

© Коллектива авторов, 2017

А. А. Шадрин, Е. В. Флисюк, Е. Н. Кириллова

СОВМЕСТИМОСТЬ СУБСТАНЦИИ РАМИПРИЛА И ЛЕРКАНИДИПИНА В ОДНОЙ ТВЕРДОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЕ

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия»
Минздрава России, Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14; e-mail:
aleksey.shadrin@pharminnotech.com

Для выбора необходимых условий при разработке технологии получения твердой лекарственной формы изучены химические свойства фармацевтических субстанций рамиприла и лерканидипина. Для исследования химической совместимости субстанций, а также их совместимости с вспомогательными веществами наработаны и поставлены на хранение смеси, содержащие 2 или 3 ингредиента. Анализ данных смесей показал возможную совместимость субстанций в одной лекарственной форме. С целью изучения технологических факторов наработаны, поставлены на хранение и проанализированы образцы полупродуктов (смеси, грануляты, массы для таблетирования, таблетки-ядра) и готового продукта (таблеток, покрытых пленочной оболочкой). Доказано, что процесс таблетирования, а также совместное нахождение рамиприла и лерканидипина в любых видах полупродуктов, значительно влияет на рост примесей. Обоснована необходимость использования технологии двухслойных таблеток.

Ключевые слова: комбинированные препараты; совместимость; стабильность; двухслойные таблетки.

Артериальная гипертензия (АГ) остается одной из наиболее актуальных проблем здравоохранения во всем мире [1]. Исследования показывают, что лучше начинать лечение АГ с комбинации нескольких препаратов в низких дозах, т.к. препараты разных групп, назначаемые в минимальных дозах, нацелены на разные механизмы снижения артериального давления. Применение комбинированных лекарственных средств усиливает органопroteкцию, поскольку при воздействии на органы-мишени наблюдается взаимодополняющий эффект, а также нивелируются отрицательные эффекты [2].

Объектом исследования данной работы являются таблетки для лечения АГ на основе 2 фармацевтических субстанций, рамиприла и лерканидипина, относящихся к классу ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторов кальциевых каналов (БКК).

Комбинация ИАПФ и БКК, согласно Российским рекомендациям по АГ РМОАГ/ВНОК, рекомендациям Европейского общества кардиологов, рекомендациям AmSosHypert относится к рациональным комбинациям гипотензивных препаратов. ИАПФ нейтрализуют возможную активацию симпатoadреналовой системы под действием БКК. Наличие венодилатирующих свойств у ИАПФ уменьшает частоту периферических отеков, развивающихся в результате артериальной дилатации под влиянием БКК. Натрийуретическое действие БКК создает отрицательный баланс натрия и

усиливают гипотензивное действие ИАПФ. Эффективность данной комбинации продемонстрирована в клинических испытаниях [1].

Одним из обязательных этапов исследования является идентификация и изучение физико-химических и биологических свойств действующего вещества, оценка совместимости действующего вещества со вспомогательными веществами, а в случае комбинированных лекарственных средств — и совместимости действующих веществ между собой [3].

Цель данной работы — исследование химической совместимости рамиприла и лерканидипина в одной твердой лекарственной форме.

Разрабатываемая лекарственная форма — таблетки, покрытые пленочной оболочкой, содержит 2 активных фармацевтических ингредиента (АФИ): рамиприл и лерканидипин.

Рамиприл — лекарственное вещество для лечения АГ, представляет группу ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, по химическому строению является карбоновой кислотой и относится к классу пептидов (рис. 1).

Субстанция рамиприла представляет собой белый или почти белый порошок, малорастворимый в воде, и хорошо растворимый в метаноле. Контролируемая примесь рамиприла, главный продукт деградации, который формируется при циклизации рамиприла — это рамиприл-дикетопиперазин (или примесь D), образуется в кислой среде и при нагревании [4]. Для стабильности

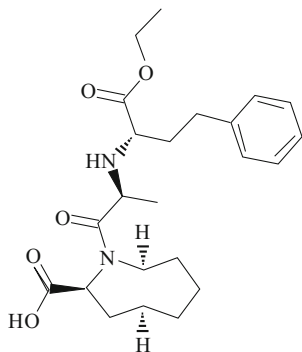


Рис. 1. Структурная формула рамиприла.

лизации рамиприла, а именно для уменьшения возможности образования данной примеси, необходима слабощелочная среда, однако существует также продукт щелочного гидролиза — рамиприлат (или примесь E) [5]. Таким образом, в готовой твердой лекарственной форме, содержащей рамиприл, необходимо использовать слабощелочные вещества с минимизацией влаги.

Лерканидипин — лекарственное вещество для лечения АГ, представляющий группу антагонистов кальция последнего поколения (или блокаторов кальциевых каналов), по химическому строению является сложным эфиром, содержит в структуре дифенилметильный фрагмент. В фармацевтической промышленности используется в виде гидрохлорида (рис. 2).

Субстанция лерканидипина гидрохлорида представляет собой желтый порошок, практически нерастворимый в воде и растворимый в метаноле. Лерканидипин содержит в своей структуре 2 сложноэфирные группы, которые будут гидролизироваться в щелочной среде. Лучшую стабильность субстанция проявляет в диапазоне pH 1 – 8 [6]. Также в лерканидипине под действием света возможно протекание следующих фотохимических реакций: ароматизация дигидропиридинового кольца, формирование нитрозопроизводных и N-деалкилирование [7]. Из этого следует, что лерканидипину требуется использование слабокислых веществ и нежелательно воздействие света. Контролируемая примесь лерканидипина — дегидролерканидипин (или примесь D), которая является потенциальным продуктом деградации субстанции. Увеличение содержания данной примеси наблюдалось в результате процесса принудительного разложения [8]: нагревания в присутствии воды, воздействия щелочи, УФ-излучения с длиной волны 254 нм и окисления водорода пероксидом раствором разведенным. При воздействии хлористоводородной кислоты раствора 1 М увеличение дегидролерканидипина не наблюдалось.

Из литературных источников известно, что устойчивость и стабильность в течение всего срока годности лекарственных препаратов рамиприла и лерканидипина обеспечивают среды различной кислотности. Вместе с тем указанные субстанции в смеси могут вступать в межмолекулярное кислотно-основное взаи-

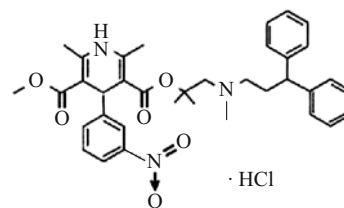


Рис. 2. Структурная формула лерканидипина гидрохлорида.

модействие, что, безусловно, повлияет на устойчивость многокомпонентной смеси.

Экспериментальная часть

Характеристика субстанций:

рамиприл, ЗАО “Активный компонент”, Российская Федерация (ЛСР-010503/08-241208), серия 10415;

лерканидипина гидрохлорид, Glenmark Pharmaceuticals Ltd., Индия (ФС-000257-021211), серия 61207806.

Характеристика стандартных образцов:

рамиприл, U. S. Pharmacopeia, кат. № 1598303, США, с. R019T0, количественное содержание — 99,6 %;

рамиприла примесь A, European Pharmacopeia, кат. № R0145005, Франция, batch number — 3;

рамиприла примесь D, European Pharmacopeia, кат. № R0145020, Франция, batch number — 4;

лерканидипина гидрохлорид, Molcan, кат. № LCN00H, Канада, с. 150407. Количественное содержание — 99,4 %;

лерканидипина примесь D (дегидролерканидипин), Toronto Research Chemicals Inc., Канада, кат. № D229220, lot № 8-GBH-43 – 1.

Методика определения примесей. Определение проводят методом ВЭЖХ. Колонку уравнивают подвижной фазой (ПФ) до достижения стабильной базовой линии. Хроматографируют последовательно раствор для проверки чувствительности, растворы сравнения и растворы для проверки пригодности хроматографической системы. Условия хроматографирования: колонка — 150 × 3,0 мм, сорбент L1 (октадецилсиликагель), 3,5 мкм; ПФ — буферный раствор натрия перхлората с pH (3,0) — ацетонитрил (42:58); детектор — УФ, 220 нм; температура колонки — 30 °С; режим элюирования — изократический. Условия — одинаковые для рамиприла и лерканидипина, т.е. исследование проводится одновременно для обеих субстанций. Относительные времена удерживания идентифицированных (контролируемых) примесей относительно времени удерживания лерканидипина: рамиприла примесь A (рамиприла метиловый эфир) — 0,6; рамиприла примесь D — 3,3; лерканидипина примесь D — 0,9. Расчет содержания всех примесей проводили методом внутренней нормализации, фактор отклика (поправочный коэффициент) для любой единичной неидентифицированной примеси принят равным 1,0. Данная методика определения примесей является

оригинальной и обеспечивает получение достоверных и воспроизводимых результатов.

Параметры валидации определения посторонних примесей методом ВЭЖХ:

пригодность хроматографической системы — на хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы разрешение между пиками субстанций и примесями более 1,5 и отношение сигнал/шум, рассчитанное по пику лерканидипина, более 10/1;

специфичность — между пиками рамиприла, лерканидипина, компонентами плацебо и пиками примесей нет взаимного влияния. Все пики хорошо разделены (разрешение более 1,5);

предел обнаружения и предел количественной оценки — концентрация рамиприла и лерканидипина гидрохлорида в растворе для определения предела обнаружения составляет 6,6 и 7,4 % соответственно от предельно допустимой концентрации единичной примеси в испытуемом растворе; $RSD (n = 5)$ значений времени удерживания, площади пика рамиприла и лерканидипина на хроматограммах раствора менее 10 %;

линейность и диапазон — значение коэффициента корреляции калибровочной зависимости составляет 0,9998 для рамиприла и 0,9996 для лерканидипина (более 0,99);

правильность — правильность количественного определения рамиприла и лерканидипина гидрохлорида

для средней величины каждого из 3 определений находится в диапазоне 85,0 – 115,0 %;

прецизионность — значение $RSD (n = 5)$ не превышает 15 %;

стабильность — анализ испытуемого раствора в процессе его хранения в течение 4 ч при температуре + 5 °С показал, что раствор стабилен и может быть использован в течение времени, достаточного для проведения анализа;

надежность — надежность была доказана путем изменения критических параметров метода — температуры хроматографической колонки в пределах ± 5 °С; скорости потока ПФ в пределах $\pm 0,1$ мл/мин; при использовании хроматографических колонок различных партий.

Согласно данным Европейской и Американской фармакопеи, а также на основе стрессовых воздействий на препарат и требований ICH Q3 В, были установлены нормы по содержанию примесей: рамиприла примесь А — не более 0,5 %; рамиприла примесь D — не более 5,0 %; лерканидипина примесь D — не более 0,3 %, любая единичная примесь — не более 0,5 %; сумма всех примесей — не более 6,0 %.

Совместимость в смесях. Первый экспериментальный этап изучения совместимости комбинированного лекарственного препарата заключался в мониторинге образования идентифицированных примесей исследуемых субстанций и, возможно, новых (неидентифицированных) примесей, образующихся при их нахождении в комбинированной лекарственной фор-

Т а б л и ц а 1

Результаты анализа образования примесей (%) в смесях действующих веществ

Примеси	Смесь									
	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5	№ 6	№ 7	№ 8	№ 9	
Посторонние примеси лерканидипина										
Единичные примеси	–	–	0,01	0,01	–	0,01	–	–	0,01	
	0,04	0,03	0,03	0,03	0,05	0,04	–	0,04	0,04	
	0,03	0,03	0,03	0,03	0,04	0,04	–	0,07	0,05	
	0,08	0,08	0,09	0,09	0,11	0,11	–	0,11	0,11	
Контролируемая примесь D	0,04	0,04	0,05	0,05	0,06	0,05	–	0,06	0,06	
	0,04	0,05	0,05	0,04	0,05	0,08	–	0,07	0,05	
Посторонние примеси рамиприла										
Контролируемая примесь А	0,14	0,15	0,16	0,16	0,27	0,29	0,39	–	0,35	
Единичная примесь	0,03	0,03	0,02	0,03	0,03	0,04	–	–	–	
Контролируемая примесь D	0,32	0,29	0,28	0,32	0,26	0,28	0,69	–	0,89	
Новые неидентифицированные примеси, образовавшиеся в процессе хранения смеси										
Единичные примеси	–	–	–	–	–	–	–	–	0,02	
	0,02	–	0,01	0,02	0,01	0,02	0,02	–	0,02	
	–	–	–	0,01	–	–	0,01	–	0,01	
	0,02	0,01	0,01	0,01	0,01	–	–	0,01	0,01	
	0,01	–	–	0,01	0,01	–	–	0,02	0,02	
	–	–	–	0,03	–	–	–	–	–	
	–	–	–	–	–	–	0,01	–	0,02	
	–	–	–	–	–	–	0,05	–	0,05	
	–	0,01	–	0,01	0,02	0,02	–	0,01	0,01	
	0,02	0,01	0,02	0,01	0,02	0,01	–	0,01	0,02	
	–	–	0,02	–	–	–	–	–	–	
	Сумма примесей	0,79	0,73	0,78	0,86	0,94	0,99	1,17	0,40	1,74

ме. Для этого были заложены на хранение смеси данных субстанций и вспомогательных веществ. Смеси приготовлены как в сухом виде, так и при помощи увлажнения водой или растворами связующих веществ (10 % раствор поливинилпирролидона и 5 % раствор гидроксипропилцеллюлозы), количество которых зависело от степени достаточного смачивания сухих ингредиентов. Перед закладкой на хранение все увлажненные смеси высушены в сушильном шкафу при температуре 25 °С до постоянной массы и просеяны через металлическое сито с номинальным размером отверстий 1 мм. Качественные составы смесей охватывают основные вспомогательные вещества, используемые при разработке, а также, согласно литературным данным (например, составы монопрепаратов) те вещества, которые могут быть использованы при дальнейшей разработке: лактозы моногидрат (Лактоза 200 МЕШ, Lactochem Fine Powder, DFE Pharma, EP, USP), микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ 101, VIVAPUR-101, JRS Pharma, EP), поливинилпирролидон (ПВП К-30, Kollidon 30, Basf, EP), гидроксипропилцеллюлоза (ГПЦ, Klucel EF Pharm, Ashland, EP), карбоксиметилкрахмал натрия (Explosol, Blanver, EP).

Смеси были проанализированы через 8 мес хранения в банках из полиэтилена высокой плотности, укуренных крышками из полиэтилена высокой плотности для лекарственных средств, изготовленных по ТУ 9464-001-50770708-2008, в климатической камере при температуре (25 ± 2) °С и относительной влажности (60 ± 5) %.

Результаты и их обсуждение

Результаты анализа образования примесей в смесях действующих веществ приведены в табл. 1 [9]. Относительное стандартное отклонение (*RSD*) результатов количественного определения примесей в образцах при оценке повторяемости не превышало 15 % ($n \geq 5$).

Качественный состав смесей

Смесь № 1	Рамиприл + лерканидипин + МКЦ-101 + 10 % раствор ПВП К-30
Смесь № 2	Рамиприл + лерканидипин + МКЦ-101 + 5 % раствор ГПЦ
Смесь № 3	Рамиприл + лерканидипин + лактоза 200МЕШ
Смесь № 4	Рамиприл + лерканидипин + лактоза 200МЕШ + 10 % раствор ПВП К-30
Смесь № 5	Рамиприл + лерканидипин + лактоза 200МЕШ + 5 % раствор ГПЦ
Смесь № 6	Рамиприл + лерканидипин + карбоксиметилкрахмал Na
Смесь № 7	Рамиприл + вода
Смесь № 8	Лерканидипин + вода
Смесь № 9	Рамиприл + лерканидипин + вода

Согласно полученным данным по хранению смесей сделан вывод о возможной химической совместимости действующих веществ между собой в присутствии вспомогательных компонентов, используемых при создании смесей, в одной лекарственной форме (смеси № 1 – 6). Увлажнение рамиприла водой или растворами связующих веществ, а особенно увлажнение в присутствии лерканидипина дает более высокие примеси (смеси № 7, 8, 9).

Совместимость в таблетках. В ходе технологического процесса изготовления твердых лекарственных

Таблица 2

Результаты анализа образования примесей в полупродуктах и таблетках, покрытых оболочкой

Показатель	Контролируемая примесь			Любая единичная примесь, %	Сумма всех примесей, в т.ч. любых единичных, %	
	рамиприла (примесь А), %	рамиприла (примесь D), %	лерканидипина (примесь D), %			
Норма	< 0,5	< 5,0	< 0,3	< 0,5	< 6,0	
При изготовлении						
Сухая смесь (с рамиприлом)	0,03	0,18	–	0,03, 0,05, 0,07, 0,06, 0,04	0,46	0,65
Гранулят (с лерканидипином)	–	–	0,01	0,03, 0,03, 0,03, 0,02, 0,04, 0,03	0,19	
Масса для таблетирования	0,03	0,18	0,02	0,03, 0,03, 0,03, 0,03, 0,02, 0,06, 0,07, 0,09, 0,05, 0,04, 0,03	0,71	
Таблетки-ядра	0,05	0,37	0,04	0,05, 0,03, 0,03, 0,03, 0,02, 0,08, 0,07, 0,01, 0,10, 0,06, 0,04, 0,03	1,01	
Таблетки, покрытые оболочкой	0,05	0,41	0,04	0,06, 0,03, 0,03, 0,01, 0,03, 0,02, 0,09, 0,08, 0,01, 0,12, 0,06, 0,04, 0,03, 0,01	1,12	
Через 6 мес хранения						
Сухая смесь (с рамиприлом)	0,06	0,22	–	0,05, 0,06, 0,08, 0,10, 0,04	0,61	0,84
Гранулят (с лерканидипином)	–	–	0,04	0,03, 0,03, 0,03, 0,02, 0,04, 0,03, 0,01	0,23	
Масса для таблетирования	0,07	0,55	0,04	0,06, 0,03, 0,03, 0,03, 0,02, 0,08, 0,08, 0,13, 0,05, 0,04, 0,03, 0,01	1,25	
Таблетки-ядра	0,13	2,49	0,06	0,08, 0,03, 0,03, 0,03, 0,02, 0,11, 0,10, 0,01, 0,17, 0,06, 0,04, 0,03, 0,01	3,40	
Таблетки, покрытые оболочкой	0,12	2,63	0,06	0,08, 0,03, 0,03, 0,01, 0,03, 0,02, 0,11, 0,10, 0,02, 0,18, 0,06, 0,04, 0,03, 0,01	3,56	

форм в результате воздействия влаги и температуры при гранулировании и нанесении пленочной оболочки, высокого давления прессования и нагревания при таблетировании, а также за счет наличия остаточной влаги в массе для таблетирования возможны химические взаимодействия ингредиентов, входящих в лекарственный препарат [10]. Поэтому второй этап исследования совместимости рамиприла и лерканидипина заключался в изготовлении таблеток, покрытых пленочной оболочкой, и анализе всех полупродуктов, полученных на каждом этапе производства: гранулятов, масс для таблетирования, таблеток-ядер.

Краткое изложение технологии изготовления таблеток. Сначала получали гранулят лерканидипина на установке кипящего слоя (Midi Glatt, Германия), готовили смесь рамиприла с необходимыми вспомогательными веществами, а затем объединяли полученные полупродукты, формируя тем самым единую массу для таблетирования. Потом получали таблетки-ядра на автоматическом однопуансонном таблеточном прессе (CAMBCAVI C&C600B, Китай) и покрывали пленочной оболочкой в машине для нанесения пленочного покрытия (коатере) с перфорированным барабаном (МТС-1, Китай). Помимо готового продукта — таблеток, покрытых оболочкой, — были заложены на хранение полупродукты: гранулят лерканидипина, сухая смесь рамиприла, масса для таблетирования, таблетки-ядра.

Через 6 мес хранения в банках из полиэтилена высокой плотности, укупороенных крышками из полиэтилена высокой плотности, для лекарственных средств, изготовленных по ТУ 9464-001-50770708-2008, в климатической камере при температуре $(25 \pm 2)^\circ\text{C}$ и относительной влажности $(60 \pm 5)\%$ были проанализированы все полупродукты и таблетки, покрытые оболочкой. Результаты анализа приведены в табл. 2. Относительное стандартное отклонение (*RSD*) результатов количественного определения примесей в образцах при оценке повторяемости не превышало 15 % ($n \geq 5$).

Представленные в табл. 2 результаты показывают, что:

1) при длительном хранении (не менее 2 лет) примесь рамиприла D и сумма всех примесей превысят норму (при условии, что рост примесей носит линейный характер);

2) процесс нанесения пленочной оболочки на таблетки-ядра практически не влияет на накопление примесей;

3) процесс таблетирования, наоборот, оказывает значительное влияние на накопление примесей;

4) совместное нахождение рамиприла и лерканидипина даже в массе для таблетирования тоже влияет на накопление примесей.

Определено значение водородного показателя (pH) массы для таблетирования (ее водный раствор, отфильтрованный через мембранный фильтр с диаметром пор не более 0,45 мкм), равного 5,8, что говорит о слабокислой среде, т.е. условие, подходящее для лерканидипина, но неблагоприятное для рамиприла. Кроме того, остаточная влага в грануляте лерканидипина также влияет на накопление примесей. Под остаточной влажностью в грануляте подразумевается показатель потери в массе при высушивании, находящийся в пределах от 1,5 до 2 % (от массы гранулята), который определяли на анализаторе влажности MA-30 фирмы "Sartorius" при температуре 65 °С.

Решением данной проблемы является изготовление двухслойной таблетки, которая позволит максимально изолировать одну субстанцию от другой. Кроме того, чтобы повысить щелочность среды для рамиприла (pH водного раствора смеси рамиприла равна 6,4, а гранулята лерканидипина — 5,0), в композицию, которая будет формировать отдельный слой, необходимо добавить основной агент.

Совместимость в двухслойных таблетках. Нарботаны и поставлены на хранение двухслойные таблетки. Технология изготовления, за исключением процесса таблетирования, практически не отличается от технологии однослойных таблеток. Двухслойные таб-

Таблица 3

Результаты анализа образования примесей в полупродуктах и двухслойных таблетках, покрытых оболочкой

Показатель	Контролируемая примесь			Любая единичная примесь, %	Сумма всех примесей, в том числе любых единичных, %
	рамиприла (примесь А), %	рамиприла (примесь D), %	лерканидипина (примесь D), %		
Норма	< 0,5	< 5,0	< 0,3	< 0,5	< 6,0
При изготовлении					
Сухая смесь (с рамиприлом)	0,02	0,07	—	0,02; 0,03; 0,01; 0,02	0,17
Гранулят (с лерканидипином)	—	—	0,02	0,02; 0,01; 0,01; 0,02; 0,01; 0,02	0,11
Масса для таблетирования с рамиприлом	0,01	0,07	—	0,02; 0,02; 0,03; 0,03; 0,02	0,20
Масса для таблетирования с лерканидипином	—	—	0,02	0,02; 0,01; 0,02; 0,02; 0,02; 0,03	0,14
Таблетки-ядра	0,04	0,14	0,05	0,05; 0,02; 0,01; 0,02; 0,01; 0,03; 0,06; 0,02; 0,03; 0,06; 0,02; 0,03; 0,01; 0,02	0,62
Таблетки, покрытые оболочкой	0,04	0,18	0,06	0,05; 0,02; 0,01; 0,01; 0,01; 0,03; 0,06; 0,02; 0,03; 0,06; 0,02; 0,03; 0,01; 0,01	0,65

летки получали на специальном лабораторном таблеточном прессе фирмы "Korsch", модель ХМ 12, предназначенном для прессования двухслойных таблеток. Вначале наполняли матрицу массой для таблетирования, содержащей лерканидипин, и предварительно прессовали, затем освободившийся объем в матрице наполняли массой для таблетирования, содержащей рамиприл, и совершали окончательное прессование. Качественный состав также не изменился, но к массе для таблетирования, содержащей рамиприл, был добавлен магния гидрокарбонат (основной агент). Таким образом, ее рН стал равным 8,1.

Результаты анализа готового продукта и всех полупродуктов при изготовлении представлены в табл. 3. Относительное стандартное отклонение (*RSD*) результатов количественного определения примесей в образцах при оценке повторяемости не превышало 15 % ($n \geq 5$).

Изготовление двухслойных таблеток, а также добавление основного агента к рамиприлу помогло уменьшить количество примесей при изготовлении. Однако процесс таблетирования, при котором происходит кратковременный нагрев и диффузия остаточной влаги вспомогательных веществ и данной субстанции, оказывает значительное влияние на рост примесей.

Комбинация рамиприла (ингибитор АПФ) и лерканидипина (блокатор кальциевых каналов) является рациональной комбинацией для лечения АГ. На современном фармацевтическом рынке РФ указанные вещества представлены в виде монопрепаратов, тогда как их комбинация в одной лекарственной форме не зарегистрирована, несмотря на то, что ингибиторы АПФ и БКК часто назначаются врачами совместно, обеспечивая значительный аддитивный эффект. В данной работе исследована возможность создания единой комбинированной лекарственной формы, содержащей данные фармацевтические субстанции, исходя из их стабильности.

Изучена совместимость и стабильность ингредиентов, входящих в состав комбинированного лекарствен-

ного препарата, содержащего рамиприл и лерканидипин. Сделаны сухие и увлажненные смеси из 2 или 3 компонентов, наработаны однослойные и двухслойные таблетки. Измерены основные продукты и пути деградации действующих веществ, входящих в состав разрабатываемой комбинации, во всех полупродуктах (гранулятах, масс для таблетирования, таблеток-ядер) и таблетках, покрытых пленочной оболочкой. Результаты исследования показали, что субстанции рамиприла и лерканидипина не взаимодействуют между собой.

Установлено, что при разработке технологии изготовления препарата следует минимизировать контакт одной фармацевтической субстанции со вспомогательными веществами другой, т.к. они стабильны в средах с различной кислотностью, т.е. использовать технологию двухслойных таблеток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Н. А. Ваулин, *Consil. medicum*, № 5, 74 – 80 (2011).
2. Ю. Кулигина, *Фарм. вестник*, № 10, 31 (2010).
3. *Гармонизированное трехстороннее руководство ICH Q8*, Vialek Knowledge book (2011), сс. 10 – 12.
4. Патент США 2007 / 0232680, МКИ А61К 31 / 403, С07D 209 / 02, *Preparation of ramipril and stable pharmaceutical compositions*, Vijayabhaskar Bolugoddu (Индия); DR. REDDY'S LABORATORIES, INC. (США) (2007).
5. Патент США 2006 / 0045911, МКИ А61К 9 / 20, А61К 31 / 403, *Stable pharmaceutical formulations*, Nitin Bhalachandra Dharmadhikari (Индия); Sun Pharmaceutical Industries Ltd., (Индия). (2006).
6. Nitin Parmara, Saima Amina, Neelam Singlab, Kanchan Kohlia, *Pharm. Devel. Technol.*, **17**, 730 – 740 (2012).
7. J. Fiori, R. Gotti, C. Bertucci, V. Cavrini, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **41**(1), 176 – 181 (2006).
8. *Руководство по экспертизе лекарственных средств*, Том II, Гриф и К, Москва (2013).
9. *Сборник материалов III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием "Инновации в здоровье нации"*, 10 – 11 ноября 2015 г., Изд-во СПХФА, Санкт-Петербург (2015), сс. 490 – 492.
10. Б. Л. Молдавер, Р. А. Шерстюк, А. Б. Сердюкова, А. С. Пивоварова, *Несовместимости лекарственных средств*, СПХФА, Санкт-Петербург (2003), с. 45.

Поступила 13.07.16

COMPATIBILITY OF RAMIPRIL AND LERCANIDIPINE SUBSTANCES IN COMBINED SOLID DOSAGE FORM

A. A. Shadrin*, E. V. Flisyuk, and E. N. Kirillova

St. Petersburg State Chemical Pharmaceutical Academy, St. Petersburg, 197376 Russia

* e-mail: aleksey.shadrin@pharminnotech.com

Chemical properties of ramipril and lercanidipine parent substances were studied to select appropriate conditions for the development of technology of related solid dosage forms. For studying the mutual chemical compatibility of two active substances and their compatibility with auxiliary substances, mixtures containing two or three ingredients were prepared and placed on storage. Analysis of the mixtures showed possible compatibility of substances in a combined dosage form. To find the optimum technological factors, samples of semi-finished (mixtures, granulates, tableting mass, tablet cores) and finished products (film-coated tablets) were manufactured, analyzed, and also placed on storage. It was established that the tableting and the joint presence of lercanidipine and ramipril in any kinds of semi-finished products significantly increases the content of impurities. It is concluded that it is necessary to use a technology of bilayer tablets.

Keywords: combined drugs; compatibility; stability; bilayer tablets.