

УДК 615.453.6:615.014.21

О. П. Стрилец, Ю. Л. Стрельникова

Национальный фармацевтический университет

БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ НОВОГО КОМБИНИРОВАННОГО АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОГО ПРЕПАРАТА

Приведены результаты исследований по оценке качества новых комбинированных таблеток с антигипертензивным действием при прессовании с разным диапазоном давления прессования. Исследованы биофармацевтические факторы, влияющие на биодоступность и фармакологическое действие лекарственной формы. Установлен диапазон давления прессования, при котором такие показатели как время распадаемости и истираемость таблеток полностью удовлетворяют требованиям ГФУ.

Ключові слова: комбинированный антигипертензивный препарат; биофармацевтические исследования

ВВЕДЕНИЕ

Основной целью терапии пациентов с артериальной гипертензией (АГ) является снижение артериального давления и поддержание его на должном уровне. По расчетам американских врачей на сегодняшний день в мире АГ выявляется у 1 млрд. человек [8]. Это многофакторное заболевание, которое является основной причиной развития сердечной недостаточности, остановки сердца, стабильной стенокардии, инфаркта миокарда, острого коронарного синдрома и почечной недостаточности. Риск развития АГ удваивается у людей, страдающих сахарным диабетом. К сожалению, в настоящее время в результате проведения антигипертензивной терапии только у 20–35 % больных, а чаще всего менее чем у 10 % удается добиться контроля артериального давления [6]. Монотерапию антигипертензивными препаратами предпочитают использовать у больных с мягкой и умеренной АГ, у молодых больных без сопутствующих факторов риска и органических нарушений. Комбинированной терапии врачи отдают предпочтение у больных с более тяжелой АГ, у пожилых пациентов (70 %) и при наличии органических нарушений (90 %). Такая тактика в назначении антигипертензивной терапии находится в соответствии с современными рекомендациями по лечению АГ [2,6]. При назначении комбинированной терапии следует оценивать взаимодействие лекарственных средств с позиций эффек-

тивности и безопасности, а также комфортности для пациента и стоимости курсового лечения. С точки зрения комфортности лечения вместо нескольких отдельных лекарственных средств целесообразно использовать комбинированные препараты — лекарственные формы, содержащие два и более активных фармакологических вещества. Преимуществом комбинированных препаратов является психологический и социальный комфорт (гораздо удобнее принять одну таблетку, чем несколько). Это оказывается более выгодным и экономически, поскольку стоимость комбинированных препаратов обычно меньше, чем стоимость компонентов, прописываемых по отдельности [6].

Создание новых лекарственных препаратов не обходится без проведения биофармацевтических исследований. Одними из основных фармацевтических факторов являются лекарственная форма, путь введения лекарственного вещества, физико-химические свойства субстанций, а также вспомогательные вещества, их природа и количество. Они не только являются матрицей для биологически активных веществ, но и обладают определенными физико-химическими свойствами. Вспомогательные и действующие вещества взаимодействуют между собой и воздействуют на систему лекарственное вещество — организм [7].

Целью данной работы было проведение биофармацевтических исследований при создании нового комбинированного антигипертензивного препарата.

© О. П. Стрилец, Ю. Л. Стрельникова, 2010

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Для создания комбинированного антигипертензивного препарата в качестве объектов исследования были выбраны лекарственные субстанции разных фармакологических групп, а именно: бисопролола фумарат (бета-адреноблокатор), лизиноприла дигидрат (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента) и индапамид (тиазидоподобный диуретик). Как вспомогательные вещества использовали лактозу, микрокристаллическую целлюлозу (МКЦ), крахмал картофельный, кальция стеарат, глюкозу. В предыдущих работах были проведены исследования по изучению физико-химических и технологических свойств действующих и вспомогательных веществ [3,5]. Также для разрабатываемой твердой лекарственной формы таблеток был проведен выбор вспомогательных веществ, изучены показатели их качества и предложен оптимальный состав комбинированных таблеток с антигипертензивным действием [4]. Следующим этапом исследований было проведение биофармацевтических исследований, которые включают изучение показателей качества таблеток, таких как время распадаемости, стойкость к раздавливанию, прочность на истирание от величины давления прессования. Таблетки получали методом прямого прессования с диапазоном давления 60–240 МПа. Качество полученных таблеток оценивали по внешнему виду, распадаемости, истираемости и прочности по общепринятым методикам [1].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты предыдущих исследований показали, что действующие вещества бисопролола фумарат, лизиноприла дигидрат и индапамид являются полидисперсными кристаллическими порошками с частицами анизодиаметрической формы, в результате чего они являются слаботекучими и обладают разной прессуемостью, т.е. практически непригодны для прямого прессова-

ния и обладают технологическими свойствами, требующими оптимизации путем добавления специальных вспомогательных веществ [4]. Данные полученные при изучении основных технологических характеристик вспомогательных веществ (лактоза М-80, лактоза М-200, МКЦ, крахмал картофельный, глюкоза), используемых при разработке комбинированных таблеток методом прямого прессования, позволили выбрать оптимальный состав таблеток. Прессование оказывает непосредственное влияние на скорость высвобождения действующих субстанций, которая, в свою очередь, может влиять на процесс их абсорбции в местах всасывания и величину терапевтического эффекта. К биофармацевтическим методам оценки качества лекарств относятся методы по исследованию кинетики высвобождения действующих веществ из различных лекарственных форм, особенно из пероральных твердых лекарственных форм. Поэтому представлялось важным изучить влияние такого технологического параметра как давление прессования на основные показатели качества таблеток.

Таблеточную массу получали просеиванием и смешиванием ингредиентов. Таблетки массой 0,14 г и диаметром 7 мм прессовали на гидравлическом прессе. По результатам оценки внешнего вида полученных образцов таблеток установлено, что все они отвечают требованиям ГФ Украины. Результаты влияния прессования на показатели качества образцов таблеток представлены в таблице.

На основании полученных результатов следует отметить, что наблюдается прямая зависимость между увеличением давления прессования и основными показателями качества таблеток. При давлении ниже 120 МПа таблетки сильно истираются (1,8%). При увеличении давления прессования 120 МПа и выше прочность таблеток увеличивается, они практически не истираются, время распадаемости не превышает установленные пределы.

Таблиця

ЗАВИСИМОСТЬ КАЧЕСТВА ТАБЛЕТОК ОТ ВЕЛИЧИНЫ ДАВЛЕНИЯ ПРЕССОВАНИЯ

Давление прессования, МПа	Стойкость к раздавливанию, Н	Распадаемость, с	Истираемость, %
80	89,0±0,88	47,0±1,1	1,80±0,02
120	101,1±0,88	57,2±0,7	0,89±0,01
160	111,0±1,39	182,0±1,1	0,69±0,01
200	119,2±1,39	224,1±0,9	0,60±0,02
240	125,2±1,24	290,0±1,4	0,43±0,02

Примечание. n = 5, P = 95%.

Таким образом, комбинированные таблетки с показателями, соответствующими требованиям качества, можно получить с использованием давления прессования в диапазоне 120–240 МПа.

ВИВОДИ

Изучены основные показатели качества комбинированных таблеток с антигипертензивным действием при прессовании с разным диапазоном давления. Установлено, что в диапазоне давления прессования 120–240 МПа показатели истираемости и времени распадаемости таблеток удовлетворяют требованиям ГФУ и характеризуют такие биофармацевтические свойства данной лекарственной формы как высвобождение действующих веществ при необходимой величине распадаемости таблеток и стабильность препарата в процессе хранения.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ ИНФОРМАЦИИ

1. Державна фармакопея України/Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”. — 1-е вид. Доп. 2. — Х.: РІРЕГ, 2008. — 620 с.
2. Подзолков В. И. Новые горизонты комбинированной терапии артериальной гипертензии / В. И. Подзолков, К. К. Осадчий // Лечащий врач. — 2008. — № 6. — С. 38–46.
3. Стрілець О. П. До питання вибору допоміжних речовин при розробці таблетованої форми гіпотензивного препарату / О. П. Стрілець, Л. С. Стрельников, І. В. Трутаєв // Зб. наук. праць співробіт. НМАПО ім. П. Л. Шупика. — Вип. 18, кн. 3. — К., 2009. — С. 400–403.
4. Стрілець О. П. Разработка таблетированной формы нового комбинированного антигипертензивного препарата / О. П. Стрілець, Л. С. Стрельников, І. В. Трутаєв // Укр. журн. клін. і лабораторної медицини. — 2009. — Т. 4, № 3. — С. 29–31.
5. Стрілець О. П. Разработка таблетированной формы гипотензивного препарата. Изучение некоторых физико-химических и технологических характеристик действующих веществ / О. П. Стрілець, Л. С. Стрельников // Укр. журн. клін. і лабораторної медицини. — 2009. — Т. 4, № 2. — С. 38–41.
6. Bosworih H. V. The take control of your blood pressure (TCYB) study: study design and methodology / H. V. Bosworih, M. K. Olsen, T. Dudley // Contemp. Clin. Trials. — 2007. — Vol. 28, № 1. — P. 33–47.
7. Larry L. Augsburger, Stephen W. Hoag. Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets. — Informa Health Care, 2008. — 568 p.
8. Nilsson P. M. Optimizing the pharmacology treatment of hypertension: BP control and target organ protection // Am. J. Cardiovasc. Drugs. — 2006. — Vol. 6, № 5. — P. 287–295.

УДК 615.453.6:615.014.21

О. П. Стрілець, Ю. Л. Стрельникова

**БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ НОВОГО КОМБІНОВАНОГО
АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОГО ПРЕПАРАТУ**

Наведені результати досліджень з оцінки якості нових комбінованих таблеток з антигіпертензивною дією при пресуванні з різним діапазоном тиску пресування. Досліджені біофармацевтичні фактори, що впливають на біодоступність і фармакологічну дію лікарської форми. Встановлено діапазон тиску пресування, при якому такі показники як час розпадання і стирання таблеток повністю задовольняють вимогам ДФУ.

Ключові слова: комбіновані антигіпертензивні препарати; біофармацевтичні дослідження

UDC 615.453.6:615.014.21

O. P. Strilets, Yu. L. Strelnikova

**BIOPHARMACEUTICAL STUDIES OF A NEW MULTIFUNCTION
ANTIHYPERTENSIVE PREPARATION**

The data of research of quality assessment of a new multifunction antihypertensive preparation was presented in the article. The biopharmaceutical factors, which influence on the bioavailability and pharmacological action of the dosage form, were researched. The pressure range of the compression, when decay time and abrasability of the tablets answer requirements of State Pharmacopoeia, was established.

Key words: multifunction antihypertensive preparations; biopharmaceutical study

Адреса для листування:

61002 м.Харків, вул. Мельникова,12

Тел. (057) 706-47-87

e-mail: biotech_ukrfa@mail.ru

Надійшла до редакції:

14.12.2010