

ОПТИМІЗАЦІЯ СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ КОМБІНОВАНОГО ПРЕПАРАТУ В ФОРМІ ТАБЛЕТОК ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГІПЕРТОНІЇ

Сіденко Лариса¹, Казарінов Микола², Чуб Лариса³,
Алмакаєва Людмила⁴

¹ АТ «Біолік», м. Харків, Україна

² Державне підприємство «Державний науковий
центр лікарських засобів і медичної продукції», м.
Харків, Україна

³ Коштовний заклад «Харківська гімназія № 13»,
м. Харків, Україна

⁴ Ужгородський національний університет,
м. Ужгород, Україна

Серцево-судинні захворювання в останні десятиліття є ведучою причиною смертності населення у всьому світі, в тому числі і в Україні [1]. Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, близько 45% смертей є наслідком патології серця і близько 51% летальних випадків в результаті інсульту асоційовані з артеріальною гіпертензією (АГ) [2,3]. Особливо часто зустрічається поєднання АГ та ішемічної хвороби серця (ІХС) [2,4,5]. У зв'язку з цим сьогодні існує потреба в систематизації підходів до антигіпертензивної терапії у пацієнтів з ІХС і лікування ІХС у пацієнтів з АГ. Тактика ведення пацієнтів з АГ детально описана у вітчизняних і більш сучасних європейських рекомендаціях [3,6]. Для лікування АГ на сьогоднішній день існує п'ять рівноцінних груп антигіпертензивних препаратів: діуретики, β-адреноблокатори, антагоністи кальцієвих каналів, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, блокатори рецепторів ангіотензину. У більшості випадків перевагу віддається комбінованій антигіпертензивній терапії.

Останнім часом у всьому світі [7-9] помітно зростає застосування фіксованих комбінацій лікарських препаратів. Використання таблеток, що включають кілька компонентів, які впливають на різні механізми патогенезу кардіологічних захворювань, є своєрідним компромісом між високою ефективністю комбінованої терапії і складністю її практичної реалізації [10]. Застосування фіксованих комбінацій дозволяє знизити кількість прийому лікарських засобів (таблеток) і значно підвищити зручність лікування та його вартість, що в результаті не тільки покращує якість життя, але і може позитивно позначитися на прогнозі [11]. Згідно з даними літератури бісопролол і амлодипін є широко використовуваними антигіпертензивними препаратами. У комбінації ці агенти демонструють адитивну дію, оскільки мають різні й комплементарні механізми зниження артеріального тиску. Необхідно відзначити, що дана комбінація найбільш частіше призначається у хворих з поєднанням АГ та ІХС, які потенціюють антигіпертензивний і антиішемічний ефекти, а також у хворих з хронічною обструктивною хворобою легень з АГ [2,5,8,12]. Вперше ефективність і безпечність фіксованої комбінації була доказана Mehta в 2005 р. [13]. Подальший досвід застосування цієї комбінації

був отриманий і другими вченими, наприклад, Rana і Patil [14], Shirure [15], Hostalek [16] та інші.

На фармацевтичному ринку України зареєстровано препарати фіксованої комбінації бісопрололу і амлодипіну в формі таблеток «Алотендин», що імпортуються з Угорщини.

Перед нами стояло завдання розробити технологію подібного генеричного препарату для вітчизняного виробництва. Для цього була проведена фармацевтична розробка (ФР) лікарського препарату у формі таблеток з фіксованою комбінацією бісопрололу 2,5 мг і амлодипіну 5 мг.

Метою дослідження є теоретичне і експериментальне обґрунтування складу і оптимізація технологічних параметрів виробництва таблеток на основі комбінації бісопрололу і амлодипіну методом прямого пресування, вивчення впливу 3 кількісних факторів на властивості мас для таблетування і основні показники таблеток та дослідження фізико-хімічної сумісності АФІ один з одним і з допоміжними речовинами.

Матеріали та методи. Об'єктами дослідження були субстанції АФІ: амлодипіну бесилат виробництва фірми «Глохем Індастріз Прайвет Лімітед», Індія; бісопрололу фумарат виробництва фірми «МОЕХС КАТАЛАНА С.Л.», Іспанія, якість яких відповідає вимогам Європейської фармакопеї та документації фірми-виробника, маси для таблетування та таблетки, отримані на їх основі, а також допоміжні речовини (ДР): просольв HD 90 (Prosolv HD 90) (фірма «JRS Pharma», Німеччина), кросповідон XL-10 (фірма «ISP Global Technologies», США), магнію стеарат (фірма «FACI», Іспанія), кальцію гідрофосфат безводний С 92-22 (фірма «Budenheim», Німеччина), целюлоза мікрокристалічна (фірма «Blanver Farmoquímica LTDA», Бразилія), натрія кроскармелоза (фірма «Mingtai Chemical Co. LTD», Тайвань), натрію крохмаль гліколят (фірма «ISP Global Technologies», США), ПЕО 6000 (фірма «Dow Chemical», Німеччина), тальк (фірма «EVONIK», Німеччина). Вивчення 3 якісних факторів проводили за допомогою одного з планів дисперсійного аналізу, зокрема 3×3 латинський квадрат [17]. Для вивчення трьох кількісних факторів використовували повний факторний експеримент типу 2³. Планування експерименту проводили за алгоритмом, який описаний в монографії [17]. Дослідження впливу 3-х кількісних факторів ДР на такі показники, як процес пресування, зовнішній вигляд, стійкість таблеток до роздавлювання, насипна густина, текучість, стиранність і розпадання таблеток методом прямого пресування проводили відповідно до вимог Державної фармакопеї України (ДФУ) [18].

Якість отриманих таблеток оцінювали за такими фармако-технологічними показниками: зовнішній вигляд, середня маса, однорідність маси таблеток, розпадання, розчинення, стійкість до роздавлювання, супровідні домішки, кількісний вміст. Для оцінки якості препарату використовували методи: візуальний, гравіметричний, метод рідинної хроматографії. Кількісний вміст і супутні домішки в лікарській формі при визначенні оптимальних параметрів отримання препарату визначали методом

рідинної хроматографії згідно ДФУ, 2.2.29, 2.2.46 [18]. Тест «Розчинення» в препараті проводили відповідно до вимог ДФУ, 2.9.3, використовуючи прилад з лопаттю, методом рідинної хроматографії (ДФУ, 2.2.29) [18].

Результати та їх обговорення. На початковому етапі ФР був зроблений вибір і обґрунтування оптимальної кількості активних речовин. При цьому особливо важливим є аналіз фізико-хімічних і фармако-технологічних властивостей діючих субстанцій і специфікації їх якості, а також аналіз сумісності АФІ між собою та з допоміжними речовинами в ЛФ.

Субстанція амлодипіну бесилат представляє собою порошок білого або майже білого кольору мало розчинний у воді, легко розчинний в метанолі, помірно розчинний в 96 % спирті, мало розчинний в 2-пропанолі. Субстанція бісопрололу фумарат є гігроскопічним порошком білого або майже білого кольору гарно розчинний у воді, вільно розчинний в метанолі. Результати досліджень фармако-технологічних властивостей субстанцій представлені в табл. 1.

Таблиця 1. Фармако-технологічні властивості субстанцій

Найменування показника	Од. вимірювання	Значення/АФІ	
		Амлодипіну бесилат	Бісопрололу фумарат
Насипна густина:			
до усадки m/V_0	г/мл	0,386	0,369
після усадки m/V_{1250}		0,588	0,524
Текучість	г/с	1,36	2,23
Кут природного укусу	град.	59±1	48±1
Коефіцієнт Гауснера	-	1,5	1,4
Індекс Карра	%	34,35	29,58

Результати досліджень (табл.1) показали, що субстанції володіють незадовільними об'ємними характеристиками. За значеннями розрахункових показників індекса Карра і коефіцієнта Гауснера амлодипіну бесилат належить за шкалою текучості до «незадовільна», а бісопрололу фумарат – «погана». Підтвердження цьому є і високе значення кута природного укусу. Результати досліджень свідчать про непридатність властивостей даних субстанцій отримати таблетки методом прямого пресування. Метод прямого пресування для даного препарату обрано як основний, оскільки виробники як моно препаратів, так і комбінованих використовують саме цей метод, а також даний метод має безперечні переваги порівняно з методом вологого гранулювання

– це економічність та менша тривалість технологічного процесу. Але так як процент сумарної кількості діючих речовин становить 5,25 %: 3,86 % – амлодипіну бесилату і 1,39 % – бісопрололу фумарату, то властивості таблеткової маси необхідно скоригувати допоміжними речовинами, які використовуються для прямого пресування.

В процесі ФР оптимального складу було досліджено вплив якісних фармацевтичних факторів трьох груп. Було виготовлено 9 складів таблеток. Для досліджень використано латинський квадрат 3×3, тобто кожен з трьох видів допоміжних речовин досліджено на трьох рівнях. Перелік фармацевтичних факторів та їх рівні наведено в таблиці 2.

Таблиця 2. Перелік якісних фармацевтичних факторів їх рівнів

Фактор	Рівні факторів
А – наповнювачі та пластифікатори	a_1 – кальцію гідрофосфат безводний С 92-22 a_2 – кальцію гідрофосфат безводний С 92-22 + 5% целюлози мікрокристалічної 102 a_3 – просольв HD 90 (Prosolv HD 90)
В – супердезінтегранти	b_1 – натрію крохмаль гліколят b_2 – кросповідон XL – 10 b_3 – натрію кроскармелоза
С – змащувальні речовини	c_1 – магнію стеарат+ ПЕО 6000 c_2 – магнію стеарат + тальк c_3 – магнію стеарат

Таблетки пресували діаметром 8 мм з середньою масою 0,18 г. Таблеткові маси аналізували за насипною густиною, текучістю та кутом відхилу. Отримані таблетки досліджували за показниками:

зовнішній вигляд, стійкість до роздавлювання, стираннє та розпадання. Результати досліджень наведені в таблиці 3.

Таблиця 3. Латинський квадрат 3×3 і результати досліджень таблеток

№	a	B	c	Y ₁	Y ₂	Y ₃	Y ₄	Y ₅	Y ₆	Y ₇
1	a ₁	B ₁	c ₁	3	44	0,46	0,3	0,785	6,45	33,7
2	a ₁	B ₂	c ₂	4,5	40	0,34	0,66	0,623	4,74	33,3
3	a ₁	B ₃	c ₃	3	65	0,48	0,2	0,771	6,33	40,7
4	a ₂	B ₁	c ₃	4	52	0,4	0,5	0,719	6,13	35,1
5	a ₂	B ₂	c ₁	4	58	0,4	0,3	0,682	4,88	38,5
6	a ₂	B ₃	c ₂	3	78	0,43	0,3	0,723	6,06	34,3
7	a ₃	B ₁	c ₂	5	233	0,03	4,5	0,4	2,31	28,6
8	a ₃	B ₂	c ₃	5	280	0,08	4,5	0,49	4,1	31,5
9	a ₃	B ₃	c ₁	5	250	0,05	4,5	0,390	3,07	30,8

Y₁ – зовнішній вигляд, бали; Y₂ – стійкість до роздавлювання, N; Y₃ – стираність, %; Y₄ – розпадання, хв.; Y₅ – насипна густина, г/см³; Y₆ – текучість, г/с; Y₇ – кут відхилу, °.

Дисперсійний аналіз експериментальних даних показав, що всі вивчені фактори впливають на параметри якості таблеток. Показник у₁ оцінювався за п'ятибальною шкалою.

Зовнішній вигляд таблеток (у₁) знаходився в межах від 3 до 5 балів. На зовнішній вигляд таблеток серед вивчених факторів найбільший вплив має група наповнювачів та пластифікаторів (фактор А).

Якщо прослідкувати вплив рівнів факторів А, В, С на величину у₁, то можна їх проаранжувати в наступні ряди: a₃>a₂>a₁; b₂>b₃>b₁ і c₃>c₂>c₁, тобто найкращий зовнішній вигляд мають таблетки з просольвом HD90, кросповідом XL-10 та магнію стеаратом.

На показник «Стійкість до роздавлювання» найбільший вплив мав фактор В. Рівні цього фактора знаходяться в такій залежності один від одного: b₃>b₂>b₁, тобто таблетки з кросповідом XL-10 були найбільш стійкі до роздавлювання. В групі змащувальних речовин можна було прослідкувати наступну закономірність: c₃>c₁>c₂, тобто магнію стеарат без інших речовин та суміш з магнію стеарату з ПЕО 6000 дають кращий результат ніж магнію стеарат з тальком.

Таблетки також перевіряли за показником «Стираність» у відповідності до вимог ДФУ. За величиною впливу на стираність таблеток вивчені фактори можна представити в наступній послідовності: a₃<a₂<a₁; b₂<b₁<b₃; c₃<c₁<c₂, отже найкращий показник за стираністю мають таблетки з просольвом HD90, кросповідом XL-10 та магнію стеаратом.

Можна прослідкувати наступну закономірність за впливом на показник «Розпадання»: серед рівнів фактору А: a₁<a₂<a₃, тобто в присутності кальцію гідрофосфату безводного С 92-22 таблетки розпадались найшвидше, а таблетки з просольвом HD90 – найповільніше. Серед рівнів фактору В: b₃<b₁<b₂, тобто таблетки з натрію кроскармелозою розпадались швидше ніж інші. Серед рівнів фактору С: c₁<c₃<c₂, тобто таблетки з магнію стеаратом з додаванням ПЕО 6000 розпадалися першими.

Дисперсійний аналіз експериментальних даних показав, що серед вивчених факторів, найкращі за якістю таблетки отримують в присутності a₃, b₂, c₃, тобто з групи наповнювачів та пластифікаторів – просольв HD 90, в групі супердезінтегрантів – кросповідом XL-10, а в групі змащувальних речовин – магнію стеарат.

Таким чином, проведені порівняльні дослідження впливу допоміжних речовин на основні фармако-технологічні властивості таблеток показали, що для подальшого вивчення за основу необхідно взяти слідуючі допоміжні речовини: просольв HD 90 в якості наповнювача, кросповідом як супердезінтегрант та магнію стеарат в якості лубриканта.

Далі було проведено дослідження з вивчення кількісних факторів. Для досліджень відібрані три фактори: кількість кросповідону в таблетках (x₁), тиск пресування таблеток (x₂), і середня маса таблеток (x₃). Перелік кількісних факторів та їх рівні наведені в табл.4.

Таблиця 4. Фармацевтичні фактори і їх рівні, які вивчалися при розробці технології таблеток

Фактори	Інтервал варіювання	Рівні факторів		
		Нижній „-“	Основний „0“	Верхній „+“
x ₁ – кількість кросповідону, % від середньої маси таблетки	1,0	1,0	2,0	3,0
x ₂ - тиск пресування таблеток, мПа	50	100	150	200
x ₃ – середня маса таблетки, г	0,01	0,18	0,19	0,20

Матриця планування експерименту та результати досліджень наведені в таблиці 5.

Таблиця 5. Матриця планування експерименту з використанням повного факторного експерименту 2³ та результати дослідження таблеткових мас та таблеток

№	x ₁	x ₂	x ₃	y ₁	y ₂	y ₃	y ₄	y ₅	y ₆	y ₇
1	+	+	+	5	45	0.75	0.25	0.565	6.76	38.1
2	-	+	+	5	96	0.90	0.32	0.554	6.45	37.2
3	+	-	+	5	115	0.32	0.33	0.62	6.02	34.3
4	-	-	+	5	69	0.46	0.25	0.54	4.93	32.9
5	+	+	-	4	47	0.5	0.25	0.567	5.41	36.5
6	-	+	-	5	91	0.8	0.27	0.565	5.495	37.4
7	+	-	-	5	57	0.47	0.25	0.599	4.673	37.1
8	-	-	-	5	55	0.23	0.24	0.606	5.495	35.9

y₁ – зовнішній вигляд, бали; y₂ – стійкість до роздавлювання, Н; y₃ – стиранність, %; y₄ – розпадання, хв.; y₅ – насипна густина, г/см³; y₆ – текучість, г/с; y₇ – кут укусу.

При вивченні впливу кількісних факторів було встановлено (табл. 5), що в рамках проведеного експерименту всі досліджувані серії таблеток відповідали необхідним вимогам до якості за фармако-технологічними показниками. Тому кожний з факторів на завершальному етапі досліджень вирішено було стабілізувати на певному рівні: що стосується середньої маси таблеток (x₃), то при знаходженні її на нижньому рівні, стиранність таблеток була меншою, ніж на верхньому. Зменшувати середню масу менше недоцільно, тому фактор x₃ стабілізували на нижньому рівні – 0,18 г. Для інших факторів: було вирішено наступне: кількість кросповідону залишити на верхньому рівні – 3% від середньої маси, а тиск пресування обрати оптимальний при дослідно-промисловій апробації препарату на виробництві за

сукупністю всіх фармако-технологічних показників таблеток та з урахуванням їх геометричних розмірів. Тому як оптимальні по кількісному складу таблеток приймаються умови 5 або 7 дослідів, без врахування умов тиску пресування.

На основі результатів проведеного експерименту було виготовлено таблетки. В даній серії було взято вивчені фактори на оптимальному рівні a₃, b₂, c₃ і досліджено серію на кінетику вивільнення діючих речовин під час розчинення у трьох середовищах: рН = 0,1 М НСІ; рН = 4,5; рН = 6,8. Маса для таблетування і таблетки досліджувалися за фізико-технологічними показниками. Результати досліджень наведені в таблиці 6.

Таблиця 6. Фармако-технологічні показники маси для таблетування та таблеток

Склад		Найменування технологічного параметра і/або показника	Фактичні значення
Найменування компоненту	% на 1 таблетку		
Маса для таблетування			
Амлодипіну бесилат (у перерахунку на амлодипін)	3,86	Насипна густина, г/см ³	0,682
Бісопрололу fumarat	1,39	Густина після усадки, г/см ³	0,798
Просольв HD 90	90,75	Плинність, г/с	4,88
Кросповідон XL-10	3,0	Коефіцієнт Гауснера	1,17
Магнію стеарат	1,0	Індекс Карра, %	14,53
Фармако-технологічні показники таблеток			
<i>Опис</i> (Таблетки білого або майже білого кольору, плоскоциліндричної форми з фаскою і рисою)		Таблетки білого або майже білого кольору, плоскоциліндричної форми з фаскою і рисою	
<i>Розпадання, с</i> (Не більше 15 хв.)		20	
<i>Середня маса таблеток</i> Від 0,189 г до 0,171 г (0,18 г ± 5 %)		0,182	
<i>Стираність, %</i> (Не більше 1 %)		0,4	
<i>Стойкість до роздавлювання</i> (Не менше 50 Н)	<i>max</i>	84	
	<i>min</i>	72	
	<i>ср.</i>	78	
<i>Геометричні параметри, мм:</i>	<i>Діаметр (8,0±0,2)</i>	8,0	
	<i>Висота (2,8±0,4)</i>	2,7	

Вивчення фракційного складу не проводили так як таблетки отримують методом прямого пресування і цей показник обумовлений гранулометричним складом допоміжних речовин, так як діючі речовини становлять 5,25 % від середньої маси таблетки.

Результати досліджень (табл. 6) показали, що отримані маси для таблетування мають гарну сипучість і задовільну насипну густину. За фармако-технологічними показниками отримані таблетки відповідають встановленим критеріям прийнятності та витримують випробування на середню масу і однорідність.

При виборі оптимальної технологічної схеми виробництва таблеток враховано фізико-хімічні і технологічні властивості діючих та допоміжних речовин, їх кількість в складі таблетки, стійкість до дії факторів навколишнього середовища та ін. Критичним моментом у вибраній технології – методу прямого пресування є процес перемішування, в результаті якого досягається однорідність, тобто рівномірний розподіл часток в будь-якій частині отриманої суміші. Для запобігання неоднорідного перемішування, а також враховуючи, що в препараті низьке дозування діючих речовин, було вирішено закласти у розробку тритураційний спосіб введення лікарських речовин до складу таблетки. Час перемішування, частота обертів мішалок технологічного обладнання впливають на однорідність суміші. Оптимальні межі для даних параметрів процесу було підібрано на дослідно-

промислових апробаціях, а також з'ясовано інші критичні параметри процесу. Обраний склад і технологія забезпечує також відповідність зразків необхідним нормам по вивільненню діючих речовин в умовах тесту «Розчинення», що підтверджено результатами вивчення кінетики розчинення таблеток у трьох середовищах (при рН 1,2; 4,5; 6,8). Фактор подібності (f_2) по амлодипіну склав 62,59; 57,85; 50,85 та 64,17; 58,49; 57,58 – по бісопрололу.

Згідно з вимогами ICH Q 8 [19] на етапі ФР має бути проаналізована фізико-хімічна сумісність АФІ з допоміжними речовинами в пропонованій лікарській формі. У разі комбінованих лікарських засобів необхідно досліджувати сумісність діючих речовин одна з одною. Ці дослідження є необхідною частиною матеріалів модуля 3 «Якість» реєстраційного досяє в форматі CTD (п. 3.2.P. 2.1.1 - Діючі речовини). Тому подальші дослідження були спрямовані на вивчення фізико-хімічної сумісності, яка здійснювалася прискореним методом на приготованих модельних сумішах амлодипіну бесілату і бісопрололу фумарату у дозах та співвідношеннях еквівалентних препарату, що розробляється. Ці суміші були закладені на зберігання при температурі (40±2) °C і відносної вологості (75±5) % терміном на 6 місяців. Зразки були оцінені за будь-якими змінами фізико-хімічних характеристик в порівнянні з вихідною сумішшю. Результати досліджень наведені в таблиці 7.

Таблиця 7. Результати вивчення сумісності модельних сумішей амлодипіну та бісопрололу один з одним та з допоміжними речовинами в препараті при температурі (40±2) °C і відносної вологості (75±5) %

Назва показника	Контрольні точки (місяці)		
	Вихідні	3	6
Модельна суміш/співвідношення			
<i>1. Амлодипіну бесілат + Бісопрололу фумарат 2:1</i>			
Опис	Суміш майже білого кольору	Суміш майже білого кольору	Суміш майже білого кольору
Супровідні домішки:			
Кожної одиничної неідентифікованої домішки – не більше 0,5 %.	0,03	0,06	0,05
Сума домішок – не більше 1,5 %	0,4	0,32	0,6
Кількісне визначення, %:			
Амлодипіну бесілат	1,95	1,93	1,9
Бісопрололу фумарат	0,94	0,98	0,95
<i>2. Амлодипіну бесілат + Prosolv HD 90 2:43</i>			
Опис	Суміш майже білого кольору	Суміш майже білого кольору	Суміш майже білого кольору
Супровідні домішки			
Кожної одиничної неідентифікованої домішки – не більше 0,5 %.	0,05	0,04	0,04
Сума домішок – не більше 1,5 %	0,3	0,45	0,7
Кількісне визначення, %:			
Амлодипіну бесілат	1,93	1,89	1,93
<i>3. Амлодипіну бесілат + Кросповідон XL-10 2:1,55</i>			
Опис	Суміш майже білого кольору	Суміш майже білого кольору	Суміш майже білого кольору
Супровідні домішки			

Кожної одиничної неідентифікованої домішки – не більше 0,5 %.	0,02	0,03	0,062
Сума домішок – не більше 1,5 %	0,6	0,3	0,4
Кількісне визначення, %:			
Амлодипіну бесілат	2,06	2,03	2,06
<i>4. Амлодипіну бесілат + магнію стеарат 2:0,5</i>			
Опис	Суміш майже білого кольору	Суміш майже білого кольору	Суміш майже білого кольору
Супровідні домішки			
Кожної одиничної неідентифікованої домішки – не більше 0,5 %.	0,04	0,07	0,08
Сума домішок – не більше 1,5 %	0,5	0,65	0,91
Кількісне визначення, %:			
Амлодипіну бесілат	2,1	2,03	2,01
<i>5. Бісопрололу фумарат + Prosolv HD 90 1:60</i>			
Опис	Суміш майже білого кольору	Суміш майже білого кольору	Суміш майже білого кольору
Супровідні домішки			
Кожної одиничної неідентифікованої домішки – не більше 0,5 %.	0,05	0,09	0,06
Сума домішок – не більше 1,5 %	0,34	0,75	0,88
Кількісне визначення, %:			
Бісопрололу фумарат	0,93	0,96	0,97
<i>6. Бісопрололу фумарат + Кросповідон XL-10 1:2,2</i>			
Опис	Суміш майже білого кольору	Суміш майже білого кольору	Суміш майже білого кольору
Супровідні домішки			
Кожної одиничної неідентифікованої домішки – не більше 0,5 %.	0,07	0,09	0,05
Сума домішок – не більше 1,5 %	0,3	0,81	0,86
Кількісне визначення, %:			
Бісопрололу фумарат	0,89	0,91	0,95
<i>7. Бісопрололу фумарат + магнію стеарат 1:0,7</i>			
Опис	Суміш майже білого кольору	Суміш майже білого кольору	Суміш майже білого кольору
Супровідні домішки			
Кожної одиничної неідентифікованої домішки – не більше 0,5 %.	0,05	0,09	0,095
Сума домішок – не більше 1,5 %	0,52	0,68	0,69
Кількісне визначення, %:			
Бісопрололу фумарат	1,03	0,99	0,95
<i>8. Амлодипіну бесілат + Бісопрололу фумарат + Prosolv HD 90</i>			
Опис	Суміш майже білого кольору	Суміш майже білого кольору	Суміш майже білого кольору
Супровідні домішки			
Кожної одиничної неідентифікованої домішки – не більше 0,5 %.	0,02	0,08	0,076
Сума домішок – не більше 1,5 %	0,45	0,81	0,95
Кількісне визначення, %:			
Бісопрололу фумарат	0,98	1,03	1,05
Амлодипіну бесілат	2,06	1,96	1,92
<i>9. Амлодипіну бесілат + Бісопрололу фумарат + Кросповідон XL-10</i>			
Опис	Суміш майже білого кольору	Суміш майже білого кольору	Суміш майже білого кольору
Супровідні домішки			
Кожної одиничної неідентифікованої домішки – не більше 0,5 %.	0,03	0,08	0,07
Сума домішок – не більше 1,5 %	0,48	0,85	0,78
Кількісне визначення, %:			
Бісопрололу фумарат	0,92	0,93	0,95

Амлодипіну бесілат	2,07	2,02	1,95
<i>10. Амлодипіну бесілат + Бісопрололу фумарат + магнію стеарат</i>			
Опис	Суміш майже білого кольору	Суміш майже білого кольору	Суміш майже білого кольору
Супровідні домішки			
Кожної одиничної неідентифікованої домішки – не більше 0,5 %.	0,04	0,09	0,063
Сума домішок – не більше 1,5 %	0,52	0,89	0,8
Кількісне визначення, %:			
Бісопрололу фумарат	0,96	1,05	1,01
Амлодипіну бесілат	2,15	2,21	2,13

Результати, наведені в табл. 7 показують повну сумісність діючих речовин між собою та з допоміжними речовинами препарату. В жодній суміші не спостерігалася зміна характеристик та накопичення побічних продуктів (продуктів розкладання) на протязі 6 місяців при $t=40^{\circ}\text{C}$ і відносної вологи 75%.

Висновки

1. На підставі аналізу даних літератури щодо сучасного стану вирішення проблеми лікування артеріальної гіпертензії обґрунтовано необхідність використання в терапевтичній практиці фіксованих комбінацій на основі амлодипіну та бісопрололу.
2. Вивчено фізико-хімічні і фармако-технологічні властивості вихідних активних інгредієнтів - субстанцій амлодипіну та бісопрололу.
3. Математичний аналіз процесу дозволив дослідити якісний та кількісний вплив допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості маси для таблетування та таблеток. Встановлено, що використання просольву HD 90, кросповідону XL і магнію стеарату дозволяє отримати таблетки, що містять амлодипіну та бісопрололу, прямим пресуванням з показниками, що відповідають вимогам Державної фармакопеї України.
4. З використанням методу прискореного зберігання показано відсутність хімічної модифікації АФІ при спільній їх присутності та сумісність АФІ з допоміжними речовинами.
5. При виборі раціональної технології методом прямого пресування для запобігання неоднорідного перемішування закладено у розробку тритураційний спосіб введення лікарських речовин до складу таблетки.

Optimization of the composition and technology of the combined drug in the form of tablets for the treatment of hypertension

Sidenko L., Kazarinov M., Chub L., Almakayeva L

Introduction. Cardiovascular diseases are the leading cause of death worldwide, including in Ukraine. A significant percentage of deaths are the result of pathologies associated with hypertension. In therapeutic practice of treatment of arterial hypertension the necessity of use of fixed combinations on the basis of amlodipine and bisoprolol is substantiated. In combination, these agents show an additive effect because they have different and complementary mechanisms of lowering blood pressure. This combination potentiates the

antihypertensive and antiischemic effects. **Material and methods.** The objects of the study were API substances: amlodipine besylate produced by «Gloham Industries Private Limited», India; bisoprolol fumarate produced by «MOEHS CATALANA SL», Spain, the quality of which meets the requirements of the European Pharmacopoeia and the manufacturer's documentation, tablets and tablets obtained on their basis, as well as excipients: Prosolv HD 90 («JRS Pharma», Germany), crosopovidone XL-10 («ISP Global Technologies», USA), magnesium stearate («FACI», Spain), calcium hydrogen phosphate anhydrous C92-22 («Budenheim», Germany), microcrystalline cellulose («Blanver Farmoquimica LTDA», Brazil), croscarmellose sodium («Mingtai Chemical Co. LTD», Taiwan), sodium starch glycolate («ISP Global Technologies», USA), PEO 6000 («Dow Chemical», Germany), talc («EVONIK», Germany). The study of 3 qualitative factors was performed using one of the plans of analysis of variance, in particular 3×3 Latin square. A complete factorial experiment of type 23 was used to study the three quantitative factors. The quality of the obtained tablets was evaluated by indicators: appearance, average weight, homogeneity of tablet weight, disintegration, dissolution, resistance to crushing, accompanying impurities, quantitative content. To assess the quality of the drug used methods: visual, gravimetric, liquid chromatography. **Results and discussion.** The study of pharmaco-technological properties of active substances showed that the substances have unsatisfactory volume characteristics. According to the calculated Carr index and Hausner coefficient, amlodipine besylate belongs to the "unsatisfactory" flow scale, and bisoprolol fumarate - "poor". Confirmation of this is the high value of the angle of natural slope. The results of research indicate the unsuitability of the properties of these substances to obtain tablets by direct compression. But since the percentage of total active substances is 5.25%: 3.86% - amlodipine besylate and 1.39% - bisoprolol fumarate, the properties of the tablet mass can be adjusted by excipients used for direct compression. Using the mathematical planning of the experiment and multivariate analysis of variance, the choice of the qualitative composition of the drug in the form of tablets. The research used mathematical planning of the experiment according to the scheme of 3×3 Latin square and studied the effect of 9 excipients used by domestic and foreign pharmaceutical manufacturers in the creation of tablets. According to the results of the studies, the most optimal excipients for the development of the composition of the

drug in the form of tablets were selected: prosolv HD 90 as a filler, crospovidone as a superdisintegrant and magnesium stearate as a lubricant. Studies on the study of quantitative factors using a complete factor experiment 23 showed that when the average weight of the tablets (x_3), at the lower level, the abrasion of the tablets was less than at the top. It is inexpedient to reduce the average weight less, so the factor x_3 was stabilized at the lower level - 0.18 g. For other factors: it was decided as follows: the amount of crospovidone to leave at the upper level - 3% of the average weight, drug in production on the totality of all pharmaco-technological parameters of tablets and taking into account their geometric dimensions. When choosing the optimal technological scheme of tablet production, the physico-chemical and technological properties of active and auxiliary substances are taken into account. To prevent inhomogeneous mixing, as well as given that the drug has a low dosage of active substances, it was decided to develop a trituration method of introducing drugs into the tablet. Carried out studies of physicochemical compatibility, which was carried out by the accelerated method on the prepared model mixtures of amlodipine besylate and bisoprolol fumarate in doses and ratios of equivalent drug showed that no mixture showed changes in the characteristics and accumulation of by-products (decomposition products) during 6 months $t = 40^\circ\text{C}$ and relative humidity of 75%. **Conclusion.** Using the method of mathematical planning, the qualitative and quantitative effect of excipients on the pharmaco-technological properties of the mass for tablets and tablets was investigated. It was found that the use of prosolv ND 90, crospovidone XL and magnesium stearate allows to obtain tablets containing amlodipine and bisoprolol, direct compression with indicators that meet the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine. Using the method of accelerated storage, the absence of chemical modification of API in their joint presence and compatibility of API with excipients is shown. To prevent inhomogeneous mixing, a trituration method of introducing drugs into the tablet has been developed.

Keywords: hypertension, tablets, amlodipine besylate, bisoprolol fumarate, pharmaco-technological indicators.

References

1. Vovk K, Sokruto O, Kratenko A. [et al.] The study of medication adherence in patients with arterial hypertension in the practice of a family doctor // NEWS OF PHARMACY. 2021. N 1 (101). P. 76-82
2. Maria Marchuk. Optimization of treatment of patients with arterial hypertension in combination with coronary heart disease // Zdorov'ya Ukrainy. 2018. N. 15-16 (436-437). P. 40-41.
3. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. [et al.] Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // J. Hypertens. 2013. Vol. 31. P. 1281–1357.
4. Rosendorff C., Lackland D.T., Allison M. [et al.] Treatment of hypertension in patients with coronary artery disease. A scientific statement from the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension. // Hypertension. 2015; 65. P. 1372-1407.
5. Melekhov AV. Combination of arterial hypertension and coronary heart disease. New Recommendations of American Experts and the Role of Fixed Combinations of Antihypertensive Drugs // Atmospheres A. Cardiology news. 2015. N 1. P. 16-20. URL: <http://atm-press.ru>
6. Zhuravleva LV., Lopina NA. Modern strategy for managing patients with arterial hypertension // Health of Ukraine. 2014. N. 1 (32). P. 22-24.
7. Zhou M, Daubresse M, Stafford RS. [et al.] National trends in the ambulatory treatment of hypertension in the United States, 1997–2012 // PLOS ONE. 2015. March 4. P. 1-9.
8. Wang B, Choudhry NK., Gagne JJ. [et al.] Availability and utilization of cardiovascular fixed-dose combination drugs in the United States // Am. Heart J. 2015. V. 169. N 3. P. 379–386.
9. Abdul Rahman AR., Reyes EB., Sritara P. [et al.] Combination therapy in hypertension: an Asia-Pacific consensus viewpoint // Curr. Med. Res. Opin. 2015. V. 31. N 5. P. 865–874.
10. Roas S., Bernhart F., Schwarz M. [et al.] Antihypertensive combination therapy in primary care offices: results of a cross-sectional survey in Switzerland // Int. J. Gen. Med. 2014. N. 7. P. 549–556.
11. Xie L., Frech-Tamas F., Marrett E., Baser O. A medication adherence and persistence comparison of hypertensive patients treated with single-, double- and triple-pill combination therapy // Curr. Med. Res. Opin. 2014. V. 30. P. 2415–2422.
12. Nikitin V.A., Gosteva E.V., Pysnograeva L.V., Vasileva L.V. Combined therapy with bisoprolol and amlodipine in patients with COPD with arterial hypertension / Pulmonology. 2015. V. 25 (4). P. 440-446.
13. Mehta S, Shah M, Shah A et al. Efficacy and Tolerability of A Fixed Dose Combination of Amlodipine and Bisoprolol in Essential ypertension / The Indian Practitioner 2005. V. 58(12). P. 751–9.
14. Rana R, Patil A. Efficacy and Safety of Bisoprolol plus Amlodipine Fixed Dose Combination in Essential Hypertension / The Indian Practitioner 2008. V. 61(4). P. 225–34.
15. Shirure PA, Tadvi NA Bajait CS et al. Comparative effect Of fixed dose combination of Amlodipine + Bisoprolol versus Amlodipine and Bisoprolol alone on blood pressure in stage -2 essential hypertensive patients / Int J Med Res Health Sci. 2012. V. 1(1). P. 13–9.
16. Hostalek U, Bruthans J, Koch E.M.W. A fixed-dose combination of bisoprolol and amlodipine in daily practice treatment of hypertension: Results of a non-investigational study in the Czech Republic / Medical Research Archives. 2017. V. 5 (11). P. 1 – 11. <http://journals.ke-i.org/index.php/mra>.
17. Mathematical planning of the experiment during the scientific doslidzhen in pharmacy / [for zag. ed. T.A. Groshovy]. - Ternopil: TDMU, 2008. 368 p.
18. Derzhavna Farmakopeia Ukrainy. Vol. 1 (2015). Kharkiv: . P. 1128.
19. Liapunov M., Bezuhla O., Pidpruzhnykov Yu. et. al. (2012). ST-N MOZU 42-3.0:2011. Likarski zasoby. Farmatsevtichna rozrobka (ICH Q8). Kyiv: MOZ Ukrainy, vyd-vo «MORION», 56 p.