	г/с	6,78±0,07	7,76±0,08
Насыпная масса	г/мл	0,557±0,001	0,544±0,003
Угол естественного откоса	град.	32,8±1,9	35,2±0,7
Прессуемость	Н	85,6±0,4	98,5±0,3
Влажность	%	2,3±0,1	2,7±0,2

Примечание: n = 5, P = 95%.

Анализируя параметры технологических характеристик таблеточных масс, представленные в таблице 1, следует отметить, что удалось значительно улучшить такие фармакотехнологические характеристики, как сыпучесть, угол естественного откоса, прессуемость. Таблеточные массы «Амлопамид» и «Бисопамид» (таблица 1) обладают оптимальными технологическими свойствами для создания таблеток методом прямого прессования: сыпучесть – 6,78±0,07 (7,76±0,08) г/с; угол естественного откоса – меньше 40 град.; прессуемость – 85,6±0,4 (98,5±0,3) Н.

Фармакотехнологические показатели качества таблеток «Амлопамид» и «Бисопамид», полученные методом прямого прессования, представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Показатели качества таблеток «Амлопамид» и «Бисопамид»

Параметры	Единицы измерения	Значения характеристик таблеток	
		«Амлопамид»	«Бисопамид»
Стойкость к раздавливанию	Н	109,78±0,19	115,28±0,20
Истираемость	%	0,70±0,01	0,89±0,01
Время распадаемости	с	205,6±3,3	132,2±1,9
Влажность	%	2,2±0,2	2,3±0,1

Примечание: n = 5, P = 95%.

Результаты таблицы 2 свидетельствуют, что все показатели качества таблеток «Амлопамид» и «Бисопамид» полученные методом прямого прессования, а именно: распадаемость– 205,6±3,3 (132,2±1,9) с, стойкость к раздавливанию – 109,78±0,19 (115,28±0,20) Н, истираемость – 0,70±0,01 (0,89±0,01) %, полностью соответствуют фармакопейным требованиям [2-4].

Выводы:

1. Изучены основные технологические характеристики таблеточных масс «Амлопамид» и «Бисопамид». Установлено, что сыпучесть, угол естественного откоса, насыпная масса, прессуемость и влажность таблеточных масс имеют оптимальные параметры для получения таблеток методом прямого прессования.

2. Экспериментально методом прямого прессования были получены трехкомпонентные анти-гипертензивные таблетки под условными названиями «Амлопамид» и «Бисопамид», определены показатели их качества: стойкость к раздавливанию, истираемость, распадаемость, влажность. Полученные таблетки полностью соответствуют фармакопейным требованиям [2-4].

ЛИТЕРАТУРА

1 Бочарова И.А., Штейнгарт М.В. Влияние технологических свойств компонентов при прямом прессовании таблеток // Фармаком. – 2003. – № 4. – С. 80-83.

2 Державна фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр” – 1-е вид. – Харків: Вид-во «РІРЕГ», 2001. – 532 с.

3 Державна фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр” – 1-е вид. Доповнення 2. – Харків: Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”, 2008. – 620 с.

4 Державна фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр” – 1-е вид. Доповнення 3. – Харків: Державне підприємство “Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів”, 2009. – 280 с.

5 Карпов Ю.А. Комбинированная антигипертензивная терапия – приоритетное направление в лечении артериальной гипертензии // Ліки України. – 2012. – № 4. – С. 59-64.

6 Компендиум 2009 – лекарственные препараты / Под ред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторова. – К.: Морион, 2009. – 2270 с.

7 Свищенко Г. П. Виявлення та лікування артеріальної гіпертензії в Україні: реальність та перспективи // Український кардіологічний журнал. – 2010. – № 1. – С. 13-15.

8 Стрілець О. П. Розробка складу та технології комбінованих антигіпертензивних таблеток // Проблеми військової охорони здоров'я: зб. наук. пр. – 2011. – Вип. 30. – С. 262-265.

9 Стрілець О.П., Калюжная О.С., Стрельников Л.С. Створення комбінованих таблеток для лікування артеріальної гіпертензії. Вибір допоміжних речовин // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: зб. наук. пр. – 2012. – Вип. 2 (110). – С. 424-430.

10 Стрилец О. П., Стрельников Л. С. Разработка таблетированной формы гипотензивного препарата. Изучение некоторых физико-химических и технологических характеристик действующих веществ // Український журнал клінічної і лабораторної медицини. – 2009. – Т. 4, № 2. – С. 38-41.

11 Технология и стандартизация лекарств: в 2 т. / Под ред. В. П. Георгиевского, Ф. А. Конева. – Харьков: ООО «РИРЕГ», 1996. – Т. 1. – 786 с.; 2000. – Т. 2. – 784 с.

12 Augsburger L. L., Hoag S. W. Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets. – Informa Health Care, 2008. – 568 p.

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

14 Gradman A. H., Basile J. N., Carter B.L. Combination therapy in hypertension. ASH Position Article // J. Am. Soc. Hypertens. – 2010. – Vol. 4, № 1. – P. 42-50.

REFERENCES

1 Bocharova I.A., Shtejngart M.V. Vliyanie tehnologicheskikh svojstv komponentov pri prjamom pressovanii tabletok. Farmakom. 2003. № 4. S. 80-83.

2 Derzhavna farmakopeja Ukraini / Derzhavne pidpriimstvo “Naukovo-ekspertnij farmakopejij centr”. 1-e vid. Harkiv: Vid-vo «RIREG», 2001. 532 s.

3 Derzhavna farmakopeja Ukraini / Derzhavne pidpriimstvo “Naukovo-ekspertnij farmakopejij centr”. 1-e vid. Dopovnennja 2. Harkiv: Derzhavne pidpriimstvo “Naukovo-ekspertnij farmakopejij centr”, 2008. 620 s.

- 4 Derzhavna farmakopeja Ukraini / Derzhavne pidpriimstvo "Naukovo-ekspertnij farmakopejij centr". 1-e vid. Dopovnennja 3. Harkiv: Derzhavne pidpriimstvo "Ukrayns'kij naukovej farmakopejij centr jakosti likars'kih zasobiv", 2009. 280 s.
- 5 Karpov Ju.A. Kombinirovannaja antigipertenzivnaja terapija – prioritetnoe napravlenie v lechenii arterial'noj gipertenzii. Liki Ukraini. 2012. № 4. S. 59-64.
- 6 Kompendium 2009 – lekarstvennye preparaty / Pod red. V. N. Kovalenko, A. P. Viktorova. K.: Morion, 2009. 2270 s.
- 7 Svishhenko F. P. Vijavlennja ta likuvannja arterial'noj gipertenzij v Ukraini: real'nist' ta perspektivi. Ukrayns'kij kardiologichnij zhurnal. 2010. № 1. S. 13-15.
- 8 Strilec' O. P. Rozrobka skladu ta tehnologij kombinovanih antigipertenzivnih tabletok. Problemi vijs'kovoy ohoroni zdorov'ja: zb. nauk. pr. 2011. Vip. 30. S. 262-265.
- 9 Strilec' O.P., Kaljuzhnaja O.S., Strel'nikov L.S. Stvorennja kombinovanih tabletok dlja likuvannja arterial'noj gipertenzij. Vibir dopomizhnih rechovin. Problemi ekologichnoj ta medichnoj genetiki i klinichnoj imunologij: zb. nauk. pr. 2012. Vip. 2 (110). C. 424-430.
- 10 Strilec O. P., Strel'nikov L. S. Razrabotka tabletirovannoj formy gipotenzivnogo preparata. Izuchenie nekotoryh fiziko-himicheskikh i tehnologicheskikh harakteristik dejstvujushhih veshhestv. Ukrayns'kij zhurnal klinichnoj i laboratornoj medicini. 2009. T. 4, № 2. S. 38-41.
- 11 Tehnologija i standartizacija lekarstv: v 2 t. / Pod red. V. P. Georgievskogo, F. A. Koneva. Har'kov: OOO «RIREG», 1996. T. 1. 786 s.; 2000. T. 2. 784 s.
- 12 Augsburg L. L., Hoag S. W. Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets. Informa Health Care, 2008. – 568 r.
- 13 Bangalore S. , Kamalakkannan G., Parkar S. Fixeddose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. Am. J. Med. 2007. Vol. 120, № 8. P. 713-719.
- 14 Gradman A. H., Basile J. N., Carter B.L. Combination therapy in hypertension. ASH Position Article. J. Am. Soc. Hypertens. 2010. Vol. 4, № 1. P. 42-50.

Резюме

О. П. Стрилец¹, Л. С. Стрельников¹, З. Б. Сақыпова², Э. Н. Капсаянова²

(¹Ұлттық фармацевтикалық университеті, Харьков, Украина,

²С. Д. Аспандияров атындағы Қазақ ұлттық медициналық университеті, Алматы, Қазақстан Республикасы)

АРТЕРИАЛЬДЫҚ ГИПЕРТЕНЗИЯНЫ ЕМДЕУ ҮШІН КӨПҚҰРАМДЫ ЖАҢА ТАБЛЕТКАЛАРДЫ ӨЗІРЛЕП ШЫҒАРУ

Мақалада артериальдық гипертензияны емдеу үшін құрама таблеткалардың құрамын әзірлеп шығарудың нәтижелері ұсынылған. Тікелей сығымдау әдісімен алынған таблеткалар мен таблеткалар коспаларының физика-химиялық және фармакологиялық қасиеттері зерттелген. Ұсынылып отырған жаңа көпқұрамды гипертензияға қарсы таблеткалардың сапасы фармакологиялық талапқа сәйкестігі анықталған.

Тірек сөздер: құрама таблеткалар, гипертенцияға қарсы, артериальдық гипертенция, тікелей сығымдау.

Summary

O. P. Strilets¹, L. S. Strelnikov¹, Z. B. Sakipova², E. N. Kapsalyamova²

(¹Национальный фармацевтический университет, Харьков, Украина,

²Kazakh national medical university named after S. D. Asfendiyarov, Almaty, Republic of Kazakhstan)

DEVELOPMENT OF NEW MULTI-PILL FOR THE TREATMENT OF HYPERTENSION

The article deals with the results of the combined pill formulations for the treatment of hypertension development. Were studied the physicochemical and pharmacotechnological properties of the tablet masses and tablets prepared by direct compression. There were found that the quality of the proposed new multi antihypertensive tablets comply meet with the Pharmacopoeian requirements.

Keywords: combination pills, antihypertensive, arterial гипертенция, direct pressirovanie.

Поступила 20.11.2013 г.