

1 – ГБОУ ВПО
«Санкт-Петербургская
государственная
химико-фармацевтическая
академия» Минздрава
России, 197376,
Санкт-Петербург,
ул. проф. Попова, 14

1 – St. Petersburg State
Chemical-Pharmaceutical
Academy, 14,
Prof. Popov str.,
St. Petersburg, 197376,
Russia

* адресат для переписки:

E-mail:
aleksey.shadrin@pharminnotech.com

ИССЛЕДОВАНИЕ КИНЕТИКИ РАСТВОРЕНИЯ РАМИПРИЛА И ЛЕРКАНИДИПИНА ИЗ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

А.А. Шадрин^{1*}, Е.В. Флисюк¹, И.Е. Смахова¹

Резюме. В статье приведены результаты разработки состава и технологии комбинированного лекарственного препарата, содержащего рамиприл и лерканидипин, обеспечивающего кинетику растворения, эквивалентную кинетике растворения оригинального монопрепарата. Показаны сравнительные профили высвобождения данных активных фармацевтических субстанций. Обоснован выбор твердой лекарственной формы в виде двухслойных таблеток.

Ключевые слова: рамиприл, лерканидипин, двухслойные таблетки, кинетика растворения.

DISSOLUTION PROFILE STUDIES FOR RAMIPRIL AND LERCANIDIPINE FIXED-DOSE COMBINATION

A.A. Shadrin^{1*}, E.V. Flisyuk¹, I.E. Smekhova¹

Abstract. This article describes the results of the development of composition and technology of a combined drug, containing lercanidipine and ramipril, affording equivalent dissolution kinetics with original drugs. The comparative release profiles of the active pharmaceutical ingredients are shown. The choice of a solid dosage form in the form of bi-layer tablets was substantiated.

Keywords: ramipril, lercanidipine, bi-layer tablets, dissolution kinetics.

ВВЕДЕНИЕ

Абсорбция активной фармацевтической субстанции (АФС) из твердой дозированной формы при пероральном введении зависит от ее высвобождения из лекарственного препарата (ЛП), растворения или солюбилизации в физиологических условиях и проницаемости в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Вследствие критического характера первых двух из этих ступеней растворение *in vitro* может быть использовано для предсказания поведения АФС *in vivo* [1].

Испытание «Растворение» является как технологическим, так и биофармацевтическим методом оценки качества лекарственных препаратов, отражающим кинетику растворения АФС при высвобождении ее из лекарственной формы, то есть концентрацию вещества в растворе через определенный промежуток времени [2, 3]. Это испытание широко применяется для проведения сравнительных исследований лекарственных препаратов *in vitro* (сравнительный тест кинетики растворения, СТКР) с целью уменьшения объема исследований *in vivo*.

СТКР проводится на стадии разработки, например, в целях подтверждения пра-

вильности выбора состава препарата и пригодности процесса производства, что позволяет с большей вероятностью получить положительные результаты изучения биоэквивалентности *in vivo* [3, 4].

Результаты проверки высвобождения АФС *in vitro* в виде сопоставимых профилей растворения должны свидетельствовать о постоянстве качества ЛП в процессе производства и хранения, об эквивалентности дженерика препарату сравнения и т. п. [5].

Цель настоящей работы – проведение СТКР двухслойных таблеток, содержащих две АФС (рамиприл и лерканидипин), в среде растворения для контроля качества и обоснование выбора данной твердой лекарственной формы. Это исследование является актуальным, так как оно позволит подтвердить правильность выбора состава препарата.

Использование только среды контроля качества обусловлено показательностью профилей высвобождения лерканидипина, так как без добавления ПАВ в раствор переходит недостаточное количество АФС или не высвобождается вовсе (в случае среды растворения в виде фосфатного буферного раствора с рН 6,8).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Реактивы

- Полисорбат-80 (твин-80), Merck, кат. № 8.17061.
- Хлористоводородная кислота, ХЧ, ОАО «Каустик», Россия.

Оборудование

- Тестер растворения Agilent 708-DS, Agilent Technologies, США.
- Хроматограф жидкостный Waters Alliance 2695, Waters, США, зав. № D07SM4864A.
- pH-метр лабораторный SevenEasy pH S20-K в комплекте с электродами, Mettler Toledo, Швейцария, зав. № 1227226080.

Стандартные образцы (СО)

- Лерканидипина гидрохлорид, Molcan, кат. № LCN00H, Канада, с. 150407. Количественное содержание – 99,4%.
- Рамиприл, U. S. Pharmascorcia, кат. № 1598303, США, с. R019T0. Количественное содержание – 99,6%.

Программное обеспечение

- Empower 2 Software, Waters Corporation, базовая лицензия: em7en01652.
- Microsoft Excel 2010, версия 14.0.7162.500.

Рамиприл и лерканидипин – лекарственные средства для лечения артериальной гипертензии.

Субстанция рамиприла представляет собой белый или почти белый порошок, малорастворимый в воде и хорошо растворимый в метаноле. Относится к I классу биофармацевтической классификационной



Тестер растворения Agilent 708-DS



pH-метр лабораторный SevenEasy pH S20-K

системы (БКС) [6]. Субстанция лерканидипина (лерканидипина гидрохлорид) представляет собой желтый порошок, практически нерастворимый в воде и растворимый в метаноле. Относится ко II классу БКС [6].

Методика проведения сравнительного теста кинетики растворения

Исследование сравнительной кинетики растворения проводили в соответствии с требованиями ГФ XIII (ОФС.1.4.2.0014.15 «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм») и «Руководству по экспертизе лекарственных средств», том III.

Выбор подходящих условий для проведения СТКР, которые способствуют постепенному и полному высвобождению АФС из лекарственной формы, был основан на рекомендациях FDA (для рамиприла) и экспериментальных данных: лерканидипин обладает низкой растворимостью и плохой смачиваемостью, поэтому в среду растворения добавили ПАВ и увеличили ее объем до 900 мл. Таким образом, для растворения двухкомпонентных таблеток использовали аппарат II «Лопастная мешалка» со скоростью вращения мешалки 50 об/мин, среда растворения – 0,3% раствор полисорбата-80 в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты объемом 900 мл и с температурой $37 \pm 0,5$ °С. Точки отбора проб: 5 мин, 10 мин, 15 мин, 30 мин, 45 мин. Отобранную пробу объемом 10 мл (объем среды растворения возмещали тем же растворителем) фильтровали через мембранный фильтр (RC) с диаметром пор 0,45 мкм и без разбавления переносили в вialу хроматографа.

Для определения количества действующих веществ, перешедших в среду растворения, использовали метод ВЭЖХ. Колонку уравнивали подвижной фазой (ПФ) до достижения стабильной базовой линии. Условия хроматографирования двухкомпонентных таблеток: колонка 250×4,6 мм, сорбент L1, 5 мкм [Luna C18(2) 100 Å, Phenomenex, США]; подвижная фаза – буферный раствор pH 3,0 (натрия перхлорат, Рапгеас, Испания, кат. № 134387, и хлорная кислота, Рапгеас, Испа-

ния, кат. № A0539) – ацетонитрил (Panreac, Испания, кат. № 361881) в объемном соотношении 42:58; скорость потока 0,7 мл/мин; температура колонки 40 °С; температура образцов 25 °С; детектор – УФ, 210 нм; объем вводимой пробы 50 мкл; изократический режим элюирования. Типичная хроматограмма представлена на рисунке 1.

Количество рамиприла и лерканидипина гидрохлорида, перешедших в среду растворения из таблетки (X , %), вычисляли по общей формуле (1):

$$X = \frac{S \cdot a_0 \cdot P}{S_0 \cdot L}, \quad (1)$$

где S – площадь пика АФС на хроматограмме испытуемого раствора; S_0 – площадь пика АФС на хроматограмме раствора СО АФС; a_0 – навеска СО АФС, мг; P – содержание АФС в СО АФС, %; L – заявленное содержание АФС в таблетке, мг.

Препаратами сравнения при исследовании кинетики растворения являлись оригинальные препараты рамиприла и лерканидипина: Тритаце®, таблетки продолговатой формы с делительной риской, 5 мг, производства «Санofi-Авентис Дойчланд ГмбХ», Германия, серия L239, срок годности до 07.2018 (рамиприл), и Занидип®-Рекордати, круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с риской на одной стороне, 10 мг, производства «Рекордати Ирландия Лтд», Ирландия, серия ZB2M54, срок годности 11.2016 (лерканидипин). Их профили высвобождения представлены на рисунке 2.

При построении профилей высвобождения выполнялся ряд условий: учитывалось количество принимаемых в расчет точек (среднее значение из восьми временных точек); соблюдались одинаковые условия испытания сравниваемых ЛП и отбор проб; учитывалось значение коэффициента вариации для первой и последующих временных точек (относительное стандартное отклонение или коэффициент вариации для любого из сравниваемых препаратов не превышало 20% в первой временной точке и 10% во всех последующих).

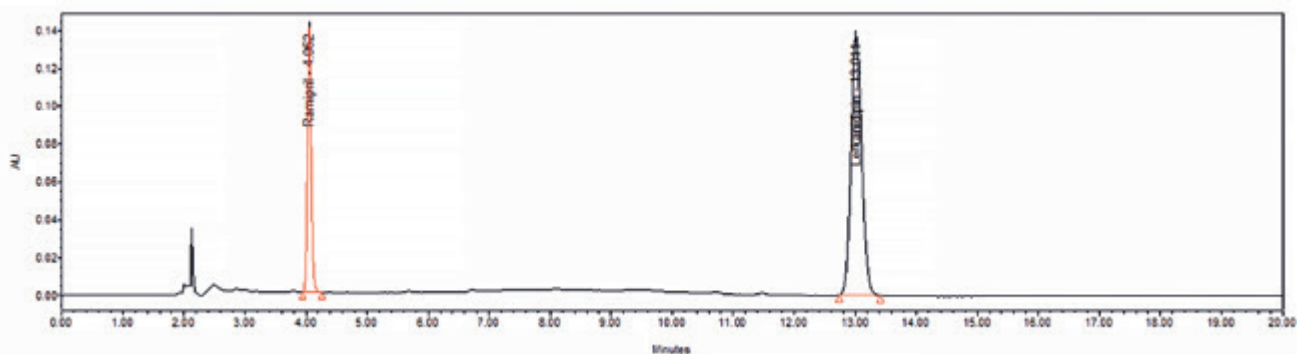


Рисунок 1. Типичная хроматограмма испытуемого раствора рамиприла и лерканидипина гидрохлорида

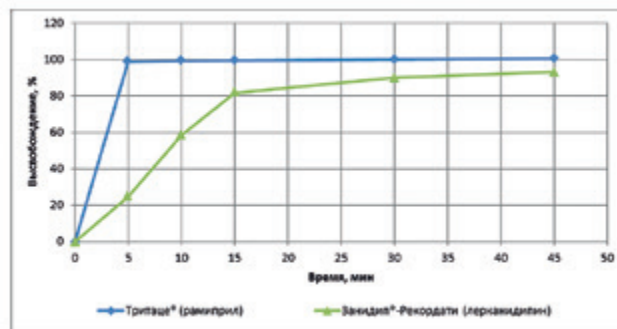


Рисунок 2. Профили высвобождения рамиприла и лерканидипина из оригинальных препаратов

Для сравнения профилей растворения использовался коэффициент подобия (f_2), который рассчитывался по формуле (2):

$$f_2 = 50 \cdot \log \left[\left(1 + (1/n) \sum_{i=1}^n |R_t - T_t|^2 \right)^{-0,5} \cdot 100 \right], \quad (2)$$

где T_t – значение растворения исследуемого ЛП, в процентах, R_t – значение растворения референтного ЛП (препарата сравнения), n – число временных точек.

Кинетика растворения лекарственного вещества считается эквивалентной, если значение фактора сходимости f_2 лежит в пределах от 50 до 100 [7].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Объект исследования – двухкомпонентный лекарственный препарат для лечения артериальной гипертензии в виде двухслойной таблетки, покрытой пленочной оболочкой [8], где каждая АФС находится в отдельном слое с собственными вспомогательными веществами. Таким образом, готовый продукт фактически представляет собой две спрессованные вместе таблетки, покрытые сверху пленочной оболочкой. Технология производства двухслойных таблеток дает ряд преимуществ [9]:

- разделение АФС, которые являются несовместимыми;

- разное время распада для каждого слоя;
- комбинация разных профилей высвобождения.

Перед разработкой состава и технологии двухслойной таблетки были изготовлены монотаблетки (содержащие одну АФС), воспроизводящие состав соответствующего оригинального препарата (препарата сравнения). Было установлено, что кинетика растворения рамиприла из воспроизведенных таблеток эквивалентна кинетике растворения Тритаце®. В то же время высвобождение лерканидипина из воспроизведенных таблеток составило менее 70% за 45 мин. Поэтому для улучшения его высвобождения в состав таблеток добавили солилизатор. Учитывалось также и то, что лекарственные средства с низкой растворимостью в воде вызывают дополнительные проблемы по причине недостаточной скорости и продолжительности их растворения в водной среде, включая желудочно-кишечные жидкости, что приводит к низкой абсорбции в большом круге кровообращения после перорального приема внутрь [10].

Решающим фактором при выборе подходящего поверхностно-активного вещества (ПАВ) являлось достижение необходимого профиля высвобождения АФС, подобного профилю препарата сравнения. Были изготовлены таблетки лерканидипина (монотаблетки), соответствующие составу препарата сравнения, но с добавлением одного из ПАВ [полисорбат-80 (твин-80), натрия лаурилсульфат или полоксамер].

Профили высвобождения лерканидипина из таблеток, содержащих различные ПАВ, представлены на рисунке 3.

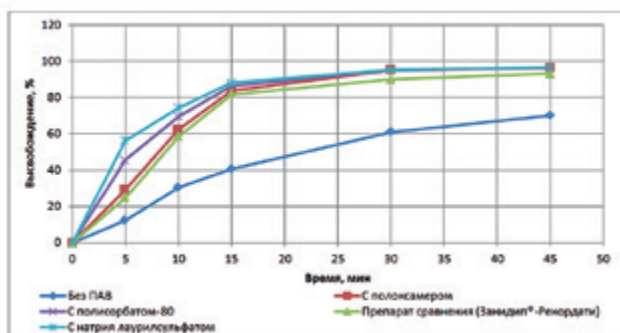


Рисунок 3. Профили высвобождения лерканидипина из препарата сравнения и монотаблеток, содержащих различные ПАВ

Анализ значений коэффициентов подобия (таблица 1) позволил для дальнейших исследований выбрать состав вспомогательных веществ таблеток, содержащих полоксамер.

Объектом настоящей разработки является двухкомпонентный лекарственный препарат, представляющий собой двухслойную таблетку, покрытую пленочной оболочкой. С целью обоснования выбора данной твердой лекарственной формы на основании сравне-

ния профилей высвобождения действующих веществ были изготовлены однослойные двухкомпонентные таблетки в двух вариациях. В первом случае (образец № 1) за основу был взят состав препарата Тритаце® (рамиприл), к которому добавили субстанцию лерканидипина. Готовую таблетку покрыли пленочной оболочкой. Во втором случае (образец № 2) за основу был взят состав препарата Занидип®-Рекордати (лерканидипин), но с полоксамером и с добавлением субстанции рамиприла. Готовую таблетку также покрыли пленочной оболочкой. Однако, несмотря на одинаковые массы и формы однослойных таблеток, различие в качественном составе повлияло на такие характеристики, как прочность на излом и распадаемость в воде, что, в свою очередь, привело к снижению высвобождения рамиприла (рисунок 4) и, наоборот, повышению высвобождения лерканидипина (рисунок 5).

Таблица 1.

Значение коэффициентов подобия профилей высвобождения лерканидипина из таблеток, содержащих различные ПАВ (препарат сравнения Занидип®-Рекордати)

ПАВ	Без ПАВ	Полисорбат-80	Натрия лаурилсульфат	Полоксамер
Значение f2	27,3	47,7	39,4	70,3
Подобие	нет	нет	нет	да

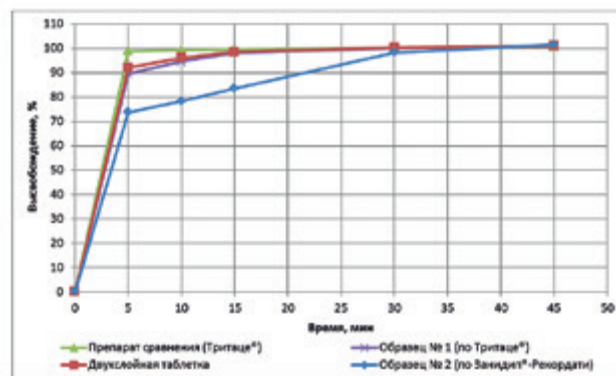


Рисунок 4. Профили высвобождения рамиприла из двухкомпонентных таблеток и препарата сравнения

В связи с тем, что из препарата сравнения, двухслойной таблетки и образца № 1 (однослойной таблетки) за 15 мин перешло в раствор более 85% рамиприла, кинетики растворения можно считать подобными без математической оценки [7]. Отличие профиля высвобождения рамиприла из двухслойной таблетки и образца № 1 от профиля высвобождения препарата сравнения в первые 10 мин связано, по-видимому, с тем, что объект исследования – таблетки, покрытые пленочной оболочкой, а препарат сравнения – таблет-

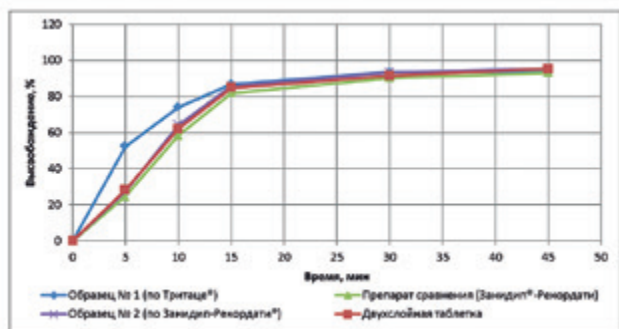


Рисунок 5. Профили высвобождения лерканидипина из двухкомпонентных таблеток и препарата сравнения

ки без оболочки. Это подтверждает наблюдение, что для ЛП I класса БКС, к которым относится рамиприл, высвобождение АФС лимитируется в первую очередь распадаемостью таблетки. Высвобождение рамиприла из образца № 2 в точке 15 – менее 85%, поэтому для него был рассчитан коэффициент подобия $f_2=39,3$, что указывает на неэквивалентность его кинетики растворения.

Профили высвобождения лерканидипина из двухслойной таблетки и образца № 2 практически идентичны. Относительно быстрая распадаемость образца № 1 привела к повышению высвобождения лерканидипина в первых двух временных точках. Для оценки эквивалентности были рассчитаны коэффициенты подобия (таблица 2):

Таблица 2.

Значение коэффициентов подобия профилей высвобождения лерканидипина из двухкомпонентных таблеток

Тип таблетки	Образец № 1 (однослойная таблетка)	Образец № 2 (однослойная таблетка)	Двухслойная таблетка
Значение f_2	42,3	70,5	76,0
Подобие	нет	да	да

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование двухслойной таблетки позволило разделить рамиприл и лерканидипин, поместив их в отдельные слои, что привело к достижению эквивалентности профилей высвобождения указанных АФС из исследуемого препарата профилям высвобождения из препаратов сравнения. Значение коэффициента подобия (f_2) высвобождения лерканидипина из двухслойных таблеток – 76,0. Для рамиприла коэффициент подобия не рассчитывался, так как за 15 мин перешло в раствор более 85% АФС. Была доказана необходимость добавления в состав солиubilизатора, а также выбрано подходящее ПАВ.

ЛИТЕРАТУРА

1. И.Е. Смехова, Ю.М. Перова, И.А. Кондратьева и др. Тест «Растворение» и современные подходы к оценке эквивалентности лекарственных препаратов (обзор) // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2013. № 1(2). С. 50–61.
2. А.А. Свистунов, Г.В. Раменская, И.Е. Шохин. Испытание «Растворение» в фармацевтической практике. Современные подходы, концепции и биофармацевтические аспекты // Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике. 2011. № 11. С. 79.
3. А.Н. Миронов, Д.П. Ромодановский, Р.Р. Ниязов, Д.В. Горячев. Экспертные подходы к планированию и анализу результатов сравнительного теста кинетики растворения воспроизведенных лекарственных препаратов в твердых лекарственных формах с немедленным высвобождением // Ведомости научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2014. № 2. С. 3–4.
4. И.Е. Шохин, Г.В. Раменская, Г.Ф. Василенко, Е.А. Малашенко. Оценка возможности замены исследований биоэквивалентности *in vivo* на изучение сравнительной кинетики растворения *in vitro* (процедура «биовейвер») при определении взаимозаменяемости лекарственных средств («джерикеров») // Химико-фармацевтический журнал. 2011. Т. 45. № 2. С. 46–48.
5. I.E. Shohin, J.I. Kulinich, G.V. Ramenskaya, G.F. Vasilenko. Interchangeability evaluation of multisource ibuprofen drug products using biowaiver procedure // Indian Journal of Pharmaceutical Sciences. 2011. V. 73. № 4. P. 443–446.
6. Электронная база данных ВКС. URL: <http://www.tsrlinc.net/search.cfm> (дата обращения 15.04.2016).
7. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том III. – М.: ПОЛИГРАФ-ПЛЮС, 2014. 344 с.
8. А.А. Шадрин. Разработка технологии двухслойных таблеток, покрытых оболочкой, на основе фармацевтических субстанций – карбоновой кислоты и эфира карбоновой кислоты // Сборник материалов V Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего», Санкт-Петербург, 20-21 апреля 2015 г. – СПб.: СПХФА, 2015. С. 367–370.
9. Т. Хесс, А. Морозов. Двухслойные таблетки с EMDEX® / PROSOLV® EASYTAB // Фармацевтические технологии и упаковка. 2014. № 3(241). С. 24–25.
10. Патент Евразийского патентного ведомства № 021645 В1. Твердая дозированная форма в виде таблетки и способ ее приготовления / К. Евангелос и др.; заявитель и патентообл. «ФАРМАТЕН С.А.»; заявл. 23.07.2007; опубл. 31.08.2015. 13 с.