

СОВМЕСТИМОСТЬ И СТАБИЛЬНОСТЬ ИНГРЕДИЕНТОВ, ВХОДЯЩИХ В СОСТАВ КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА АМЛОДИПИНА БЕСИЛАТА И ИНДАПАМИДА

А.В. Черкасова*, **Е.В. Флисюк**, докт. фарм. наук, профессор,
И.Е. Смехова, докт. фарм. наук

Санкт-Петербургская химико-фармацевтическая академия;
197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 8

*E-mail: Chirikys@list.ru

Изучена совместимость активных фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ в составе комбинированного антигипертензивного препарата, содержащего амлодипина бесилат и индапамид. Установлены основные продукты и пути деградации действующих веществ. Доказано, что субстанции не взаимодействуют между собой. Рекомендованы вспомогательные вещества и условия проведения технологического процесса, позволяющие получить стабильный комбинированный лекарственный препарат.

Ключевые слова: комбинированный антигипертензивный препарат, индапамид, амлодипина бесилат, совместимость, бинарные смеси, примеси.

В настоящее время комбинированная антигипертензивная терапия становится одним из основных направлений в лечении пациентов с артериальной гипертонией (АГ). При этом приоритет отдается фиксированным комбинациям, содержащим в 1 таблетке 2 антигипертензивных средства [1]. К преимуществам комбинированной терапии относятся взаимное потенцирование антигипертензивного действия, а значит, повышение эффективности терапии, снижение частоты нежелательных лекарственных реакций (большинство из них носит дозозависимый ха-

рактер, или лекарственные средства нивелируют нежелательные лекарственные реакции друг друга), увеличение приверженности терапии (снижается количество применяемых таблеток).

Среди комбинаций 2 антигипертензивных препаратов рациональной считается комбинация антагониста кальция амлодипина бесилата и диуретика индапамида [2]. В настоящее время на фармацевтическом рынке РФ указанные вещества представлены в виде монопрепаратов (таблеток), тогда как их комбинация в 1 лекарственной форме не зарегистрирована, несмотря на то, что антагонисты кальция и диуретики часто назначаются врачами совместно, обеспечивая значительный аддитивный эффект.

Цель данной работы – разработка нового комбинированного препарата в виде твердой дозированной лекарственной формы, содержащей диуретик и антагонист кальция, позволяющего расширить и индивидуализировать подход к лечению АГ.

Экспериментальная часть

Основная задача любой фармацевтической разработки – получение качественного, эффективного

и безопасного препарата. Поэтому 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].

Во время технологического процесса твердых лекарственных форм в результате воздействия влаги и температуры при гранулировании и нанесении пленочной оболочки, высокого давления прессования при таблетировании, а также за счет наличия остаточной влаги в массе для таблетирования возможны химические взаимодействия ингредиентов, входящих в лекарственный препарат [4].

В разрабатываемой комбинации содержатся 2 активные фармацевтические субстанции (АФС): индапамид и амлодипина бесилат (рацемическая смесь S- и R-энантимеров).

Амлодипина бесилат – лекарственное вещество, блокатор медленных кальциевых каналов, производное дигидропиридина (рис. 1). Представляет собой белый или почти белый порошок, легко растворим в метаноле, умеренно растворим в 96% этиловом спирте, мало растворим в воде. Индапамид – лекарственное вещество, обладающее гипотензивным действием (диуретик, вазодилататор) – рис. 2. Представляет собой белый или почти белый порошок, практически нерастворим в воде, растворим в 96% этиловом спирте. Согласно данным лите-



Рис. 1. Амлодипина бесилат

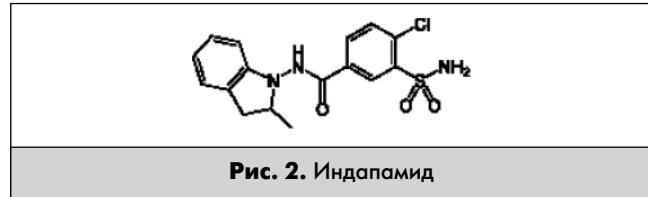


Рис. 2. Индапамид



Рис. 3. Амлодипина бесилата примесь D

Таблица 1

РЕЗУЛЬТАТЫ СТРЕССОВЫХ ИСПЫТАНИЙ АМЛОДИПИНА БЕСИЛАТА

Наименование примеси	Стрессовые условия				
	исходная субстанция	нагревание (t = 70°C) в присутствии воды	воздействие 1 М раствора NaOH (2 ч, t = 18–20°C)	воздействие 1 М раствора HCl (2ч, t = 18–20°C)	воздействие H ₂ O ₂ (45 мин, t = 70°C)
Амлодипина примесь D, %	н/о	н/о	0,20	0,29	8,32
Единичные неидентифицированные примеси, %	0,08	0,12	0,17	0,08	н/о
	0,01	0,01	0,01	0,03	
	0,01	0,01	0,22	0,39	
	0,01	0,01	0,04	0,02	
Сумма примесей, %	0,11	0,15	0,69	0,83	8,32

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: н/о – не обнаруживается.

ратуры, амлодипина бесилат гигроскопичен, одним из основных путей его деградации является катализируемый светом окислительный процесс, который ускоряется в щелочной среде [5]. Щелочная среда способствует также гидролизу амлодипина по сложнэфирным связям [6].

В процессе стрессовых испытаний, проведенных в соответствии с требованиями ICH Q1, было установ-

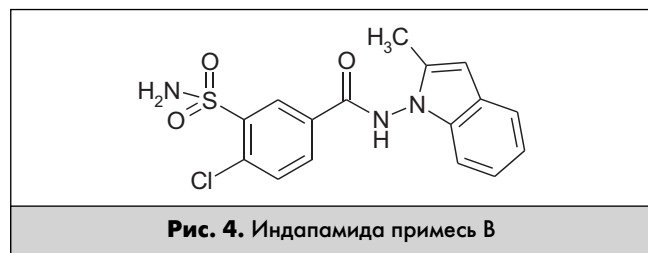


Рис. 4. Индапамиды примесь B

РЕЗУЛЬТАТЫ СТРЕССОВЫХ ИСПЫТАНИЙ СУБСТАНЦИИ ИНДАПАМИДА

Наименование примеси	Стрессовые условия				
	исходная субстанция	нагревание (t = 60°C) в присутствии воды	воздействие 1 М раствора NaOH (2 ч, t = 18–20°C)	воздействие 1 М раствора HCl (2ч, t = 18–20°C)	воздействие H ₂ O ₂ (2 ч, t = 18–20°C)
Индапамида примесь В, %	н/о	0,17	1,01	0,12	н/о
Единичные неидентифицированные примеси, %	0,01 0,01	0,01 0,03	0,28 0,05	0,01 0,03	0,01 0,03
Сумма примесей, %	0,02	0,21	1,34	0,16	0,04

лено, что при обработке субстанции водорода пероксидом (H₂O₂), 1 М раствором кислоты хлористоводородной (HCl) и 1 М раствором натрия гидроксида (NaOH) наблюдается дегидрирование амлодипина и накопление продукта разложения (старения): примеси D 3-этил-5-метил-2-[(2-аминоэтокси)метил]-4-(2-хлорфенил)-6-метилпиридин-3,5-дикарбоксилата (рис. 3). Идентификацию образующейся в разных условиях примеси осуществляли на основании относительного времени удерживания и спектров погло-

щения с максимумом при длине волны 270 нм, полученных с помощью PDA-детектора.

При проведении реакций искусственного старения путем нагревания в присутствии воды (70°C) в течение 2 ч, а также путем гидролиза 1 М раствором NaOH или 1 М раствором HCl в течение 2 ч при комнатной температуре образовывались неидентифицированные примеси с различными временами удерживания [7]. Проведенные стрессовые испытания позволили идентифицировать вероятные продукты и пути разложения субстанции амлодипина бесилата (табл. 1).

Таблица 3

РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПЫТАНИЙ СОВМЕСТИМОСТИ КОМПОНЕНТОВ

Компоненты	Содержание примесей, %			
	амлодипина примесь D	индапамида примесь В	единичные неидентифицированные примеси	сумма примесей
Амлодипина бесилат	н/о	—	0,10 0,01 0,01 0,02	0,14
Индапамид	—	0,12	0,01 0,02	0,15
Амлодипина бесилат + индапамид	н/о	0,12	0,09 0,02 0,01 0,02 0,01 0,02	0,29
Амлодипина бесилат + кальция гидрофосфата дигидрат	0,09	—	0,12 0,02 0,03 0,01	0,27
Индапамид + кальция гидрофосфата дигидрат	—	0,32	0,01 0,02 0,01 0,16	0,52
Амлодипина бесилат + кальция гидрофосфат безводный	0,07	—	0,11 0,02 0,01 0,02	0,23
Индапамид + кальция гидрофосфат безводный	—	0,28 %	0,01 0,02 0,02 0,13	0,46

Анализ полученных результатов позволил сделать выводы о том, что при разработке состава и технологии лекарственного препарата, содержащего в качестве действующего вещества амлодипина бесилат, следует избегать подщелачивания и закисления массы для таблетирования, а также воздействия на продукт высоких температур, так как под действием данных факторов идет активное накопление продуктов деградации активных фармацевтических субстанций (АФС).

Аналогичным образом были проведены стрессовые испытания для субстанции индапамида. Основной примесью последнего (примесь старения) является продукт щелочного гидролиза — примесь В (4-хлор-N-(2-метил-1H-индол-1-ил)-3-сульфамойлбензамид) (рис. 4).

При осуществлении процесса принудительного разложения субстанция индапамида была подвергнута нагреванию в присутствии воды, воздействию кислоты, щелочи и окислению. Увеличение содержания примесей

наблюдалось при нагревании субстанции при температуре 60°C в присутствии воды, при воздействии 1 М раствора NaOH в течение 2 ч при комнатной температуре и при воздействии 1 М раствора HCl в течение 2 ч при комнатной температуре [8] (табл. 2). Проведенные стрессовые испытания позволили идентифицировать вероятные продукты и пути разложения субстанции индапамида.

Согласно полученным результатам, при разработке состава и технологии лекарственного препарата, содержащего в качестве действующего вещества субстанцию индапамида, следует избегать использования щелочных и кислотных компонентов, а также воздействия на продукт воды и высоких температур.

На следующем этапе была изучена совместимость действующих веществ между собой, а также совместимость АФС и вспомогательных веществ (ВВ), используемых при изготовлении таблеток: лактозы моногидрата, целлюлозы микрокристаллической, гипромеллозы, повидона, кальция гидрофосфата дигидрата, кальция гидрофосфата безводного, кальция карбоната, магния стеарата, кремния диоксида коллоидного, крахмала кукурузного. Исследование проводили в соответствии с рекомендациями ICH. Готовили бинарные порошковые смеси (АФС и ВВ растирали друг с другом в соотношении 1:1), которые затем были заложены на хранение сроком на 1 мес в климатическую камеру с температурой 40±2°C и относительной влажностью воздуха 75±5%. Для контроля в аналогичные условия были помещены все используемые ингредиенты индивидуально. Анализ бинарных смесей и индивидуальных веществ на содержание примесей проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Результаты испытаний индивидуальных АФС, их смеси и бинарных смесей, в которых наблюдалось существенное увеличение содержания примесей, приведены в табл. 3.

Выводы

1. Субстанции амлодипина бесилата и индапамида совместимы между собой. Однако при разработке состава препарата следует избегать использования

щелочных компонентов, взаимодействие с которыми приводит к значительному накоплению в субстанциях примесей.

2. Для предотвращения образования примесей разложения как амлодипина бесилата, так и индапамида в ходе технологического процесса необходимо избегать нагревания полупродуктов (таблетсмеси, таблеток) выше 60°C.

3. Не следует допускать закисления таблетсмеси, так как при этом идет необратимая реакция разложения амлодипина и образование примеси D.

4. Для предотвращения возможных реакций гидролиза амлодипина и индапамида необходимо строго контролировать контакт компонентов массы для таблетирования с водой.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Комитет экспертов РМО-АГ и ВНОК. Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертонии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008; 7 (6) приложение 2:1; 32. (The Committee of Experts OWS-AG and GFCF. National guidelines for the diagnosis and treatment of hypertension. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2008; 7 (6) Annex 2:1; 32 (in Russian)).
2. Schrader J., Luders S. In arterial hypertension and combination therapy. Pharm. Unserer Zeit., 2003; 32(1): 46.
3. Гармонизированное трехстороннее руководство ICH Q8. Vialek Knowledge book., 2011; 10-12. (Harmonized tripartite guide ICHQ8. Vialek Knowledge book. 2011; 10-12 (in Russian)).
4. Молдавер Б.Л., Шерстюк Р.А., Сердюкова А.Б., Пивоварова А.С. Несовместимости лекарственных средств. СПб: СПХФА, 2003; 45. (Moldaver B.L. Sherstuk R.A., Serdyukova A.B., Pivovarova A.S. Incompatibility of drugs. - St. Petersburg: SPSPA. 2003; 45 (in Russian)).
5. Stability of amlodipine besylate and atenolol in multi-component tablets of mono-layer and bi-layer types. Acta Pharm. Short communication., 2008; 299-308.
6. Mohammadi A., Rezanour N., Ansari Dogahneh M., Ghorbani Bidkorbeh F., Hashem M., Walker R.B. A stability-indicating high performance liquid chromatographic (HPLC) assay for the simultaneous determination of atorvastatin and amlodipine in commercial tablets. J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci., 2007; 21.
7. Abdoh M.M., Al-Omari A.A., Badwan A.M., Jaber Y. Excipients Interaction in Solid Dosage Form. Pharm.Dev.Technol. Amlodipine Besylate., 2004; 15.
8. Tushar G. Barot, Vipul Prajapati, Dr. P. K. A validated RP-HPLC Method for Simultaneous Estimation of Indapamide Impurity (Methyl Nitrosoindoline) API form. Patel. International Journal of Pharm.Tech. Research., 2009; 1. (4): 1287-1296.

Поступила 5 марта 2014 г.

COMPATIBILITY AND STABILITY OF INGREDIENTS IN THE COMBINED DRUG AMLODIPINE BESYLATE AND INDAPAMIDE

A.V. Cherkasova, PhD; Professor E.V. Flisyuk, PhD; I.E. Smekhova, PhD

Saint Petersburg Chemopharmaceutical Academy; 8, Popov St., Saint Petersburg 197376

SUMMARY

When combined therapy for hypertension is performed, preference is given to drugs containing 2 antihypertensive agents in one pill. A combination of the calcium antagonist amlodipine besylate and the diuretic indapamide, which are presented as monodrugs on the Russian pharmaceutical market, is considered rational.

To design a novel combined antihypertensive drug containing amlodipine besylate and indapamide, the investigators studied the compatibility of active pharmaceutical ingredients and excipients. The main products and ways of degradation of the active ingredients were determined. The substances were not established to interact with each other. The excipients and technological process conditions, which allow a stable combined medication to be obtained, are recommended.

Key words: combined antihypertensive drug, indapamide, amlodipine besylate, compatibility, binary mixtures, impurities.