

УДК 615.453.6.:615.011.4[615.225.2]

<https://doi.org/10.24959/ubphj.19.242>

О. О. САЛІЙ, В. І. БЕССАРАБОВ, Г. І. КУЗЬМИНА, А. О. БАБЕНКО

Київський національний університет технологій та дизайну, Україна

ДОСЛІДЖЕННЯ РОЗМІРУ ТА ФОРМИ ЧАСТИНОК ЛІЗИНОПРИЛУ ДИГІДРАТУ ТА ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН З МЕТОЮ ОТРИМАННЯ ОПТИМАЛЬНИХ ФАРМАКОТЕХНОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ МАСИ ДЛЯ ТАБЛЕТУВАННЯ

Актуальність. Розмір частинок діючої речовини в лікарському засобі суттєво впливає на його розчинність, біодоступність і терапевтичну ефективність, тому дослідження показника «Розмір часток» є обов'язковим елементом фармацевтичної розробки.

Мета роботи. Дослідження розміру та форми частинок лізиноприлу дигідрату та кожної допоміжної речовини для отримання оптимальних фармакологічних властивостей маси для таблетування.

Матеріали та методи. Об'єктами дослідження є лізиноприлу дигідрат, допоміжні речовини, отримана таблеткова маса, зразки експериментальної серії та препарат порівняння. Дослідження з визначення розміру частинок діючої речовини лізиноприлу дигідрату та допоміжних речовин проводили фармакопейними методами, такими як оптична мікроскопія (2.9.37), ситовий аналіз (2.9.12) та метод лазерної дифракції (2.9.31). Оцінку обраного складу проводили фармакологічними випробуваннями згідно з ДФУ.

Результати та їх обговорення. Отримані результати досліджень розміру, форми часток та фракційного складу лізиноприлу дигідрату та кожної допоміжної речовини. Визначили технологію виробництва таблеткової маси та на підставі експериментально визначених фармакологічних властивостей речовин розроблено оптимальний склад таблеткової маси.

Висновки. Отримані подібні результати порівняльних досліджень фармакологічних властивостей дослідної серії таблеток з лізиноприлу дигідратом, 10 мг та лікарським засобом Лізиноприл-Ратіофарм, 10 мг підтверджують доцільність визначення та стандартизацію показника розмір та форма частинок для діючих та допоміжних речовин при створенні твердих лікарських форм.

Ключові слова: лізиноприлу дигідрат; оптична мікроскопія; лазерна дифракція; насипна густина; плинність

O. Saliy, V. Bessarabov, G. Kuzmina, A. Babenko*Kyiv National University of Technologies and Design, Ukraine*

Study of the size and shape of lisinopril dihydrate particles and auxiliary substances in order to obtain optimal pharmaceutical-technological properties of tablet mass

Topicality. The particle size of the active substance in medical product significantly affects its solubility, bioavailability, and therapeutic performance that is why the study of the "Particle size" index is compulsory for pharmaceutical development.

Aim. Study of the size and shape of lisinopril dihydrate particles and auxiliary substances in order to obtain optimal pharmaceutical – technological properties of tablet mass.

Materials and methods. The objects of study are lisinopril dihydrate, excipients, the obtained tablet mass, the samples of experimental series and the reference drug. Studies on the particle size determination of the active substance lisinopril dihydrate and excipients were performed by pharmacopoeial methods, such as optical microscopy (2.9.37), sieve analysis (2.9.12) and laser diffraction (2.9.31). The evaluation of the selected composition was carried out by pharmaceutical-technological tests according to SPhU.

Results and discussion. The results of size examination, form of particles as well as fractional composition of lisinopril dihydrate and each of the auxiliary agents were obtained. The technology of tablet mass production was determined and on the basis of experimentally determined pharmaco-technological properties of substances, such as tapped density before and after package, flow property, the optimal composition of the tablet mass with lisinopril dihydrate was developed.

Conclusions. In the result of comparative study of the pharmacological properties of the experimental series of tablets with lisinopril dihydrate, 10 mg and medical product Lizinopril-Ratiopharm, 10 mg, we confirmed the practicability of determining and standardizing the index size and shape of particles for active and auxiliary substances in the formation of solids.

Key words: lisinopril dihydrate; optical microscopy; laser diffraction; bulk density; powder flow

О. О. Салий, В. И. Бессарабов, Г. И. Кузьмина, А. О. Бабенко*Киевский национальный университет технологий и дизайна, Украина*

Исследование размера и формы частиц лизиноприла дигидрата и вспомогательных веществ с целью получения оптимальных фармакологических свойств массы для таблетирования

Актуальность. Размер частиц действующего вещества в лекарственном средстве существенно влияет на его растворимость, биодоступность и терапевтическую эффективность, поэтому исследование показателя «Размер частиц» является обязательным элементом фармацевтической разработки.

Цель работы. Исследование размера и формы частиц лизиноприла дигидрата и каждого вспомогательного вещества для получения оптимальных фармакотехнологических свойств массы для таблетирования.

Материалы и методы. Объектами исследования являются лизиноприла дигидрат, вспомогательные вещества, полученная таблеточная масса, образцы экспериментальной серии и препарат сравнения. Исследования по определению размера частиц действующего вещества лизиноприла дигидрата и вспомогательных веществ проводились фармакопейными методами, такими как оптическая микроскопия (2.9.37), ситовый анализ (2.9.12) и лазерная дифракция (2.9.31). Оценка выбранной композиции проводилась путем проведения фармакотехнологических испытаний по ГФУ.

Результаты и их обсуждение. Получены результаты исследований размера, формы частиц и фракционного состава лизиноприла дигидрата и каждого вспомогательного вещества. Определили технологию производства таблеточной массы и на основании экспериментально определенных фармакотехнологических свойств веществ разработан оптимальный состав таблеточной массы.

Выводы. Полученные подобные результаты сравнительных исследований фармакотехнологических свойств исследовательской серии таблеток с лизиноприлу дигидратом, 10 мг и лекарственным средством Лизиноприл-Ратиофарм, 10 мг подтверждают целесообразность определения и стандартизации показателя размер и форма частиц для действующих и вспомогательных веществ при создании твердых лекарственных форм.

Ключевые слова: лизиноприла дигидрат; оптическая микроскопия; лазерная дифракция; насыпная плотность; сыпучесть

ВСТУП

На теперішній час для терапії есенціальної гіпертензії найширше на вітчизняному фармацевтичному ринку репрезентовані лікарські препарати з груп інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), а саме антигіпертензивні препарати першого ряду, що складають 29,6 % від зареєстрованих препаратів гіпотензивної дії під 62 міжнародними назвами [1]. Лизиноприл являє собою активну фармакологічну речовину, що не піддається біотрансформації в печінці та є препаратом вибору у пацієнтів з цирозом печінки і не вимагає корекції дози. Чим краще фармакокінетика (одноразовий прийом і незалежність від прийому їжі), тим більш зручний для хворого препарат, тим вище прихильність до лікування [2].

Отже, при фармацевтичній розробці та дослідженні ефективності лікарського засобу мають бути визначені та обговорені фізико-хімічні і біологічні властивості лікарської речовини, які можуть впливати на функціональні характеристики лікарського препарату і можливість його виробництва [3].

Аналіз лікарських форм антигіпертензивних препаратів, репрезентованих на фармацевтичному ринку України, показав, що основну їх частку складають таблетки – 92,98 % [1]. Відомо, що розподіл частинок за розміром активного фармацевтичного інгредієнта критично впливає на технологічність процесу виробництва, стабільність і біодоступність таблеток з негайним вивільненням [4]. Оскільки розмір часток АФІ в лікарському засобі суттєво впливає на його розчинність, біодоступність і терапевтичну ефективність, дослідження профілю і стандартизація показника «Розмір часток» є обов'язковим елементом фармацевтичної розробки, а проведення вхідного контролю за даним показником – це гарантія забезпечення якості випуску препаратів належних характеристик та постійна відтворюваність параметрів від серії до серії [5]. Не всі фармацевтичні лабораторії та підприємства з виробництва готових лікарських засобів мають достатню обладнання для стандартизованого

подрібнення субстанцій та лабораторних приладів для визначення показника «Розмір часток» для контролю всіх субстанцій. Підприємства з синтезу та виробництва діючих речовин пропонують субстанції з визначеними і стандартизованими фізико-хімічними властивостями [6]. Існує багато досліджень з розробки певних рецептур та відповідних фармакотехнологічних властивостей таблеткових мас, але досі відсутні загальні показники, які дозволяють вибрати єдиний напрямок у роботі з визначення оптимального складу лікарського препарату [7]. З появою сучасних високошвидкісних таблетпресів з високими показниками пресування особливо актуальними є дослідження, спрямовані на вивчення і нормування технологічних і реологічних параметрів таблеткових сумішей, а також їх складових, тобто діючих речовин і допоміжних компонентів [8].

Метою роботи є дослідження розміру та форми частинок лизиноприлу дигидрату та кожної допоміжної речовини для отримання оптимальних фармакотехнологічних властивостей маси для таблетування.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Розробка складу таблетованої форми з негайним вивільненням для лікування артеріальної гіпертензії проводили з застосуванням активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ) лизиноприлу дигидрату виробництва «Zhejiang huahai Pharmaceutical Co., Ltd», Китай. За своїми фізико-хімічними характеристиками АФІ являє собою білий або майже білий кристалічний порошок без запаху, розчинний у воді, важко розчинний в метанолі і практично не розчинний у 96 % етанолі.

Дослідження з визначення розміру частинок діючої речовини лизиноприлу дигидрату проводили методами, описаними в ДФУ – оптична микроскопія (2.9.37), ситовий аналіз (2.9.12) та метод лазерної дифракції (2.9.31) [9].

Контроль методом «Оптична микроскопія» проводили з використанням микроскопу фірми «KRÜSS»

(Німеччина) при збільшенні у 400 разів. Частинки порошку, що спостерігалися в полі мікроскопу, фотографували.

Визначення розміру частинок АФІ методом лазерної дифракції оцінювали на приладі лазерний дифракційний аналізатор Malvern Mastersizer 2000E (Malvern Instruments, Велика Британія). Параметри вимірювання: режим блоку для малих проб, повітря в якості дисперсійного середовища, діапазон вимірювання – від 0,02 мкм до 2000 мкм.

Фармакотехнологічні властивості субстанції лізиноприлу дигідрату, допоміжних речовин і таблеткової маси визначали за загальноприйнятими методиками ДФУ [9]. Кількісний вміст лізиноприлу дигідрату визначали методом високоефективної рідинної хроматографії (ДФУ, 2.2.29) з використанням рідинного хроматографа Waters Alliance з УФ-детектором виробництва США.

Масу для таблетування готували за наступною методикою: підготовлену зважену сировину завантажують у змішувач-гранулятор у такій послідовності: маніт, кальцію гідрофосфат безводний, лізиноприлу дигідрат (у перерахунку на безводну речовину), крохмаль прежелатинізований, натрію кроскармелоза. Для дозування 10 мг додають оксид заліза червоний. Масу ретельно перемішують. Вологу грануляцію отриманої суміші компонентів проводять при перемішуванні в змішувачі-грануляторі, безперервно подаючи через форсунку воду очищену в якості зволожувача. Отриману зволожену суміш компонентів перемішують. Процес вологої грануляції проводять згідно з СОП по експлуатації обладнання, дотримуючись параметрів, що регламентуються технологічною інструкцією виробництва серії. Отриману таблеткову масу опудрюють стеаратом магнію.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Лізиноприлу дигідрат досліджували як діючу речовину генеричного лікарського засобу – таблетки по 5 мг, 10 мг та 20 мг. Кількість діючої речовини повністю відповідає вмісту лізиноприлу дигідрату у референтному препараті «Лізиноприл-Ратіофарм®», таблетки 5 мг, 10 мг, 20 мг фірми «Merckle GmbH», Німеччина. Відповідно до біофармацевтичної системи класифікації лізиноприлу дигідрат відноситься до III класу, тобто до речовин з високою біофармацевтичною розчинністю та низьким ступенем проникнення [10]. Згідно з провідними керівництвами діюча речовина лізиноприлу дигідрат має низький ступінь проникності ($f_a < 50\%$), а швидкість проникнення речовини через біологічні мембрани дуже низька і складає $0,33 \times 10^4$ см/с [11]. Тому розмір та форма часток усіх компонентів є критичним параметром при розробці таблеткової маси, який суттєво впливає на біодоступність речовин III класу БСК.

За результатами дослідження зразків субстанції АФІ ситовим аналізом встановлено, що лізинопри-

лу дигідрат являє собою дрібнокристалічний дуже тонкий порошок. За формою кристалів лізиноприлу дигідрат має паличкоподібну форму частинок, яка залежить від технологічних стадій висушування та подальшої мікронізації. На рис. 1 наведено форму частинок субстанції лізиноприлу дигідрату при збільшенні в 400 разів.

Дослідження розміру частинок та їх розподіл проведено методом лазерної дифракції у наступних умовах: підготовка проби – шляхом зовнішнього диспергування; в якості дисперсійного середовища використовували гідрофобну фазу (ацетон/уайт-спірит/мінеральна олія); параметри вимірювання: режим блоку для малих проб, діапазон вимірювання – від 0,02 мкм до 2000 мкм. Результати розподілу розміру частинок наведені на рис. 2.

Аналіз графіка розподілу показав, що фракційний склад лізиноприлу дигідрату включає частинки з розмірами від 10 до 300 мкм з переважанням фракції в 50-70 мкм, що відповідає специфікації фірми-виробника. Таким чином, встановлені фізичні параметри досліджуваної субстанції: дуже тонкий порошок кристалічної структури у вигляді паличок, розмір частинок середньої фракції складає 50-70 мкм. Результати досліджень фармакотехнологічних властивостей субстанції лізиноприлу дигідрату наведені в табл. 1.

Як видно з представлених даних, субстанція лізиноприлу дигідрату має низьку насипну густину ($0,26 \pm 0,021$ г/мл) і недостатню плинність ($(18,60 \pm 0,15)$ с/100 г зразка). Розрахований коефіцієнт Карра для лізиноприлу дигідрату становить 38-42 %, що вказує на незадовільну плинність даної речовини.

Одержані експериментальні значення технологічних властивостей субстанції визначили технологію виробництва лікарського засобу, а саме застосування методу вологої грануляції для збільшення плинності і щільності таблеткової маси, який в даному випадку є більш прийнятним. Для створення оптимального складу таблеткової маси з лізиноприлу дигідратом за технологією вологої грануляції випробували наповнювачі, дезінтегранти і змашувальні речо-

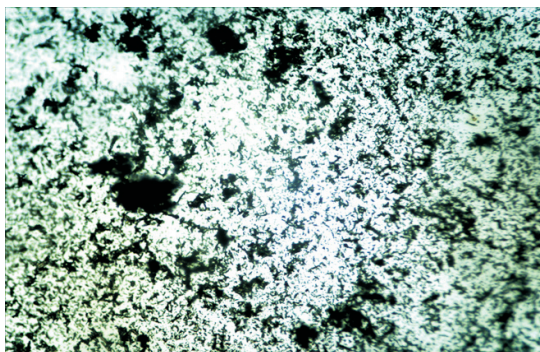


Рис. 1. Зовнішній вигляд лізиноприлу дигідрату виробництва фірми «Zhejiang huahai Pharmaceutical Co., Ltd», Кунтай при збільшенні в 400 разів

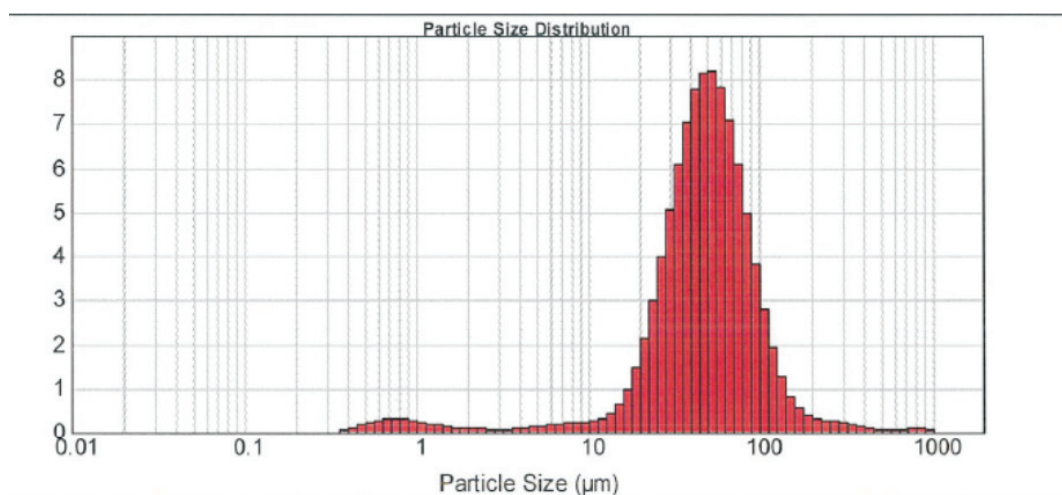


Рис. 2. Дифракційний аналіз субстанції лізиноприлу дигідрату, визначений методом лазерної дифракції

Таблиця 1

ФАРМАКОТЕХНОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ДІУЧОЇ РЕЧОВИНИ ЛІЗИНОПРИЛУ ДИГІДРАТУ

Досліджувані показники, одиниця виміру	Отриманий результат		Метод контролю
	Серія 1	Серія 2	
Насипна густина, г/мл	0,25 ± 0,021	0,27 ± 0,022	ДФУ, 2.9.34
Густина після утруски, г/мл	0,43 ± 0,026	0,44 ± 0,025	ДФУ, 2.9.34
Коефіцієнт Карра, %	41,86	38,63	Рахунковий
Плинність, с/100 г зразку, (г/с), лійка з d = 25 мм	18,70 ± 0,15 (5,35 ± 0,02)	18,60 ± 0,15 (5,38 ± 0,02)	ДФУ, 2.9.16

вини відповідно до якісного складу препарату порівняння: маніту, кальцію гідрофосфату, крохмалю прежелатинізованого, натрію кроскармелози і магнію стеарату.

За результатами дослідження розміру частинок та їх розподілу визначено, що обраний маніт виробництва фірми «Cargill SRL», Італія являє собою білий кристалічний порошок анізометричного типу з частинками паличкоподібної форми. Форма частинок маніту представлена на рис. 3. Фракційний склад маніту включає частинки з розмірами від 1 мкм до 300 мкм з переважанням фракції в 100 мкм.



Рис. 3. Зовнішній вигляд маніту виробництва фірми «Cargill SRL», Італія при збільшенні в 400 разів

Досліджено субстанцію кальцію гідрофосфату виробництва фірми «Budenheim», Німеччина, який являє собою сипкий кристалічний порошок білого кольору. Кристали кальцію гідрофосфату відносяться до ізометричного типу, мають переважно круглу форму, що забезпечує задовільну плинність даної речовини. Форма частинок кальцію гідрофосфату представлена на рис. 4.

Оскільки кількість кальцію гідрофосфату складає 40 % у складі таблетки, то саме наповнювач підбирали з урахуванням, що розмір часток має бути відповідним розміру часток діючої речовини для

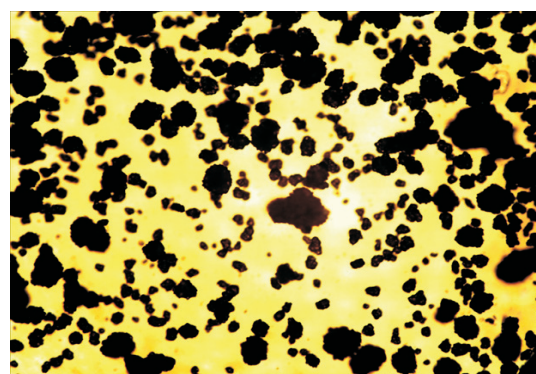


Рис. 4. Зовнішній вигляд кальцію гідрофосфату при збільшенні в 400 разів

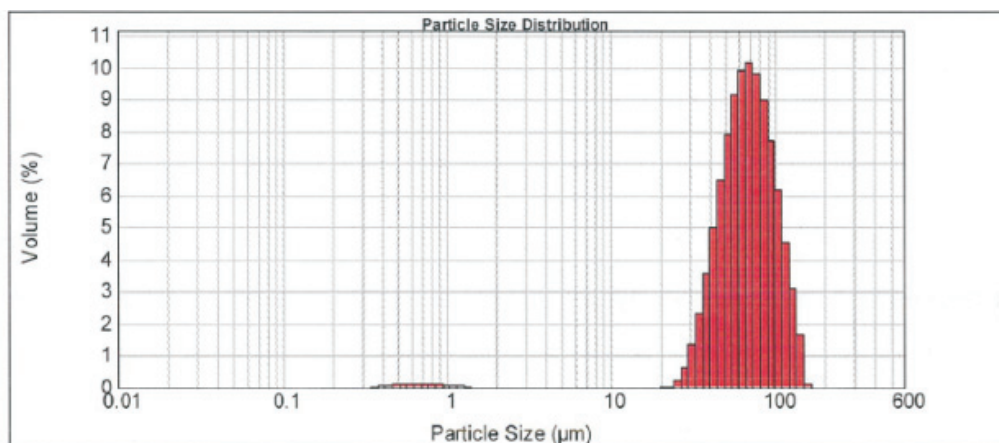


Рис. 5. Дифракційний аналіз кальцію гідрофосфату, визначений методом лазерної дифракції

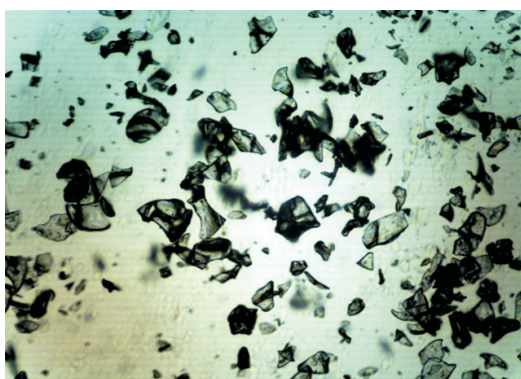


Рис. 6. Зовнішній вигляд крохмалю прежелатинізованого при збільшенні в 400 разів

запобігання розшаруванню таблетованої маси. На рис. 5 представлені результати дифракційного аналізу субстанції кальцію гідрофосфату, визначені методом лазерної дифракції.

Встановлено, що фракційний склад кальцію гідрофосфату включає частинки з розмірами від 50 мкм до 130 мкм з переважанням фракції розміром 60-70 мкм та відповідає встановленим при фармацевтичній розробці критеріям.

В якості розпушувача та для поліпшення пресування до складу введено крохмаль прежелатинізований у кількості 12 %. Нами обраний крохмаль прежелатинізований виробництва фірми «Roquette»,

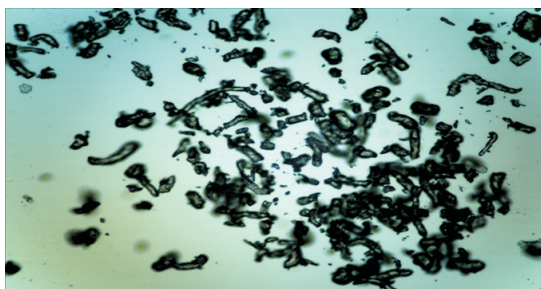


Рис. 7. Зовнішній вигляд натрію кроскармелози при збільшенні в 400 разів

Франція, тип Lycatab. Встановлено, що досліджувана речовина являє собою гігроскопічний порошок жовтуватого кольору, що складається з кристалів неправильної форми анізометричного типу. Фракційний склад включає частки з розмірами від 7 мкм до 50 мкм з переважанням фракції з розміром частинок 15-20 мкм. Форма частинок крохмалю прежелатинізованого представлена на рис. 6.

Натрію кроскармелоза, тип Standart виробництва фірми «Mingtai Chemical Co., Ltd», Тайвань – це кристалічний порошок білого або сірувато-білого кольору паличкоподібної форми. За результатами ситового аналізу розмір частинок розподілений рівномірно в діапазоні від 10 до 100 мкм. Форма частинок натрію кроскармелози представлена на рис. 7.

Магнію стеарат виробництва фірми ТОВ НВП «Електрогазохім», Україна, є високодисперсним білим порошком. Фракційний склад досліджуваної речовини включає частки розмірами від 2 мкм до 30 мкм з переважанням фракції розміром 10 мкм. Такий невеликий розмір частинок збільшує загальну поверхню контакту допоміжної речовини з іншими компонентами таблеткової маси і дозволяє використовувати його в невеликих концентраціях. Форму частинок магнію стеарату представлено на рис. 8.

Результати досліджень фармакотехнологічних властивостей кожної допоміжної речовини представлені в табл. 2.

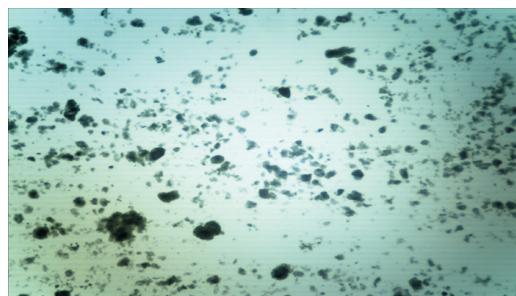


Рис. 8. Зовнішній вигляд магнію стеарату при збільшенні в 400 разів

Таблиця 2

АНАЛІЗ ФАРМАКОТЕХНОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН

Найменування субстанції	Насипна густина, г/мл, ДФУ, 2.9.34	Густина після усадки, г/мл, ДФУ, 2.9.34	Коефіцієнт Карра, % Рахунковий	Плинність, с/100 г зразка, (г/с) ДФУ, 2.9.16
Маніт	0,58	0,76	23,0	2,85 (35,0) лійка з d = 15 мм
Кальцію гідрофосфат	1,31	1,45	8,20	31,85 (3,14) лійка з d = 25 мм
Крохмаль прежелатинізований	0,59	0,73	19,20	2,85 (35,0) лійка з d = 15 мм
Натрію кроскармелоза	0,59	0,65	9,2	5,0 (20,0) лійка з d = 15 мм
Магнію стеарат	0,16	0,23	30,4	20,6 (4,85) лійка з d = 25 мм

Згідно з даними табл. 2 визначено, що кальцію гідрофосфат, крохмаль прежелатинізований та натрію кроскармелоза мають задовільну плинність і пресованість, що дає можливість використовувати їх в якості оптимальних допоміжних речовин при виробництві таблеткової маси. Маніт недостатньо сипкий (ступінь сипкості 2,85 г/с) і коефіцієнт Карра при цьому становить 23,0 %, але порошок має добру насипну густину 0,58 г/мл. Встановлені фармакологічні властивості маніту обґрунтовують введення його в якості наповнювача, що забезпечує добре пресування таблеткової маси.

Розмір частинок магнію стеарату на рівні 10 мкм свідчить про погану сипкість магнію стеарату. Оскільки магнію стеарат є гідрофобною речовиною та уповільнює швидкість розчинення твердих лікарських форм, обґрунтовано введення до складу таблеток магнію стеарату у високодисперсному стані. Чим більше ступінь подрібнення ковзної речовини, тим більшу поверхню таблетки при однаковій кількості вони можуть покрити на стадії опудрювання таблеткової маси.

Таким чином, обґрунтовано оптимальний склад таблеток з лізіноприлу гідрохлоридом, який максимально наближений до складу оригінального препарату. Даний склад включає в себе два наповнювачі –

кальцію гідрофосфат і маніт. Ці компоненти розводять діючу речовину, дозволяючи досягти необхідної маси таблетки та однорідності розподілу лізіноприлу дигідрату, і забезпечують добре пресування маси для таблетування і міцність отриманих таблеток.

Результати визначення фармакологічних властивостей отриманої маси для таблетування наведені в табл. 3.

Виконані фізико-хімічні та фармакологічні дослідження дають можливість стверджувати, що отримана маса для таблетування може бути використана для розробки таблеток генеричного препарату. Отримані дані насипної густини та коефіцієнта Карра вказують на задовільну плинність маси для таблетування.

Наступним етапом досліджень було напрацювання дослідної серії таблеток з лізіноприлу дигідратом та порівняльні дослідження фармакологічних показників генеричного і референтного препаратів (табл. 4).

Як видно з наведених даних табл. 4, отримані фармакологічні показники таблеток з лізіноприлу дигідратом максимально близькі для референтного та генеричного препаратів. За результатами визначення вищевказаних показників якості отриманої маси

Таблиця 3

ФАРМАКОТЕХНОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ОТРИМАНОЇ МАСИ ДЛЯ ТАБЛЕТУВАННЯ, ЩО МІСТИТЬ ЛІЗИНОПРИЛУ ДИГІДРАТ

Показник якості	Отримані результати			Метод контролю
	дозування 5 мг	дозування 10 мг	дозування 20 мг	
Зовнішній вигляд	Порошок білого кольору	Порошок світло-рожевого кольору	Порошок білого кольору	Візуально
Втрата в масі при висушуванні*, %	2,26	2,08	2,75	ДФУ, 2.2.32
Насипна густина*, м/V ₀ , г/мл	0,55	0,64	0,62	ДФУ, 2.9.15
Густина після усадки*, г/мл	0,78	0,71	0,74	ДФУ, 2.9.15
Коефіцієнт Карра*, %	29,5	10,27	16,21	Розрахунковий
Плинність, с/100 г зразка*, (г/с) лійка з d = 15 мм	9,56 (10,45)	7,85 (12,74)	8,00 (12,49)	ДФУ, 2.9.16

Примітка: * – середнє значення з трьох досліджуваних серій.

Таблиця 4

**ПОРІВНЯННЯ ФАРМАКОТЕХНОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ
ЛІЗИНОПРИЛ-РАТІОФАРМ, ТАБЛЕТКИ, 10 мг І ЛІЗИНОПРИЛУ ДИГІДРАТ, ТАБЛЕТКИ, 10 мг**

Показник якості	Отримані результати		Метод контролю
	Лізиноприл-Ратіофарм, таблетки, 10 мг, с. H28875	Лізиноприлу дигідрат, таблетки, 10 мг, с. 001	
Зовнішній вигляд таблеток	Світло-рожеві неоднорідно окрашені (з мраморністю) круглі, двоопуклі таблетки з односторонньою насічкою для розлому	Світло-рожеві круглі двоопуклі таблетки з односторонньою насічкою для розлому	Візуально
Втрата в масі при висушуванні, %	1,74	1,48	ДФУ, 2.2.32
Середня маса таблеток, г	0,210	0,282	Розрахункова
Час розпадання*, хв	2	2	ДФУ, 2.9.1
Стираність таблеток, %	0,25	0,10	ДФУ, 2.9.7
Стійкість таблеток до роздавлювання**, Н	133	128	ДФУ, 2.9.8
Однорідність маси для одиниці дозованого лікарського засобу, відхилення %	4,82	3,44	ДФУ, 2.9.5
Кількісний вміст лізиноприлу дигідрату	10,2 мг в перерахунку на середню масу таблетки	9,9 мг в перерахунку на середню масу таблетки	ДФУ, 2.2.29

Примітка: * – середнє значення n = 6; ** – середнє значення n = 10.

мані експериментальні дані були використані для включення у специфікації на проміжну продукцію, що передбачає контроль якості в процесі виробництва лікарського засобу.

ВИСНОВКИ

1. Методами оптичної мікроскопії, ситовим аналізом та лазерною дифракцією встановлено, що діюча речовина лізиноприлу дигідрат являє собою дуже тонкий порошок кристалічної структури у вигляді паличок з розміром частинок середньої фракції 50-70 мкм.
2. За результатами дослідження фармакологічних випробувань визначено, що субстанція лізиноприлу дигідрату має низьку насипну густину ($0,26 \pm 0,021$ г/мл) і недостатню плинність ($(18,60 \pm 0,15)$ с/100 г зразка). Розрахований коефіцієнт Карра для лізиноприлу дигідрату становить 38-42 %, що вказує на незадовільну плинність даної речовини.
3. Одержані експериментальні значення технологічних властивостей субстанції визначили технологію виробництва лікарського засобу, а саме застосування методу вологої грануляції для збільшення плинності і щільності таблеткової маси.
4. Для створення оптимального складу таблеткової маси з лізиноприлу дигідратом за технологією вологої грануляції випробовували наповнювачі, дезінтегранти і змашувальні речовини відповідно до якісного складу препарату порівнян-

ня: маніт, кальцію гідрофосфат, крохмаль прежелатинізований, натрію кроскармелоза і магнію стеарат.

5. Обґрунтовано склад допоміжних речовин генеричного лікарського засобу та встановлено, що кальцію гідрофосфат, крохмаль прежелатинізований та натрію кроскармелоза мають задовільну плинність і пресованість, що дає можливість використовувати їх в якості оптимальних допоміжних речовин при виробництві таблеткової маси. Маніт недостатньо сипкий (ступінь сипкості 2,85 г/с) і коефіцієнт Карра при цьому становить 23,0 %, але порошок має добру насипну густину 0,58 г/мл та забезпечує належне пресування таблеткової маси.
6. Проведені порівняльні дослідження фармакологічних властивостей дослідної серії таблеток з лізиноприлу дигідратом, 10 мг та лікарським засобом Лізиноприл-Ратіофарм, 10 мг і встановлена подібність показників якості.
7. Підібрана кількість допоміжних речовин дає можливість забезпечити промисловий випуск таблеток препарату відповідно до фармакологічних вимог діючої фармакопеї.
8. Результати досліджень розміру та форми частинок були використані для подальших досліджень і стандартизації та розробки специфікацій на вихідну сировину для гарантії якості отримання від серії до серії стабільного препарату.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Сятиня, М. Л. Дослідження асортименту антигіпертензивних лікарських препаратів на фармацевтичному ринку України / М. Л. Сятиня, В. П. Попович, Т. С. Негода // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2011. – Вип. XXIV, №1. – С. 108–111.
2. Влияние ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента на функцию почек и печени у больных артериальной гипертензией старших возрастных групп / Л. Б. Лазебник, И. А. Комиссаренко, С. В. Левченко и др. // Ліки України. – 2012. – № 10. – С. 36–42.
3. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011. – Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8) / М. Ляпунов, О. Безугла, Ю. Підпружников та ін. – К.: МОЗ України, 2012. – 28 с.
4. Pharmaceutical preformulation and formulation : A practical guide from candidate drug selection to commercial dosage form / ed. by Mark Gibson. – 2nd ed. by Informa Healthcare USA, Inc., 2009. – Vol. 199. – 559 p.
5. Салій, О. О. Дослідження показника «Розмір часток» субстанції диклофенаку натрію / О. О. Салій, В. І. Бессарабов, А. С. Кирилюк // Управління якістю в фармацевції : зб. матер. XII наук.-практ. конф. за міжнар. участю (м. Харків, 18 трав. 2018 р.). – Х. : НФаУ, 2018. – С. 175–176.
6. Салій, О. О. Дослідження впливу фізико-хімічних властивостей парацетамолу на вивільнення із супозиторіїв / О. О. Салій, О. П. Баула, І. М. Бовгира // KyivPharma-2017. Фармакологія та фармацевтична технологія в забезпеченні активного довголіття : зб. наук. праць III Міжнар. наук.-практ. конф. / під заг. ред. В. В. Страшного. – К. : КНУТД, 2017. – С. 115–119.
7. Застосування рентгеноструктурного аналізу для визначення технології виробництва таблеток леветирацетаму / Є. С. Шакин, В. О. Рыбчук, Р. М. Приходько, М. В. Штейнгарт // Фармаком. – 2014. – № 4. – С. 65–69.
8. Стрилец, О. П. Разработка таблетированной формы гипотензивного препарата. Изучение некоторых физико-химических и технологических характеристик действующих веществ / О. П. Стрилец, Л. С. Стрельников // Укр. журн. клін. і лабораторної медицини. – 2009. – Т. 4, № 2. – С. 38–41.
9. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 1-е вид. – Доп. 3. – Х. : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2009. – 280 с.
10. Назарова, О. С. Оцінка еквівалентності in vitro генеричного лікарського засобу в формі таблеток з лізиноприлу дигідратом / зб. наук. праць співробіт. НМАПО ім. П. Л. Шупика. – 2015. – № 24 (4). – С. 277–284.
11. Biopharmaceutics classification system-based biowaivers M9 ICH harmonized guideline. – 2018. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Multidisciplinary/M9/M9EWG_DraftGuideline_Step2_2018_0606.pdf

REFERENCES

1. Siatynia, M. L., Popovych, V. P., Nehoda, T. S. (2011). *Aktualni pytannia farmatsevychnoi i medychnoi nauky ta praktyky*, XXIV (1), 108–111.
2. Lazebnik, L. B., Komissarenko, I. A., Levchenko, S. V., Mikheeva, O. M., Silvestrova, S. Iu., Petrakov, A. V. (2012). *Liki Ukraini*, 10, 36–42.
3. Liapunov, M., Bezuhla, O., Pidpruzhnykov, Yu., Zhemerova, K., Soloviov, O., Takhtaulova, N. (2011). *Nastanova ST-N MOZU 42-3.0:2011. – Likarski zasoby. Farmatsevychna rozrobka (ICH Q8)*.
4. Gibson, M. (Ed.). (2009). *Pharmaceutical preformulation and formulation: A practical guide from candidate drug selection to commercial dosage form. (2nd ed.)*, 199. Informa Healthcare USA, Inc., 559.
5. Saliy, O. O., Bessarabov, V. I., Kyryliuk, A. S. (2018). *Upravlinnia yakistiu v farmatsii: zbirnyk materialiv KhII naukovo-praktychnoi konferentsii z mizhnarodnoiu uchastiu*, (18. 05. 2018). Kharkiv: NFAU, 175–176.
6. Saliy, O. O., Baula, O. P., Bovhyria, I. M. (2017). *KyivPharma-2017. Farmakologhiia ta farmatsevychna tekhnologhiia v zabezpechenni aktyvnoho dovolittia: zbiyky naukovykh prats III Mizhnarodnoi naukovo-praktychnoi konferentsii*. Kyiv: KNUVD, 115–119.
7. Shakin, Ye. S., Rybchuk, V. O., Prykhodko, R. M., Shteynhart, M. V. (2014). *Farmakom*, 4, 65–69.
8. Strylets, O. P., Strel'nykov, L. S. (2009). *Ukrainskyi zhurnal klinichnoi i laboratornoi medytsyny*, 4(2), 38–41.
9. *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy*. (2009). Derzhavne pidpriemstvo "Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv". (1-edition). Dopovnennia 3. Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo "Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv", 280.
10. Nazarova, O. S. (2015). *Zbirnyk naukovykh prats spivrobitynykiv NMAPO im. P. L. Shupyka*, 24(4), 277–284.
11. *Biopharmaceutics classification system-based biowaivers M9 ICH harmonized guideline*. (2018). Available at: https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Multidisciplinary/M9/M9EWG_DraftGuideline_Step2_2018_0606.pdf

Відомості про авторів:

Салій О. О., канд. фармацевт. наук, доцент кафедри промислової фармацевції, Київський національний університет технологій та дизайну.

E-mail: saliy.oo@knutd.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7103-2083>

Бессарабов В. І., канд. хім. наук, доцент кафедри промислової фармацевції, Київський національний університет технологій та дизайну.

E-mail: bessarabov.vi@knutd.com.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0637-1729>

Кузьміна Г. І., кандидат хімічних наук, доцент кафедри промислової фармацевції, Київський національний університет технологій та дизайну.

E-mail: galina_kuzmina@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0691-8563>

Бабенко А. О., магістр промислової фармацевції, Київський національний університет технологій та дизайну.

E-mail: alyababenko50@gmail.com

Information about authors:

Saliy O. O., Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor of the Department of Industrial Pharmacy, Kyiv National University of Technologies and Design. E-mail: saliy.oo@knutd.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7103-2083>

Bessarabov V. I., Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor of the Department of Industrial Pharmacy, Kyiv National University of Technologies and Design. E-mail: bessarabov.vi@knutd.com.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0637-1729>

Kuzmina G. I., Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor of the Department of Industrial Pharmacy, Kyiv National University of Technologies and Design. E-mail: galina_kuzmina@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0691-8563>

Babenko A. O., Master of Industrial Pharmacy, Kyiv National University of Technologies and Design. E-mail: alyababenko50@gmail.com

Сведения об авторах:

Салій Е. А., канд. фармацевт. наук, доцент кафедры промышленной фармацевции, Киевский национальный университет технологий и дизайна. E-mail: saliy.oo@knutd.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7103-2083>

Бессарабов В. И., кандидат химических наук, доцент кафедры промышленной фармацевции, Киевский национальный университет технологий и дизайна. E-mail: bessarabov.vi@knutd.com.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0637-1729>

Кузьмина Г. И., канд. хим. наук, доцент кафедры промышленной фармацевции, Киевский национальный университет технологий и дизайна. E-mail: galina_kuzmina@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0691-8563>

Бабенко А. А., магистр промышленной фармацевции, Киевский национальный университет технологий и дизайна.

E-mail: alyababenko50@gmail.com

Надійшла до редакції 26.09.2019 р.